

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lipanthyl NT 145 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje fenofibratum 145,0 mg (nanočástice).

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje:

- 132,00 mg monohydrátu laktosy
- 145,00 mg sacharosy
- 0,50 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé, podlouhlé, potahované tablety na jedné straně s vyraženým „145“ a na druhé straně s vyraženým logem společnosti „Fournier“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lipanthyl NT je indikován jako doplněk k dietě a jiné nefarmakologické léčbě (např. cvičení, snižování hmotnosti) v následujících případech:

- Léčba závažné hypertriglyceridemie s nízkou hladinou nebo bez nízké hladiny HDL cholesterolu.
- Smíšená hyperlipidemie, kdy je léčba statiny kontraindikována nebo není tolerována.
- Jako doplněk k léčbě statinem u smíšené hyperlipidemie pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, u nichž triacylglyceroly ani HDL cholesterol nejsou dostatečně kontrolovány.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dietní opatření zahájena před začátkem léčby mají pokračovat. Odpověď na léčbu má být monitorována stanovením hladin lipidů v séru. Pokud po několika měsících (např. 3 měsících) nebylo dosaženo uspokojivé odpovědi, má být zvážena doplňková či odlišná léčba.

Dávkování:

Dospělí:

Doporučená dávka je jedna tableta obsahující 145 mg fenofibrátu jednou denně. Pacienti užívající v současnosti jednu 200 mg tobolku nebo jednu 160 mg tabletu mohou být převedeni na jednu 145 mg tabletu fenofibrátu bez další úpravy dávkování.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

Žádná úprava dávky není nutná. Doporučuje se obvyklá dávka, s výjimkou snížené funkce ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² (viz *Pacienti s poruchou funkce ledvin*).

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Fenofibrát se nesmí užívat, pokud je přítomna těžká porucha funkce ledvin, definovaná jako eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Pokud se eGFR pohybuje mezi 30 a 59 ml/min/1,73 m², dávka nesmí překročit 100 mg standardního nebo 67 mg mikronizovaného fenofibrátu jednou denně.

Pokud se v průběhu sledování eGFR trvale sníží na < 30 ml/min/1,73 m², musí být podávání fenofibrátu ukončeno.

Porucha funkce jater:

Užití přípravku Lipanthyl NT u pacientů s poruchou funkce jater se pro nedostatek údajů nedoporučuje.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost fenofibrátu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Proto se použití fenofibrátu u pediatrických pacientů mladších 18 let nedoporučuje.

Způsob podání:

Potahovaná tableta může být podána v jakoukoliv denní dobu, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). Tablety mají být spolknuty vcelku a zapity sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Porucha funkce jater (včetně biliární cirhózy a nevysvětlené přetrvávající abnormality jaterních funkcí).
- Známé onemocnění žlučníku.
- Těžká renální insuficience (odhadovaná glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m²).
- Chronická nebo akutní pankreatitida s výjimkou případů akutní pankreatitidy, způsobené těžkou hypertriglyceridemií,
- Známá alergie na světlo nebo fototoxická reakce během léčby fibráty nebo ketoprofenem,
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Navíc, vzhledem k riziku vzniku hypersenzitivních reakcí, nesmí přípravek Lipanthyl NT užívat pacienti alergičtí na arašídý nebo podzemnicový olej nebo sójový lecithin a příbuzné produkty.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sekundární příčiny hyperlipidemie

Sekundární příčiny hypercholesterolemie, jako např. nekontrolovaný typ 2 diabetes mellitus, hypothyroidismus, nefrotický syndrom, dysproteinemie, obstrukční onemocnění jater nebo alkoholismus, mají být před zvažovanou léčbou fenofibrátem adekvátně léčeny. Sekundární příčiny hypercholesterolemie, které souvisí s farmakologickou léčbou, mohou být pozorovány u diuretik, betablokátorů, estrogenů, progestagenů, kombinovaných perorálních kontraceptiv, imunosupresiv a inhibitorů proteázy. V těchto případech je třeba zjistit, zda je hyperlipidemie primárního či sekundárního původu (možné zvýšení hodnot lipidů způsobené těmito léky).

