

1. IME ZDRAVILA

FENOLIP 160 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 160 mg fenofibrata.

Ena kapsula vsebuje 8 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Zeleno (kapica)/oranžna (telo) kapsula velikosti 0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo FENOLIP je indicirano kot dodatek k dieti in drugim nefarmakološkim načinom zdravljenja (npr. telesna aktivnost, zmanjšanje telesne mase) za:

- zdravljenje hude hipertrigliceridemije z nizkimi ali neznižanimi ravnmi HDL holesterola.
- zdravljenje mešane hiperlipidemije, kadar je zdravljenje s statini kontraindicirano ali ga bolnik ne prenaša.
- zdravljenje mešane hiperlipidemije pri bolnikih z visokim tveganjem za kardiovaskularne dogodke dodatno k zdravljenju s statini, kadar trigliceridi in holesterol HDL niso pod ustreznim nadzorom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli: Priporočeni odmerek je ena kapsula s 160 mg fenofibrata enkrat na dan.

Okvara ledvic: Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek zmanjšati. Pri teh bolnikih je priporočljiva uporaba farmacevtske oblike zdravila z manjšo vsebnostjo zdravilne učinkovine (kapsule s 67 mg fenofibrata).

Otroci: Pri otrocih je uporaba 160 mg odmerka kontraindicirana.

Okvara jeter: Pri bolnikih z boleznijo jeter študije niso bile izvedene.

Če se koncentracija serumskih lipidov po večmesečnem zdravljenju s fenofibratom (npr. 3 mesecih) ni ustrezno znižala, je treba razmisliti o dopolnilnem ali drugačnem zdravljenju.

Starostniki: Pri starostnikih je priporočena uporaba običajnega odmerka za odrasle.

Način uporabe

Bolnik mora kapsulo pogoltniti celo med obrokom hrane.

4.3 Kontraindikacije

- insuficienca jeter (vključno z biliarno cirozo)
- insuficienca ledvic (kreatininski očistek < 20 ml/min)
- uporaba pri otrocih
- preobčutljivost za fenofibrat ali katerokoli pomožno snov
- znana preobčutljivost za svetlobo ali fototoksična reakcija med zdravljenjem s fibrati ali ketoprofenom
- bolezen žolčnika
- kronično ali akutno vnetje trebušne slinavke z izjemo akutnega vnetja trebušne slinavke zaradi hude hipertrigliceridemije
- uporaba med nosečnostjo in dojenjem: glejte poglavje 4.6

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter:

Kot pri drugih zdravilih za zmanjšanje ravni lipidov so pri posameznih bolnikih poročali o zvišanju koncentracije aminotransferaz, ki je bilo pri večini bolnikov prehodno, blažje in asimptomatsko. V prvih 12 mesecih zdravljenja je priporočljivo na vsake 3 mesece preveriti koncentracijo aminotransferaz. Bolnike, pri katerih se pojavi zvišana koncentracija aminotransferaz, je treba spremljati in zdravljenje prekiniti, če se koncentracija AST in ALT zviša na več kot 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti.

Mišice:

Med zdravljenjem s fibrati in drugimi zdravili za zmanjšanje ravni lipidov so poročali o toksičnih učinkih na mišice, vključno z redkimi primeri rabdomiolize. Pojavnost boleznih mišic je večja pri bolnikih s hipoalbuminemijo ali z insuficienco ledvic v anamnezi. O toksičnih učinkih na mišice je treba pomisliti pri bolnikih z difuznimi bolečinami v mišicah, vnetjem mišic, mišičnimi krčji, mišično oslabelostjo in/ali izrazitim povečanjem koncentracije CK (vrednosti, večje od 5-kratne normalne vrednosti). Pri takšnih bolnikih je treba zdravljenje s fenofibratom prekiniti. Če se zdravilo uporablja skupaj z drugimi fibrati ali zaviralci HMG-CoA reduktaze, je tveganje za pojav mišične toksičnosti lahko večje, še posebej v primeru že prisotnega mišičnega obolenja. Posledično se sme sočasno zdravljenje s fenofibratom in statini uvesti le pri bolnikih s hudo dislipidemijo z visokim kardiovaskularnim tveganjem, ki nimajo in predhodno niso imeli mišičnih obolenj. Takšno kombinirano zdravljenje je treba uporabljati previdno in bolnike skrbno spremljati glede pojava znakov mišičnega obolenja.

Bolnice, ki jemljejo estrogene:

Če bolnica jemlje estrogene ali kontraceptive z estrogeni, je treba ugotoviti, če je hiperlipidemija primarna ali sekundarna (peroralni estrogeni lahko zvišajo nivo lipidov).

