

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FENOB RAT 160 mg καψάκιο, σκληρό

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 160 mg φαινοφιβράτης.

Κάθε καψάκιο Fenobrat περιέχει 8 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο σκληρό.

Καψάκιο με πράσινο (κέλυφος)/πορτοκαλί (σώμα), μεγέθους 0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το FENOB RAT ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαίτας και άλλων μη φαρμακολογικών θεραπειών (π.χ άσκησης, μείωσης βάρους) για τις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Θεραπεία της σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας με ή χωρίς χαμηλή HDL χοληστερόλη
- Μικτού τύπου υπερλιπιδαιμία, όταν μια στατίνη αντενδείκνυται ή δεν γίνεται ανεκτή.
- Μικτή υπερλιπιδαιμία σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, σε συνδυασμό με στατίνη, όταν τα τριγλυκερίδια και η HDL χοληστερόλη δεν ελέγχονται επαρκώς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες: Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο που περιέχει 160 mg φαινοφιβράτης μια φορά ημερησίως.

Νεφρική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια απαιτείται μείωση της δοσολογίας. Για αυτούς τους ασθενείς συνιστάται η χρήση δοσολογικών μορφών που περιέχουν χαμηλότερη δόση δραστικού συστατικού (καψάκια φαινοφιβράτης 67 mg).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η χρήση της δόσης των 160 mg αντενδείκνυται στα παιδιά.

Ηπατική ανεπάρκεια: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική νόσο.

Εάν οι συγκεντρώσεις των λιπιδίων στον ορό δεν έχουν ελαττωθεί ικανοποιητικά μετά από μερικούς μήνες (π.χ. 3 μήνες) χορήγησης φαινοφιβράτης, πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο χορήγησης συμπληρωματικής ή διαφορετικής φαρμακευτικής θεραπείας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Συνιστάται η συνήθης δόση που ισχύει για τους ενήλικες.

Τρόπος χορήγησης

Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο κατά τη διάρκεια του γεύματος.

4.3 Αντενδείξεις

- Ή Ηπατική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης χολικής κίρρωσης)
- Ή Νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min)
- Ή Παιδιά

- Ή Υπερευαίσθησία στη φαινοφιβράτη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Ή Γνωστή φωτοαλλεργία ή φωτοτοξικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιβράτες ή κετοπροφαίνη
- Ή Νόσος χοληδόχου κύστης
- Ή Χρόνια ή οξεία παγκρεατίτιδα με την εξαίρεση της οξείας παγκρεατίτιδας λόγω σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας
- Ή Χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας: βλέπε παράγραφο 4.6

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική λειτουργία:

Όπως ισχύει και με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, έχουν αναφερθεί αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των τρανσαμινασών σε κάποιους ασθενείς. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αυτές οι αυξήσεις ήταν παροδικές, ελαφρές και ασυμπτωματικές. Συνιστάται ο έλεγχος των συγκεντρώσεων των τρανσαμινασών κάθε 3 μήνες κατά τους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας. Οι ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των αμινοτρανσφερασών πρέπει να παρακολουθούνται και η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν οι συγκεντρώσεις των AST και ALT αυξηθούν περισσότερο από το τριπλάσιο του άνω ορίου του φυσιολογικού εύρους.

Μύες:

Κατά τη χορήγηση φιβρατών και άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων έχει αναφερθεί μυϊκή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων ραβδομύολυσης. Η επίπτωση των μυϊκών διαταραχών αυξάνεται σε ασθενείς με υποαλβουμιναιμία ή ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο μυϊκής τοξικότητας σε ασθενείς που εμφανίζουν διάχυτη μυαλγία, μυοσίτιδα, μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία και/ή σημαντικές αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της κινάσης της κρεατίνης (CK) (επίπεδα που υπερβαίνουν το πενταπλάσιο του άνω ορίου του φυσιολογικού εύρους). Σε τέτοιες περιπτώσεις η θεραπεία με τη φαινοφιβράτη πρέπει να διακόπτεται. Ο κίνδυνος μυϊκής τοξικότητας μπορεί να αυξηθεί εάν το φάρμακο συγχρηγείται μαζί με άλλες φιβράτες ή αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας μυϊκής νόσου. Συνεπώς, η συνταγογράφηση της φαινοφιβράτης μαζί με στατίνες πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρού βαθμού δυσλιπιδαιμία που συνδυάζεται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, χωρίς όμως να έχουν ιστορικό μυϊκής νόσου. Αυτή η συνδυαστική θεραπεία πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μυϊκής νόσου.