Jaterní funkce

Jako u jiných přípravků snižujících lipidy bylo u některých pacientů zaznamenáno zvýšení hladin transamináz. Ve většině případů bylo toto zvýšení přechodné, mírné a asymptomatické. Doporučuje

se monitorovat hladiny transamináz každé 3 měsíce během prvních 12 měsíců léčby a dále pravidelně. Pozornost je třeba věnovat pacientům, u nichž se rozvine zvýšení hladin transamináz, léčba by měla být ukončena, pokud se hladiny AST (SGOT) a ALT (SGPT) zvýší více než 3krát nad horní hranici normálního rozmezí. Objeví-li se příznaky ukazující na hepatitidu (např. žloutenka, svědění) a diagnóza je potvrzena laboratorními testy, má být léčba fenofibrátem ukončena.

Pankreas

U pacientů užívajících fenofibrát byla zaznamenána pankreatitida (viz bod Kontraindikace a Nežádoucí účinky). Její výskyt může představovat buď selhání účinku u pacientů s vážnou hypertriglyceridemií jako přímý účinek léku, nebo sekundární jev způsobený tvorbou kamenů nebo kalu ve žlučových cestách s obstrukcí společného žlučovodu.

Svaly

Při podávání fibrátů a dalších přípravků snižujících lipidy byla zaznamenána svalová toxicita, včetně vzácných případů rhabdomyolýzy (se selháním ledvin nebo bez něj). Výskyt této poruchy se zvyšuje v případě hypoalbuminemie a předchozí ledvinové nedostatečnosti. Pacienti s predispozicí ke vzniku myopatie nebo rhabdomyolýzy, včetně pacientů starších 70 let, s osobní či rodinnou anamnézou dědičných svalových poruch, poruch funkce ledvin, hypothyroidismu a vysokým příjmem alkoholu, mohou mít zvýšené riziko vzniku rhabdomyolýzy. U takových pacientů je nezbytné zvážit předpokládaný přínos léčby fenofibrátem a její možná rizika.

Podezření na svalovou toxicitu je potřeba zvažovat u pacientů s difúzní myalgií, myozitidou, svalovými křečemi a slabostí a/nebo výrazným zvýšením CPK (hladiny 5násobně překračující horní hranici normálního rozmezí). V takových případech by měla být léčba fenofibrátem zastavena.

Riziko svalové toxicity může být zvýšeno, pokud je lék podáván s dalším fibrátem nebo inhibitorem HMG-CoA reduktázy, zvláště v případech dřívějšího svalového onemocnění. Z tohoto důvodu by současné předepisování fenofibrátu s inhibitorem HMG-CoA reduktázy nebo s jiným fibrátem mělo být vyhrazeno pouze pro pacienty se závažnou kombinovanou dyslipidemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem bez anamnézy svalového onemocnění, při pečlivém sledování potenciální svalové toxicity.

Funkce ledvin

Přípravek Lipanthyl NT je kontraindikován u těžké poruchy funkce ledvin (viz bod 4.3).

Přípravek Lipanthyl NT má být používán s opatrností u pacientů s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí. Dávka má být upravena u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací 30 až 59 ml/min/1,73 m² (viz bod 4.2).

U pacientů léčených fenofibrátem v monoterapii nebo fenofibrátem podávaným současně se statiny byla hlášena reverzibilní zvýšení sérového kreatininu. Zvýšení sérového kreatininu byla obecně stabilní v čase, bez známek pokračujícího vzestupu sérového kreatininu při dlouhodobé léčbě, a měla tendenci k návratu do výchozí hodnoty po ukončení léčby.

