

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lipanthyl NT 145, 145 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 145 mg fenofibratu (nanocząsteczki).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera:

- 132,00 mg laktozy jednowodnej
- 145,00 mg sacharozy
- 0,50 mg lecytyny sojowej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Białe, podłużne tabletkę powlekane z napisem „145” z jednej strony i logo „Fournier” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lipanthyl NT 145 jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety oraz innych terapii niefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach:

- Leczenie ciężkiej hipertrójglicerydemii z niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez.
- Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.
- Mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dieta rozpoczęta przed leczeniem powinna być kontynuowana. Odpowiedź na leczenie należy kontrolować poprzez oznaczanie stężeń lipidów w surowicy. Jeśli spodziewana odpowiedź nie zostanie uzyskana po kilku miesiącach (np. 3 miesiące), należy rozważyć leczenie uzupełniające lub zmianę leczenia.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka to jedna tabletkę zawierająca 145 mg fenofibratu raz na dobę. Pacjenci dotychczas leczeni kapsułkami o mocy 200 mg lub tabletkami o mocy 160 mg, mogą być leczeni dawką 145 mg fenofibratu bez dalszego dostosowania dawki.

Populacje specjalne

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Zaleca się stosowanie standardowej dawki z wyjątkiem osób z zaburzoną czynnością nerek, z szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate (eGRF)) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Fenofibratu nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u których eGRF wynosi $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Jeśli eGRF wynosi od 30 do 59 ml/min/1,73 m^2 dawka fenofibratu nie powinna przekraczać 100 mg standardowego fenofibratu i 67 mg mikronizowanego fenofibratu podanego jeden raz na dobę.

Jeśli w trakcie leczenia eGRF będzie się stale zmniejszał i spadnie do $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ należy zaprzestać leczenia fenofibratem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Lipanthyl NT 145 nie jest zalecany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na brak danych klinicznych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność fenofibratu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie zostały ustalone.

Brak dostępnych danych. Dlatego nie zaleca się stosowania fenofibratu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Tabletki powlekane, mogą być przyjmowane o każdej porze dnia z posiłkiem lub bez (patrz punkt 5.2, Właściwości farmakokinetyczne). Tabletkę należy połknąć w całości i popić szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Niewydolność wątroby (w tym żółciowa marskość wątroby oraz niewyjaśnione przedłużające się zaburzenia funkcji wątroby).
- Znana choroba pęcherzyka żółciowego.
- Ciężka niewydolność nerek (eGRF $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyjątkiem ostrego zapalenia trzustki spowodowanego ciężką hipertrójglicydemią.
- Uczulenie na światło lub reakcje fototoksyczne podczas stosowania fibratów lub ketoprofenu.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ponadto Lipanthyl NT 145 nie powinien być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne, olej arachidowy, lecytynę sojową lub na pochodne produkty, ze względu na ryzyko reakcji nadwrażliwości.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wtórne przyczyny hiperlipidemii

Wtórne przyczyny hipercholesterolemii, takie jak niekontrolowana cukrzyca typu 2, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, dysproteinemia, choroby wątroby z zastojem żółci lub alkoholizm, powinny być odpowiednio leczone przed rozpoczęciem terapii fenofibratem. Wtórna hipercholesterolemia związana z leczeniem farmakologicznym może wystąpić podczas stosowania leków moczopędnych, beta-adrenolitycznych, estrogeny, progestagenu, złożonej doustnej antykoncepcji, leków immunosupresyjnych i inhibitorów proteazy. W takich wypadkach należy sprawdzić czy hiperlipidemia jest pierwotna czy wtórna (możliwe jest zwiększenie stężenia lipidów spowodowane tymi substancjami leczniczymi).

