ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lipanthyl 200 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 200 mg fenofibrāta (*fenofibratum*)
Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra kapsula satur 101 mg laktozes monohidrāta
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.
Okera cietā želatīna kapsula.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lipanthyl 200 mg indicēts kā papildinājums diētai un citai nefarmakoloģiskai ārstēšanai (piemēram, fiziskai slodzei, ķermeņa masas samazināšanai) šādos gadījumos:
- smagas hipertrigliceridēmijas ar zemu ABL holesterīna līmeni vai bez tā ārstēšana;
- jaukta hiperlipidēmija, ja statīni ir kontrindicēti vai konstatēta to nepanesība;
- jaukta hiperlipidēmija augsta kardiovaskulārā riska pacientiem, kas lieto statīnu, ja triglicerīdu un ABL holesterīna līmenis netiek pietiekami kontrolēts.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapijas atbildes reakcija jānovēro, nosakot lipīdu koncentrāciju serumā. Ja adekvāta atbildes reakcija nav sasniegta pēc vairākiem mēnešiem (piemēram, 3 mēnešiem), jāapsver papildu vai citu ārstniecisko pasākumu veikšana.

Devas
Pieaugušajiem
Ieteicamā deva ir 200 mg dienā, lietojot vienu Lipanthyl 200 mg kapsulu. Devu var paaugstināt līdz 267 mg dienā, lietojot Lipanthyl 267 mg vai 4 kapsulas Lipanthyl 67 mg, ja nepieciešams.

Īpašās pacientu grupas
Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)
Devas pielāgošana nav nepieciešama. Ieteicama parastā deva, izņemot pavājinātas nieru darbības gadījumā, ja aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir < 60 ml/min/1,73 (skatīt *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Fenofibrāts ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, ja aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir <30 ml/min/1,73 m^2.
Ja aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir starp 30 un 59 ml/min/1,73 m^2, fenofibrāta deva nedrīkst pārsniegt 100 mg standarta vai 67 mg mikronizēta fenofibrāta vienreiz dienā.
Ja apsekošanas laikā aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums pastāvīgi samazinās līdz <30 ml/min/1,73 m^2, fenofibrāta terapija jāpārtrauc.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem
Lipanthyl nav ieteicams lietošanai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem datu trūkuma dēļ.

Pediatriskā populācija
Fenofibrāta drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem nav noskaidroti. Dati nav pieejami. Tādēļ fenofibrāta lietošanu bērniem jaunākiem par 18 gadiem nerekomendē.

Lietošanas veids
Kapsula jānorij vesela maltītes laikā.

4.3 . Kontrindikācijas

- aknu mazspēja (ieskaitot aknu cirozi un neskaidru, pastāvīgu aknu funkciju traucējumu),
- zināma žultsakmeņu slimība,
- smaga nieru mazspēja (aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir <30 ml/min/1,73 m^2).
- hronisks vai akūts pankreatīts, izņemot akūtu pankreatītu smagas hipertrigliceridēmijas dēļ,
- zināmas fotoalerģiskas vai fototoksiskas reakcijas, ārstējoties ar fibrātiem vai ketoprofēnu,
- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hiperlipidēmijas sekundārie cēloņi
Pirms fenofibrāta terapijas apsvēršanas adekvāti jāārstē tādi hiperlipidēmijas sekundārie cēloņi kā nekontrolēts 2. tipa diabēts, hipotireoze, nefrotiskais sindroms, disproteinēmija, obstruktīva žults izvadceļu slimība, farmakoloģiska ārstēšana, alkoholisms. Hiperlipidēmijas pacientiem, kuri lieto estrogēnus vai kontraceptīvos līdzekļus, kas satur estrogēnus, ir jāpārliecinās vai hiperlipidēmija ir primāras vai sekundāras dabas (iespējama perorālo estrogēnu izraisīta lipīdu līmeņa paaugstināšanās).