V průběhu klinických studií došlo u 10 % pacientů užívajících fenofibrát současně se simvastatinem ke zvýšení kreatininu o více než 30 μmol/l oproti výchozí hodnotě ve srovnání se 4,4 % pacientů užívajících pouze statiny. 0,3 % pacientů užívajících kombinovanou léčbu mělo klinicky významné zvýšení hladin kreatininu > 200 μmol/l.

Léčba má být přerušena, pokud hladina kreatininu přesáhne o 50 % horní hranici normálního rozmezí. Doporučuje se, aby byla hladina kreatininu měřena v průběhu prvních 3 měsíců po zahájení léčby a poté v pravidelných intervalech.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu, a proto pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu, a proto pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia

Fenofibrát zvyšuje účinek perorálních antikoagulancií a může zvýšit riziko krvácení. Doporučuje se snížení dávky antikoagulancií asi o třetinu na počátku léčby a potom v případě nutnosti její postupně upravování na základě monitorování INR (International Normalised Ratio).

Cyklosporin

Během současného podávání fenofibrátu a cyklosporinu byly zaznamenány závažné případy reverzibilního poškození ledvinových funkcí. Proto musí být funkce ledvin těchto pacientů pečlivě monitorována a léčba fenofibrátem ukončena v případě vážné změny laboratorních parametrů.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy a jiné fibráty

Riziko závažné svalové toxicity je zvýšeno, pokud je fibrát podáván současně s inhibitory HMG-CoA reduktázy nebo jinými fibráty. Tato kombinovaná léčba má být používána s opatrností a pacienti mají být přísně monitorováni na příznaky svalové toxicity (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Glitazony

Během současného podávání fenofibrátu a glitazonů byly zaznamenány případy reversibilní paradoxní redukce HDL-cholesterolu. Je proto doporučováno monitorovat HDL-cholesterol v případě, kdy je jeden z těchto léků přidán ke druhému. Pokud je hladina HDL-cholesterolu příliš nízká, doporučuje se zastavení léčby jedním z přípravků.

Enzymy cytochromu P450

Studie *in vitro* používající lidské jaterní mikrozomy ukázaly, že fenofibrát a kyselina fenofibrová neinhibují izoformy cytochromu (CYP) P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP1A2. V terapeutických koncentracích jsou slabými inhibitory CYP2C19 a CYP2A6 a slabými až středními inhibitory CYP2C9.

Pacienti užívající fenofibrát spolu s léky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou metabolizovány CYP2C19, CYP2A6 a zvláště CYP2C9, by měli být pečlivě sledováni a pokud je to nezbytné, doporučuje se úprava dávky těchto léků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní údaje o používání fenofibrátu u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázaly žádný teratogenní účinek. Embryotoxický účinek byl prokázán v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Potenciální riziko pro lidi není známo. Proto má být přípravek Lipanthyl NT podáván během těhotenství jen po důkladném zvážení poměru možného přínosu k rizikům léčby.

Kojení

Není známo, zda se fenofibrát a/nebo jeho metabolity u člověka vylučují do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Proto nemá být fenofibrát během kojení užíván.

Fertilita

U zvířat byly pozorovány reversibilní účinky na fertilitu (viz bod 5.3). Klinická data o vlivu užívání přípravku Lipanthyl NT na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lipanthyl NT nemá žádný nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby fenofibráty jsou zažívací, žaludeční nebo střevní poruchy.

Během klinických studií kontrolovaných placebem (n=2344) a postmarketingového použití^a byly pozorovány následující nežádoucí účinky v těchto frekvencích:

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥1/10 000 až <1/1 000	Velmi vzácné <1/10 000 až včetně jednotlivých hlášení	Frekvence neznámá (z dostupných údajů nelze odhadnout)
Poruchy krve a lymfatického systému			Snížený hemoglobin Snížený počet bílých krvinek		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitiva		
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy			
Cévní poruchy		Tromboembolie (plicní embolie, hluboká žilní trombóza)*			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					Intersticiální plicní onemocnění ^a
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální známky a příznaky (bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem, flatulence)	Pankreatitida*			