Tveganje za pojav miopatije ali rabdomiolize obstaja pri starostnikih (> 70 let), bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo boleznih mišic, motnjami delovanja ledvic, s hipotiroidizmom in osebah, ki prekomerno uživajo alkoholne pijače. Pri teh bolnikih je treba skrbno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Vnetje trebušne slinavke:

Pri bolnikih, ki so jemali fenofibrat, so poročali o vnetju trebušne slinavke, kar lahko v primeru hude hipertrigliceridemije kaže na premajhno učinkovitost zdravila. Ta učinek je lahko neposredni učinek zdravila ali pa sekundarni fenomen, ki je posledica ovire v skupnem žolčnem izvodu zaradi žolčnega kamna ali drugih oblik kopičenja.

Delovanje ledvic:

Zdravljenje je treba prekiniti, če koncentracija kreatina v krvi preseže 50 % zgornje meje normalne vrednosti. Med prvimi tremi meseci zdravljenja je priporočljivo spremljati koncentracije kreatinina.

Uvedba zdravljenja:

Pred uvedbo zdravljenja je treba dlje časa trajajoče nenormalne vrednosti lipidov potrditi z laboratorijskimi preiskavami. Izvesti je treba vse potrebne ukrepe, da bi se normalna vrednost serumskih lipidov dosegla z ustrezno dieto, s telesno vadbo in z zmanjšanjem telesne mase pri bolnikih s prekomerno telesno maso. Vse bolezni, kot sta npr. sladkorna bolezen in hipotiroidizem, ki lahko prispevajo k motnjam lipidov, je treba nadzorovati z ustreznim zdravljenjem. Pred uvedbo zdravljenja z zdravili za zmanjšanje ravni trigliceridov je treba po možnosti prekiniti ali spremeniti zdravljenje z zdravili, ki lahko poslabšajo hipertrigliceridemijo (npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, tiazidi, estrogeni).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant:

Fenofibrat okrepi učinek peroralnih antikoagulantov, kar lahko poveča tveganje za pojav krvavitev. Na začetku zdravljenja je priporočljivo, da se odmerek antikoagulant zmanjša za približno eno tretjino, nato pa se ga po potrebi postopoma prilagodi glede na vrednosti INR (internacionalno normalizirano razmerje).

Uporaba takšne kombinacije ni priporočljiva.

Ciklosporin:

Pri sočasni uporabi fenofibrata in ciklosporina so poročali o posameznih primerih hude reverzibilne okvare delovanja ledvic. Pri teh bolnikih je treba skrbno spremljati delovanje ledvic in zdravljenje s fenofibratom prekiniti, če se laboratorijski parametri izrazito ali pomembneje spremenijo.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA in drugi fibrati:

Glejte poglavje 4.4.

Pri sočasni uporabi fenofibrata in zaviralcev reduktaze HMG-CoA ali drugih fibratov se poveča tveganje za pojav mišične toksičnosti. Takšno kombinacijo je treba uporabljati previdno in spremljati znake mišične toksičnosti.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi fenofibrata pri nosečnicah. Študije na živalih niso pokazale nobenih teratogenih učinkov. Pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, so poročali o pojavu embriotoksičnih učinkov (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Fenofibrat se sme med nosečnostjo uporabljati le po skrbni presoji razmerja med koristjo in tveganjem.

O izločanju fenofibrata in/ali njegovih presnovkov v materino mleko ni podatkov.

Med dojenjem se fenofibrata ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso opazili.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je navedena kot:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: znižanje koncentracije hemoglobina in zmanjšanje števila levkocitov

Bolezni živčevja

Redki: spolna astenija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: intersticijska bolezen pljuč

Bolezni prebavil

Pogosti: prebavne, želodčne ali črevesne težave (bolečina v trebuhu, navzea, bruhanje, driska, nabiranje plinov v želodcu in črevesju) zmerne jakosti

Občasni: med zdravljenjem s fenofibratom so poročali o primerih vnetja trebušne slinavke*

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: rahlo zvišanje vrednosti plazemskih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4)

Občasni: žolčni kamni

Zelo redki: epizode vnetja jeter. Če se pojavijo simptomi vnetja jeter (npr. zlatenica, srbenje), je treba preveriti jetrne parametre in zdravljenje po potrebi prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

Občasni: izpuščaj, srbenje, urtikarija ali fotosenzitivne reakcije

Redki: alopecija

Zelo redki: pojavijo se lahko posamezni primeri fotosenzitivnosti (celo po večmesečnem zdravljenju brez zapletov) z rdečino in pojavom mehurčkov ali vozličev na predelih kože, ki je izpostavljena soncu ali UV žarkom (npr. solarij)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: difuzna bolečina v mišicah, vnetje mišic, krči in mišična oslabeledost