Czynność wątroby

Tak jak w przypadku stosowania innych leków obniżających stężenie lipidów obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz u niektórych pacjentów. W większości przypadków było to zwiększenie przemijające, niewielkiego stopnia i bezobjawowe. Przez pierwsze 12 miesięcy podawania leku zaleca się monitorowanie aktywności aminotransferaz co 3 miesiące, a następnie okresowo. Należy zwrócić uwagę na pacjentów, u których aktywność aminotransferaz zwiększyła się i odstawić lek, jeżeli aktywność AspAT (SGOT) i AlAT (SGPT) zwiększy się powyżej wartości trzykrotności górnego limitu wartości uznanych za prawidłowe. Jeśli wystąpią objawy zapalenia wątroby (np. żółtaczka, świąd) i rozpoznanie zostanie potwierdzone przez testy laboratoryjne, leczenie fenofibratem należy przerwać.

Trzustka

Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat (patrz punkty Przeciwwskazania i Działania niepożądane). Wystąpienie zapalenia trzustki może być wynikiem braku skutecznego leczenia u pacjentów z ciężką hipertrójglicydemią, bezpośredniego wpływu leku lub może być spowodowane wtórnie przez tworzenie się kamieni w drogach żółciowych lub złągów zatykających przewód żółciowy wspólny.

Mięśnie

Po podaniu fibratów i innych leków zmniejszających stężenie lipidów donoszono o działaniu toksycznym na mięśnie, w tym o rzadkich przypadkach rabdomiolizy z uszkodzeniem nerek lub bez. Częstość wystąpienia tych zaburzeń zwiększa się u pacjentów z hipoalbuminemią i współistniejącą niewydolnością nerek. U pacjentów, u których istnieją czynniki predestynujące do miopatii i (lub) rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych, w tym wiek powyżej 70 lat, dziedziczne choroby mięśni u pacjenta lub w jego rodzinie, zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy i spożywanie dużych ilości alkoholu, możliwość wystąpienia rozpadu mięśni prążkowanych jest większa. Przed rozpoczęciem leczenia należy bardzo dokładnie ocenić stosunek ryzyka i korzyści u tych pacjentów. Działanie toksyczne na mięśnie należy podejrzewać u pacjentów odczuwających rozsiarne bóle mięśniowe, u których występuje zapalenie mięśni, kurcze, osłabienie mięśni i (lub) znaczny wzrost aktywności kinazy kreatynowej (stężenie CK przekraczające wartość 5-krotności górnej granicy normy). W takim przypadku należy przerwać leczenie fenofibratem.

Ryzyko działania toksycznego na mięśnie może się zwiększyć, jeśli lek jest stosowany z innym fibratem lub inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zwłaszcza jeśli poprzednio występowały choroby mięśni. W związku z tym leczenie skojarzone fenofibratem i inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub innym fibratem należy stosować wyłącznie u pacjentów z ciężką mieszaną dyslipidemią i dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, u których nie występowały wcześniej choroby mięśni i u pacjentów tych należy monitorować działanie toksyczne na mięśnie.

Czynność nerek

Lipanthyl NT 145 jest przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 4.3).

Lipanthyl NT 145 należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek. Dawkę należy dostosować u pacjentów z szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego od 30 do 59 ml/min/1,73 m² (patrz punkt 4.2).

U pacjentów przyjmujących fenofibrat w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy pozostawało na ogół stabilne w miarę upływu czasu, bez oznak ciągłego zwiększania stężenia kreatyniny w surowicy podczas długoterminowej terapii, i wykazywało tendencję do powrotu do wartości początkowych po przerwaniu leczenia.

W trakcie badań klinicznych u 10% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w porównaniu z wartościami początkowymi o ponad 30 µmol/l podczas skojarzonego podawania fenofibratu i symwastatyny w porównaniu z 4,4% w przypadku monoterapii statyną. U 0,3% pacjentów leczonych skojarzeniem fenofibratu z symwastatyną wystąpiło klinicznie istotne zwiększenie stężenia kreatyniny do wartości >200 µmol/l.

