

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lipanthyl® 160, 160 mg, film tablete

INN: fenofibrat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 160 mg fenofibrata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

- 138,4 mg laktoze, monohidrata
- 0,56 mg lecitina iz soje

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Bela, duguljasta film tableta sa utisnutom oznakom „160“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lipanthyl 160 je indikovao kao dodatak dijeti i drugim nefarmakološkim merama (npr. vežbanje, smanjenje telesne mase) u sledećim situacijama:

- terapija teške hipertrigliceridemije sa ili bez smanjene vrednosti HDL holesterola
- mešovita hiperlipidemija kada je upotreba statina kontraindikovani ili kada je osoba netolerantna na statine
- mešovita hiperlipidemija kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom kao dodatak terapiji statinima kada vrednost triglicerida i HDL holesterola nisu adekvatno kontrolisane.

4.2. Doziranje i način primene

Dijetetski režim započet pre započinjanja terapije treba nastaviti. Odgovor na terapiju treba pratiti određivanjem vrednosti serumskih lipida. Ako adekvatan odgovor nije postignut nakon nekoliko meseci (npr. 3 meseca), treba razmotriti dopunske ili druge terapijske mere.

Doziranje

Odrasli:

Preporučena doza je jedna tableta od 160 mg fenofibrata jednom dnevno. Pacijenti koji trenutno koriste kapsule od 200 mg mogu preći na jednu tabletu fenofibrata od 160 mg bez dodatnog prilagođavanja doze.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥ 65 godina):

Nije potrebno prilagođavanje doze. Preporučuje se uobičajena doza, osim kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega sa glomerularnom filtracijom < 60 mL/min/1,73 m² (videti odeljak *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Fenofibrat se ne sme upotrebljavati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega definisanom kao procenjena brzina glomerularne filtracije eGFR < 30 mL/min na 1,73 m², Ukoliko je eGFR između 30 i 59

mL/min na 1,73 m², doza fenofibrata ne sme da bude veća od 100 mg standardnog ili 67 mg mikronizovanog fenofibrata jednom dnevno.

Ukoliko se tokom praćenja, eGFR uporno smanjuje do < 30 mL/min na 1,73 m², treba prekinuti terapiju fenofibratom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Ne preporučuje se primena leka Lipanthyl 160 mg kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre usled nedostatka podataka.

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost fenofibrata kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Podaci nisu dostupni. Upotreba fenofibrata se ne preporučuje kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Način primene:

Lek Lipanthyl 160, film tablete može se uzeti u bilo koje doba dana, sa hranom ili bez nje (videti odeljak 5.2). Tablete treba progutati cele sa čašom vode.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- insuficijencija jetre (uključujući bilijarnu cirozu i neobjašnjiv perzistentan poremećaj funkcije jetre)
- poznata oboljenja žučne kese
- teška renalna insuficijencija (procenjena brzina glomerularne filtracije < 30 mL/min/1,73 m²)
- hronični ili akutni pankreatitis sa izuzetkom akutnog pankreatitisa uzrokovanog teškom hipertrigliceridemijom
- poznata fotoalergija ili fototoksična reakcija tokom terapije sa fibratima ili ketoprofenom

Lek Lek Lipanthyl 160 mg ne treba da uzimaju pacijenti preosetljivi (alergični) na kikiriki, ulje kikirikija, lecitin iz soje ili slične proizvode, zbog rizika od pojave reakcija preosetljivosti.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sekundarni uzroci hiperlipidemije:

Sekundarni uzroci hiperholesterolemije, kao što su nekontrolisani dijabetes melitus tip 2, hipotireoidizam, nefrotski sindrom, disproteinemija, opstruktivne bolesti jetre ili alkoholizam, treba da budu adekvatno lečeni pre početka terapije fenofibratom. Sekundarno uzrokovana hiperholesterolemija dovedena u vezu sa farmakološkim lečenjem može se pojaviti tokom terapije diureticima, beta-blokatorima, estrogenima, progestagenima, kombinovanim oralnim kontraceptivima, imunosupresivima i inhibitorima proteaze. U ovim slučajevima trebalo bi utvrditi da li je hiperlipidemija primarne ili sekundarne prirode (moguće povećanje vrednosti lipida izazvanih ovim terapijskim agensima).