Aknu funkcija
Tāpat kā lietojot citas lipīdus pazeminošās zāles, dažiem pacientiem novēro seruma transamināžu paaugstināšanos. Vairumā gadījumu paaugstināšanās ir īslaicīga, neliela un asimptomātiska. Ir ieteicama transamināžu līmeņa kontrole ik pēc katriem trim mēnešiem pirmo 12 terapijas mēnešu laikā un turpmāk periodiski. Pacientiem, kuru transamināžu līmenis paaugstinās jāpievērš īpaša uzmanība, terapija ir jāpārtrauc, ja ASAT un ALAT vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu. Simptomiem norādot uz hepatīta attīstību (piemēram, dzelte, nieze) un, ja laboratoriskie izmeklējumi to apstiprina, fenofibrāta terapija jāpārtrauc.

Aizkuņģa dziedzeris
Ir ziņojumi par pankreatīta gadījumiem fenofibrāta lietošanas laikā (skatīt apakšpunktus 4.3. un 4.8.). Šos gadījumus var izskaidrot ar neefektivitāti pacientiem ar smagu hipertrigliceridēmiju, ar tiešu zāļu efektu vai sekundāru fenomenu, ko izraisa žultsakmens vai nogulšņu veidošanās žults ceļos ar kopējā žultsvada obstrukciju.

Muskuļi
Nozīmējot fibrātus vai citas lipīdus pazeminošas zāles, ir ziņots par to toksisko ietekmi uz muskuļiem un retos gadījumos par rabdomiolīzi ar vai bez nieru mazspējas. Šo traucējumu biežums pieaug pacientiem ar hipoalbuminēmiju un iepriekšēju nieru mazspēju. Pacientiem ar predisponējošiem miopātijas un/vai rabdomiolīzes faktoriem, ieskaitot vecumu virs 70 gadiem, pārmantotas muskuļu saslimšanas personīgajā vai ģimenes anamnēzē, nieru bojājumu, hipotireozi un lielu alkohola lietošanu, var būt paaugstināts rabdomiolīzes attīstības risks. Šiem pacientiem rūpīgi jāizvērtē fenofibrāta terapijas ieguvumi un riski.
Ar iespējamu toksisku ietekmi uz muskuļiem ir jārēķinās pacientiem ar difūzu mialģiju, miozītu, muskuļu krampjiem un vājumu un/vai ievērojami palielinātu KFK (līmenis, kas pārsniedz normālo 5 reizes). Šādos gadījumos ārstēšanu ar fenofibrātu jāpārtrauc.
Muskuļu bojājumu risks var palielināties, ja zāles tiek lietotas kopā ar citu fibrātu vai ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, īpaši jau esošas muskuļu slimības gadījumā. Fenofibrāta nozīmēšana kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vai citu fibrātu jāparedz tikai pacientiem ar smagu kombinēto dislipidēmiju un augstu kardiovaskulāro risku bez muskuļu saslimšanas anamnēzē un, rūpīgi kontrolējot iespējamo toksisko ietekmi uz muskuļiem.

Nieru funkcija
Lipanthyl ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Lipanthyl lietošanā ir jāievēro piesardzība pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Deva ir jāpielāgo pacientiem, kuru aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir 30–59 ml/min/1,73 m^2 (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Atgriezeniska kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā ziņota pacientiem, kuri saņem fenofibrāta monoterapiju vai fenofibrātu kombinācijā ar statīniem. Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā parasti laika gaitā bija stabila, bez liecībām par turpmāku kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā ilglaicīgas terapijas gadījumā un parasti atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
Klīnisko pētījumu laikā, 10% pacientu, kas vienlaikus lietoja fenofibrātu un simvastatīnu, kreatinīna līmeņa pieaugums no sākotnējā stāvokļa pārsniedza 30 µmol/l, salīdzinot ar 4,4% statīnu monoterapijas gadījumā. 0,3% pacientu, kas saņēma vienlaikus terapiju, bija arī klīniski nozīmīga kreatinīna līmeņa paaugstināšanās līdz tādām vērtībām kā > 200 µmol/l. Ārstēšana jāpārtrauc, ja kreatinīna līmenis ir 50% virs normas augšējās robežas. Kreatinīnu ieteicams noteikt pirmo 3 ārstēšanās mēnešu laikā un turpmāk periodiski.

