

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Katalip 145 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 145 mg fenofibrata (nanodelci).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje:

- 132,00 mg laktoze monohidrata,
- 145,00 mg saharoze,
- 0,50 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, podolgovate, filmsko obložene tablete, z vtisnjenim "145" na eni strani in logotipom Fournier na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Katalip 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 jih 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

Z dieto, začeto pred začetkom zdravljenja, je treba nadaljevati. Odziv na zdravljenje se mora spremljati z določanjem vrednosti lipidov v serumu. Če po nekaj mesecih (npr. 3 mesecih) ni bil dosežen zadosten odziv, je potrebno razmisliti o drugačnem terapevtskem pristopu.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je ena filmsko obložena tableta, ki vsebuje 145 mg fenofibrata, enkrat dnevno.

Bolniki, ki trenutno jemljejo zdravilo Katalip 160 mg tablete, lahko eno 160 mg tableto zamenjajo z eno 145 mg tableto (Katalip 145 mg tablete) brez nadaljnjih prilagoditev odmerka.

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Prilagoditev odmerka ni potrebna. Priporoča se običajni odmerek, razen v primeru zmanjšane delovanja ledvic z ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 (glejte *Ledvična okvara*).

Ledvična okvara

Fenofibrat je kontraindiciran, če je prisotna huda ledvična okvara, opredeljena z eGFR < 30 ml/min na 1,73 m² (glejte poglavje 4.3).

V primeru zmernih okvar ledvic z eGFR med 30 in 59 ml/min na 1,73 m², odmerek fenofibrata ne sme presegati 100 mg standarda ali 67 mg mikroniziranega enkrat na dan. Če majhnega odmerka ni na voljo, fenofibrat ni priporočljiv.

Jetrna okvara

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter ne smejo jemati zdravila Katalip 145 mg zaradi pomanjkanja podatkov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fenofibrata pri otrocih in mladostnikih do 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zato uporaba fenofibrata ni priporočljiva pri pediatrični populaciji do 18 let.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete se lahko jemlje ob katerem koli času dneva, z ali brez hrane (glejte poglavje 5.2). Tablete je potrebno pogoltniti cele s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

- Okvarjeno delovanje jeter (vključno s cirozo žolčevodov in nepojasnenim vztrajajočim nenormalnim delovanjem jeter).
- Znana bolezen žolčnika.
- Huda ledvična insuficienca (ocenjena hitrost glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.2).
- Kronični ali akutni pankreatitis z izjemo akutnega pankreatitisa, ki je posledica hude hipertrigliceridemije.
- Znana fotoalergija ali fototoksična reakcija med zdravljenjem s fibrati ali ketoprofenom.
- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Poleg tega zdravila Katalip 145 mg ne smejo jemati bolniki, ki so alergični na arašide ali arašidovo olje ali sojin lecitin ali sorodne izdelke zaradi tveganja za preobčutljivostne reakcije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sekundarni vzroki za hiperlipidemijo

Sekundarni vzroki za hiperholesterolemijo, kot so nenadzorovan diabetes mellitus tipa II, hipotiroidizem, nefrotični sindrom, disproteinemija, obstruktivna bolezen jeter ali alkoholizem, morajo biti ustrezno zdravljeni pred uvedbo zdravljenja s fenofibratom. Sekundarni vzrok za hiperholesterolemijo, povezan s farmakološkim zdravljenjem, se lahko opazi pri diuretikih, zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta, estrogenih, progestogenih, kombiniranih peroralnih kontraceptivih, imunosupresivnih zdravilih in zaviralcih proteaze. V teh primerih je potrebno razjasniti, če je hiperlipidemija primarnega ali sekundarnega izvora (možno povišanje vrednosti lipidov povzročeno s temi zdravili).