Funkcija jetre:

Kao i kod drugih agenasa za smanjenje vrednosti lipida, kod nekih pacijenata su opisane povišene vrednosti transaminaza. U većini slučajeva povišene vrednosti transaminaza su prolazne, male i asimptomatske. Preporučuje se da se vrednosti transaminaza prate svaka 3 meseca tokom prvih 12 meseci od početka lečenja i nakon toga povremeno. Potreban je oprez kod pacijenata kod kojih dolazi do povećanja vrednosti transaminaza i terapiju treba prekinuti, ako se vrednosti aspartat aminotransferaze (AST tj. SGOT) i alanin aminotransferaze (ALT tj. SGPT) povećavaju više od 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti. Ako se pojave simptomi koji ukazuju na hepatitis (npr. žutica, pruritus) treba uraditi laboratorijske testove i ako se simptomi potvrde, terapiju fenofibratom treba obustaviti.

Pankreas:

Pankreatitis je opisan kod pacijenata koji su uzimali fenofibrat (videti odeljke 4.3 i 4.8). Ova pojava može predstavljati nedostatak efikasnosti kod pacijenata sa teškom hipertrigliceridemijom, ili direktan efekat leka

ili sekundarni fenomen koji je rezultat kamena ili peska u bilijarnom traktu, sa opstrukcijom zajedničkog žučnog kanala.

Mišići:

Pri upotrebi fibrata i drugih hipolipemika opisana je mišićna toksičnost, uključujući retke slučajeve rabdomiolize, sa ili bez bubrežne insuficijencije. Incidenca mišićne toksičnosti povećava se kod pacijenata sa hipoalbuminemijom i prethodnom renalnom insuficijencijom. Pacijenti sa predisponirajućim faktorima za miopatiju i/ili rabdomiolizu, uključujući osobe starije od 70 godina, osobe sa ličnom ili porodičnom anamnezom naslednih poremećaja mišića, oštećenjem funkcije bubrega, hipotireoidizmom ili visokim unosom alkohola, mogu imati povećani rizik od razvoja rabdomiolize. Za ove pacijente, korist i rizik terapije fenofibratom treba pažljivo razmotriti.

Mišićnu toksičnost treba očekivati kod pacijenata sa difuznom mijalgijom, miozitisom, grčevima u mišićima i mišićnom slabošću i/ili znatnim povećanjem kreatin fosfokinaze CPK (preko 5 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti). U navedenim slučajevima terapiju fenofibratom treba prekinuti.

Rizik od mišićne toksičnosti može se povećati ako se lek istovremeno primenjuje sa drugim fibratom ili inhibitorom HMG-CoA reduktaze, posebno kada već postojeće mišićne slabosti. Zbog toga je istovremena primena fenofibrata i inhibitora HMG-CoA reduktaze ili drugog fibrata namenjena pacijentima sa teškom kombinovanom dislipidemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom, a kod kojih u anamnezi nema poremećaja mišića. Kod ovih pacijenata neophodno je pažljivo pratiti potencijalne znake mišićne toksičnosti.

Renalna funkcija:

Lek Lipanthyl 160 je kontraindikovano kod teškog oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 4.3).

Lek Lipanthyl 160 mg treba pažljivo primenjivati kod pacijenata sa blagom do umerenom renalnom insuficijencijom. Kod pacijenata kod kojih je procenjena brzina glomerularne filtracije iznosi 30 do 59 mL/min/1,73 m² dozu treba individualno prilagoditi (videti odeljak 4.2).

Reverzibilna povećanja vrednosti kreatinina u serumu zabeležena su kod pacijenata koji su bili na monoterapiji fenofibratom ili istovremeno sa statinima. Povećanje vrednosti kreatinina u serumu je generalno stabilno tokom vremena bez dokaza o kontinuiranom povećanju kreatinina u serumu kod dugotrajne terapije i sa tendencijom vraćanja na osnovne vrednosti nakon prestanka lečenja.

