

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lipanthyl Supra 160 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține fenofibrat 160 mg.

Excipienți fiecare comprimat filmat conține:

- 138,4 mg lactoză monohidrat
- 0,56 mg lecitină din soia.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate alungite, de culoare albă, gravate cu „160” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lipanthyl Supra este indicat ca supliment al dietei și altor tratamente nefarmacologice (de exemplu: activitate fizică, scădere ponderală) pentru următoarele:

- Tratamentul hipertrigliceridemie severe cu sau fără valori mici ale HDL - colesterolului;
- Tratamentul hiperlipidemie mixte, în cazul în care statinele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate;
- Tratamentul hiperlipidemie mixte la pacienți cu risc cardiovascular crescut, în asociere cu o statină, în cazul în care valorile trigliceridelor și HDL - colesterolului nu sunt controlate corespunzător.

4.2 Doze și mod de administrare

Răspunsul terapeutic trebuie monitorizat prin determinări periodice ale concentrațiilor plasmatice ale lipidelor. În cazul în care nu s-a obținut un răspuns adecvat după câteva luni (de exemplu 3 luni), trebuie luate în considerare măsuri terapeutice complementare sau diferite.

Doze

Adulți

Doza recomandată este de un comprimat filmat Lipanthyl Supra administrat o dată pe zi.

Pacienții cărora li se administrează o capsulă Lipanthyl 200 M pe zi, pot fi trecuți la tratamentul cu un comprimat filmat Lipanthyl Supra 160 mg pe zi, fără alte ajustări ale dozei.

Populația specială

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

La pacienții vârstnici se recomandă administrarea dozelor de la adult.

Nu este necesară ajustarea dozelor. Se recomandă folosirea dozei uzuale, cu excepția cazurilor de insuficiență renală cu rata de filtrare glomerulară estimată < 60 ml/min/1,73 (vezi *Pacienți cu insuficiență renală*).

Insuficiență renală

La pacienții cu afectare ușoară sau moderată a funcției renale o capsulă 100 mg fenofibrat standard sau fenofibrat micronizat 67 mg, o dată pe zi.

Pacienți cu insuficiență renală

Fenofibratul nu trebuie utilizat în cazurile de insuficiență renală severă, definită prin eGFR < 30 ml/min pe 1,73 m².

Dacă valoarea eGFR este între 30 și 59 ml/min pe 1,73 m², doza de fenofibrat nu trebuie să depășească 100 mg de produs standard sau 67 mg de produs micronizat o dată pe zi.

Dacă, pe durata urmăririi, eGFR scade în mod persistent sub 30 ml/min/1,73 m², administrarea fenofibratului trebuie întreruptă.

Insuficiență hepatică

Lipanthyl Supra 160 mg nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică, din cauza lipsei datelor relevante pentru acești pacienți.

Populația pediatrică:

Siguranța și eficacitatea fenofibratului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile în acest sens. Prin urmare, utilizarea fenofibratului nu este recomandată la copii și adolescenți sub 18 ani.

Mod de administrare

Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi, în timpul mesei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la fenofibrat sau la oricare dintre excipienții prezentați la pct. 6.1.;
- Lipanthyl Supra 160 mg nu trebuie administrat la pacienții cu hipersensibilitate la alune, ulei de arahide, lecitină din soia sau produse înrudite datorită riscului de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate.
- Insuficiență hepatică severă (inclusiv ciroză biliară și anomalii persistente ale funcției hepatice);
- Afecțiuni cunoscute ale vezicii biliare;
- Insuficiență renală severă (rata filtrării glomerulare estimate < 30 ml/min/1,73 m²);
- Pancreatită acută sau cronică, cu excepția pancreatitei acute determinate de hipertrigliceridemie severă;
- Antecedente de reacții fotoalergice sau fototoxice în timpul tratamentului cu fibrați sau ketoprofen

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cauze secundare ale hiperlipidemiei:

Înainte de începerea tratamentului cu fenofibrat, trebuie luată în considerare tratarea cauzelor secundare ale hiperlipidemiei: diabet zaharat tip 2 necontrolat, hipotiroisim, sindrom nefrotic, disproteinemie, boală hepatică obstructivă, tratament farmacologic, alcoolism. În cazul pacientelor cu hiperlipidemie care utilizează estrogeni sau contraceptive care conțin estrogeni, trebuie stabilit dacă hiperlipidemia este primară sau secundară (creștere posibilă a valorilor lipidelor determinată de estrogenii administrați pe cale orală).