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥1/10 000 až <1/1 000	Velmi vzácné <1/10 000 až včetně jednotlivých hlášení	Frekvence neznámá (z dostupných údajů nelze odhadnout)
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené transaminázy (viz bod 4.4)	Cholelitiáza (viz bod 4.4)	Hepatitida		Žloutenka, komplikace cholelitiázy ^a (např. cholecystitida, cholangitida, biliární kolika)
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kožní přecitlivělost (např. vyrážka, svědění, kopřivka)	Alopecie Fotosenzitivní reakce		Závažné kožní reakce ^a (např. erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Poruchy svalů (např. myalgie, myozitida, svalové křeče a slabost)			Rhabdomyolýza ^a
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Sexuální dysfunkce			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					Únava ^a
Vyšetření	Zvýšená hladina homocysteinu v krvi**	Zvýšený kreatinin v krvi	Zvýšená močovina v krvi		

*: Ve studii FIELD, randomizované, placebem kontrolované studii provedené s 9795 pacienty s diabetes mellitus typu 2, bylo pozorováno statisticky významné zvýšení případů pankreatitidy u pacientů užívajících fenofibrát oproti pacientům, kteří dostávali placebo (0,8 % oproti 0,5 %; p=0,031). Ve stejné studii byl hlášen statisticky významný vzestup incidence plicní embolie (0,7 % v placebové skupině oproti 1,1% ve fenofibrátové skupině; p=0,022) a statisticky nevýznamné zvýšení případů hluboké žilní trombózy (placebo: 1,0% [48/4900 pacientů] oproti fenofibrátu 1,4 % [67/4895 pacientů]; p=0,074).

** : Ve studii FIELD bylo pozorováno průměrné zvýšení hladiny homocysteinu v krvi u pacientů léčených fenofibrátem 6,5 umol/l, které bylo po přerušení léčby fenofibrátem reversibilní. Zvýšené riziko žilních trombotických příhod může se zvýšenou hladinou homocysteinu souviset. Klinický význam není jasný.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Byly zaznamenány pouze blíže nespecifikované případy předávkování fenofibrátem. Ve většině případů nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování.

Není známo žádné specifické antidotum. Pokud je podezření na předávkování, má být zahájena symptomatická léčba spolu s další vhodnou podpůrnou péčí. Fenofibrát není možno eliminovat hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Přípravky snižující sérové lipidy/přípravky snižující cholesterol a triglyceridy/ fibráty, ATC kód: C10 AB 05

Fenofibrát je derivát kyseliny fibrové, jehož účinky na úpravu hladiny lipidů u lidí jsou zprostředkovány aktivací PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha).

Prostřednictvím aktivace PPAR α fenofibrát zvyšuje lipolýzu a eliminaci aterogenních částic bohatých na triglyceridy z plazmy, a to aktivací lipoprotein-lipázy a snížením tvorby apoproteinu CIII. Aktivace PPAR α také vyvolává zvýšení syntézy apoproteinů AI a AII.

Výše zmíněné účinky fenofibrátu na lipoproteiny vedou ke snížení frakcí o velmi nízké a nízké hustotě (VLDL a LDL) obsahujících apoprotein B a ke zvýšení frakce lipoproteinu o vysoké hustotě (HDL) obsahující apoprotein AI a AII.

Kromě toho prostřednictvím úpravy syntézy a katabolismu VLDL frakce fenofibrát zvyšuje clearance LDL a snižuje LDL, jejichž hladiny jsou zvýšeny u aterogenního fenotypu lipoproteinu, což je běžná porucha u pacientů s rizikem ischemické choroby srdeční.

Během klinických studií s fenofibrátem se celkový cholesterol snížil o 20 až 25 %, triglyceridy o 40 až 55 % a HDL cholesterol se zvýšil o 10 až 30 %.