Palīgvielas
Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Perorālie antikoagulanti

Fenofibrāts pastiprina perorālā antikoagulanta iedarbību, un var palielināties asiņošanas risks. Uzsākot ārstēšanu ar fenofibrātu ir ieteicams samazināt antikoagulanta devu par vienu trešdaļu, tad pakāpeniski pielāgot, ja nepieciešams, saskaņā ar INR (starptautisko normalizēto koeficientu) monitoringu.

Ciklosporīns
Ir ziņots par atsevišķiem atgriezeniskiem, nopietniem nieru funkcijas pavājināšanās gadījumiem, lietojot vienlaicīgi fibrātu un ciklosporīnu. Tādēļ nieru funkcija ir rūpīgi jānovēro, un nopietnu laboratorijas rādītāju izmaiņu gadījumā ārstēšana ar fenofibrātu ir jāpārtrauc.

HMG-CoA reduktāzes inhibitori un citi fibrāti
Nopietnas toksiskas ietekmes uz muskuļiem risks ir palielināts, ja fibrāts tiek lietots ar citiem fibrātiem vai HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem. Šī kombinācija ir rūpīgi jāizvērtē, kontrolējot toksisko ietekmi uz muskuļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Glitazoni
Ir ziņots par atsevišķiem atgriezeniskiem, paradoksāliem ABL holesterīna pazemināšanās gadījumiem, lietojot vienlaicīgi fenofibrātu un glitazonus. Tādēļ, lietojot tos vienlaikus, ir ieteicams monitorēt ABL holesterīna līmeni un pārtraukt viena vai otra lietošanu, ja ABL holesterīna līmenis kļūst pārāk zems.

Citohroma P450 enzīmi
In vitro pētījumi, izmantojot cilvēku aknu mikrosomas, uzrādīja, ka fenofibrāts un fenofibrīnskābe nav citohromu (CYP) P450 izoformu CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP1A2 inhibitori. Tie ir vāji CYP2C19 un CYP2A6 inhibitori un mēreni CYP2C9 inhibitori terapeitiskā koncentrācijā.

Vienlaicīgi lietojot fenofibrātu un CYP2C19, CYP2A6 un īpaši CYP2C9 metabolizējošus medikamentus ar šauru terapeitisko indeksu, pacients uzmanīgi jānovēro un, ja nepieciešams, jāpielāgo deva.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fertilitāte
Dzīvniekiem novērota atgriezeniska ietekme uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).
Nav klīnisko datu par fertilitāti pēc Lipanthyl 200 mg lietošanas.

Grūtniecība
Nav adekvātu datu par fenofibrāta lietošanu grūtniecēm. Ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos nav atklāts nekāds teratogēns efekts. Embriotoksiska iedarbība parādās devās, kas ir mātei toksiskā līmenī (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Tādēļ Lipanthyl grūtniecības laikā var tikt nozīmēts tikai pēc rūpīga ieguvuma/riska novērtējuma.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai fenofibrāts un/vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Tādēļ fenofibrātu nevajadzētu lietot barošanas ar krūti periodā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lipanthyl neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk ziņotās blakusparādības Lipanthyl terapijas laikā gremošanas, kuņģa vai zarnu darbības traucējumi.
Ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos (n=2344) novērotas šādas zāļu blakusparādības norādītajās sastopamības biežuma grupās:

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži >1/100, <1/10	Retāk >1/1 000, <1/100	Reti >1/10 000, <1/1 000
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Hemoglobīna un leikocītu skaita samazināšanās.
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Trombembolija (plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze)*	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa-zarnu trakta simptomi (sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, caureja, meteorisms)	Pankreatīts*	
Aknu un/vai žultsizvades sistēma traucējumi	Transamināžu paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Žultsakmeņu slimība (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi		Ādas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, izsitumi, nieze, nātrene)	Alopēcija, Fotosensitivitātes reakcijas
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu bojājumi (piemēram, mialģija, miozīts, muskuļu spazmas un vājums)	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Seksuāla disfunkcija	
Izmeklējumi	Homocisteīna paaugstināšanās asinīs**	Kreatinīna paaugstināšanās asinīs	Urīnvielas paaugstināšanās asinīs

