

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

TRICOR 145 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 145 mg fenofibrata (nanočestice).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži:

- 132,0 mg laktoze hidrata
- 145,0 mg saharoze
- 0,5 mg sojinog lecitina

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, duguljasta, filmom obložena tableta s oznakom „145“ na jednoj i “Fournier” logom na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tricor 145 mg je indiciran kao dodatak dijete i drugim nefarmakološkim mjerama (npr. tjelovježba, smanjenje tjelesne težine) u liječenju:

- teške hipertrigliceridemije s ili bez niskog HDL kolesterola
- miješane hiperlipidemije kada su statini kontraindicirani ili ih bolesnik ne podnosi
- miješane hiperlipidemije kod 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 (npr. tri mjeseca), potrebno je 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 od 200 mg ili jednu tabletu od 160 mg mogu bez prilagođavanja doze prijeći na uzimanje jedne tablete od 145 mg fenofibrata.

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 $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (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.

Bolest jetre

Tricor 145 mg tablete se ne preporučuju za uporabu u bolesnika koji imaju neku bolest 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 djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene

Filmom obložena tableta može se uzeti u bilo koje vrijeme, s ili bez hrane (vidjeti dio 5.2.). Tabletu treba progutati cijelu, uz čašu vode.

4.3. Kontraindikacije

- Insuficijencija jetre (uključujući bilijarnu cirozu i neobjašnjeni trajni poremećaj funkcije jetre)
- 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 pri uzimanju fibrata ili ketoprofena
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Zbog opasnosti od reakcija preosjetljivosti, Tricor 145 mg ne smiju uzimati bolesnici alergični na kikiriki, kikirikijevo ulje, sojin lecitin ili njima srodne proizvode.

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 tj. prouzročena navedenim stanjima ili lijekovima.

Jetrena funkcija:

Kao i kod uzimanja ostalih lijekova za sniženje razine lipida, u nekih je bolesnika bilo prijava povišenih vrijednosti transaminaza. Povišenje je u većini slučajeva bilo prolazno, blago i asimptomatsko. Preporučuje se kontrola vrijednosti transaminaza svaka tri mjeseca tijekom prvih 12

mjeseci uzimanja lijeka, a nakon toga periodično. U bolesnika s povišenim vrijednostima transaminaza nužan je oprez i mora se prekinuti uzimanje lijeka 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.

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 začepljenje glavnog žučovoda žučnim kamencima ili detritusom.

Mišići:

Prijavljena je mišićna toksičnost, uključujući rijetke slučajeve rabdomiolize sa ili bez zatajenja bubrega uz primjenu fibrata, kao i drugih 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 rabdomiolize, uključujući dob iznad 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.

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

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 nevedenoga, istodobno uzimanje fenofibrata i inhibitora HMG-CoA reduktaze ili drugog fibrata smije se propisati samo bolesnicima s teškom kombiniranom dislipidemijom, udruženom s visokim srčano-žilnim rizikom, bez bolesti mišića u anamnezi i uz pažljivo praćenje moguće pojave znakova mišićne toksičnosti.

Bubrežna funkcija:

Tricor 145 mg je kontraindiciran kod teškog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Tricor 145 mg 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. U grupi bolesnika koji su istodobno primali navedene lijekove 0,3% je imalo klinički značajna povišenja kreatinina do vrijednosti > 200 µmol/l.

Liječenje se mora prekinuti kada je razina kreatinina 50% iznad gornje granice normale. Preporučuje se kontrolirati kreatinin tijekom prva 3 mjeseca nakon početka liječenja, a potom dalje periodično.

Pomoćne tvari:

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

Lijek sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza 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 na početku terapije dozu antikoagulansa smanjiti za oko trećinu i potom prilagođavati u skladu s INR-om (međunarodni normalizirani omjer, engl. *International Normalised Ratio*).