Leczenie należy przerwać gdy stężenie kreatyniny jest o 50% powyżej górnej granicy normy.

Zaleca się wykonanie pomiaru stężenia kreatyniny w czasie pierwszych trzech miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo w trakcie leczenia.

Substancje pomocnicze

Ponieważ produkt zawiera laktozę, nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ponieważ produkt zawiera sacharozę nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Fenofibrat nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i może zwiększyć ryzyko krwawień. Należy zmniejszyć dawkę doustnych leków przeciwzakrzepowych o około jedną trzecią na początku leczenia i następnie stopniowo dostosować dawkę, jeśli to potrzebne, monitorując wskaźnik INR (ang. International Normalised Ratio).

Cyklosporyna

Zgłoszono wystąpienie kilku ciężkich przypadków odwracalnej niewydolności nerek w czasie równoczesnego podawania fenofibratu i cyklosporyny. Czynność nerek u tych pacjentów musi być ściśle monitorowana, a leczenie fenofibratem należy przerwać, gdy wystąpi znacząca zmiana wyników badań laboratoryjnych.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA i inne fibraty

Ryzyko poważnego działania toksycznego na mięśnie zwiększa się, jeśli fibrat jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub innymi fibratami. Tego rodzaju leczenie powinno być stosowane z ostrożnością, a pacjent powinien być monitorowany w kierunku objawów toksyczności mięśniowej (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Glitazony

Zgłoszono wystąpienie odwracalnego, paradoksalnego zmniejszenia stężenia frakcji HDL cholesterolu podczas równoczesnego przyjmowania fenofibratu i glitazonów. Z tego powodu zaleca się kontrolę cholesterolu HDL, gdy leki te są stosowane łącznie i zaprzestanie leczenia jednym z nich gdy stężenie cholesterolu HDL jest zbyt niskie.

Cytochrom P450

Z badań *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątroby wynika, że fenofibrat i kwas fenofibrynowy nie są inhibitorami izoform CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP1A2 cytochromu (CYP) P450. W stężeniu terapeutycznym są słabymi inhibitorami CYP2C19 i CYP2A6 i słabymi do umiarkowanych inhibitorami CYP2C9.

Pacjenci równocześnie leczeni fenofibratem i lekami z wąskim indeksem terapeutycznym metabolizowanymi przez CYP2C19, CYP2A6 i zwłaszcza CYP2C9 powinni być uważnie monitorowani i jeśli jest to konieczne należy dostosować dawkę leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania fenofibratu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne wystąpiło po dawkach równoważnych z dawką toksyczną dla matki (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Potencjalne ryzyko stosowania u ludzi jest nieznane. Dlatego też u kobiet w ciąży Lipanthyl NT 145 należy stosować po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy fenofibrat i (lub) jego metabolity przenikają do mleka matki. Wpływ na dziecko karmione piersią nie może być wykluczony. W związku z tym nie należy stosować fenofibratu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Obserwowano u zwierząt odwracalny wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych dotyczących wpływu na płodność w trakcie stosowania produktu Lipanthyl NT 145.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lipanthyl NT 145 nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub wpływ ten jest nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych podczas stosowania fenofibratu należą zaburzenia trawienne, żołądkowe lub jelitowe.

Obserwowano następujące działania niepożądane w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo (n=2344) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu^a z poniżej przedstawioną częstością:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częste ≥1/100, <1/10	Niezbyt częste ≥1/1000, <1/100	Rzadkie ≥1/10 000, <1/1 000	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby białych krwinek	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy		
Zaburzenia naczyniowe		Choroba zakrzepowo-zatorowa (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)*		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Śródmiąższowa choroba płuc ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Objawy przedmiotowe i	Zapalenie trzustki*		

	podmiotowe ze strony żołądka i jelit (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia)			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4)	Kamica żółciowa (patrz punkt 4.4)	Zapalenie wątroby	Żółtaczką, powikłania kamicy żółciowej ^a (np. zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych, kolka żółciowa)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadwrażliwość skóry (np. wysypka, świąd, pokrzywka)	Łysienie Nadwrażliwość na światło	Ciężkie reakcje skórne ^a (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej		Zaburzenia mięśni (np. mialgie, zapalenie mięśni, skurcze i osłabienie mięśni)		Rabdomioliza ^a
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia seksualne		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Zmęczenie ^a
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi**	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	

