

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIPANTIL NANO 145 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 145 mg fenofibrat (nanoparticule).

Excipienți cu efect cunoscut: 132,00 mg lactoză monohidrat, 145,00 mg zahăr, 0,50 mg lecitină din soia.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate, de culoare albă, oblongi, marcate cu „145” pe una din fețe și cu logo-ul „Fournier” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- Tratatamentul hipertrigliceridemie severe cu sau fără valori mici ale HDL-colesterolului;
- Tratatamentul hiperlipidemie mixte, în cazul în care statinele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate;
- Tratatamentul 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

Când este folosit ca tratament al hiperlipidemie, 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 de 145 mg fenofibrat, administrat o dată pe zi.

Pacienții care urmează deja tratament cu fenofibrat de 200 mg sau de 160 mg, pot fi trecuți pe fenofibrat un comprimat de 145 mg pe zi, fără alte ajustări ale dozei.

Populație specială

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

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*).

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

Lipantil Nano 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 vor fi înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de apă (1 pahar).

Lipantil Nano 145 mg, comprimate filmate, poate fi administrat în orice moment al zilei, indiferent de aportul alimentar (vezi pct. 5.2 "Proprietăți farmacocinetice").

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la fenofibrat sau la oricare dintre excipienții prezentați la pct. 6.1;
- Lipantil Nano 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 începerii tratamentului cu fenofibrat, trebuie luată în considerare tratarea cauzelor secundare ale hiperlipidemiei: diabet zaharat tip 2 necontrolat, hipotiroidism, 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 rabdomioliză, 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 rabdomioliză, 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 rabdomiolizei. 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

Lipantil Nano 145 mg este contraindicat în cazurile de insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3 „Contraindicații”).

Lipantil Nano 145 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. De aceea 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 zahăr. De aceea pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Lipantil Nano 145 mg comprimate filmate 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. Terapia asociată cu inhibitori de HMG-CoA reductază 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, Lipantil Nano 145 mg trebuie utilizat în timpul sarcinii numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Alăptarea

Nu există date despre excreția fenofibratului și/sau metaboliților săi în laptele matern. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar. 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 Lipantil Nano 145 mg.

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

Lipantil Nano 145 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)	Pancreatită*		
Tulburări hepatobiliare	Transaminaze crescute (vezi pct. 4.4)	Colelitiază (vezi pct. 4.4)	Hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hipersensibilitate cutanată (de ex. rash, prurit, urticarie)	Alopecie, Reacții de fotosensibilitate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Tulburări musculare (de ex. 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 secundare au fost raportate spontan din experiența obținută după punerea pe piață a Lipantil Nano 145 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: rbdomioliză
- 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu s-a raportat nici un caz de supradozaj. Nu se cunoaște un antidot specific. Dacă se suspicionează 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 al acidului fibric ale cărui efecte de modificare ale lipidelor raportate 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 bogate în trigliceride prin activarea lipoproteinlipazei și prin diminuarea sintezei de apoproteină C-III.

De asemenea, activarea PPAR α induce o creștere a sintezei apoproteinelor A-I, A-II.

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.

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 uricazuric al fenofibratului determină scăderea cu aproximativ 25% a concentrațiilor plasmatice 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 a reducerea a agregării plachetare indusă de ADP, acid arahidonic și epinefrină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lipantil Nano 145 mg, comprimate filmate, conține 145 mg fenofibrat sub formă de nanoparticule.

Absorbția

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) se obțin după 2-4 ore de la administrarea orală. Concentrațiile plasmatice sunt stabile pe perioada tratamentului continuu, la oricare individ.

Contrar formulărilor anterioare de fenofibrat, concentrațiile plasmatice maxime și expunerea totală a formulei cu nanoparticule, sunt independente de consumul de alimente. Astfel, Lipantil Nano 145 mg, comprimate filmate, poate fi administrat indiferent de aportul alimentar.

Un studiu asupra efectului alimentelor a fost efectuat pentru administrarea noii formulări de fenofibrat 145 mg sub formă de comprimate cu nanoparticule la subiecți sănătoși (bărbați și femei) în condiții de post și cu o dietă redusă în grăsimi, a indicat că expunerea totală (AUC și C_{max}) la acid fenofibric nu este afectată de alimente.

Distribuția

Acidul fenofibric se leagă puternic de albumina plasmatică (mai mult de 99%).

Metabolizare și eliminare

După administrarea orală, fenofibratul este rapid hidrolizat de către esteraza la metabolitul activ, acidul fenofibric. În plasmă nu se poate detecta fenofibrat nemetabolizat. Fenofibratul nu este substrat pentru CYP 3A4. Nu este implicat metabolismul hepatic microzomal.

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

Zahăr

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină silicifiată

Crospovidonă

Hipromeloză

Laurilsulfat de sodiu

Docusat de sodiu

Stearat de magneziu

Strat de acoperire

Opadry care conține:

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E 171)

Talc

Lecitină de soia

Gumă xanthan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările 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

9126/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2016

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>.