Ciklosporin:

Prijavljeni su slučajevi teškog reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije pri istodobnoj primjeni fenofibrata i ciklosporina. Bubrežnu funkciju u tih bolesnika se stoga mora pažljivo pratiti, te u slučaju značajnog odstupanja laboratorijskih pokazatelja prekinuti liječenje fenofibratom.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze i ostali fibrati:

Uzima li se fenofibrat istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili drugim fibratima, povećava se rizik 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 istodobne primjene fenofibrata i glitazona. Stoga se preporučuje kontrolirati razinu HDL kolesterola 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, te ako je potrebno, preporuča se prilagodba doze tih lijekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Nema dostatnih 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 Tricor 145 mg u trudnoći smije uzimati samo nakon što se pažljivo procijeni omjer koristi i rizika.

Dojenje:

Nije poznato izlučuju li se fenofibrat i/ili njegovi metaboliti 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 Tricora 145 mg na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tricor 145 mg ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom terapije 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:

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Česte ≥1/100 i <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)
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 sredopršja					Intersticijska bolest pluća ^a
Poremećaji probavnog sustava	Gastrointestinalni znakovi i simptomi (abdominalna bol, mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija)	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)			Rabdomioliza ^a
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 kod 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 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 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.

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), čisti / fibrati, ATK oznaka: C10AB05

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

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

Navedeni učinci fenofibrata na lipoproteine imaju za posljedicu smanjenje frakcija vrlo male i male gustoće (VLDL i LDL) koje sadrže apoprotein B i povišenje frakcije velike gustoće (HDL) s apoproteinima AI i AII.

Uz to, 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%, 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 očitovao se i u vidu smanjenja omjera ukupni kolesterol/HDL-kolesterol, LDL-kolesterol/HDL-kolesterol i Apo B/Apo AI. Svi su oni pokazatelji aterogenog rizika.

Postoje dokazi da liječenje fibratima može smanjiti učestalost događaja vezanih uz koronarnu bolest srca, ali nije pokazano smanjenje 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 rizika [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 rizika [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 kod muškaraca ($p=0,037$), ali potencijalno viši rizik za primarni ishod kod 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 kod žena s dislipidemijom liječenih fenofibratom i simvastatinom, a mogući štetan učinak u ovoj podskupini se ne može isključiti.

Tijekom uzimanja fenofibrata mogu se značajno 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

Tricor 145 mg filmom obložena tableta sadrži 145 mg nanočestica fenofibrata.

Apsorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu se dva do četiri sata nakon peroralne primjene. Pri kontinuiranom uzimanju koncentracije u plazmi su stabilne kod svakog pojedinca.

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

Ispitivanje učinka hrane kod zdravih muških i ženskih dobrovoljaca primjenom nove formulacije tablete fenofibrata od 145 mg, tijekom gladovanja i uzimanja visokomasnog obroka, pokazalo je da hrana ne utječe na izloženost (AUC „*Area Under the Curve*“ i C_{max}) fenofibrične kiseline.

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 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 urinom. Tijekom šest dana eliminira se praktički sav lijek. 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 primjene jednokratne doze i kontinuirane primjene pokazala su da se lijek ne akumulira. Fenofibrična kiselina ne uklanja se 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, 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 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.

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 nema značenja za terapijsku primjenu u ljudi.

Ispitivanja na miševima, štakorima i kunićima 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 fenofibrinske 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:

- saharoza
- laktoza hidrat
- celuloza, mikrokristalična
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- krospovidon
- hipromeloza
- natrijev laurilsulfat
- natrijev dokuzat
- magnezijev stearat

Ovojnica:

- poli(vinilni alkohol)
- titanijev dioksid (E171)
- talk
- sojin lecitin
- ksantanska guma

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju zbog zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Toplinom formirani blisteri (prozirni PVC/PE/PVDC zapečaćeni aluminijskom folijom) svaki s po 10 tableta.

Kutija s 30 tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10000 Zagreb

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

HR-H-632579281

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. studenog 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

6. ožujka 2023.