* w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu FIELD przeprowadzonym z udziałem 9795 pacjentów z cukrzycą typu 2, zaobserwowano znamienne statystycznie wzrost liczby przypadków zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0,8% vs. 0,5%; p=0,031). W tym samym badaniu odnotowano znamienne statystycznie wzrost częstości występowania zatorowości płucnej (0,7% w grupie otrzymującej placebo do 1,1% w grupie otrzymującej fenofibrat; p=0,022) i nieznamienne statystycznie wzrost występowania zakrzepicy żył głębokich (placebo: 1,0% [48/4900 pacjentów], fenofibrat: 1,4% [67/4895 pacjentów]; p=0,074).

** W badaniu FIELD średnie zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi u pacjentów leczonych fenofibratem wynosiło 6,5 μmol/l i było przemijające po przerwaniu leczenia fenofibratem.

Zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych może być związane ze zwiększeniem stężenia homocysteiny. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest wyjaśnione.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Raportowano bardzo rzadkie przypadki przedawkowania fenofibratu. W większości przypadków nie występowały objawy przedawkowania.

Brak swoistej odtrutki. Jeśli podejrzewa się przedawkowanie należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące, jeśli jest to konieczne. Fenofibrat nie może być usunięty na drodze hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające stężenie lipidów w surowicy, zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów, fibraty.

Kod ATC: C10 AB 05

Fenofibrat jest pochodną kwasu fibrynowego, którego działanie modyfikujące gospodarkę lipidową u ludzi odbywa się poprzez aktywację receptorów jądrowych typu alfa (ang. PPAR- α - peroxisome proliferator activated receptor type alpha).

Poprzez aktywację PPAR- α , fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację z osocza aterogennych cząstek bogatych w trójglicerydy przez aktywację lipazy lipoproteinowej i zmniejszenie produkcji apolipoproteiny CIII. Aktywacja PPAR- α zwiększa również syntezę apolipoprotein AI i AII.

Powyższe działanie fenofibratu na lipoproteiny prowadzi do zmniejszenia frakcji cholesterolu o małej i bardzo małej gęstości (VLDL i LDL) zawierających apolipoproteinę B, jak również do zwiększenia frakcji zawierającej lipoproteinę o dużej gęstości (HDL) zawierającej apolipoproteinę AI i AII.

Dodatkowo, w wyniku modyfikacji syntezy i rozpadu frakcji VLDL, fenofibrat zwiększa klirens LDL i zmniejsza stężenie małych gęstych cząstek LDL, których stężenia są zwiększone u pacjentów o aterogennym fenotypie lipoprotein, co jest częstym zaburzeniem u pacjentów z ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej.

W trakcie badań klinicznych z fenofibratem zaobserwowano obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego od 20% do 25%, stężenia triglicerydów od 40% do 55%, oraz zwiększenie stężenia HDL cholesterolu od 10% do 30%.

U pacjentów z hipercholesterolemią, u których stężenie LDL-cholesterolu obniża się od 20 do 35%, ogólny wpływ na cholesterol poprawia stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL; stosunek LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu, jak również stosunek apolipoprotein ApoB do ApoAI, które są wskaźnikami ryzyka miażdżycy.

Wykazano, że fibraty mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych, jednakże nie wykazano, że obniżają one niezależną od przyczyny śmiertelność przy stosowaniu w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.