Ασθενείς που λαμβάνουν οιστρογόνα:

Σε ασθενείς που λαμβάνουν οιστρογόνα ή αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνα, πρέπει να εξακριβωθεί εάν η υπερλιπιδαιμία είναι πρωτογενής ή δευτερογενής (τα από του στόματος οιστρογόνα μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων).

Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για μυοπάθεια ή ραβδομύολυση είναι οι ηλικιωμένοι (> 70 ετών), οι ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό μυϊκών διαταραχών, με νεφρική δυσλειτουργία, με υποθυρεοειδισμό, με υψηλή πρόσληψη αλκοόλ. Γι' αυτούς τους ασθενείς χρειάζεται μια προσεκτική ανάλυση του οφέλους/κινδύνου.

Παγκρεατίτιδα:

Έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν φαινοφιβράτη. Αυτή η επίδραση μπορεί να αποτελεί ένδειξη έλλειψης αποτελεσματικότητας σε περιπτώσεις σοβαρού βαθμού υπερτριγλυκεριδαιμίας, η οποία αποτελεί μια άμεση επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος ή ένα δευτερογενές φαινόμενο που προκαλείται από χολόλιθο ή συσσωματώματα που αποφράζουν τον κοινό χοληδόχο πόρο.

Νεφρική λειτουργία:

Όταν η κρεατιναιμία υπερβαίνει το ανώτατο φυσιολογικό όριο κατά 50% της τιμής του, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της κρεατινίνης κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών της θεραπείας.

Αρχική θεραπεία:

Πρέπει να γίνουν εργαστηριακές εξετάσεις για να βεβαιωθεί ότι τα επίπεδα των λιπιδίων είναι σταθερά μη φυσιολογικά πριν να αρχίσει η θεραπεία. Πρέπει να γίνει κάθε προσπάθεια για τον έλεγχο των λιπιδίων του ορού με κατάλληλη διαίτα, άσκηση, απώλεια βάρους στους παχύσαρκους ασθενείς και έλεγχος οποιωνδήποτε ιατρικών προβλημάτων όπως σακχαρώδης διαβήτης και υπερθυρεοειδισμός, που συμβάλουν στις διαταραχές των λιπιδίων. Τα φάρμακα που είναι γνωστό ότι επιδεινώνουν την υπερτριγλυκεριδαιμία (β-αποκλειστές, θειαζίδες, οιστρογόνα) πρέπει να διακόπτονται ή να αλλάζουν εάν είναι δυνατόν πριν από τη χορήγηση της υπολιπιδαιμικής θεραπείας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Από του στόματος αντιπηκτικά:

Η φαινοφιβράτη ενισχύει τη δράση των από του στόματος αντιπηκτικών και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Συνιστάται να μειώνεται η δόση των αντιπηκτικών κατά περίπου ένα τρίτο στην αρχή της θεραπείας και κατόπιν να αναπροσαρμόζεται σταδιακά εάν είναι απαραίτητο σύμφωνα με τις τιμές INR. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται.

Κυκλοσπορίνη:

Έχουν αναφερθεί κάποιες σοβαρές περιπτώσεις αναστρέψιμης νεφρικής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης φαινοφιβράτης και κυκλοσπορίνης. Για το λόγο αυτό, η νεφρική λειτουργία αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία με τη φαινοφιβράτη να διακόπτεται εάν οι εργαστηριακές παράμετροι αλλάξουν εκσεσημασμένα ή σημαντικά.

Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής και άλλες φιβράτες:

Βλέπε παράγραφο 4.4.

Όταν η φαινοφιβράτη χρησιμοποιείται μαζί με αναστολείς HMG-CoA αναγωγής ή άλλες φιβράτες, ο κίνδυνος μυϊκής τοξικότητας αυξάνεται. Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και οι ασθενείς να παρακολουθούνται για σημεία μυϊκής τοξικότητας.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση της φαινοφιβράτης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνο δράση. Παρατηρήθηκε εμβρυοτοξική δράση σε δόσεις εντός του εύρους της τοξιναιμίας της κύησης (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστός ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο.

Ως εκ τούτου, η φαινοφιβράτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο μετά από προσεκτική ανάλυση του οφέλους/κινδύνου.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την απέκκριση της φαινοφιβράτης και/ή των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα.