Delovanje jeter

Kot pri drugih zdravilih za zniževanje lipidov, so tudi tu poročali o zvišanju ravni transaminaz pri nekaterih bolnikih. V večini primerov so bila ta zvišanja prehodna, manjša in asimptomatska. Raven transaminaz je priporočljivo spremljati vsake 3 mesece v prvih 12 mesecih zdravljenja, nato pa v rednih časovnih obdobjih. Pozornost je potrebna pri bolnikih, pri katerih pride do zvišanja ravni transaminaz. Če se raven AST (SGOT) in raven ALT (SGPT) povišata na več kot 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, je potrebno zdravljenje prekiniti. Zdravljenje je potrebno prekiniti tudi v primeru, če se pojavijo simptomi, značilni za hepatitis (npr. zlatenica, srbenje) in je diagnoza potrjena z laboratorijskimi testi.

Trebušna slinavka

Pri bolnikih, ki so jemali fenofibrat, so poročali o pankreatitisu (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pojav le-tega lahko pomeni neučinkovitost zdravljenja pri bolnikih s hudo hipertrigliceridemijo, direkten učinek zdravila ali sekundarni fenomen zaradi pojava žolčnih kamnov ali peska z obstrukcijo žolčevoda.

Mišice

Pri uporabi fenofibrata in drugih zdravil za zniževanje lipidov so poročali o mišični toksičnosti, vključno z redkimi primeri rabdomiolize, z ali brez odpovedi ledvic. Pogostnost te bolezni se poveča v primeru hipoalbuminemije in bolezni ledvic v preteklosti. Bolniki z dejavniki tveganja za miopatijo in/ali rabdomiolizo, kot so starost nad 70 let, osebna ali družinska anamneza hereditarnih mišičnih bolezni, bolezni ledvic, hipotireoidizem in visok vnos alkohola, imajo lahko povečano tveganje za razvoj rabdomiolize. Pri teh bolnikih je potrebno skrbno pretehtati koristi in tveganje zdravljenja s fenofibratom.

Na mišično toksičnost je potrebno posumiti pri bolnikih z difuzno mialgijo, miozitisom, mišičnimi krči in šibkostjo in/ali znatnim povečanjem CPK (raven, ki presega 5-kratnik zgornjih normalnih vrednosti). V teh primerih je potrebno zdravljenje s fenofibratom prekiniti.

Tveganje za mišično toksičnost je lahko povečano, če bolnik sočasno jemlje drug fibrat ali zaviralec GMH-CoA reduktaze, posebno v primeru, če je že prej imel mišično bolezen. Posledično naj bo sočasno predpisovanje fenofibrata z inhibitorji GMH-CoA reduktaze ali z drugim fibratom rezervirano za bolnike s hudo kombinirano dislipidemijo in z visokim srčno-žilnim tveganjem brez anamneze mišične bolezni in s skrbnim spremljanjem potencialne mišične toksičnosti.

Ledvična funkcija

Zdravilo Katalip je kontraindicirano pri hudi ledvični okvari (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Katalip je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco. Prilagoditev odmerka je potrebna pri bolnikih, pri katerih je ocenjena hitrost glomerularne filtracije 30 do 59 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so prejeli samo fenofibrat ali skupaj s statini, so poročali o reverzibilnih zvišanjih serumskega kreatinina. Zvišane serumske ravni kreatinina so bile ponavadi stabilne skozi čas in ni dokazov za stalno povečanje ravni pri dolgotrajnem zdravljenju. Po prekinitvi zdravljenja so se običajno vrstile na izhodiščno vrednost.

V kliničnih preskušanjih je imelo zvišano raven kreatinina za več kot 30 µmol/l nad izhodiščno vrednostjo 10 % bolnikov, ki so sočasno prejeli fenofibrat in simvastatin, in 4,4 % bolnikov, ki so prejeli samo statin. Klinično pomembno zvišanje ravni kreatinina nad > 200 µmol/l je imelo 0,3 % bolnikov, ki so sočasno prejeli obe zdravili.

Zdravljenje je potrebno prekiniti v primeru povišane ravni kreatinina več kot 50 % zgornje meje normalnih vrednosti. Priporočljivo je merjenje kreatinina v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja, nato pa v rednih časovnih obdobjih še naprej.