Funcția hepatică

Similar altor medicamente hipolipemiante, la unii pacienți au fost raportate creșteri ale valorilor transaminazelor. În majoritatea cazurilor, aceste creșteri au fost tranzitorii, minore și asimptomatice. Se recomandă monitorizarea valorilor serice ale transaminazelor la fiecare 3 luni în timpul primului an de tratament și apoi periodic. Trebuie acordată atenție pacienților care prezintă creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor și tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile AST (SGOT) și ALT (SGPT) cresc de 3 ori peste limita superioară a valorilor normale. La apariția simptomelor specifice hepatitei (de exemplu, icter, prurit), vor fi efectuate teste de laborator pentru confirmare și poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului cu fenofibrat.

Pancreas

Pancreatita a fost raportată la pacienți cărora li se administrează fenofibrat (vezi pct. 4.3 „Contraindicații” și 4.8 „Reacții adverse”). Aceasta poate reprezenta un semn de lipsă de eficacitate la pacienții cu hipertrigliceridemie severă, un efect direct al medicamentului sau un fenomen secundar mediat prin formarea de calculi sau noroi biliar, în tractul biliar, ducând la obstrucția canalului biliar comun.

Sistemul muscular

În timpul administrării fibraților sau altor medicamente hipolipidemiante s-au raportat cazuri de toxicitate musculară, inclusiv cazuri foarte rare de rhabdomioliză, cu sau fără afectare renală. Incidența acestor tulburări crește în caz de hipoalbuminemie și insuficiență renală în antecedente.

Pacienții care prezintă factori predispozanți pentru miopatie și/sau rhabdomioliză, incluzând vârsta peste 70 de ani, antecedente personale sau familiale de afecțiuni ereditare musculare, insuficiență renală, hipotiroidism și consum excesiv de alcool etilic, pot avea un risc crescut de apariție a rhabdomiolizei. În cazul acestor pacienți trebuie evaluat atent raportul beneficiu - risc al tratamentului cu fenofibrat.

Trebuie suspectată apariția afectării musculare la pacienții care prezintă mialgie difuză, miozită, crampe musculare, stare de slăbiciune musculară și /sau creșteri importante ale concentrației CPK (valori de peste 5 ori mai mari decât valoarea normală). În aceste cazuri, tratamentul cu fenofibrat trebuie întrerupt.

Riscul de afectare musculară poate fi crescut dacă medicamentul este administrat în asociere cu un alt fibrat sau un inhibitor de HMG-CoA reductază, mai ales în cazul pre-existenței unei boli musculare. În consecință, asocierea fenofibratului cu un inhibitor de HMG-CoA reductază sau alt fenofibrat trebuie rezervată pacienților cu dislipidemie mixtă severă și risc crescut pentru evenimente cardiovasculare, fără istoric de boală musculară. Această modalitate de tratament asociat trebuie utilizată cu precauție, iar pacienții trebuie cu atenție monitorizați pentru observarea promptă a semnelor de afectare musculară.

Funcția renală

Lipanthyl Supra 160 mg este contraindicat în cazurile de insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3 „Contraindicații”).

Lipanthyl Supra 160 mg trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. La pacienții la care valorile ratei de filtrare glomerulară estimate sunt între 30 și 59 ml/min/1,73 m² (vezi pct. 4.2) se impune ajustarea dozei.

La pacienții tratați cu fenofibrat în monoterapie sau în asociere cu statine au fost raportate creșteri reversibile ale creatininei serice. Creșterile creatininei serice s-au menținut la niveluri în general stabile în timp, fără dovezi ale unor creșteri exponențiale ale creatininei serice în contextul terapiei pe termen lung și cu tendința revenirii la valorile inițiale după întreruperea tratamentului.

În timpul studiilor clinice, 10% dintre pacienții tratați concomitent cu fenofibrat și simvastatină, au prezentat creșteri ale creatininei de peste 30 μmol/l față de valorile inițiale, comparativ cu 4,4% dintre cei tratați cu o statină. 0,3% dintre pacienții cu tratament asociat au prezentat creșteri relevante clinic ale creatininei până la valori > 200 μmol/l.