Tokom kliničkih ispitivanja, 10% pacijenata je imalo povećanje kreatinina u odnosu na početnu vrednost veće od 30 mikromol/L pri istovremenoj primeni fenofibrata i simvastatina u odnosu na 4,4% pacijenata koji su bili na monoterapiji statinom. 0,3% pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji, imali su klinički značajno povećanje vrednosti kreatinina do > 200 mikromol/L.

Terapiju fenofibratom treba prekinuti u slučaju kada je vrednost kreatinina budu 50% iznad gornje granice normalnih vrednosti. Preporučuje se praćenje vrednosti kreatinina tokom prvih 3 meseca od uvođenja terapije, a zatim periodično.

Pomoćne supstance:

Lek sadrži laktozu, monohidrat pa pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno- galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Oralni antikoagulansi

Fenofibrat pojačava efekat antikoagulanasa i može da poveća rizik od krvarenja. Preporučuje se da se doze antikoagulanasa smanje za jednu trećinu na početku lečenja, a potom ukoliko je potrebno da se postepeno uskladi prema vrednostima internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalised Ratio*, INR).

Ciklosporin

Nekoliko teških slučajeva reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije su prijavljeni tokom istovremene primene fenofibrata i ciklosporina. Bubrežna funkcija ovih pacijenata mora pažljivo da se prati i terapiju fenofibratom treba prekinuti u slučaju veće promene laboratorijskih parametara.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze i drugi fibrati

Rizik od ozbiljne mišićne toksičnosti povećava se ako se fibrati istovremeno koriste sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili sa drugim fibratima. Ovu terapijsku kombinaciju treba koristiti sa oprezom i pacijenti se moraju pažljivo pratiti na pojavu znakova mišićne toksičnosti (videti odeljak 4.4).

Glitazoni

Nekoliko slučajeva reverzibilnog paradoksalnog smanjenja vrednosti HDL-holesterola opisan je prilikom istovremene primene fenofibrata i glitazona. Zbog toga se preporučuje praćenje vrednosti HDL-holesterola ukoliko se jedan od ovih lekova dodaje drugom, a ako je vrednost HDL-holesterola isuviše mala treba prekinuti terapiju jednim od ova dva leka.

Enzimi citohroma P450

In vitro studije na mikrozomima ljudske jetre ukazuju da fenofibrat i fenofibrinska kiselina nisu inhibitori izoformi citohroma (CYP) P450, CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP1A2. Pri terapijskim koncentracijama oni su slabi inhibitori CYP2C19 i CYP2A6 i blagi do umereni inhibitori CYP2C9.

Pacijenti kod kojih se u lečenju istovremeno koriste fenofibrati i lekovi sa uskim terapijskim indeksom, a koji se metabolišu putem CYP2C19, CYP2A6 i CYP2C9 enzima, treba pažljivo da se prate. Ako je potrebno, preporučuje se prilagodavanje doze ovih lekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih kliničkih podataka o primeni fenofibrata kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na teratogene efekte. Embriotoksičnost je prikazana pri dozama koje izazivaju toksičnost kod majke (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Stoga, lek Lipanthyl 160, treba propisivati trudnicama samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika.

Dojenje

Nije poznato da li se fenofibrat i/ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Stoga fenofibrata ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Kod životinja su uočeni reverzibilni efekti na plodnost (videti odeljak 5.3). Nema kliničkih podataka o uticaju na plodnost pri upotrebi leka Lipanthyl 160 mg.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Lipanthyl 160 mg nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće opisane neželjene reakcije u toku primene fenofibrata su digestivni ili gastrointestinalni poremećaji. Sledeći neželjeni efekti su primećeni tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja (n=2344) i postmarketinških ispitivanja sa dole navedenom učestalošću:

