

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zigotrig 160 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 160 mg fenofibrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 212 mg laktoza hidrata.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,45 mg sojinog lecitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijele do gotovo bijele, ovalne, filmom obložene tablete s oznakom „93“ na jednoj strani te oznakom „7331“ na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zigotrig 160 mg filmom obložene tablete su indicirane kao dodatak uz pravilnu prehranu i druge nefarmakološke mjere (npr. tjelovježbu, smanjenje tjelesne težine) u liječenju:

- teške hipertrigliceridemije s ili bez niskog HDL-kolesterola.
- mješovite hiperlipidemije u bolesnika u kojih su statini kontraindicirani ili ih bolesnici ne podnose.
- mješovite hiperlipidemije u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom, kao dodatak statinima kada trigliceridi i HDL kolesterol nisu odgovarajuće kontrolirani.

4.2. Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je jedna tableta koja sadrži 160 mg fenofibrata jednom dnevno. Bolesnici koji uzimaju jednu kapsulu od 200 mg fenofibrata mogu prijeći na jednu tabletu fenofibrata od 160 mg bez prilagođavanja doze.

Posebne populacije

Stariji osobe (≥ 65 godina)

Prilagođavanje doze nije potrebno. Preporučuje se uobičajena doza, osim kod smanjene bubrežne funkcije s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije manjom od $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (vidjeti dio *Oštećenje funkcije bubrega*).

Oštećenje funkcije bubrega

Fenofibrat se ne smije primjenjivati u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega, definiranog procijenjenom brzinom glomerularne filtracije manjom od $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

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

Ovaj lijek se ne preporučuje za uporabu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog nedostatka podataka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fenofibrata u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se uporaba fenofibrata ne preporučuje u pedijatrijskoj populaciji do 18 godina.

Način primjene

Tabletu treba progutati cijelu, tijekom obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Poznata fotoalergija ili fototoksična reakcija pri uzimanju fibrata ili ketoprofena
- Insuficijencija jetre (uključujući bilijarnu cirozu i neobjašnjeni trajni poremećaj funkcije jetre)
- Bolest žučnog mjehura
- Kronični ili akutni pankreatitis, s iznimkom akutnog pankreatitisa uzrokovanog teškom hipertrigliceridemijom
- Teško oštećenje funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije manja od $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

Fenofibrat od 160 mg ne smiju uzimati bolesnici alergični na kikiriki, kikirikijevo ulje, sojin lecitin te njima srodne proizvode, zbog opasnosti od reakcija preosjetljivosti.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sekundarni uzroci hiperlipidemije:

Sekundarni uzroci hiperkolesterolemije, poput nekontroliranog dijabetes melitusa tipa 2, hipotireoze, nefrotskog sindroma, disproteinemije, opstruktivne jetrene bolesti ili alkoholizma, moraju se primjereno liječiti prije početka 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 povišene vrijednosti lipida prouzročene tim lijekovima).

Oštećenje funkcije jetre

Kao i kod uzimanja ostalih lijekova za sniženje razine lipida, u nekih su bolesnika zabilježene povišene vrijednosti transaminaza. To je povišenje u većini slučajeva bilo prolazno, blago i asimptomatsko. Preporučuje se kontrola vrijednosti transaminaza svaka tri mjeseca tijekom prvih 12 mjeseci liječenja, a nakon toga periodično. U bolesnika s povišenim vrijednostima transaminaza nužan je oprez i liječenje se mora prekinuti ako vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) porastu više od tri puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti. Ako se pojave simptomi hepatitisa (npr. žutica, pruritus), te ih potvrde laboratorijske pretrage, potrebno je prekinuti liječenje fenofibratom.

Oštećenje funkcije gušterače

Prijavljeni su slučajevi pankreatitisa u bolesnika koji su uzimali fenofibrat (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.). Uzrok može biti izostanak učinka lijeka u bolesnika s teškom hipertrigliceridemijom, izravan učinak lijeka ili sekundarno kao posljedica začepljenja žučovoda žučnim kamencima ili pijeskom.

Oštećenje funkcije mišića

Prijavljena je mišićna toksičnost, uključujući rijetke slučajeve rbdomiolize s ili bez zatajenja bubrega pri primjeni fibrata, kao i ostalih lijekova za sniženje razine lipida. Pojavnost tih poremećaja raste u slučajevima hipoalbuminemije i insuficijencije bubrega u anamnezi.

U bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za razvoj miopatije i/ili rbdomiolize, uključujući starije od 70 godina, nasljedne mišićne poremećaje u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, oslabljenu funkciju bubrega, hipotireozu, te povećan unos alkohola, povećan je rizik od rbdomiolize. U tih bolesnika mora se pažljivo odvagati omjer između rizika i koristi liječenja fenofibratom.

Na mišićnu toksičnost mora se posumnjati u bolesnika s difuznom mijalgijom, miozitisom, grčevima i slabošću mišića i/ili znatno povišenim vrijednostima CPK-a (više od pet puta većim od gornje granice referentnih vrijednosti). U takvim slučajevima mora se prekinuti primjena fenofibrata.

Rizik od mišićne toksičnosti može se povećati i ako se lijek uzima istodobno s drugim fibratom ili inhibitorom HMG-CoA reduktaze, posebno u slučajevima otprije prisutne bolesti mišića. Slijedom toga, istodobno uzimanje fenofibrata i inhibitora HMG-CoA reduktaze ili drugog fibrata smije se propisati samo bolesnicima s teškom kombiniranom dislipidemijom i visokim srčano-žilnim rizikom, bez bolesti mišića u anamnezi i uz pozorno praćenje moguće pojave znakova mišićne toksičnosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Zigotrig je kontraindiciran kod teškog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Pacijenti s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega trebaju uzimati Zigotrig s oprezom.

Kod pacijenata s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije između 30 i 59 ml/min/1,73 m² dozu treba prilagoditi (vidjeti dio 4.2.).

U pacijenata koji su primali fenofibrat kao monoterapiju ili uz istodobnu primjenu statina zabilježena su reverzibilna povišenja kreatinina u serumu. 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 kod 10% pacijenata zabilježeno 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% pacijenata 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 mjerenje kreatinina tijekom prva tri mjeseca nakon započinjanja terapije, a nakon toga povremeno.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi

Fenofibrat pojačava djelovanje oralnih antikoagulansa i može povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se na početku liječenja dozu antikoagulansa smanjiti za oko trećinu i potom prilagođavati u skladu s INR-om (*International Normalised Ratio*, međunarodni normalizirani omjer).

Ciklosporin

Prijavljeni su teški slučajevi reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije pri istodobnoj primjeni fenofibrata i ciklosporina. Stoga bubrežnu funkciju u tih bolesnika treba pažljivo pratiti te u slučaju velikog odstupanja laboratorijskih pokazatelja prekinuti primjenu fenofibrata.

Inhibitori HMG-KoA reduktaze i drugi fibrati

Uzima li se fenofibrat istovremeno s inhibitorima HMG-KoA reduktaze ili drugim fibratima, povećava se rizik od ozbiljne mišićne toksičnosti. Stoga se kombinacija tih lijekova mora davati oprezno, uz pažljivo praćenje moguće pojave znakova mišićne toksičnosti (vidjeti dio 4.4.).

Glitazoni

Zabilježeni su slučajevi reverzibilnog paradoksalnog sniženja razina HDL kolesterola tijekom istovremene 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 citokrom P450

In vitro ispitivanja na ljudskim mikrosomima jetre pokazuju da fenofibrat i fenofibrična kiselina nisu inhibitori citokroma (CYP) P450 izoforme CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP 1A2. 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

Nema primjerenih podataka o primjeni fenofibrata u trudnica. Pokusima u životinja nisu dokazani nikakvi teratogeni učinci. Uočeni su embriotoksični učinci pri dozama koje izazivaju maternalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Mogući rizici za čovjeka nisu poznati. Stoga se fenofibrat u trudnoći smije uzimati samo nakon što se pažljivo procijeni odnos koristi i rizika.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju fenofibrata i/ili njegovih metabolita u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenčce. Zbog toga dojilje ne smiju uzimati fenofibrat.

Plodnost

U životinja su uočeni reverzibilni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3.). Nema kliničkih podataka o utjecaju fenofibrata na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fenofibrat 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 placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja (n=2344) i nakon stavljanja lijeka u promet^a s dolje naznačenom učestalošću.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Česte ≥1/100, <1/10	Manje česte ≥1/1000, <1/100	Rijetke ≥1/10000, <1/1000	Vrlo rijetke <1/10000 uključujući i izolirane slučajeve	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)^a
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Smanjenje vrijednosti hemoglobina, smanjen broj leukocita		
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost		
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja			
Krvožilni poremećaji		Tromboembolija (plućna embolija, duboka venska tromboza) *			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja					Intersticijska bolest pluća ^a
Poremećaji probavnog sustava	Gastrointestinalni i znakovi i simptomi (abdominalna bol, mučnina, povraćanje, proljev i nadutost)	Pankreatitis*			
Poremećaji jetre i žuči	Povišena razina transaminaza (vidjeti dio 4.4.)	Kolelitijaza (vidjeti dio 4.4.)	Hepatitis		Žutica, komplikacije kolelitijaze ^a (npr.

					kolecistitis, kolangitis, žučne kolike)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Kožna preosjetljivost (npr. osip, pruritus, urtikarija)	Alopecija, reakcije fotoosjetljivosti		Teške kožne reakcije ^a (npr. erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bolesti mišića (npr. mijalgija, miozitis, mišićni grčevi i slabost mišića)			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Poremećaj seksualne funkcije			
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene					Umor ^a
Pretrage	Povišene razine homocisteina u krvi **	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Povišene vrijednosti uree u krvi		

* Randomiziranim, placebo kontroliranim ispitivanjem "FIELD" provedenim 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 razina homocisteina u krvi u bolesnika liječenih fenofibratom bio 6,5 µmol/L te je bio reverzibilan nakon prestanka liječenja fenofibratom. Povišen rizik od venskih trombotskih događaja može biti povezan s povišenom razinom homocisteina. Klinički značaj ovoga 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 se traži 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.

Liječenje

Nema poznatog specifičnog antidota. Posumnja li se na predoziranje, treba provesti simptomatsko liječenje i uvesti primjerene potporne mjere. Fenofibrat se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (Hipolipemici), fibrati, ATK oznaka: C10 AB 05

Fenofibrat je derivat fibrične kiseline, čiji su dokumentirani učinci na razinu lipida u čovjeka posredovani aktivacijom peroksisomskih proliferator-aktivirajućih receptora tipa alfa (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha, PPAR α*).

Aktivacijom PPAR α fenofibrat pospješuje lipolizu i uklanjanje iz plazme aterogenih čestica bogatih trigliceridima, tako što aktivira lipoprotein-lipazu i smanjuje sintezu apoproteina CIII. Aktivacijom PPAR α pojačava se i sinteza apoproteina AI i AII.

Navedeni učinci fenofibrata na lipoproteine dovode do smanjenja frakcija vrlo male i male gustoće (VLDL i LDL) koje sadrže apoprotein B i do povišenja frakcije velike gustoće (HDL) s apoproteinima AI i AII.

Također, modulacijom sinteze i katabolizma frakcija VLDL-a, fenofibrat pospješuje uklanjanje LDL-a i smanjuje razinu LDL-a, koja je povišena kod aterogenoga lipoproteinskog fenotipa, čestog poremećaja u bolesnika s rizikom od koronarne bolesti srca.

Tijekom kliničkih ispitivanja fenofibrata razina ukupnog kolesterola smanjila se za 20 do 25%, triglicerida za 40 do 55 %, dok je razina HDL-kolesterola porasla za 10 do 30 %.

U bolesnika s hiperkolesterolemijom, u kojih se razina LDL-kolesterola snizila za 20 do 35 %, ukupni učinak na kolesterol očitovao se i u vidu smanjenja omjera ukupni kolesterol/HDL- kolesterol, LDL-kolesterol/ HDL-kolesterol i Apo B/Apo AI, a svi su oni pokazatelji aterogenog rizika.

Postoje dokazi da liječenje fibratima može smanjiti učestalost događaja vezanih uz koronarnu srčanu bolest, ali nije pokazano smanjene ukupne smrtnosti u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji kardiovaskularne bolesti.

Kliničko ispitivanje „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes” (ACCORD) bilo je randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje na 5518 bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 koji su liječeni fenofibratom kao dodatkom simvastatinu. Liječenje fenofibratom uz simvastatin nije pokazalo značajne razlike u usporedbi s monoterapijom simvastatinom u smislu složenog primarnog ishoda, koji je obuhvaćao nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar i kardiovaskularnu smrt

(omjer hazarda, [HR] 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; apsolutno smanjenje rizika: 0,74%). U unaprijed definiranoj podskupini bolesnika s dislipidemijom, definiranih kao oni u najnižoj trećini HDL-C (≤ 34 mg/dl ili 0,88 mmol/L) i najvišoj trećini triglicerida (≥ 204 mg/dl ili 2,3 mmol/L) kao početnoj vrijednosti, terapija fenofibrata sa simvastatinom pokazala je relativno smanjenje od 31% u usporedbi s monoterapijom simvastatinom za složeni primarni ishod (omjer hazarda [HR] 0,69, 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; apsolutno smanjenje rizika: 4,95%). Analiza druge unaprijed definirane podskupine je pokazala statistički značajni utjecaj spola na ishod liječenja ($p = 0,01$), pokazujući moguću korist liječenja kombiniranom terapijom u muškaraca ($p=0,037$), ali potencijalno viši rizik za primarni ishod u žena liječenih kombiniranom terapijom u usporedbi s monoterapijom simvastatinom ($p=0,069$). Ovo nije zabilježeno u prethodno navedenoj podskupini bolesnika s dislipidemijom, ali također nije bilo jasnih dokaza koristi u žena s dislipidemijom liječenih fenofibratom i simvastatinom, a moguću štetan učinak u ovoj podskupini se ne može isključiti.

Tijekom uzimanja fenofibrata mogu se znatno smanjiti ili posve nestati ekstravaskularni depoziti kolesterola (tendinozni i tuberozni ksantom).

U bolesnika s povišenom razinom fibrinogena koji su uzimali fenofibrat uočeno je znatno sniženje toga pokazatelja, kao i u bolesnika s povišenim vrijednostima Lp(a). Uzimanjem fenofibrata snižava se razina i drugih markera upale, poput C-reaktivnog proteina.

Urikozurični učinak fenofibrata, s posljedičnim sniženjem razine mokraćne kiseline za oko 25 %, dodatna je korist od uzimanja lijeka u dislipidemičnih bolesnika s hiperuricemijom.

Pokazalo se da fenofibrat sprječava agregaciju trombocita u životinja, kao i u kliničkom ispitivanju u kojem je pokazano smanjenje agregacije trombocita izazvano ADP-om, arahidonskom kiselinom i adrenalinom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ovaj lijek sadrži 160 mg mikroniziranog fenofibrata i pokazuje veću bioraspoloživost (suprabioraspoloživost) u usporedbi s prethodnim formulacijama.

Apsorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu se 4 do 5 sati nakon oralne primjene. Pri kontinuiranom uzimanju koncentracije u plazmi su stabilne kod svakog pojedinca. Apsorpcija fenofibrata povećava se kada se lijek uzima s hranom.

Distribucija

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

Biotransformacija i eliminacija

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

Lijek se uglavnom izlučuje u urin. Tijekom šest dana eliminira se praktički sav lijek. Fenofibrat se pretežno izlučuje u obliku fenofibrične kiseline i njezinih glukuronidnih konjugata. Ukupni klirens fenofibrične kiseline iz plazme u starijih se osoba ne mijenja.

Kinetička ispitivanja primjene jednokratne doze i kontinuirane primjene pokazala su da se lijek ne akumulira. Fenofibrična kiselina se ne uklanja hemodijalizom.

Poluvrijeme 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, u štakora je uočena toksičnost mišića skeleta (osobito u 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) 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 čirevi 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.

Pri visokim dozama uočena je pojava tumora jetre u štakora i miševa, što se pripisuje proliferaciji peroksisoma. Te su promjene specifične za male glodavce i nisu uočene u ostalih životinjskih vrsta. To nije od značenja za terapijsku primjenu u ljudi.

Ispitivanja u miševa, štakora i kunića nisu pokazala nikakve teratogene učinke. Uočena je embriotoksičnost pri rasponu doza koje izazivaju maternalnu toksičnost. Pri visokim su dozama uočeni produljenje gestacijskog razdoblja i teškoće pri koćenju.

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

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
povidon K-30
povidon K-25
karmelozanatrij, umrežena
krospovidon
natrijev škroboglikolat, vrsta A
natrijev laurilsulfat
laktoza hidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev stearilfumarat

Ovojnica tablete

Opadry AMB White OY-B-28920:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
talk
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju, držati blistere u kutiji.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (6x5) filmom obloženih tableta u (PVC/PVdC//Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-720243495

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

25. ožujka 2013./30. srpanj 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Srpanj, 2018.