Zelo redki: rabdomioliza

Preiskave

Občasni: zvišana koncentracija kreatina in sečnine v krvi

Srčne in žilne bolezni

Občasni: trombembolija (pljučna embolija in globoka venska tromboza)*

* V randomizirani s placebom nadzorovani študiji FIELD, izvedeni pri 9.795 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, so pri bolnikih, ki so prejeli fenofibrat, poročali o statistično pomembno večji pojavnosti vnetja trebušne slinavke kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (0,8 % v primerjavi z 0,5 %; $p = 0,031$). V isti študiji so tudi poročali o statistično pomembno večji pojavnosti pljučne embolije (0,7 % v skupini, ki je prejela placebo, in 1,1 % v skupini, ki je prejela fenofibrat; $p = 0,022$) ter statistično nepomembno večji pojavnosti globoke venske tromboze (placebo: 1,0 % [48/4.900 bolnikov] v primerjavi s fenofibratom: 1,4 % [67/4.895 bolnikov]; $p = 0,074$).

Fenofibrat lahko poveča izločanje holesterola z žolcem, kar lahko povzroči holelitiazo. V primeru suma na žolčne kamne je treba opraviti ustrezne preiskave žolčnika in žolčnih izvodil. V primeru potrditve žolčnih kamnov je treba zdravljenje ukiniti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Specifični antidot ni znan. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podpirne ukrepe. Fenofibrata iz telesa ni možno odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov / Zdravila za zmanjšanje ravni holesterola in serumskih lipidov / Fibrati, oznaka ATC: C10AB05

Fenofibrat je derivat fibrične kisline, ki na vrednost lipidov pri človeku vpliva s spodbujanjem aktivnosti PPAR α (PPAR α - peroxisome proliferator activated receptor, type alpha).

Fenofibrat z aktivacijo PPAR α aktivira lipoproteinsko lipazo in tako poveča lipolizo ter izločanje s trigliceridi bogatih aterogenih delcev iz plazme in zmanjša sintezo apoproteina CIII. Z aktivacijo PPAR α se poveča tudi sinteza apoproteinov AI in AII.

Fenofibrat z zgoraj navedenimi učinki na lipoproteine zmanjša frakcijo lipoproteinov zelo majhne gostote (VLDL in LDL), ki vsebujejo apoprotein B, in poveča frakcijo lipoproteinov velike gostote (HDL), ki vsebuje apoproteina AI in AII.

Fenofibrat z uravnavanjem sinteze in razgradnje frakcije VLDL tudi poveča očistek LDL in zniža majhne goste delce LDL, katerih vrednost je pri aterogenem fenotipu lipoproteinov zvišana, in je pogosta motnja pri bolnikih s tveganjem za ishemično bolezen srca.

Med kliničnimi preskušanji s fenofibratom se je vrednost skupnega holesterola znižala za 20 do 25 %, vrednost trigliceridov za 40 do 55 %, vrednost HDL-holesterola pa povečala za 10 do 30 %.

Pri bolnikih s hiperholesterolemijo, pri katerih so se koncentracije LDL-holesterola znižale za 20 do 35 %, se je celotni učinek na holesterol odražal z znižanjem vrednosti naslednjih razmerij: razmerja skupni holesterol proti HDL-holesterolu, razmerja LDL-holesterol proti HDL-holesterolu ali razmerja apoprotein B proti apo AI.

Zaradi pomembnega učinka na LDL-holesterol in trigliceride, zdravljenje s fenofibratom koristi bolnikom s hiperholesterolemijo, s hipertrigliceridemijo ali brez, vključno s sekundarno hiperlipoproteinemijo, kot je sladkorna bolezen tipa 2.

Rezultati dolgotrajnih nadzorovanih kliničnih preskušanj, ki bi dokazovali učinek fenofibrata pri primarni ali sekundarni preventivi zapletov ateroskleroze, trenutno niso na voljo.

Obstajajo dokazi, da zdravljenje s fibrati lahko zmanjša dogodke povezane s koronarno boleznijo srca, ni pa dokazov, da fibrati zmanjšajo umrljivost zaradi vseh vzrokov pri primarni ali sekundarni preventivi kardiovaskularnih bolezni.

Preskušanje maščob v okviru preskušanja ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – ACCORD) je bila randomizirana, s placebom kontrolirana študija pri 5.518 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili poleg simvastatina dodatno zdravljeni s fenofibratom. Zdravljenje s fenofibratom in simvastatinom ni pokazalo značilnih razlik v primerjavi s simvastatinom v monoterapiji pri sestavljenem primarnem izidu miokardnega infarkta in kapi brez smrtnega izida, in kardiovaskularno smrtjo (razmerje tveganja [RT] 0,92, 95 % IZ 0,79–1,08, $p = 0,32$; absolutno zmanjšanje tveganja: 0,74 %). V predhodno označeni podskupini bolnikov z dislipidemijo, opredeljenih kot bolniki z najnižjim tercilom HDL-C (≤ 34 mg/dl ali 0,88 mmol/l) in najvišjim tercilom TG (≥ 204 mg/dl ali 2,3 mmol/l) ob izhodišču, je zdravljenje s fenofibratom in simvastatinom pokazalo 31 % relativno zmanjšanje v primerjavi s simvastatinom v monoterapiji za sestavljen primarni izid (razmerje tveganja [RT] 0,69, 95 % IZ 0,49–0,97, $p = 0,03$; absolutno zmanjšanje tveganja: 4,95 %). Analiza druge predhodno označene podskupine, opredeljene kot statistično značilna interakcija zdravljenja za spol ($p = 0,01$), kaže na možne koristi zdravljenja s kombinirano terapijo za moške ($p = 0,037$), a potencialno večje tveganje za primarni izid pri ženskah, zdravljenih s kombinirano terapijo v primerjavi s simvastatinom v monoterapiji ($p = 0,069$). Tega niso opazili v prej omenjenih podskupinah bolnikov z dislipidemijo, izostali pa so tudi jasni dokazi koristi pri ženskah z dislipidemijo, zdravljenih s fenofibratom in simvastatinom, pa tudi možnosti neželenih učinkov v teh podskupinah ni mogoče izključiti.

Zdravljenje s fenofibratom lahko znatno zmanjša ali celo povsem odpravi ekstravaskularne depozite holesterola (tendinozni in tuberozni ksantom).

Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi fibrinogena se je med zdravljenjem s fenofibratom ta parameter pomembno zmanjšal, podobno velja tudi za bolnike z zvišanimi vrednostmi Lp(a). Vrednost drugih označevalcev vnetja, kot je C-reaktivni protein, se je pri zdravljenju s fenofibratom znižala.

Zaradi urikozuricnega učinka fenofibrata se vrednost sečne kisline zniža za približno 25 %, kar predstavlja dodatno korist pri bolnikih z dislipidemijo in hiperurikemijo.

Dokazano je bilo, da ima fenofibrat pri živalih antiagregacijski učinek. Klinična študija je pokazala zmanjšanje agregacije trombocitov, povzročene z ADP, arahidonsko kislino in adrenalinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Največje plazemske koncentracije (C_{max}) se pojavijo v 4 do 5 urah po peroralni uporabi. Pri kontinuiranem zdravljenju so bile plazemske koncentracije pri vseh osebah stabilne. Pri jemanju fenofibrata skupaj s hrano se absorpcija fenofibrata poveča.

Porazdelitev:

Fenofibrična kislina se v velikem obsegu veže na plazemski albumin (več kot 99 %).

Plazemski razpolovni čas:

Plazemski razpolovni čas fenofibrične kisline je približno 20 ur.

Presnova in izločanje:

Nespremenjenega fenofibrata v plazmi ni mogoče dokazati. Glavni presnovek v plazmi je fenofibrična kislina. Zdravilo se v glavnem izloča s sečem.

Praktično vsa količina zdravila se izloči v 6 dneh. Fenofibrat se v glavnem izloča v obliki fenofibrične kisline in njenih glukuronidiranih konjugatov. Pri starostnikih ni razlik v navideznem skupnem plazemskem očistku fenofibrične kisline.

Študije kinetike pri enkratnem odmerku in pri kontinuiranem zdravljenju so pokazale, da se zdravilo ne kopiči. Fenofibrične kisline iz telesa ni možno odstraniti s hemodializo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo pomembnih podatkov o specifični toksičnosti fenofibrata.

Študije mutagenega potenciala fenofibrata so bile negativne.

Pri podganah in miših so pri visokih odmerkih poročali o pojavu jetrnih tumorjev, ki so jih povezali s proliferacijo peroksisomov. Te spremembe so specifične za majhne glodavce in jih pri drugih živalskih vrstah niso opazili. Te spremembe nimajo pomena za terapevtsko uporabo pri človeku.

Študije na miših, podganah in kuncih niso pokazale nobenih teratogenih učinkov. Pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, so poročali o pojavu embriotoksičnih učinkov. Pri visokih odmerkih so poročali o podaljšanju brejosti in o težavah med porodom. Znakov vpliva na plodnost niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makrogolglicerol lavrat

makrogol 20.000

hidroksipropilceluloza

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

Kapsula velikosti 0:

želatina

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

indigotin I (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Termoplastični pretisni omoti (ALU/PVC).

Pakiranja po 30, 50, 60, 90 ali 100 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

PharmaSwiss d.o.o.,

Wolfova 1,

1000 Ljubljana,

Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Pakiranje po 30 kapsul: 5363-I-784/10

Pakiranje po 90 kapsul: 5363-I-785/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17.12.2009

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 21.03.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.07.2011