| MedDRA klasa sistema organa | Črgan ≥1/100, <1/10 | Povremeno ≥1/1.000, <1/100 | Retko ≥1/10.000, <1/1.000 | Veoma retko <1/10.000 uključujući izolovane slučajeve | Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) |
|--|---------------------------------------|--|--|---|--|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | | | Smanjene vrednosti hemoglobina Smanjen broj | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|--|---|
| | | | leukocita | | |
| Poremećaji imunskog sistema | | | Hipersenzitivnost | | |
| Poremećaji nervnog sistema | | Glavobolja | | | |
| Vaskularni poremećaji | | Tromboembolija (plućna embolija, tromboza dubokih vena)* | | | |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | | | | | Intersticijalna bolest pluća ^a |
| Gastrointestinalni poremećaji | Gastrointestinalni znaci i simptomi (abdominalni i bol, mučnina, povraćanje, dijareja nadutost) | Pankreatitis* | | | |
| Hepatobilijarni poremećaji | Povećane vrednosti transaminaza (videti odeljak 4.4) | Holelitijaza (videti odeljak 4.4) | Hepatitis | | Žutica, komplikacije holelitijaze ^a (npr. holecistitis, holangitis, bilijarne kolike) |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Kožna preosetljivost (npr. raš, pruritus, urtikarija) | Alopecija Reakcije fotosenzitivnosti | | Teške reakcije na koži ^a (npr. multififormni eritem, <i>Steven-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza) |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | | Poremećaji mišića (npr. mijalgija, miozitis, grčevi i slabost u mišićima) | | | Rabdomioliza ^a |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | | Seksualna disfunkcija | | | |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | | | | | Zamor ^a |
| Ispitivanja | Povećane vrednosti | Povećane vrednosti | Povećane vrednosti uree u | | |

| | | | | | |
|--|---------------------------|-------------------|------|--|--|
| | homocistein a u krvi** | kreatinina u krvi | krvi | | |
|--|---------------------------|-------------------|------|--|--|

*U FIELD studiji, randomizovanom placebo kontrolisanom ispitivanju sprovedenom na 9795 pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2, primećen je statistički značajan porast učestalosti pankreatitisa kod pacijenata koji su primali fenofibrat u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (0,8% prema 0,5%; p = 0,031). U istoj studiji je primećen statistički značajan porast incidence plućne embolije (0,7% u placebo grupi u odnosu 1,1% u grupi koja je primala fenofibrat; p = 0,022) i statistički neznačajno povećanje tromboza dubokih vena bez satističkog značaja (placebo: 1,0% [48/4.900 pacijenata] u odnosu na grupu koja je primala fenofibrat: 1,4% [67/4.895 pacijenata]; p = 0,074).

**U FIELD studiji prosečno povećanje vrednosti homocisteina u krvi kod pacijenata koji su primali fenofibrat bilo je 6,5 mikromol/L i bilo je reverzibilno nakon prestanka primene fenofibrata. Povećan rizik od venskih trombotskih događaja može biti u vezi sa povećanim vrednostima homocisteina. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Opisani su sporadični slučajevi predoziranja fenofibratom. U većini slučajeva nije bilo simptoma predoziranja.

Ne postoji specifičan antidot. Ako se sumnja na predoziranje, terapija je simptomatska i primenjuju se odgovarajuće adekvatne suportivne mere. Fenofibrat se ne može eliminisati hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Sredstva koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici). Lekovi koji smanjuju vrednosti holesterola i triglicerida: Fibrati

ATC šifra: C10AB05

Fenofibrat je derivat fibrinske kiseline, čiji su efekti izmene lipidnog statusa kod ljudi posredovani aktivacijom peroksizomalnog proliferativnog aktivirajućeg receptora tipa alfa (PPAR α).

Aktivacijom PPAR α , fenofibrati povećavaju lipolizu i eliminaciju iz plazme aterogenih čestica bogatih trigliceridima aktivacijom lipoproteinske lipaze i smanjenom produkcijom apolipoproteina CIII. Aktivacija PPAR α takođe indukuje i porast sinteze apolipoproteina AI i AII.

