

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

FENOLIP 160 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 160 mg fenofibrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 8 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Zeleno (kapica)/narančasta (tijelo) kapsula veličine 0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fenolip 160 mg je indiciran kao dodatak dijete i drugim nefarmakološkim mjerama liječenja (npr. tjelovježbi, smanjenju tjelesne težine) u slijedećim slučajevima :

- kod liječenja teške hipertrigliceridemije bez obzira postoji li ili ne niska razina HDL kolesterola
- kod mješovite hiperlipidemije kada je uporaba statina kontraindicirana ili postoji nepodnošljivost statina
- kod mješovite hiperlipidemije u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom kao dodatak statinima kada razina triglicerida i HDL kolesterola nije odgovarajuće kontrolirana.

4.2. Doziranje i način primjene

Dijetetske mjere, uvedene prije početka terapije, moraju se nastaviti provoditi. Terapijski odgovor mora se kontrolirati određivanjem vrijednosti lipida u serumu. Ako se zadovoljavajući odgovor ne postigne nakon nekoliko mjeseci, potrebno je razmotriti uvođenje dodatnih ili drugih terapijskih mjera.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je jedna kapsula koja sadrži 160 mg fenofibrata jednom dnevno.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebna prilagodba doze. Preporučuje se uobičajena doza, osim kod smanjene funkcije bubrega s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m² (vidjeti dio *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Fenofibrat se ne smije primjenjivati u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega, definiranog procijenjenom brzinom glomerularne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. U slučaju procijenjene brzine glomerularne filtracije između 30 i $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, doza fenofibrata ne smije biti veća od 100 mg jednom dnevno u standardnom obliku, odnosno 67 mg jednom dnevno u mikroniziranom obliku. Ako se, tijekom praćenja, procijenjena brzina glomerularne filtracije neprestano smanjuje do $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, primjena fenofibrata mora se prekinuti.

Oštećenje funkcije jetre

Fenolip 160 mg se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog nedostatka podataka.

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost fenofibrata u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se primjena fenofibrata ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene

Kapsulu treba progutati cijelu za vrijeme obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Insuficijencija jetre (uključujući bilijarnu cirozu i neobjašnjeni trajni poremećaj funkcije jetre),
- Poznata bolest žučnog mjehura
- Teška insuficijencija bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$),
- Kronični ili akutni pankreatitis, osim u slučaju akutnog pankreatitisa uzrokovanog teškom hipertrigliceridemijom,
- Poznata fotoalergija ili fototoksična reakcija za vrijeme liječenja fibratima ili ketoprofenom,
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sekundarni uzroci hiperlipidemije:

Sekundarni uzroci hiperkolesterolemije, poput nekontroliranog dijabetesa melitusa tipa 2, hipotireoze, nefrotskog sindroma, disproteinemije, opstruktivne jetrene bolesti ili alkoholizma moraju se primjereno liječiti prije razmatranja liječenja fenofibratom. Sekundarni uzrok hiperkolesterolemije povezan s farmakološkim liječenjem može se opaziti kod diuretika, β -blokatora, estrogena, progestagena, kombiniranih oralnih kontraceptiva, imunosupresiva i inhibitora proteaze. U tim se slučajevima mora razlučiti je li hiperlipidemija primarna ili sekundarna (moguće povećanje vrijednosti lipida prouzročeno navedenim lijekovima).

Funkcija jetre:

Kao i kod ostalih hipolipemika, opisan je porast vrijednosti transaminaza kod nekih bolesnika. U većini slučajeva je ovaj porast bio prolazan, blaži i asimptomatski. Preporuča se kontrola vrijednosti transaminaza svaka 3 mjeseca tijekom prvih 12 mjeseci liječenja, a nakon toga periodično. Nužan je oprez u bolesnika kod kojih se pojavi porast vrijednosti transaminaza, a liječenje se mora prekinuti ukoliko vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) porastu na više od 3 puta iznad gornje granice normalnog raspona. Ako se pojave simptomi koji ukazuju na hepatitis (npr. žutica, pruritus) i dijagnozu potvrde laboratorijske pretrage, potrebno je prekinuti liječenje fenofibratom.

Gušterača:

Prijavljeni su slučajevi pankreatitisa u bolesnika koji su uzimali fenofibrat (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.). Razlog može biti izostanak učinka lijeka u bolesnika s teškom hipertrigliceridemijom, izravan učinak lijeka ili sekundarna pojava opstrukcije glavnog žučovoda uzrokovana žučnim kamencima ili stvaranjem mulja.