Tratamentul trebuie întrerupt atunci când nivelul creatininei depășește cu 50% limita superioară a intervalului normal. Se recomandă măsurarea nivelului de creatinină în timpul primelor 3 luni de la inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale periodice.

Excipienți:

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Lipanthyl Supra 160 mg nu trebuie administrat pacienților alergici la lecitină din soia sau la produse similare, datorită riscului de reacții de hipersensibilitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Fenofibratul potențează efectul anticoagulantelor orale și poate determina creșterea riscului de sângerare. La pacienții care efectuează tratament cu anticoagulante orale, trebuie scăzută doza de anticoagulant cu aproximativ $\frac{1}{3}$ la începutul tratamentului și apoi trebuie ajustată treptat, dacă este necesar, în funcție de monitorizarea valorilor INR (International Normalized Ratio). Prin urmare această asociere nu este recomandată.

Ciclosporină

S-au raportat câteva cazuri severe de insuficiență renală reversibilă în timpul administrării concomitente de fenofibrat și ciclosporină. De aceea, funcția renală a acestor pacienți trebuie monitorizată cu atenție și tratamentul cu fenofibrat trebuie întrerupt în caz de alterare severă a parametrilor de laborator.

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau alți fibrați

Riscul de apariție a toxicității musculare grave este crescut în cazul în care un fibrat este utilizat concomitent cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau alți fibrați. Această modalitate de tratament asociat trebuie utilizată cu precauție, iar pacienții trebuie atent monitorizați pentru observarea promptă a semnelor de afectare musculară (vezi și pct. 4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Glitazone:

S-au raportat câteva cazuri de reducere reversibilă paradoxală a HDL-colesterolului, în timpul administrării concomitente a fenofibratului și glitazonelor. Prin urmare, se recomandă monitorizarea HDL-colesterolului în cazul în care una din aceste componente se adaugă schemei de tratament, precum și întreruperea tratamentului în cazul în care valoarea HDL-colesterolului este prea scăzută.

Enzimele citocromului P450

Studiile in vitro folosind microzomi hepatici umani au indicat faptul că fenofibratul și acidul fenofibric nu sunt inhibitori ai citocromului (CYP) P450 izoformele CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP1A2. Aceștia sunt inhibitori slabi ai CYP2C19 și CYP2A6 și inhibitori slabi până la moderați ai CYP2C9 la concentrații terapeutice.

Pacienți cărora li se administrează concomitent fenofibrat și medicamente cu indice terapeutic îngust metabolizate prin CYP2C19, CYP2A6 și în special CYP2C9 trebuie atent monitorizați și dacă este necesar se recomandă ajustarea dozei acestor medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea fenofibratului la femeile gravide. Studiile la animale nu au demonstrat apariția vreunui efect teratogen. S-au evidențiat efecte embriotoxice în cazul administrării dozelor cuprinse în intervalul celor care determină toxicitate maternă (vezi pct. 5.3. „Date preclinice de

siguranță”). Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, Lipanthyl Supra 160 mg trebuie utilizat în timpul sarcinii numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Alăptarea:

Nu există date despre excreția fenofibratului și/sau metaboliților lui în laptele matern. Nu poate fi exclus riscul pentru sugăr. De aceea fenofibratul nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Au fost observate efecte reversibile asupra fertilității la animale (vezi pct. 5.3 ”Date preclinice de siguranță”). Nu există date clinice cu privire la fertilitate provenite din utilizarea Lipanthyl Supra 160 mg.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lipanthyl Supra 160 mg nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu fenofibrat sunt tulburările digestive, gastrice sau intestinale.