Navedeni efekti fenofibrata na lipoproteine dovode do smanjenja frakcije veoma male i male gustine lipoproteina (VLDL i LDL), koje sadrže apolipoprotein B i povećanja hipoproteinske funkcije velike gustine (HDL) koja sadrži apolipoprotein AI i AII.

Pored toga, kroz modulaciju sinteze i katabolizma VLDL frakcija, fenofibrat povećava klirens LDL i smanjuje LDL frakciju male gustine, čiji nivoi su povećani kod aterogenog-lipoproteinskog fenotipa, što je čest poremećaj kod pacijenata sa rizikom od koronarne bolesti.

Tokom kliničkog ispitivanja fenofibrata nivo ukupnog holesterola je smanjen za 20 do 25%, triglicerida za 40 do 55% i HDL holesterola je povećan za 10 do 30%.-

Kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, kod kojih se koncentracija LDL holesterola smanjuje za 20 do 35%, ukupni efekat na nivo holesterola rezultira padom u odnosima ukupnih holesterola i HDL holesterola, LDL holesterola i HDL holesterola ili Apo B prema Apo AI., koji su markeri aterogenog rizika.

Dokazano je da lečenje fenofibratom može da smanji pojavu srčane bolesti, ali nije dokazano sa smanjenje smanjuje sve uzroke smrtnosti kod primarne ili sekundarne prevencije od kardiovaskularnih bolesti.

ACCORD studija (engl. *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) bila je randomizovana, placebo kontrolisana studija na 5518 pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 lečenih fenofibratom pored simvastatina. Kombinovana terapija fenofibratom i simvastatinom nije pokazala značajne razlike u poređenju sa monoterapijom simvastatinom u primarnim ishodima infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda i kardiovaskularne smrti (koeficijent rizika [HR] 0,92; 95% CI 0,79-1,08; p = 0,32; smanjenje apsolutnog rizika: 0,74%). U prethodno izdvojenoj podgrupi pacijenata sa dislipidemijom u kojoj je bila trećina pacijenata sa najnižim vrednostima HDL-holesterola (≤ 34 mg/dL ili 0,88 mmol/L) i trećina pacijenata sa najvišim vrednostima triglicerida (≥ 204 mg/dL ili 2,3 mmol/L) na početku studije, kombinovana terapija fenofibrata i simvastatina pokazuje relativno smanjenje od 31% u poređenju sa monoterapijom simvastatinom po pitanju primarnih parametara (koeficijent rizika [HR] 0,69; 95% CI 0,49-0,97; p=0,03; smanjenje apsolutnog rizika: 4,95%). Druga analiza prethodno izdvojene podgrupe je pokazala statistički značajnu interakciju lečenja prema polu pacijenata (p=0,01) ukazujući na moguću korist kombinovane terapije kod muškaraca (p=0,037), ali i mogućnost povećanog rizika po pitanju primarnih ishoda kod žena kod kojih se primenjuje kombinovana terapija u poređenju sa monoterapijom simvastatinom (p=0,069). Ovakva interakcija nije uočena kod prethodno navedene podgrupe pacijenata sa dislipidemijom, ali takođe nije jasna ni korist kombinovane terapije kod žena sa dislipidemijom, pa se moguć štetan efekat u ovoj podgrupi ne može isključiti.

Ekstravaskularni depoziti holesterola (tetivni i tuberozni ksantomi) mogu se značajno smanjiti ili potpuno eliminisati tokom terapije fenofibratom.

Kod pacijenta sa povišenim nivoom fibrinogena lečenih fenofibratom uočeno je znatno smanjenje fibrinogena, kao i kod pacijenata sa povišenim nivoima Lp(a). Ostali markeri zapaljenja, kao što je C-reaktivni protein, smanjuju su terapijom fenofibratom.

Urikozurični efekat fenofibrata, koji dovodi do smanjenja nivoa mokraćne kiseline za 25%, može biti dodatna korist u lečenju dislipidemičnih pacijenata sa hiperurikemijom.