U pacientů s hypercholesterolemií, u nichž byly hladiny LDL cholesterolu sníženy o 20 až 35 %, vedl celkový účinek na cholesterol ke snížení poměru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu, LDL cholesterolu k HDL cholesterolu nebo Apo B k Apo AI. Všechny citované hodnoty jsou ukazateli aterogenního rizika.

Existují důkazy, že léčba fibráty může snížit výskyt ischemické choroby srdce, ale nebylo prokázáno snížení mortality z jakékoli příčiny v primární ani sekundární prevenci kardiovaskulárního onemocnění.

Lipidová studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) představovala randomizovanou, placebem kontrolovanou studii s 5518 pacienty s diabetem mellitus typu 2, léčených kromě simvastatinu také fenofibrátem. Léčba fenofibrátem společně se simvastatinem nevykázala žádné výrazné rozdíly ve srovnání s monoterapií simvastatinem v primárním kombinovaném výsledku u nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a kardiovaskulárního úmrtí

(relativní riziko - hazard ratio [HR] 0,92, 95 % CI 0,79-1,08, $p=0,32$; absolutní snížení rizika: 0,74 %). V předem specifikované podskupině dyslipidemických pacientů, kteří byli definováni jako pacienti v nejnižším tercilu HDL-C (≤ 34 mg/dl nebo 0,88 mmol/l) a v nejvyšším tercilu TG (≥ 204 mg/dl nebo 2,3 mmol/l) u počátečních hodnot, vykazala léčba fenofibrátem společně se simvastatinem relativní snížení o 31 % ve srovnání s monoterapií simvastatinem v primárním kombinovaném výsledku (relativní riziko - hazard ratio [HR] 0,69, 95 % CI 0,49-0,97, $p=0,03$; absolutní snížení rizika: 4,95 %). Další analýza předem specifikované podskupiny identifikovala statisticky významnou interakci u léčby dle pohlaví ($p=0,01$), která naznačovala možný léčebný přínos kombinované léčby u mužů ($p=0,037$), ale také potenciálně vyšší riziko u primárního výsledku u žen léčených kombinovanou léčbou ve srovnání s monoterapií simvastatinem ($p=0,069$). Tato skutečnost nebyla u dříve zmíněné podskupiny pacientů s dyslipidemií pozorována, ale nebyl zaznamenán ani žádný jasný důkaz přínosu u žen s dyslipidemií léčených fenofibrátem společně se simvastatinem, a tak nelze možný škodlivý účinek u této podskupiny vyloučit.

Extravaskulární zásoby cholesterolu (tendinózní a tuberózní xantomy) mohou být výrazně sníženy nebo dokonce zcela eliminovány během léčby fenofibrátem.

U pacientů se zvýšenými hladinami fibrinogenu léčených fenofibrátem se ukázalo významné snížení tohoto parametru jako u pacientů se zvýšenými hladinami Lp(a). Při léčbě fenofibrátem se snižují další zánětlivé markery jako C reaktivní protein.

Urikosurický účinek fenofibrátu vedoucí ke snížení hladiny kyseliny močové přibližně o 25 % by měl být dalším přínosem u dyslipidemických pacientů s hyperurikémií.

U fenofibrátu se ukázal antiagregační účinek na krevní destičky u zvířat a v klinické studii, kde se ukázalo snížení agregace destiček vyvolané ADP, kyselinou arachidonovou a epinefrinem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lipanthyl NT je potahovaná tableta obsahující 145 mg fenofibrátových nanočástic.

Absorpce:

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) nastupují za 2 až 4 hodiny po perorálním podání. Plazmatické koncentrace jsou stabilní během kontinuální léčby u všech jednotlivců.

Oproti předchozím formám fenofibrátu je maximální plazmatická koncentrace a celková dostupnost lékové formy s nanočásticemi nezávislá na podávání potravy. Proto tablety přípravku Lipanthyl NT mohou být podávány nezávisle na jídle.