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice placebo - controlate (n= 2344) cu următoarele frecvențe:

Clasa MedDRA de sisteme și organe	Frecvente >1/100, <1/10	Mai puțin frecvente >1/1,000, <1/100	Rare >1/10,000, <1/1,000	Foarte rare <1/10,000, incluzând cazuri izolate
Tulburări hematologice și limfatice			Scăderea hemoglobinei Scăderea numărului de leucocite.	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee		
Tulburări vasculare		Tromboembolism (embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă) *		
Tulburări gastro-intestinale	Semne și simptome gastro-intestinale (durere abdominală, grețuri, vărsături, diaree și flatulență) moderate ca severitate	Pancreatită*		
Tulburări hepatobiliare	Transaminaze crescute (vezi pct. 4.4)	Colelitiază (vezi pct. 4.4)	Hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hipersensibilitate cutanată (de exemplu rash,	Alopecie, Reacții de fotosensibilitate	

		prurit, urticarie)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Tulburări musculare (de exemplu mialgie, miozită, spasme musculare și slăbiciune)		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Disfuncție sexuală		
Investigații diagnostice	Nivel crescut al homocisteinei sanguine**	Creșterea creatininei serice	Creșterea ureei serice	

* În studiul FIELD, studiu randomizat placebo-controlat efectuat la 9795 pacienți cu diabet zaharat de tip II, s-a observat o creștere semnificativă statistic a cazurilor de pancreatită la pacienții la care s-a administrat fenofibrat comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (0,8% versus 0,5%; $p = 0,031$). În același studiu, a fost observată o creștere semnificativă statistic a incidenței embolismului pulmonar (0,7% în grupul placebo versus 1,1% în grupul cu fenofibrat; $p = 0,022$) și o creștere nesemnificativă statistic a incidenței trombozei venoase profunde (placebo: 1,0 % [48/4900 pacienți] versus fenofibrat 1,4% [67/4895 pacienți]; $p = 0,074$).

** În cadrul studiului FIELD, creșterea medie a nivelului de homocisteină sanguină la pacienții tratați cu fenofibrat a fost de 6,5 $\mu\text{mol/l}$, fiind reversibilă după întreruperea tratamentului cu fenofibrat. Riscul crescut de evenimente trombotice venoase poate fi corelat cu nivelul crescut de homocisteină. Semnificația clinică a acestui aspect nu este clară.

^a Suplimentar acestor reacții raportate din studiile clinice, următoarele efecte adverse au fost raportate spontan din experiența obținută după punerea pe piață a Lipanthyl Supra 160 mg. O frecvență precisă nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile și de aceea frecvența acestora este clasificată ca “necunoscută”.

- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: boală pulmonară interstițială
- Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: rabdomioliză
- Tulburări hepatobiliare: icter, complicații ale litiazei biliare (colecistită, colangită, colică biliară).
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: reacții cutanate severe (de exemplu: eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478-RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@amm.ro.

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu s-a raportat nici un caz de supradozaj. Nu se cunoaște un antidot specific. Dacă se suspectează un supradozaj, se administrează tratament simptomatic și se instituie măsurile adecvate de susținere a funcțiilor vitale. Fenofibratul nu se poate elimina prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți reducători ai lipidelor serice/reducători ai colesterolului și trigliceridelor/fibrați, codul ATC: C10AB05

Fenofibratul este un derivat de acid fibric ale cărui efecte de modificare a profilului lipidic raportat la om sunt mediate prin acțiune asupra PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α).

Prin acest mecanism, fenofibratul intensifică lipoliza și eliminarea din plasmă a particulelor aterogene bogate în trigliceride prin activarea lipoproteinlipazei și prin diminuarea sintezei de apoproteină CIII. De asemenea, activarea PPAR α induce o creștere a sintezei apoproteinelor AI, AII.

Efectele menționate mai sus ale fenofibratului asupra lipoproteinelor determină o scădere a fracțiilor lipidice cu densitate foarte mică și mică (VLDL și LDL) care conțin apoproteina B și o creștere a fracțiunii de lipoproteine cu densitate mare (HDL), care conține apoproteinele AI și AII.

În plus, prin modularea sintezei și catabolismului fracției lipidice VLDL, fenofibratul determină creșterea clearance-ului LDL și determină scăderea particulelor LDL mici și dense, ale căror concentrații sunt crescute la fenotipul lipoproteinic aterogen, tulburare frecvent întâlnită la pacienții care prezintă risc de boală coronariană.

În timpul studiilor clinice efectuate cu fenofibrat, valoarea colesterolului total a fost redusă cu 20-25%, a trigliceridelor cu 40-55%, iar cea a HDL-colesterolului a crescut cu 10-30%.