Για το λόγο αυτό, η φαινοφιβράτη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχει σημειωθεί καμία επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσεται ως ακολούθως:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: ελάττωση της αιμοσφαιρίνης και των λευκοκυττάρων

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες: σεξουαλική εξασθένηση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Πολύ σπάνιες: διάμεση πνευμονοπάθεια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: διαταραχές πέψης, γαστρικές ή εντερικές διαταραχές (κοιλιακός πόνος, ναυτία, έμετος, διάρροια, μετεωρισμός) μέτριας έντασης

Όχι συχνές: κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φαινοφιβράτη έχουν αναφερθεί περιστατικά παγκρεατίτιδας*

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: ελαφρά αύξηση στα επίπεδα των τρανσαμινασών του πλάσματος (βλέπε παράγραφο 4.4)

Όχι συχνές: χολολιθίαση

Πολύ σπάνιες: επεισόδια ηπατίτιδας. Εάν εμφανισθούν συμπτώματα ηπατίτιδας (ίκτερος, κνησμός), πρέπει να ελεγχθούν οι ηπατικές παράμετροι και αν είναι απαραίτητο θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή αντιδράσεις φωτοευαισθησίας

Σπάνιες: αλωπεκία

Πολύ σπάνιες: ενδέχεται να εμφανισθούν μεμονωμένες περιπτώσεις (ακόμη και μετά από αρκετούς μήνες θεραπείας χωρίς επιπλοκές) φωτοευαισθησία δέρματος με ερύθημα, σχηματισμό φυσαλίδων ή οζιδίων σε περιοχές του δέρματος που εκτέθηκαν στον ήλιο ή στην υπεριώδη ακτινοβολία (π.χ. σολάριουμ)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Σπάνιες: διάχυτη μυαλγία, μυοσίτιδα, κράμπες και μυϊκή αδυναμία

Πολύ σπάνιες: ραβδομύλυση

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνές: αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης και της ουρίας στο αίμα

Καρδιαγγειακό σύστημα

Όχι συχνές: θρομβοεμβολισμός (πνευμονικός εμβολισμός, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)*

* Στη μελέτη FIELD, μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, που διεξάχθηκε σε 9795 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στα περιστατικά της παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν φαινοφιβράτη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (0,8 % έναντι 0,5 %, $p = 0,031$). Στην ίδια μελέτη, αναφέρθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στην επίπτωση του πνευμονικού εμβολισμού (0,7 % στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο έναντι 1,1 % στην ομάδα που έλαβε φαινοφιβράτη, $p = 0,022$) και μια μη σημαντική στατιστικά αύξηση στα περιστατικά νε τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (εικονικό φάρμακο: 1,0 % [48/4900 ασθενείς] έναντι φαινοφιβράτης 1,4 % [67/4895 ασθενείς], $p = 0,074$).

Η φαινοφιβράτη ενδέχεται να αυξήσει την απέκκριση της χοληστερόλης στη χολή, οδηγώντας σε

χολολιθίαση. Εάν υπάρχει η υποψία χολολιθίασης, ενδείκνυται να διεξαχθούν εξετάσεις της χοληδόχου κύστης. Σε περίπτωση που βρεθούν χολόλιθοι, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο. Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να λάβει συμπτωματική αγωγή και να εμφανισθούν υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται. Η φαινοφιβράτη δεν μπορεί να αποβληθεί από τον οργανισμό με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που ελαττώνουν τα λιπίδια του ορού/Παράγοντες που μειώνουν τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια/φιβράτες
Κωδικός ATC: C10 AB 05

Η φαινοφιβράτη είναι ένα παράγωγο του ινικού οξέος, του οποίου η δράση να μεταβάλλει τα επίπεδα των λιπιδίων στον άνθρωπο μεσολαβείται με ενεργοποίηση του υποδοχέα PPAR α [Peroxisome Proliferator Activated Receptor (πολλαπλασιαζόμενο υπεροξεισωμα του ενεργοποιημένου υποδοχέα), ισότυπος α]. Μέσω της ενεργοποίησης του PPAR α , η φαινοφιβράτη αυξάνει τη λιπόλυση και την αποβολή των αθηρογόνων πλούσιων σε τριγλυκερίδια σωματίων από το πλάσμα ενεργοποιώντας τη λιποπρωτεϊνική λιπάση και μειώνοντας την παραγωγή της αποπρωτεΐνης CIII. Η ενεργοποίηση του PPAR α προκαλεί επίσης μια αύξηση της σύνθεσης των αποπρωτεϊνών AI και AII.

Οι παραπάνω αναφερθείσες δράσεις της φαινοφιβράτης επί των λιποπρωτεϊνών οδηγούν σε μείωση των κλασμάτων πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL και LDL) που περιέχουν αποπρωτεΐνη B και σε αύξηση του κλάσματος λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) που περιέχουν αποπρωτεΐνη AI και AII.