*Randomizētā ar placebo kontrolētā pētījumā (FIELD), kurā novēroja 9795 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu statistiski nozīmīgi paaugstinājās pankreatīta gadījumu skaits pacientu grupā, kuri saņēma fenofibrātu salīdzinot ar placebo grupu (0,8% versus 0,5%; p=0,031). Tajā pašā pētījumā statistiski nozīmīgi pieauga ziņoto plaušu emboliju (0,7% placebo versus 1,1% fenofibrāta grupā; p=0,022) un statistiski nenozīmīgi pieauga dziļo vēnu trombožu skaits (placebo: 1,0% [48/4900] versus fenofibrāts 1,4% [67/4895]; p=0,074).

** Pētījumā FIELD, vidējais homocisteīna līmeņa pieaugums asinīs pacientiem, kuri ārstēti ar fenofibrātu bija 6,5 µmol/l, un bija atgriezenisks, pārtraucot ārstēšanu ar fenofibrātu. Palielināts vēnu trombozes risks var būt saistīts ar paaugstinātu homocisteīna līmeni. Klīniskā nozīmība nav skaidra.

Papildus ziņojumiem, kuri iegūti klīnisko pētījumu laikā, pēc zāļu palaišanas tirgū saņemti spontāni ziņojumi par novērotajām blakusparādībām. Precīzs to sastopamības biežums no iegūtajiem datiem nav izskaitļojams, tādēļ tas tiek klasificēts kā "nezināms":

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības: intersticiāla plaušu slimība.

Skeleta-muskuļu un saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi: rabdomiolīze.

Aknu un/vai žultsizvades sistēmas traucējumi: dzelte, žultsakmeņu slimības komplikācijas (piemēram, holecistīts, holangīts, biliāra kolika).

Ādas un zemādas audu bojājumi: smagas ādas reakcijas (piemēram, *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze).

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā: nogurums.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Par fenofibrāta pārdozēšanu ir saņemti tikai atsevišķi ziņojumi. Vairumā gadījumu netika ziņots par pārdozēšanas simptomiem.
Specifisks antidots nav zināms. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāārstē simptomātiski un jāveic nepieciešamie uzturošie (balstterapijas) pasākumi.
Fenofibrātu nevar izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Seruma lipīdus samazinošie līdzekļi/ holesterīna un triglicerīdu samazinātāji/ fibrāti
ATĶ kods: C 10 AB05: sirds un asinsvadu sistēma

Fibrāts ir fibrīnskābes atvasinājums, kura lipīdus regulējošā iedarbība cilvēkiem tiek nodrošināta, aktivējot peroksikomu proliferāciju aktivējošā receptora alfa tipu (PPARα). Aktivējot PPARα, fenofibrāts palielina lipolīzi un ar triglicerīdiem bagāto daļiņu attīrīšanu no plazmas, aktivējot lipoproteīnu lipāzi un samazinot apolipoproteīna C III ražošanu. PPARα aktivācija izraisa arī apoproteīnu AI un AII sintēzes palielināšanos.