La pacienții cu hipercolesterolemie, la care concentrația de LDL-colesterol este scăzută cu 20-35%, efectul general asupra colesterolului constă în scăderea raportului dintre colesterolul total și HDL-colesterol, al celui dintre LDL-colesterol și HDL-colesterol și al celui dintre Apo B și Apo AI, toate acestea fiind markeri ai riscului aterogen.

Datorită efectului său asupra LDL colesterolului și trigliceridelor, tratamentul cu fenofibrat trebuie să fie benefic la pacienții cu hipercolesterolemie cu sau fără hipertrigliceridemie, inclusiv hiperlipoproteinemie secundară cum este de exemplu diabetul zaharat de tip 2.

Pacienții cu fibrinogenemie crescută și nivel ridicat al Lp(a) au prezentat scăderi semnificative ale acestor parametri în timpul studiilor cu fenofibrat.

Există dovezi privind faptul că tratamentul cu fibrați poate reduce evenimentele de cardiopatie coronariană, dar nu s-a demonstrat faptul că fibrații scad mortalitatea de orice cauză în cadrul prevenției primare sau secundare a bolilor cardiovasculare.

Studiul asupra lipidelor "Acțiune pentru controlul cardiovascular în diabetul zaharat" (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)) a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, care a cuprins 5518 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cărora li s-a administrat fenofibrat în asociere cu simvastatină. Tratamentul cu fenofibrat și simvastatină nu a prezentat nici o diferență semnificativă comparativ cu monoterapia cu simvastatină, în ceea ce privește rezultatul principal compus, infarctul miocardic fără evoluție letală, accidentul vascular cerebral fără evoluție letală și decesul de cauze cardiovasculare (risc relativ [RR] 0,92, Î 95% 0,79-1,08, p = 0,32; reducerea riscului absolut: 0,74%). În grupul prespecificat de pacienți cu dislipidemie, definit ca acel grup aflat în terțila cu cele mai mici valori ale HDL-C (≤ 240 mg/dl sau 2,3 mmol/l) la momentul inițial, tratamentul cu fenofibrat și simvastatină a demonstrat o scădere relativă de 31% comparativ cu monoterapia cu simvastatină, în ceea ce privește rezultatul principal compus (risc relativ [RR] 0,69 Î 95% 0,49- 0,97, p = 0,03; scăderea riscului absolut: 4,95%). O altă analiză de subgrup prespecificat a identificat o interacțiune, semnificativă din punct de vedere statistic, a tratamentului în funcție de sex (p = 0,01)

indicând un beneficiu terapeutic posibil al terapiei asociate la bărbați ($p = 0,037$), dar un risc potențial mai mare în ceea ce privește rezultatul principal la femeile cărora li s-a administrat terapie asociată, comparativ cu monoterapia cu simvastatină ($p=0,069$). Acest lucru nu a fost observat la subgrupul menționat mai sus, care a inclus pacienți cu dislipidemie; de asemenea, nu a existat o dovadă clară a beneficiului terapeutic la femeile cu dislipidemie cărora li s-a administrat fenofibrat și simvastatină și nu poate fi exclus un posibil efect nociv la acest grup.

Depozitele extravasculare de colesterol (xantoame tendinoase sau tuberoase) pot fi reduse sau eliminate după terapia cu fenofibrat.

Pacienții cu valori crescute ale fibrinogenului, tratați cu fenofibrat au manifestat reduceri semnificative ale acestui parametru, precum și cei cu nivele ridicate de Lp(a). Alți markeri ai inflamației precum proteina C reactivă, sunt reduși în urma tratamentului cu fenofibrat.

Efectul uricozuric al fenofibratului determină scăderea cu aproximativ 25% a concentrațiilor plasmatiche de acid uric, ceea ce poate fi un beneficiu adițional pentru pacienții dislipidemici cu hiperuricemie.

Fenofibratul a demonstrat în studiile la animale și într-un studiu clinic, un efect antiagregant plachetar, care a determinat o reducere a agregării plachetare indusă de ADP, acid arahidonic și epinefrină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lipanthyl Supra 160 mg este un comprimat cu eliberare modificată, conținând 160 mg fenofibrat micronizat. Lipanthyl Supra prezintă o biodisponibilitate mai mare comparativ cu formulările anterioare.