Fenofibrat pokazuje antiagregacijski efekat na trombocite kod životinja i u kliničkim studijama, koje pokazuju smanjenje agregacije trombocita indukovanih ADP-om, arahidonskom kiselinom i epinefrinom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Lek Lipanthyl 160 film tablete sadrže 160 mg mikronizovanog fenofibrata koji ima veću bioraspoloživost u poređenju sa prethodnom formulacijom.

Resorpcija

Maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se u roku od 4 do 5 sati nakon oralne primene. Koncentracije leka u plazmi stabilne su tokom kontinuiranog lečenja kod svih pacijenata.

Resorpcija fenofibrata se povećava ako se lek uzima sa hranom.

Distribucija

Fenofibrinska kiselina se čvrsto vezuje za albumine plazme (više od 99%).

Metabolizam i eliminacija

Nakon oralne primene, fenofibrat se brzo hidrolizuje esterazama do aktivnog metabolita fenofibrinske kiseline. Nepromenjeni fenofibrat se ne može detektovati u plazmi. Fenofibrat nije supstrat enzima CYP 3A4. Mikrozomalni metabolizam jetre nije uključen.

Lek se uglavnom izlučuje putem urina. Potpuna eliminacija leka postiže se u toku 6 dana.

Fenofibrat se uglavnom izlučuje u obliku fenofibrinske kiseline i njenih glukuronidnih konjugata. Kod starijih pacijenata ukupni plazma klirens fenofibrinske kiseline se ne menja.

Kinetičke studije posle pojedinačne i ponovljene oralne primene leka pokazale su da se lek ne akumulira. Fenofibrinska kiselina se ne eliminiše hemodijalizom.

Poluvreme eliminacije fenofibrinske kiseline je oko 20 sati.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U tromesečnoj prekliničkoj studiji oralne primene fenofibrinske kiseline na pacovima sa aktivnim metabolitom fenofibrata, uočeni su toksičnost na skeletnim mišićima (posebno onim bogatim vlaknima tipa I) i srčana degeneracija, anemija i smanjenje telesne mase. Toksičnost na skeletnim mišićima nije uočena pri dozama do 30 mg/kg (oko 17 puta veća izloženost u odnosu na maksimalnu preporučenu dozu za ljude). Nije uočena kardiomiotoksičnost pri izloženosti dozama oko 3 puta većim od maksimalne preporučene doze za ljude. Reverzibilni ulkusi i erozije u gastrointestinalnom traktu javili su se kod pasa tretiranih tokom tri meseca. Nisu uočene gastrointestinalne lezije u studiji izloženosti oko 5 puta većoj od maksimalne preporučene doze za ljude.

Studije mutagenosti fenofibrata bile su negativne.

Kod pacova i miševa primećeni su tumori jetre pri visokim dozama, što je pripisano proliferaciji peroksizoma. Ove promene su specifične za male glodare i nisu primećene kod drugih životinjskih vrsta. Ovo nema terapijski značaj za upotrebu kod ljudi.

Studije na miševima, pacovima i kunićima nisu pokazale teratogene efekte. Embriotoksični efekti su primećeni pri dozama koje su u opsegu maternalne toksičnosti. Produženje gestacionog perioda i poteškoće prilikom porođaja primećene su pri visokim dozama. Efekti fenofibrata na fertilitet nisu uočeni.

Reverzibilna hipospermija, vakuolizacija testisa i nezrelost jajnika je uočena u studiji toksičnosti ponovljene doze sa fenofibrinskom kiselinom kod mladih pasa. Efekti na plodnost nisu primećeni u prekliničkim studijama reproduktivne toksičnosti sprovedenim sa fenofibratom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

natrijum-laurilsulfat

laktoza, monohidrat

povidon

krospovidon

celuloza, mikrokristalna

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

natrijum-stearilfumarat

Film (obloga) tablete

polivinilalkohol

titan-dioksid

talk

lecitin iz soje

ksantan guma

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC/Al blister sa 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 PVC/PE/PVDC/Al blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BGP PRODUCTS SWITZERLAND GMBH BEOGRAD
Bulevar Mihajla Pupina 115a, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-00841-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.06.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 01.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2019.