Badanie nad lipidami „Działanie na rzecz kontroli ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z Cukrzycą” (ACCORD; ang. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) było badaniem randomizowanym, kontrolowanym z wykorzystaniem placebo, przeprowadzonym u 5518 pacjentów z

cukrzycą typu 2, którzy byli leczeni fenofibratem uzupełniająco do symwastatyny. Leczenie fenofibratem z symwastatyną w porównaniu z leczeniem symwastatyną w monoterapii nie skutkowało żadnymi znaczącymi różnicami w złożonym, głównym punkcie końcowym: niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar lub zgon związany z układem sercowo-naczyniowym (wskaźnik ryzyka 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; całkowite obniżenie ryzyka: 0,74%). W uprzednio określonej podgrupie pacjentów z dyslipidemią składającej się z pacjentów, którzy w punkcie początkowym znajdują się w najniższym tercylu stężenia cholesterolu HDL (≤ 34 mg/dl lub 0,88 mmol/l) oraz w najwyższym tercylu stężenia trójglicerydów (≥ 204 mg/dl lub 2,3 mmol/l), leczenie fenofibratem w skojarzeniu z symwastatyną wykazało względne obniżenie o 31% dla złożonego, głównego punktu końcowego, w porównaniu do monoterapii symwastatyną (wskaźnik ryzyka 0,69, 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; całkowite obniżenie ryzyka: 4,95%). Inna analiza uprzednio określonej podgrupy wykazała, że istnieje statystycznie istotna zależność leczenia od płci ($p = 0,01$), wskazując na możliwą korzyść z łączonego leczenia u mężczyzn ($p = 0,037$), jednak potencjalnie wyższe ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego u kobiet otrzymujących łączone leczenie, w porównaniu do monoterapii symwastatyną ($p = 0,069$). Nie obserwowano tego efektu w opisywanej wcześniej grupie pacjentów z dyslipidemią, jednakże nie wykazano również w sposób bezpośredni korzyści ze stosowania fenofibratu z symwastatyną u kobiet z dyslipidemią. Dodatkowo, w tej podgrupie pacjentów nie można wykluczyć działania szkodliwego.

Pozanaczyniowe złogi cholesterolu (żółtaki ścięgniaste i guzkowe) mogą zostać wyraźnie zmniejszone lub całkowicie wyeliminowane pod wpływem leczenia fenofibratem.

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem fibrynogenu i u pacjentów ze zwiększonym poziomem Lp(a) leczonych fenofibratem zaobserwowano istotne obniżenie tych parametrów. Inne parametry stanu zapalnego, takie jak stężenie białka CRP również ulegają obniżeniu podczas terapii fenofibratem. Działanie fenofibratu zwiększające wydzielanie kwasu moczowego prowadzi do obniżenia stężenia kwasu moczowego o około 25%, co może stanowić dodatkową korzyść u pacjentów z dyslipidemią i hiperurykemią.

Wykazano, że fenofibrat posiada działanie przeciwaagregacyjne na płytki krwi, co obserwowano u zwierząt jak również w badaniach klinicznych, w których wykazano zmniejszenie agregacji płytek wywoływanej przez ADP, kwas arachidonowy i adrenalinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lipanthyl NT 145, tabletki powlekane zawierają 145 mg nanocząsteczek fenofibratu.

Wełnianie

Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) zostaje osiągnięte po upływie 2 do 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenie w osoczu u każdej osoby przyjmującej lek jest stałe podczas jego długotrwałego przyjmowania.

W przeciwieństwie do uprzednich postaci fenofibratu, maksymalne stężenie w osoczu i całkowita ekspozycja na nanocząsteczkową postać fenofibratu jest niezależna od przyjmowanego pokarmu. W związku z tym Lipanthyl NT 145 może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Badanie wpływu posiłku na stosowanie tabletki zawierającej 145 mg fenofibratu w nowej postaci u zdrowych mężczyzn i kobiet, po podaniu na czczo lub z wysokotłuszczowym posiłkiem wykazało, że posiłek nie wpływa na ekspozycję (AUC i C_{max}) na kwas fenofibrynowy.