Minētā fenofibrāta iedarbība uz lipoproteīniem izraisa apoproteīnu B saturošo, ļoti zema blīvuma un zema blīvuma frakciju (ĻZBL un ZBL) samazināšanos un apoproteīnu AI un AII saturošo, augsta blīvuma lipoproteīnu frakcijas (ABL) pieaugumu.
Turklāt, modulējot ĻZBL frakciju sintēzi un katabolismu, fenofibrāts palielina ZBL atbrīvošanos un samazina mazo, blīvo ZBL daļiņu daudzumu, kura koncentrācija ir palielināta aterogēnā lipoproteīnu fenotipa gadījumā, kas ir bieži sastopams traucējums pacientiem ar koronārās slimības risku.
Ar fenofibrātu veiktajos klīniskajos pētījumos kopējais holesterīns samazinājās par 20% līdz 25%, triglicerīdi par 40 līdz 55% un ABL paaugstinājās par 10% līdz 30%.
Pacientiem ar hiperholesterinēmiju, kuriem ZBL holesterīna koncentrācija samazinājās par 20% līdz 35%, kopējā ietekme veidojās samazinoties šādām attiecībām: kopējā holesterīna/ABL holesterīna, ZBL holesterīna/ABL holesterīna un Apo B/ApoAI, tos visus uzskata par aterogēnā riska marķieriem.
Ir pierādījumi, ka fibrātu terapija samazina koronārās sirds slimības būtisku notikumu biežumu, bet nav pierādījumu par pozitīvu efektu attiecībā uz mirstību kardiovaskulāro slimību primārajā un sekundārajā profilaksē.
Pierādīts, ka ārstēšana ar fibrātiem var samazināt koronārās sirds slimības notikumu skaitu, bet nav pierādīts, ka tie var samazināt jebkāda cēloņa mirstību kardiovaskulāras slimības primārā vai sekundārā profilaksē.
Lipīdu pētījums *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) bija randomizēts, placebo kontrolēts pētījums, kur bija iekļauti 5518 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuri tika ārstēti ar simvastatīnu, ko papildināja ar fenofibrātu. Fenofibrāta plus simvastatīna terapija neuzrādīja nekādu atšķirību salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju jauktajā primārajā galarezultātā attiecībā uz miokarda infarktu bez letāla iznākuma, insultu bez letāla iznākuma un kardiovaskulāru nāvi (riska koeficients [HR] 0,92; 95% CI 0,79–1,08; p=0,32; absolūtā riska samazinājums: 0,74%). Iepriekš precizētā dislipidēmijas pacientu apakšgrupā, kas šādi tika definēti ABL-H zemākajā tercīlē (≤34 mg/dl vai 0,88 mmol/l) un TG augstākajā tercīlē (≥204 mg/dl vai 2,3 mmol/l) sākotnējā stāvoklī, fenofibrāta plus simvastatīna terapija uzrādīja 31% relatīvo samazinājumu, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju, jauktajā primārajā galarezultātā (riska koeficients [HR] 0,69; 95% CI 0,49–0,97; p=0,03; absolūtā riska samazinājums: 4,95%). Citas iepriekš precizētas apakšgrupas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga mijiedarbība terapijā pēc dzimuma (p=0,01), kas liecināja par iespējamu kombinētas terapijas lietderību vīriešiem (p=0,037) un iespējami augstāku risku attiecībā uz primāro galarezultātu sievietēm, kuras tika ārstētas ar kombinētu terapiju, salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju (p=0,069). Tas netika konstatēts iepriekšminētajā dislipidēmijas pacientu apakšgrupā, bet nav arī skaidru pierādījumu par lietderību sievietēm ar dislipidēmiju, kas tika ārstētas ar fenofibrātu plus simvastatīnu, un nevar izslēgt iespējamu kaitīgu ietekmi uz šo apakšgrupu.

Fenofibrāta terapijas laikā var būtiski samazināt vai pat pilnībā likvidēt ekstravaskulāros holesterīna nogulsnējumus (cīpslainās un mezglainās ksantomas).
Pacientiem ar paaugstinātu fibrinogēna koncentrāciju un kuri ārstējas ar fenofibrātu, novēro būtisku šī rādītāja samazināšanos, tāpat kā tiem, kam konstatēta paaugstināta *Lp (a)* koncentrācija. Citi iekaisuma marķieri, tādi kā C reaktīvais olbaltums, samazinās, lietojot fenofibrātu.
Fenofibrāta urikozūriskais efekts, kā rezultātā urīnskābes koncentrācija samazinās par aptuveni 25%, var būt papildu ieguvums dislipidēmijas pacientiem ar hiperurikēmiju.
Fenofibrāts ir uzrādījis antiagreganta īpašības uz trombocītiem dzīvniekiem un klīniskajā pētījumā, kas parādīja trombocītu agregācijas samazināšanos, ko izraisa ADF, arahidonskābe un epinefrīns.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 4 līdz 5 stundas pēc iekšķīgas lietošanas. Koncentrācija plazmā ilgstošas ārstēšanās laikā ir stabila visiem indivīdiem. Fenofibrāta absorbcija palielinās, to lietojot kopā ar ēdienu.