Mišići:

Kod primjene fibrata i ostalih hipolipemika prijavljena je mišićna toksičnost, uključujući rijetke slučajeve rabdomiolize, sa ili bez zatajenja bubrega. Incidencija tih poremećaja raste u slučaju hipoalbuminemije i insuficijencije bubrega u anamnezi. Bolesnici s predisponirajućim čimbenicima za razvoj miopatije i/ili rabdomiolize, uključujući dob iznad 70 godina, nasljedne mišićne poremećaje u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, oslabljenu funkciju bubrega, hipotireozu i povećan unos alkohola, mogu biti pod povećanim rizikom od razvoja rabdomiolize. U tih bolesnika mora se pažljivo odvagati omjer između rizika i koristi liječenja fenofibratom.

Na mišićnu toksičnost treba posumnjati kod bolesnika koji se javljaju zbog difuzne mijalgije, miozitisa, mišićnih grčeva, mišićne slabosti i/ili značajnog porasta koncentracije CK (razine koje su veće od peterostruke vrijednosti gornje granice normale). U takvim je slučajevima potrebno prekinuti liječenje fenofibratom.

Rizik mišićne toksičnosti može biti povećan ukoliko se lijek daje istodobno s drugim fibratima ili inhibitorima HMG-CoA-reduktaze, posebno u slučajevima kod kojih je već prisutna mišićna bolest. Sukladno tome, istovremeno propisivanje fenofibrata s inhibitorom HMG-CoA-reduktaze ili s drugim fibratom treba biti rezervirano za bolesnike s teškom mješovitom dislipidemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom, koji nemaju anamnezu mišićne bolesti i uz pažljivo praćenje moguće pojave znakova mišićne toksičnosti.

Funkcija bubrega:

Fenolip 160 mg tvrde kapsule je kontraindiciran kod teškog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.). Fenolip 160 mg tvrde kapsule se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega. Dozu je potrebno prilagoditi u bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije između 30 i 59 ml/min/1,73 m² (vidjeti dio 4.2.).

Reverzibilna povišenja serumskog kreatinina prijavljena su u bolesnika koji su primali fenofibrat kao monoterapiju ili uz istodobnu primjenu statina. Općenito su povišenja serumskog kreatinina bila stabilna tijekom vremena i nije bilo dokaza o njegovim daljnjim povišenjima kod dugotrajne terapije, a vrijednosti su se vratile na početne nakon prekida liječenja.

Tijekom kliničkih ispitivanja, 10% bolesnika imalo je povišenje kreatinina u odnosu na početnu vrijednost veće od 30 µmol/l kada je fenofibrat primijenjen istodobno uz simvastatin, naspram 4,4% bolesnika na monoterapiji statinom. 0,3% bolesnika koji su istodobno primali navedene lijekove imalo je klinički značajna povišenja kreatinina do vrijednosti > 200 µmol/l.

Liječenje se mora prekinuti kada je razina kreatinina 50% iznad gornje granice normale. Preporučuje se mjeriti kreatinin tijekom prva 3 mjeseca nakon početka liječenja, i periodično nakon toga.

Pomoćne tvari:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23mg) natrija po jednoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Peroralni antikoagulansi:

Fenofibrat pojačava učinak peroralnih antikoagulansa te može povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se smanjenje doze antikoagulansa za oko jednu trećinu na početku liječenja, te potom postupna prilagodba po potrebi, u skladu s INR-om (međunarodni normalizirani omjer, engl. *International Normalised Ratio*).

Ciklosporin:

Prijavljeno je nekoliko teških slučajeva reverzibilnog oštećenja funkcije bubrega tijekom istodobne primjene fenofibrata i ciklosporina. Stoga je potrebno strogo kontrolirati bubrežnu funkciju kod ovih bolesnika, a liječenje fenofibratom se mora prekinuti ukoliko su laboratorijski parametri značajno promijenjeni.

Inhibitori HMG-CoA-reduktaze i ostali fibrati:

Kada se fenofibrat uzima istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili drugim fibratima, povećan je rizik za razvoj mišićne toksičnosti. Ovu kombinaciju bi trebalo uzimati s oprezom te je potrebno pažljivo pratiti bolesnike zbog znakova mišićne toksičnosti (vidjeti dio 4.4.).

Glitazoni:

Zabilježeni su slučajevi reverzibilnog paradoksalnog sniženja razina HDL kolesterola tijekom istodobne primjene fenofibrata i glitazona. Stoga se preporučuje pratiti HDL kolesterol ukoliko se dodaje jedan od ovih lijekova i prekinuti jedan od ta dva lijeka ukoliko je HDL kolesterol prenizak.