Studie sledující vliv jídla, v níž byla podávána nová 145 mg tabletová forma fenofibrátu zdravým mužům a ženám nalačno a po jídle s vysokým obsahem tuku, ukázala, že expozice (AUC a C_{max}) kyselině fenofibrové není jídlem ovlivněna.

Distribuce:

Kyselina fenofibrová se silně váže na plazmatický albumin (více než 99 %).

Metabolismus a exkrece:

Po perorálním podání je fenofibrát rychle hydrolyzován esterázami na aktivní metabolit, kyselinu fenofibrovou. Nezměněný fenofibrát není v plasmě detekovatelný. Fenofibrát není substrátem pro CYP 3A4. Jaterní mikrozomální metabolismus není zapojen.

Léčivo se vylučuje hlavně močí. Během 6 dní se vyloučí prakticky veškeré léčivo. Fenofibrát se vylučuje hlavně ve formě kyseliny fenofibrové a jejího glukuronidového konjugátu. U starších pacientů je celková pozorovaná plazmatická clearance kyseliny fenofibrové nezměněná.

Kinetické studie sledující podání jedné dávky i kontinuální podávání prokázaly, že léčivo se nekumuluje. Kyselina fenofibrová není eliminována hemodialýzou.

Plazmatický eliminační poločas kyseliny fenofibrové je přibližně 20 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V tříměsíční neklinické studii s potkany, kteří dostávali perorálně aktivní metabolit fenofibrátu - kyseliny fenofibrovou, byla pozorována toxicita pro kosterní svalstvo (zvláště pro svaly bohaté na typ I – na pomalá oxidační svalová vlákna) a srdeční degenerace, anemie a snížená tělesná hmotnost. Při dávkách až do 30 mg/kg (přibližně 17krát vyšší expozice než při maximální doporučené dávce u lidí) nebyla pozorována skeletální toxicita. Při expozici dávce přibližně 3krát převyšující expozici při maximální doporučené dávce u lidí nebyly zaznamenány známky kardiomyotoxicity. U psů léčených po dobu 3 měsíců se objevily reversibilní vředy a eroze gastrointestinálního traktu. Při expozici přibližně 5krát převyšující expozici při maximální doporučené dávce u lidí nebyly v této studii zaznamenány gastrointestinální léze.

Studie mutagenity fenofibrátu byly negativní.

U potkanů a myši byly zjištěny jaterní nádory po vysokých dávkách, které lze přisoudit proliferaci peroxisomu. Tyto změny jsou specifické u malých hlodavců a nebyly pozorovány u jiných zvířecích druhů. Pro terapeutické použití u člověka to nemá význam.

Studie u myši, potkanů a králíků neodhalily žádné teratogenní účinky. Embryotoxické účinky byly pozorovány v dávkách v rozmezí toxicity pro matku. Při vysokých dávkách bylo pozorováno prodloužení gestace a potíže při porodu.

Při studii toxicity po opakovaných dávkách kyseliny fenofibrové mladým psům byla pozorována reversibilní hypospermie, testikulární vakuolizace a nezralost ovarií. Avšak v neklinických studiích reprodukční toxicity s fenofibrátem nebyl zaznamenán vliv na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Sacharosa
Monohydrát laktosy
Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
Hypromelosa
Natrium lauryl-sulfát
Sodná sůl dokusátu
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Sójový lecithin
Xanthanová klovatina.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lisovaný blistr (průhledný PVC/PE/PVDC spojený s hliníkovým komplexem).

Balení s 10 nebo 14 tabletami.

Krabička s 10, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98 a 100 tabletami.

Nemocniční balení: 280 (10 x 28) a 300 (10 x 30) tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 28. 2. 2023

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36, Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin 13, Irsko

Od 1. 3. 2023

Viatis Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15

Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

31/214/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 6. 2005

Datum prodloužení registrace: 24. 11. 2014

10 .DATUM REVIZE TEXTU

25. 10. 2022