Επιπρόσθετα, μέσω της ρύθμισης της σύνθεσης και του καταβολισμού των κλασμάτων της VLDL, η φαινοφιβράτη αυξάνει την κάθαρση των LDL και ελαττώνει τα μικρά, υψηλής πυκνότητας σωματίδια LDL, τα επίπεδα των οποίων είναι αυξημένα στον αθηρογόνο φαινότυπο των λιποπρωτεϊνών, μια συχνή διαταραχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με φαινοφιβράτη, η ολική χοληστερόλη μειώθηκε κατά 20 έως 25 %, τα τριγλυκερίδια κατά 40 έως 55 %, και η HDL-χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 10 έως 30 %.

Σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, των οποίων οι συγκεντρώσεις της LDL-χοληστερόλης μειώθηκαν κατά 20 έως 35 %, η συνολική επίδραση στη χοληστερόλη οδήγησε σε ελάττωση των ακόλουθων λόγων: ολική χοληστερόλη προς HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη προς HDL-χοληστερόλη ή αποπρωτεΐνη B προς αποπρωτεΐνη AI.

Λόγω της σημαντικής της δράσης στην LDL-χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, η θεραπεία με τη φαινοφιβράτη θα πρέπει να είναι ευεργετική σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία με ή χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία, συμπεριλαμβανομένης δευτερογενούς υπερλιποπρωτεϊναιμίας όπως π.χ. στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα μακροχρόνιων ελεγχόμενων κλινικών μελετών για να καταδείξουν τη δράση της φαινοφιβράτης στην πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη των αθηροσκληρωτικών επιπλοκών.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με φιβράτες μπορεί να μειώσει τα συμβάματα στεφανιαίας νόσου, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνητότητα από όλες τις αιτίες στην πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου.

Η δοκιμή λιπιδίων ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ήταν μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 5.518 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία φαινοφιβράτης σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη. Η θεραπεία φαινοφιβράτης με σιμβαστατίνη δεν επέδειξε σημαντικές διαφορές συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη στη σύνθετη πρωταρχική έκβαση του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του καρδιαγγειακού θανάτου (πλήικο κινδύνου [HR] 0,92, 95% (διάστημα εμπιστοσύνης = CI) 0,79-1,08, p = 0,32, μείωση απόλυτου

κινδύνου: 0,74%). Στην προκαθορισμένη υποομάδα δυσλιπιδαιμικών ασθενών, που ορίζονται ως εκείνοι στο κατώτερο τριτημόριο της HDL χοληστερόλης (≤ 34 mg/dl ή 0,88 mmol/L) και στο υψηλότερο τριτημόριο των TG (≥ 204 mg/dl ή 2,3 mmol/L) στην έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία φαινοφιβράτης με σιμβαστατίνη κατέδειξε μια 31% σχετική μείωση συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη για τη σύνθετη πρωταρχική έκβαση (πηλίκιο κινδύνου [HR] 0,69, 95% (διάστημα εμπιστοσύνης = CI) 0,49-0,97, $p = 0,03$, μείωση απόλυτου κινδύνου: 4,95%). Μια άλλη ανάλυση προκαθορισμένης υποομάδας προσδιόρισε μια στατιστικά σημαντική θεραπευτική αγωγή με αλληλεπίδραση φύλου ($p = 0,01$) υποδεικνύοντας πιθανό θεραπευτικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας στους άνδρες ($p = 0,037$) αλλά δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο για την πρωταρχική έκβαση στις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη ($p = 0,069$). Αυτό δεν παρατηρήθηκε στην προαναφερθείσα υποομάδα ασθενών με δυσλιπιδαιμία αλλά δεν υπήρξε επίσης κανένα σαφές τεκμήριο οφέλους στις δυσλιπιδαιμικές γυναίκες που έλαβαν θεραπεία φαινοφιβράτης με σιμβαστατίνη και δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί μια πιθανή επιβλαβής επίδραση στην υποομάδα αυτή.

Εξωαγγειακές εναποθέσεις χοληστερόλης (τενόντιο και οζώδες ξάνθωμα) μπορούν να μειωθούν σαφώς ή ακόμη και να εξαλειφθούν πλήρως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φαινοφιβράτη. Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, που έλαβαν αγωγή με φαινοφιβράτη έδειξαν σημαντική μείωση αυτής της παραμέτρου, όπως και αυτοί με αυξημένα επίπεδα Lp(a). Άλλοι φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, μειώνονται κατά τη θεραπεία με φαινοφιβράτη. Η ουρικοζουρική δράση της φαινοφιβράτης που οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος κατά περίπου 25% αποτελεί ένα επιπρόσθετο όφελος στην περίπτωση των δυσλιπιδαιμικών ασθενών που πάσχουν από υπερουριχαιμία.