Enzimi citokroma P450:

In vitro ispitivanja na ljudskim mikrosomima jetre pokazuju da fenofibrat i fenofibrična kiselina nisu inhibitori citokroma (CYP) P450 izoforme CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP1A2. Slabi su inhibitori CYP2C19 i CYP2A6, te blagi do umjereni inhibitori CYP2C9 u terapijskim koncentracijama. Bolesnici koji istodobno dobivaju fenofibrat i lijekove uske terapijske širine koji se metaboliziraju putem CYP2C19, CYP2A6, i osobito putem CYP2C9, moraju se pažljivo pratiti i ako je potrebno preporučuje se prilagodba doze tih lijekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje prikladni podaci o primjeni fenofibrata kod trudnica. Studije na životinjama nisu pokazale nikakve teratogene učinke. Embriotoksični učinci opaženi su pri dozama koje izazivaju maternalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Mogući rizici za ljude nisu poznati. Prema tome, fenofibrat tijekom trudnoće smije se uzimati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se fenofibrat i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Prema tome, fenofibrat se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Kod životinja su uočeni reverzibilni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3.). Nema kliničkih podataka o utjecaju uzimanja lijeka Fenolip 160 mg tvrde kapsule na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Fenolip 160 mg tvrde kapsule ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja fenofibratom su poremećaji probave, želuca ili crijeva. Sljedeće nuspojave su zabilježene tijekom placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja (n=2344) i nakon stavljanja lijeka u promet^a s dolje naznačenom učestalošću:

Vrlo česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$) uključujući izolirane slučajeve, nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetke: Smanjenje vrijednosti hemoglobina; smanjen broj leukocita
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetke: Preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	Manje česte: Glavobolja

Krvožilni poremećaji	Manje česte: Tromboembolija (plućna embolija, duboka venska tromboza)*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Nepoznato: Intersticijska bolest pluća ^a
Poremećaji probavnog sustava	Česte: Gastrointestinalni znakovi i simptomi (abdominalna bol, mučnina, povraćanje, proljev i nadutost) Manje česte: Pankreatitis*
Poremećaji jetre i žuči	Česte: Povišena razina transaminaza (vidjeti dio 4.4.) Manje česte: Kolelitijaza (vidjeti dio 4.4) Rijetke: Hepatitis Nepoznato: Žutica, komplikacije kolelitijaze ^a (npr. kolecistitis, kolangitis, žučne kolike)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje česte: Kožna preosjetljivost (npr. osip, pruritus, urtikarija) Rijetke: Alopecija, reakcije fotoosjetljivosti Nepoznato: Teške kožne reakcije ^a (npr. erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje česte: Bolesti mišića (npr. mijalgija, miozitis, mišićni grčevi i slabost mišića) Nepoznato: Rabdomioliza ^a
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje česte: Poremećaj seksualne funkcije
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	Nepoznato: Umor ^a
Pretrage	Česte: Povišene razine homocisteina u krvi **

	<p>Manje česte: Povišene vrijednosti kreatinina u krvi</p> <p>Rijetke: Povišene vrijednosti ureje u krvi</p>
--	--

* U „FIELD“ ispitivanju, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom na 9795 bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2, primijećen je statistički značajan porast broja slučajeva pankreatitisa u bolesnika koji su uzimali fenofibrat u odnosu na bolesnike koji su dobivali placebo (0,8% prema 0,5%; p=0,031). U istome je ispitivanju zabilježen statistički značajan porast incidencije plućne embolije (0,7% u placebo skupini u odnosu na 1,1% u skupini koja je primala fenofibrat; p=0,022) i porast učestalosti duboke venske tromboze koji nije bio statistički značajan (placebo: 1,0% [48/4900 bolesnika] u odnosu na fenofibrat 1,4% [67/4895 bolesnika]; p=0,074).

** U „FIELD“ ispitivanju je prosječan porast razine homocisteina u krvi u bolesnika liječenih fenofibratom bio 6,5 $\mu\text{mol/l}$ te je bio reverzibilan nakon prestanka liječenja fenofibratom. Povišen rizik od venskih trombotskih događaja može biti povezan s povišenom razinom homocisteina. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Zabilježeni su samo izdvojeni slučajevi predoziranja fenofibratom. U većini slučajeva nisu prijavljeni simptomi predoziranja.

Nije poznat specifičan antidot. Ukoliko se sumnja na predoziranje, bolesnika treba liječiti simptomatski te po potrebi započeti sa suportivnim mjerama. Fenofibrat se ne može eliminirati iz tijela hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (hipolipemici) / fibrati
ATK oznaka: C10AB05.

Fenofibrat je derivat fibrične kiseline čiji su dokumentirani učinci na promjenu vrijednosti lipida kod ljudi posredovani aktivacijom peroksisomnog proliferatorom aktiviranog receptora, tip alfa (engl. *Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha*, PPAR α).

Aktivacijom PPAR α fenofibrat pospješuje lipolizu i eliminaciju aterogenih trigliceridima bogatih čestica iz plazme tako što aktivira lipoprotein lipazu i smanjuje sintezu apoproteina CIII. Aktivacija PPAR α također dovodi do povećane sinteze apoproteina AI i AII.

Gore navedeni učinci fenofibrata na lipoproteine dovode do smanjenja frakcija vrlo niske i niske gustoće (VLDL i LDL) koje sadrže apoprotein B, te povećanja frakcije lipoproteina visoke gustoće (HDL) koja sadrži apoprotein AI i AII.

Pored toga, modulacijom sinteze i katabolizmom frakcija VLDL-a, fenofibrat povećava klirens LDL-a i smanjuje razinu LDL-a, koja je povišena kod aterogenog lipoproteinskog fenotipa, čestog poremećaja kod bolesnika s rizikom od koronarne bolesti srca.

U kliničkim studijama s fenofibratom, ukupni je kolesterol bio smanjen za 20 do 25%, trigliceridi za 40 do 55%, dok je HDL-kolesterol bio povećan za 10 do 30%.

Kod bolesnika s hiperkolesterolemijom, gdje su vrijednosti LDL-kolesterola snižene za 20 do 35%, ukupni učinak na kolesterol dovodi do smanjenja omjera ukupnog kolesterola u odnosu na HDL-kolesterol, LDL-kolesterola u odnosu na HDL-kolesterol ili Apo B u odnosu na Apo AI, što su sve znakovi aterogenog rizika.

Postoje dokazi da liječenje fibratima može smanjiti događaje vezane uz koronarnu bolest srca, ali oni nisu pokazali smanjenje ukupne smrtnosti u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularne bolesti.

Randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje lipida *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* provodilo se na 5518 bolesnika s dijabetes mellitusom tipa 2 koji su bili liječeni fenofibratom kao dodatkom simvastatinu. Liječenje fenofibratom u kombinaciji sa simvastatinom nije pokazalo značajne razlike u usporedbi s monoterapijom simvastatinom u kompozitnom primarnom ishodu: nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar i smrt zbog kardiovaskularnih uzroka (omjer hazarda [HR] 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p=0,32$; apsolutno smanjenje rizika : 0,74%). U prethodno određenoj podskupini bolesnika s dislipidemijom, definiranih kao oni u najnižoj tercili vrijednosti HDL-C (≤ 34 mg/dl ili 0,88 mmol/l) i najvišoj tercili vrijednosti triglicerida (TG) (≥ 204 mg/dl ili 2,3 mmol/l) na početku ispitivanja, liječenje fenofibratom u kombinaciji sa simvastatinom pokazalo je relativno smanjenje od 31% u odnosu na monoterapiju simvastatinom u kompozitnom primarnom ishodu (omjer hazarda 0,69, 95% CI 0,49-0,97, $p=0,03$; apsolutno smanjenje rizika: 4,95%). Ostale analize prethodno određene podskupine uočile su statistički značajnu interakciju kod liječenja prema spolu ($p=0,01$) koja ukazuje na moguću korist liječenja muškaraca kombiniranom terapijom ($p=0,037$), ali potencijalno veći rizik u primarnom ishodu za žene liječene kombiniranom terapijom u odnosu na monoterapiju simvastatinom ($p=0,069$). To nije primjećeno u ranije spomenutoj podskupini bolesnika s dislipidemijom, ali također nema jasnog dokaza koristi liječenja žena s dislipidemijom kombinacijom fenofibrata i simvastatina, kao što nije moguće isključiti ni mogući štetni učinak u ovoj podskupini.

Ekstravaskularni depoziti kolesterola (tendinozni i tuberozni ksantom) mogu se značajno smanjiti ili čak u cijelosti eliminirati za vrijeme liječenja fenofibratom.

Kod bolesnika s povišenom razinom fibrinogena koji su liječeni fenofibratom nađeno je značajno smanjenje ovog parametra, kao i kod onih s povišenom razinom Lp(a). Ostali upalni biljezi, poput C-reaktivnog proteina, smanjuju se za vrijeme liječenja fenofibratom.

Urikozurični učinak fenofibrata, koji dovodi do smanjenja razine mokraćne kiseline za otprilike 25%, trebao bi biti od dodatne koristi kod bolesnika s dislipidemijom i hiperuricemijom.

U kliničkoj je studiji dokazano da fenofibrat posjeduje antiagregacijski učinak na trombocite kod životinja, koje su pokazale smanjenje agregacije trombocita inducirano ADP-om, arahidonskom kiselinom i adrenalinom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu se unutar 4 do 5 sati nakon oralne primjene. Koncentracije u plazmi stabilne su tijekom kontinuiranog liječenja kod svake osobe. Apsorpcija fenofibrata povećana je ukoliko se daje zajedno s hranom.

Distribucija

Fenofibrična kiselina se snažno veže na albumin u plazmi (više od 99%).

Metabolizam i eliminacija

Nakon oralne primjene fenofibrat se brzo hidrolizira uz pomoć esteraza u aktivni metabolit fenofibričnu kiselinu. U plazmi se ne može naći nepromijenjen fenofibrat. Fenofibrat nije supstrat za CYP3A4. Nije uključen u metabolizam u jetrenim mikrosomima.

Lijek se najvećim dijelom izlučuje urinom. Unutar 6 dana eliminira se gotovo cjelokupna količina lijeka. Fenofibrat se najvećim dijelom izlučuje u obliku fenofibrične kiseline i njezinog glukuronidnog konjugata. Kod starijih bolesnika nema promjene prividnog ukupnog klirensa fenofibrične kiseline iz plazme.

Kinetičke studije nakon davanja jednokratne doze i kontinuiranog liječenja pokazale su da se lijek ne akumulira. Fenofibrična kiselina ne može se eliminirati iz tijela hemodijalizom.

Poluvijek eliminacije fenofibrične kiseline iz plazme iznosi oko 20 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U tromjesečnom, nekliničkom ispitivanju oralne primjene fenofibrične kiseline, aktivnog metabolita fenofibrata, kod štakora, uočena je toksičnost mišića skeleta (osobito kod onih mišića bogatih sporo oksidativnim mišićnim vlaknima tipa I) te srčana degeneracija, anemija i smanjenje tjelesne težine. Kod primjene doza do 30 mg/kg (otprilike 17 puta veća izloženost od izloženosti kod maksimalne preporučene doze za ljude (MRHD)) nisu uočeni znakovi toksičnosti za kostur. Znakovi kardiomiotoksičnosti nisu uočeni kod izloženosti otprilike 3 puta većoj od izloženosti kod maksimalne preporučene doze za ljude. Reverzibilni ulkusi i erozije u gastrointestinalnom traktu su se pojavili kod pasa liječenih 3 mjeseca. Nije bilo pojave gastrointestinalnih lezija u tom ispitivanju kod izloženosti otprilike 5 puta većoj od izloženosti kod maksimalne preporučene doze za ljude.

Ispitivanja mutagenosti fenofibrata dala su negativne rezultate.

Kod štakora i miševa pronađeni su tumori jetre kod visokih doza, koji se mogu pripisati peroksisomnoj proliferaciji. Navedene promjene specifične su za male glodavce i nisu opažene kod drugih životinjskih vrsta. Navedeno nije od značaja za terapijsku primjenu kod ljudi.

Studije na miševima, štakorima i kunićima nisu pokazale nikakve teratogene učinke. Embriotoksični učinci opaženi su u dozama koje su uzrokovale toksičnost za majku. Produženje razdoblja trudnoće i teškoće kod poroda opaženi su kod visokih doza.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza fenofibrične kiseline u mladim pasa, uočeni su reverzibilna hipospermija, vakuolacija testisa i nezrelost jajnika. Međutim nisu uočeni učinci na plodnost u nekliničkim ispitivanjima reproduktivne toksičnosti s fenofibratom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Makrogolglicerollaurat,
makrogol 20 000,
hidroksipropilceluloza,
natrijev škroboglikolat vrste A.

Kapsula veličine 0:

želatina,
željezov oksid, crveni (E172),
željezov oksid, žuti (E172),
željezov oksid, crni (E172),
titanijev dioksid (E171),
boja indigotin I (E132).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Toplinom oblikovana blister pakiranja (Al/PVC).
Pakiranja od 30 kapsula.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-608455796

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

30.06.2008./04.03.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.11.2020.