Dystrybucja

Kwas fenofibrynowy wiąże się silnie z albuminami osocza (w ponad 99%).

Metabolizm i eliminacja

Po przyjęciu doustnym fenofibrat jest szybko hydrolizowany przez esterazę do aktywnego metabolitu, kwasu fenofibrynowego. W osoczu nie stwierdza się niezmienionego fenofibratu. Fenofibrat nie jest substratem dla CYP3A4. Nie występuje wątrobowy metabolizm mikrosomalny.

Lek jest głównie wydalany z moczem. Lek jest całkowicie eliminowany w ciągu 6 dni. Fenofibrat jest głównie wydalany w formie kwasu fenofibrynowego i jego glukuronidowych pochodnych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens osoczowy kwasu fenofibrynowego jest niezmienny.

Badania kinetyczne wykazały brak kumulacji leku po podaniu jednorazowym jak i po długotrwałym leczeniu. Kwas fenofibrynowy nie jest usuwany z organizmu na drodze hemodializy. Okres półtrwania kwasu fenofibrynowego w osoczu krwi wynosi około 20 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwającym trzy miesiące badaniu nieklinicznym podawano doustnie szczurom kwas fenofibrynowy, aktywny metabolit fenofibratu. Obserwowano toksyczne działanie na mięśnie szkieletowe (głównie na bogate we włókna mięśniowe typu I, których metabolizm charakteryzuje się wolnym utlenianiem) oraz zmiany degeneracyjne mięśnia sercowego, niedokrwistość i zmniejszenie masy ciała.

Nie obserwowano toksycznego działania na mięśnie szkieletowe przy dawkach do 30 mg/kg (dawka około 17 razy większa od dawki maksymalnej zalecanej dla ludzi). Nie odnotowano działania toksycznego na mięsień sercowy przy dawce około 3 razy większej od dawki maksymalnej zalecanej dla ludzi. Odwracalne owrzodzenia i nadżerki w przewodzie pokarmowym wystąpiły u psów leczonych przez 3 miesiące. W trakcie badania nie odnotowano zmian w przewodzie pokarmowym przy dawce około 5 razy większej od dawki maksymalnej zalecanej dla ludzi.

Wyniki badania mutagenności fenofibratu są negatywne.

U myszy i szczurów nowotwór wątroby wystąpił po dużej dawce i był on spowodowany proliferacją peroksysomów. Ta zmiana występowała u małych gryzoni i nie była obserwowana u innych gatunków zwierząt. Nie ma to wpływu na stosowanie fenofibratu u ludzi.

Badania na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnego działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne było obserwowane po dawce równoważnej z toksyczną dla matki. Przedłużenie okresu ciąży jak również trudności podczas porodu były obserwowane po podaniu dużych dawek. Obserwowano odwracalną hypospermię i wakuolizację jąder i niedojrzałość jajników przy podawaniu dawek wielokrotnych w badaniach toksyczności kwasu fenofibrynowego u młodych psów. Jednakże nie obserwowano wpływu na płodność w nieklinicznych badaniach toksyczności przeprowadzonych z fenofibratem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń: hypromeloza, sodu dokuzylian, sacharoza, sodu laurylosiarczan, laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna z krzemu dwutlenkiem koloidalnym, krospowidon, magnezu stearynian.

Otoczka: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), talk, lecytyna sojowa, guma ksantan.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Termozgrzewalne blistry (przezroczysty PVC/PE/PVDC/Al) po 10 lub 14 tabletek każdy.

Opakowanie tekturowe po 10, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98 i 100 tabletek.

Opakowania szpitalne: 280 (10x28) i 300 (10x30) tabletek.

Nie wszystkie opakowania muszą być w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan IRE Healthcare Ltd.
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11728

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.07.2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.02.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO