

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Ziglip 145 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 145 mg fenofibrata (nanočestice).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 444,1 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

\* Tableta

Bijele do gotovo bijele boje, duguljaste, bikonveksne tablete, s oznakom "F" otisnutoj na jednoj strani, te "145" na drugoj strani. Dimenzije svake tablete su 15,5 x 8,5 mm

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ziglip 145 mg tablete su indicirane kao dodatak dijete i drugom nefarmakološkom liječenju (npr. tjelovježba, smanjenje tjelesne težine) u liječenju:

- teške hipertrigliceridemije sa ili bez sniženog HDL kolesterola;
- miješane hiperlipidemije kada su statini kontraindicirani ili ih bolesnik ne podnosi;
- miješane hiperlipidemije u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom, kao dodatak statinima kada trigliceridi i HDL kolesterol nisu adekvatno kontrolirani.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Dijetetske mjere, uvedene prije početka uzimanja lijeka, moraju se nastaviti provoditi.

Odgovor na liječenje mora se kontrolirati određivanjem vrijednosti serumskih lipida. Ako se ne postigne adekvatan odgovor nakon nekoliko mjeseci (npr. 3 mjeseca), mora se razmotriti uvođenje dodatnih ili drugih terapijskih mjera.

#### Doziranje

##### *Odrasli*

Preporučena doza je jedna tableta od 145 mg fenofibrata jednom na dan. Bolesnici koji već uzimaju jednu kapsulu fenofibrata od 200 mg ili jednu tabletu fenofibrata od 160 mg drugih proizvođača mogu prijeći na uzimanje jedne tablete fenofibrata od 145 mg bez prilagođavanja doze.

##### *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 m<sup>2</sup> (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  $100 \text{ mg}$  jednom dnevno u standardnom obliku, odnosno  $67 \text{ mg}$  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.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Ziglip  $145 \text{ mg}$  tablete se ne preporučuju za uporabu u bolesnika s bolesti 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 ispod  $18$  godina starosti.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta. Tabletu treba progutati cijelu, uz čašu vode. Ziglip  $145 \text{ mg}$  tablete se mogu uzimati u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2.).

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Insuficijencija jetre (uključujući bilijarnu cirozu i neobjašnjeni trajni poremećaj jetrene funkcije).
- Bolest žučnog mjehura.
- Teška insuficijencija bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).
- Poznata fotoalergija ili fototoksična reakcija pri uzimanju fibrata ili ketoprofena.
- Kronični ili akutni pankreatitis, osim akutnog pankreatitisa zbog teške hipertrigliceridemije.

### **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 bolesti jetre ili alkoholizma, moraju se primjereno liječiti prije početka liječenja fenofibratom.

Sekundarni uzrok hiperkolesterolemije povezan s farmakološkim liječenjem može se opaziti kod diuretika,  $\beta$ -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).

#### Jetrena funkcija

Kao i pri uzimanju ostalih lijekova za sniženje razine lipida, prijavljeni su slučajevi povišenih vrijednosti transaminaza u nekih bolesnika. U većini slučajeva ova su povećanja bila prolazna, blaga i asimptomatska. Preporučuje se kontrola vrijednosti transaminaza svaka tri mjeseca tijekom prvih  $12$  mjeseci liječenja, a nakon toga povremeno. Treba obratiti posebnu pozornost na bolesnike s povišenim vrijednostima transaminaza, a liječenje se mora prekinuti ako vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) porastu više od  $3$  puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti.

Kada se pojave simptomi hepatitisa (npr. žutica, svrbež), te ih potvrde laboratorijske pretrage, potrebno je prekinuti liječenje fenofibratom.

#### Pankreas

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 samog lijeka ili sekundarno, zbog začepljenja glavnog žučovoda žučnim kamencima ili pijeskom.

#### Mišići

Prijavljena je mišićna toksičnost, uključujući rijetke slučajeve rabdomiolize sa zatajenjem bubrega ili bez njega uz primjenu fibrata kao i ostalih lijekova za sniženje razine lipida. Pojavnost poremećaja raste u bolesnika s hipoalbuminemijom i bubrežnom insuficijencijom u anamnezi.

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

Mora se posumnjati na mišićnu toksičnost u bolesnika s difuznom mijalgijom, miozitisom, grčevima i slabošću mišića i/ili znatno povišenim vrijednostima kreatin fosfokinaze (CPK) (više od 5 puta većim od gornje granice referentnih vrijednosti). U takvim slučajevima liječenje fenofibratom mora se prekinuti.

Rizik od mišićne toksičnosti može biti povećan i ako se lijek uzima istodobno s drugim fibratom ili inhibitorom HMG-CoA reduktaze (statini), posebno u slučajevima već postojeće mišićne bolesti. Stoga, istodobna primjena fenofibrata i inhibitora HMG-CoA reduktaze ili drugog fibrata smije se propisati samo bolesnicima s teškom kombiniranom dislipidemijom, udruženom s visokim kardiovaskularnim rizikom, bez mišićne bolesti u anamnezi i uz pozorno praćenje moguće pojave znakova mišićne toksičnosti.

#### Bubrežna funkcija

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

Ziglip 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 m<sup>2</sup> (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.

#### **Ovaj lijek sadrži laktozu.**

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

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 smanjenje doze antikoagulansa za oko jednu trećinu na početku liječenja, a zatim ako je potrebno dozu prilagođavati u skladu s vrijednostima INR-a (*International Normalized Ratio*, međunarodni normalizirani omjer).

##### Ciklosporin

Prijavljeni su teški slučajevi reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije pri istodobnoj primjeni

fenofibrata i ciklosporina. Bubrežnu funkciju u tih bolesnika stoga se mora pažljivo pratiti te u slučaju teškog odstupanja laboratorijskih pokazatelja liječenje fenofibratom obustaviti.

#### Inhibitori HMG-CoA reduktaze i ostali fibrati

Rizik od ozbiljne mišićne toksičnosti se povećava kada se fenofibrat uzima istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili drugim fibratima. Stoga se kombinacija tih lijekova mora davati uz veliki oprez te pažljivo pratiti moguću pojavu 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 razine HDL kolesterola ako se dodaje jedan od ovih lijekova i prekinuti jedan od ta dva lijeka ako je HDL kolesterol prenizak.

#### Enzimi citokrom P450

*In vitro* ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima pokazala su 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. Bolesnike koji istodobno uzimaju fenofibrat i lijekove s uskim terapijskim indeksom koji se metaboliziraju putem CYP2C19, CYP2A6, a posebno putem CYP2C9, mora se pažljivo nadzirati, i ako je potrebno prilagoditi dozu 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 omjer koristi i rizika.

#### Dojenje

Nema podataka o izlučivanju fenofibrata i/ili njegovih metabolita u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. 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**

Ziglip ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Probavni, želučani ili crijevni poremećaji su najčešće prijavljivane nuspojave tijekom liječenja fenofibratom.

Slijedeće nuspojave zabilježene su tijekom placebo-kontroliranih kliničkih ispitivanja (n = 2344) i nakon stavljanja lijeka u promet<sup>a</sup> s dolje navedenom učestalošću:

<b>Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i</b>	<b>Često ≥1/100 i &lt;1/10</b>	<b>Manje često ≥1/1000 i &lt;1/100</b>	<b>Rijetko ≥1/10 000 i &lt;1/1000</b>	<b>Nepoznato (ne ne može se procijeniti iz dostupnih podataka</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			Snižene vrijednosti hemoglobina,	

			smanjen broj leukocita	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Preosjetljivost	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Glavobolja		
<b>Krvožilni poremećaji</b>		Tromboembolija (plućna embolija, duboka venska tromboza)*		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>				Intersticijska plućna bolest <sup>a</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Gastrointestinalni znakovi i simptomi (abdominalna bol, mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija)	Pankreatitis*		
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Povišene vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.4.)	Kolelitijaza (vidjeti dio 4.4.)	Hepatitis (vidjeti dio 4.4.)	Žutica, komplikacije kolelitijaze <sup>a</sup> (npr. kolecistitis, kolangitis, žučne kolike)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Kožne preosjetljivosti (npr. osip, pruritus, urtikarija)	Alopecija, fotosenzitivne reakcije	Teške kožne reakcije <sup>a</sup> (npr. <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Mišićni poremećaji (npr. mijalgija, miozitis, grčevi u mišićima i slabost mišića)		Rabdomioliza <sup>a</sup>
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>		Seksualna disfunkcija		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				Umor <sup>a</sup>
<b>Pretrage</b>	Povišene razine	Povišene	Povišene	

	homocisteina u krvi**	vrijednosti kreatinina u krvi	vrijednosti uree u krvi	
--	-----------------------	-------------------------------	-------------------------	--

\* U „FIELD“ studiji, randomizirano placebo-kontrolirano ispitivanje provedeno na 9795 bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2, zabilježen je statistički značajan porast broja slučajeva pankreatitisa u bolesnika koji su uzimali fenofibrat u odnosu na bolesnike koji su dobivali placebo (0,8% u odnosu na 0,5%;  $p=0,031$ ). U istom je ispitivanju zabilježen statistički značajan porast incidencije plućne embolije (0,7% u placebo skupini u odnosu na 1,1% u skupinu koja je uzimala fenofibrat,  $p=0,022$ ) i porast učestalosti duboke venske tromboze koji nije bio statistički značajan (placebo: 1% [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  $\mu\text{mol/L}$  te je bio reverzibilan nakon prestanka liječenja fenofibratom. Povišen rizik od venskih trombotskih događaja može biti povezan s povišenom razinom homocisteina. Klinički značaj 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

Prijavljeni su samo rijetki slučajevi predoziranja fenofibratom. U većini slučajeva nisu prijavljeni simptomi predoziranja.

Nema poznatog specifičnog antidota. Posumnja li se na predoziranje, treba provesti simptomatsko liječenje i 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: C10AB05

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

Aktivacijom PPAR $\alpha$ , fenofibrat pospješuje lipolizu i eliminaciju aterogenih čestica bogatih trigliceridima iz plazme i to tako da aktivira lipoprotein-lipazu i smanjuje stvaranje apoproteina CIII. Aktivacija PPAR $\alpha$  također inducira pojačanu sintezu apoproteina AI i AII.

Navedeni učinci fenofibrata na lipoproteine imaju za posljedicu smanjenje lipoproteinskih frakcija vrlo niske i niske gustoće (VLDL i LDL) koje sadrže apoprotein B i povišenje lipoproteinske frakcije visoke gustoće (HDL) koja sadrži apoproteine AI i AII.

Osim toga, modulacijom sinteze i katabolizma VLDL frakcije, fenofibrat pospješuje uklanjanje LDL-a i smanjuje razinu LDL-a, koja je povišena kod aterogenog 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%, razina triglicerida za 40 do 55%, a razina HDL-kolesterola porasla je za 10 do 30%.

U bolesnika s hiperkolesterolemijom, u kojih se razina LDL kolesterola snizila za 20 do 35%, ukupni učinak na kolesterol rezultirao je smanjenjem sljedećih omjera: ukupni kolesterol/ HDL-kolesterol, LDL/HDL-kolesterol i Apo B/Apo AI. Ovi su omjeri pokazatelji aterogenog rizika.

Postoje dokazi da liječenje fibratima može smanjiti učestalost događaja vezanih uz koronarnu srčanu bolest, ali nije se pokazalo da utječu na smanjenje ukupne smrtnosti u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

Randomizirano placebo-kontrolirano ACCORD kliničko ispitivanje (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) pratilo je 5518 bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 liječenih fenofibratom kao dodatkom simvastatinu. Kombinirano liječenje simvastatinom i fenofibratom nije pokazalo značajne razlike u odnosu na monoterapiju simvastatinom u smislu složenog primarnog ishoda, koji je obuhvaćao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, 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-kolesterola ( $\leq 34$  mg/dl ili 0,88 mmol/l) i najvišoj trećini triglicerida ( $\geq 204$  mg/dl ili 2,3 mmol/l) kao početnoj vrijednosti, kombinirano liječenje fenofibratom i simvastatinom u odnosu na monoterapiju simvastatinom pokazalo je relativno smanjenje od 31 % 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 pokazala je statistički značajni utjecaj spola na ishod liječenja ( $p=0,01$ ), ukazujući na moguću korist liječenja kombiniranom terapijom kod muškaraca ( $p=0,037$ ), ali potencijalno veći rizik za primarni ishod u žena liječenih kombiniranom terapijom u odnosu na monoterapiju simvastatinom ( $p = 0,069$ ). To nije zabilježeno u prethodno navedenoj podskupini bolesnika s dislipidemijom, ali nije bilo ni jasnih dokaza koji upućuju na moguću korist u žena s dislipidemijom istodobno liječenih fenofibratom i simvastatinom, a moguće štetno djelovanje u ovoj podskupini se ne može isključiti.

Ekstravaskularni depoziti kolesterola (tendinozni i tuberozni ksantomi) mogu se značajno smanjiti ili posve nestati za vrijeme liječenja fenofibratom.

U bolesnika s povišenim razinama fibrinogena koji su liječeni fenofibratom uočeno je znatno sniženje ovog parametra, kao i u bolesnika s povišenim razinama 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 bolesnika s dislipidemijom i hiperuricemijom.

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

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Ziglip 145 mg tableta sadrži 145 mg nanočestica fenofibrata.

### Apsorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) postižu se unutar 2 do 4 sata nakon oralne primjene. Tijekom kontinuiranog liječenja plazmatske su koncentracije stabilne kod svakog pojedinca.

Suprotno prethodnim formulacijama fenofibrata, maksimalna koncentracija u plazmi i ukupna izloženost nanočesticama neovisni su o unosu hrane. Stoga se Ziglip 145 mg može uzimati s hranom ili bez nje.

Ispitivanje učinka hrane u zdravih muških i ženskih dobrovoljaca primjenom nove formulacije fenofibrata od 145 mg u obliku tableta, tijekom gladovanja i tijekom uzimanja visokomasnog obroka, pokazalo je da hrana ne utječe na izloženost ( $AUC$  i  $C_{max}$ ) fenofibričnoj kiselini.

### Distribucija

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

### Biotransformacija i eliminacija

Nakon oralne primjene, fenofibrat se brzo hidrolizira pomoću esteraza u aktivni metabolit fenofibričnu kiselinu. U plazmi se ne može dokazati fenofibrat u nepromijenjenom obliku.

Fenofibrat nije supstrat za CYP3A4. Nije uključen u metabolizam u jetrenim mikrosomima. Lijek se izlučuje uglavnom putem urina. Unutar 6 dana eliminira se gotovo cjelokupna količina lijeka. Fenofibrat se pretežno izlučuje u obliku fenofibrične kiseline i njezinih glukuronidnih konjugata. Ukupni prividni klirens fenofibrične kiseline iz plazme u starijih se osoba ne mijenja.

Kinetička ispitivanja nakon jedne doze i nakon ponavljane primjene pokazala su da se lijek ne akumulira. Fenofibrična kiselina ne uklanja se hemodijalizom.

Poluvrijeme eliminacije fenofibrične kiseline iz plazme iznosi približno 20 sati.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U tromjesečnom, nekliničkom ispitivanju oralne primjene fenofibrične kiseline, aktivnog metabolita fenofibrata, u štakora je uočen toksičan učinak na skeletne mišiće (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 uočeni su tumori jetre u štakora i miševa, što se pripisuje proliferaciji peroksisoma. Te su promjene specifične za male glodavce i nisu uočene u ostalih životinjskih vrsta. Navedeno nije od značaja za terapijsku primjenu u ljudi.

Ispitivanja na miševima, štakorima i kunićima nisu pokazala nikakve teratogene učinke. Embriotoksični učinci zabilježeni su pri rasponu doza koje uzrokuju 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**

laktoza, bezvodna  
hipromeloza  
natrijev laurilsulfat  
simetikon emulzija (30 %)  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.



#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

30 (3x10) tableta u PVC/PVdC/Al blisteru, u kutiji.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid d.o.o.  
Slavonska avenija 6 A  
10 000 Zagreb  
Tel: +385 1 63 11 920  
Fax: +385 1 63 11 922  
e-mail: [alkaloid@alkaloid.hr](mailto:alkaloid@alkaloid.hr)

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

HR-H-432762902

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. lipnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06. svibnja 2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Svibanj, 2019.