Absorbția

Concentrațiile plasmatiche maxime (C_{max}) sunt atinse după 4-5 ore de la administrarea orală. Pe durata tratamentului continuu, nu există variații intraindividuale ale concentrației plasmatiche.

Absorbția fenofibratului din tractul gastro-intestinal este crescută în cazul administrării cu alimente.

Distribuție

Acidul fenofibric se leagă în proporție foarte mare de proteinele plasmatiche (peste 99%).

Metabolizare și eliminare

După administrare orală, fenofibratul este hidrolizat rapid de către esteraze rezultând acidul fenofibric, metabolitul său activ.

Forma nemodificată a fenofibratului nu se regăsește în plasmă. Fenofibratul nu este substrat pentru CYP 3A4, nefiind implicat metabolismul hepatic microzomial.

Fenofibratul se excretă în special pe cale urinară. Practic, tot fenofibratul se elimină în 6 zile. Fenofibratul este excretat în principal sub forma acidului fenofibric și a derivatului său glucuronoconjugat. La pacienții vârstnici, clearance-ul plasmatic total aparent nu este modificat.

Studiile de farmacocinetică după administrarea dozei unice și dozelor repetate au evidențiat lipsa acumulării medicamentului. Acidul fenofibric nu este eliminat prin hemodializă.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acidului fenofibric este de aproximativ 20 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul unui studiu non-clinic la șobolani, cu administrare pe cale orală a acidului fenofibric, metabolitul activ al fenofibratului, au fost observate efecte toxice la nivelul mușchilor striati (în special cei bogăți în miofibrile de tip I, cu potențial oxidativ lent) și deteriorare cardiacă, anemie și scăderea greutatei corporale.

Nu au fost observate efecte toxice la nivelul scheletului la administrarea unor doze de până la 30 mg/kg (aproximativ de 17 ori mai mari decât expunerea la doza maximă recomandată la om (DMRO)). Nu au fost observate semne de cardiomiotoxicitate la o expunere de 3 ori mai mare decât expunerea la DMRO. La câinii tratați pe o perioadă de 3 luni au apărut ulcere reversibile și eroziuni la nivelul tractului gastrointestinal. În cazul unei expuneri de aproximativ 5 ori mai mari decât expunerea la DMRO nu au fost înregistrate cazuri de leziuni gastrointestinale în studiul respectiv.

Studiile referitoare la mutagenitatea fenofibratului au furnizat rezultate negative.

La șobolani și șoareci, s-a observat apariția tumorilor hepatice în cazul administrării de doze mari, apariția acestora fiind atribuită proliferării peroxizomale. Aceste modificări sunt specifice rozătoarelor mici și nu au fost observate la alte specii de animale. Acest lucru nu are relevanță pentru utilizarea terapeutică la om.

Studiile efectuate la șoareci, șobolani și iepuri nu au evidențiat vreun efect teratogen. S-au observat efecte embriotoxice în cazul administrării dozelor cuprinse în intervalul de doze care determină efect maternotoxic. În cazul administrării dozelor mari s-a observat prelungirea perioadei de gestație și dificultăți la naștere. Nu s-au observat semne ale vreunui efect asupra fertilității.

În cadrul unui studiu privind toxicitatea după doze repetate, în care s-a administrat acid fenofibric la câini tineri, au fost observate cazuri de hipospermie reversibilă, vacuolizare testiculară și imaturitate a ovarelor. Cu toate acestea, în studiile non-clinice cu fenofibrat privind efectele toxice asupra funcției de reproducere, nu au fost detectate efecte asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

laurilsulfat de sodiu
lactoză monohidrat
povidonă
crospovidonă
celuloză microcristalină
dioxid de siliciu coloidal anhidru
stearilfumarat de sodium

Strat de acoperire

alcool polivinilic,
dioxid de titan (E 171),
talc,
lecitină din soia,
gumă xantan.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra, în ambalajul original, ferit de umezeală.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC-PE-PVDC/Al a 10 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVDC /Al a câte 10 comprimate cu eliberare modificată.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs medicamentos neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIATRIS HEALTHCARE LIMITED
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1075/2008/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.