Έχει δειχθεί ότι η φαινοφιβράτη έχει αντισυσφρευτική δράση επί των αιμοπεταλίων στα ζώα, όπως καταδείχθηκε μέσα από μια κλινική μελέτη κατά την οποία σημειώθηκε μείωση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, επαγόμενη από το ADP, επί του αραχιδονικού οξέος και της επινεφρίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Οι ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) εμφανίζονται 4 έως 5 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι σταθερές κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας σε κάθε άτομο.

Η απορρόφηση της φαινοφιβράτης αυξάνεται όταν χορηγείται συνοδεία τροφής.

Κατανομή:

Το ινικό οξύ είναι ισχυρά συνδεδεμένο με την λευκωματίνη του πλάσματος (σε ποσοστό που υπερβαίνει το 99%)

Χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα:

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαινοφιβρικού οξέος στο πλάσμα είναι περίπου 20 ώρες.

Μεταβολισμός και αποβολή:

Δεν έχει ανιχνευτεί φαινοφιβράτη σε αμετάβλητη μορφή στο πλάσμα, όπου ο κύριος μεταβολίτης είναι το φαινοϊνικό οξύ. Το φάρμακο αποβάλλεται ως επί τω πλείστον στα ούρα.

Στην πράξη ολόκληρη η ποσότητα του φαρμάκου αποβάλλεται μέσα σε 6 ημέρες. Η φαινοφιβράτη απεκκρίνεται ως επί τω πλείστον στη μορφή του φαινοϊνικού οξέος και του συζυγούς γλυκουρονικού μεταβολίτη αυτού. Στους ηλικιωμένους ασθενείς, δεν σημειώνεται μεταβολή στη φαινόμενη κάθαρση του φαινοϊνικού οξέος στο πλάσμα.

Οι μελέτες φαρμακοκινητικής που πραγματοποιήθηκαν μετά από τη χορήγηση μονήρους δόσης και σε συνεχιζόμενη θεραπεία έχουν καταδείξει πως δεν σημειώνεται συσσώρευση του φαρμάκου. Το

φαινοϊνικό οξύ δεν μπορεί να αποβληθεί από τον οργανισμό με αιμοδιύλιση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Από τα αποτελέσματα των μελετών χρόνιας τοξικότητας δεν έχουν προκύψει πληροφορίες σχετικά με ειδική τοξικότητα της φαινοφιβράτης.

Το αποτέλεσμα των μελετών μεταλλαξιογένεσης ήταν αρνητικό.

Σε αρουραίους και σε ποντίκια, βρέθηκαν όγκοι στο ήπαρ σε υψηλές δοσολογίες, οι οποίοι μπορούν να αποδοθούν στον πολλαπλασιασμό του υπεροξειδωμάτος. Οι μεταβολές αυτές είναι ειδικές για τα μικρά τρωκτικά και δεν έχουν παρατηρηθεί σε άλλα είδη ζώων. Το παραπάνω δεν σχετίζεται με τη θεραπευτική χρήση του φαρμάκου στον άνθρωπο.

Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στα ποντίκια, στους αρουραίους και στα κουνέλια δεν αποκάλυψαν τερατογόνες επιδράσεις. Παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές επιδράσεις σε δόσεις που ήταν τοξικές για τη μητέρα. Σε υψηλές δόσεις παρατηρήθηκαν παράταση του χρόνου της κυοφορίας και δυσκολία κατά τον τοκετό. Δεν έχει ανιχνευτεί κάποιο σημείο που να υποδηλώνει επίδραση στη γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Lauryl macrogolglycerides
Πολυαιθυλενογλυκόλη 20 000
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Sodium starch glycolate Τύπος Α.
Καψάκιο μεγέθους 0:
Ζελατίνη
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Ινδικοκαρμίνιο Ι (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (blisters) (ALU/PVC) (θερμής έλασης – thermoformed)

Συσκευασίες των 30, 50, 60, 90 ή 100 καψακίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική απαίτηση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pharmaswiss Hellas A.E.
Λ. Πεντέλης 53,
152 35 Βριλήσσια
Τηλ. 2108100460

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

24089/01.04.2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

01/04/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