Izkliede
Fenofibrīnskābe izteikti saistās ar plazmas albumīnu (vairāk nekā 99%).

Metabolisms un izdalīšanās
Pēc perorālas lietošanas fenofibrāts tiek strauji hidrolizēts ar esterāzēm par aktīvu metabolītu, fenofibrīnskābi. Neizmainītu fenofibrātu plazmā nekonstatē. Fenofibrāts nav CYP3A4 substrāts. Aknu mikrosomālais metabolisms nav iesaistīts.

Zāles galvenokārt tiek izdalītas ar urīnu. Praktiski visas zāles izdalās 6 dienu laikā. Fenofibrāts galvenokārt izdalās fenofibrīnskābes un tā glikuronīdu konjugātu veidā. Gados vecākiem pacientiem, fenofibrīnskābes šķietamais kopējais plazmas klīrenss nav izmainīts.

Kinētiskie pētījumi, pēc vienas devas lietošanas un ilgstošas ārstēšanas ir pierādījuši, ka zāles neuzkrājas. Fenofibrīnskābi nevar izvadīt ar hemodialīzi.

Fenofibrīnskābes plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 20 stundas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Trīs mēnešus ilgā fenofibrīnskābes, fenofibrāta aktīvā metabolīta, perorālā neklīniskā pētījumā žurku sugām novēroja toksisku ietekmi uz skeleta muskuļiem (īpaši uz tiem, kuros ir daudz 1. tipa lēni oksidatīvu muskuļu šķiedru), sirds deģenerāciju, anēmiju un samazinātu ķermeņa masu. Skeleta toksicitāti nenovēroja, lietojot devas līdz 30 mg/kg (aptuveni 17 reižu pakļaušana maksimālās ieteicamās devas cilvēkam (MRHD) iedarbībai). Netika novērotas toksicitātes pazīmes uz sirds miokardu, pakļaujot aptuveni 3 reizes lielākai iedarbībai kā MRHD. Pārejošas čūlas un erozijas kuņģa-zarnu traktā radās suņiem, kurus ārstēja 3 mēnešus. Šajā pētījumā netika konstatēti kuņģa-zarnu trakta bojājumi, pakļaujot aptuveni 5 reizes lielākai iedarbībai kā MRHD.
Fenofibrāta mutagenitātes pētījumi ir bijuši negatīvi.
Žurkām un pelēm, lietojot lielās devās, ir atklāti aknu audzēji, kas ir attiecināmi uz peroksisomu proliferāciju. Šīs izmaiņas ir specifiskas mazajiem grauzējiem un nav novērotas citām dzīvnieku sugām. Tas nav būtiski terapeitiskai lietošanai cilvēkiem.
Pētījumos ar pelēm, žurkām un trušiem netika konstatēta teratogēna iedarbība.
Embriotoksiska iedarbība bija novērota devās, kas robežojas ar toksicitāti mātei. Lielās devās tika novērota grūsnības perioda pagarināšanās un grūtības dzemdību laikā.
Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar fenofibrīnskābi jauniem suņiem novēroja pārejošu hipospermiju un sēklinieku vakuolizāciju, kā arī olnīcu nenobriešanu. Tomēr ar fenofibrātu veiktos neklīniskos reproduktīvās toksicitātes pētījumos ietekmi uz fertilitāti nekonstatēja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija laurilsulfāts, laktozes monohidrāts, preželatinēta ciete, krospovidons, magnija stearāts.

Kapsulas apvalka sastāvs: želatīns, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/alumīnija blisteru iepakojumi. 30 kapsulas iepakojumā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viatris SIA
Mūkusalas 101
Rīga, LV 1004
Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

97-0309

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997. gada 2. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 13. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2023