Pomožne snovi

Zdravilo Katalip 145 mg vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Katalip 145 mg vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izolmataze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni “brez natrija”.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant

Fenofibrat poveča učinek peroralnih antikoagulantov in lahko poveča tveganje za krvavitve. Priporočljivo je zmanjšati odmerek antikoagulantov za približno tretjino na začetku zdravljenja in ga nato postopoma prilagajati, če je to potrebno, glede na spremljanje INR (International Normalised Ratio).

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi fenofibrata in ciklosporina so poročali o nekaj hudih primerih reverzibilne okvare delovanja ledvic. Delovanje ledvic teh bolnikov je torej treba skrbno spremljati in v primeru hudih sprememb laboratorijskih parametrov prekiniti zdravljenje s fenofibratom.

Zaviralci HMG-CoA reduktaze in drugi fibrati

Pri sočasnem jemanju fenofibrata in zaviralcev HMG – CoA reduktaze ali drugih fibratov je povečano tveganje za hudo mišično toksičnost. Pri takem kombiniranem zdravljenju je potrebna previdnost in bolnike skrbno spremljati glede znakov za mišično toksičnost (glejte poglavje 4.4).

Glitazoni

Pri sočasni uporabi fenofibrata in glitazonov so poročali o nekaj primerih reverzibilnega paradoksalnega znižanja HDL-holesterola. Zato je priporočljivo spremljati HDL-holesterol, če je eno zdravilo dodano drugemu, ter ukiniti eno od zdravil, če je HDL-holesterol prenizek.

Encimi citokrom P450

In vitro študije, ki so uporabile humane jetrne mikrosome, so pokazale, da fenofibrat in fenofibrična kislina nista zaviralca citokroma (CYP) P450 izooblik CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP1A2. Sta šibka zaviralca CYP2C19 in CYP2A6 ter šibka do zmerna zaviralca CYP2C9 v terapevtskih koncentracijah.

Bolnike, ki sočasno jemljejo fenofibrat in zdravila z ozkim terapevtskim indeksom, ki se presnavljajo z encimi CYP2C19, CYP2A6 in zlasti CYP2C9, je priporočljivo skrbno spremljati in po potrebi prilagoditi odmerke teh zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi fenofibrata pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov. Toksični učinki na plod so se pokazali pri odmerkih, ki so toksični tudi za mater (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za človeka ni znano. Zato se lahko zdravilo Katalip 145 mg uporablja pri nosečnicah samo po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

Dojenje

Ker ni na voljo podatkov o prehajanju fenofibrata in/ali njegovih presnovkov v materino mleko in ker tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, doječe matere ne smejo jemati fenofibrata.

Plodnost

Pri živalih so ugotovili reverzibilne učinke na plodnost (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov o plodnosti pri uporabi zdravila Katalip ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Katalip 145 mg nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem s fenofibratom so prebavne, želodčne ali črevesne težave. Naslednje neželene učinke so opazili v s placebom kontroliranih kliničnih študijah (n=2344) in v obdobju trženja zdravila^a, s spodaj označenimi pogostnostmi:

Organski sistem MedDRA	Pogosti ≥1/100, <1/10	Občasni ≥1/1000, <1/100	Redki ≥1/10 000, <1/1000	Zelo redki <1/10 000 vključno z izoliranimi poročili	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			znižan hemoglobin, zmanjšano število belih krvnih celic		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost		
Bolezni živčevja		glavobol			
Žilne bolezni		trombembolizem (pljučna embolija, globoka venska tromboza)*			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastalnega prostora					intersticijska bolezen pljuč ^a
Bolezni prebavil	gastrointestinalni znaki in simptomi (bolečina v trebuhu, navzea, bruhanje, driska, napenjanje)	pankreatitis*			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povišanje transaminaz (glejte poglavje 4.4)	holelitiaza (glejte poglavje 4.4)	hepatitis		zlatenica, zapleti holelitiaze ^a (npr. holecistitis, holangitis, žolčne kolike)
Bolezni kože in podkožja		kožna preobčutljivost (npr. izpuščaj, srbenje, urtikarija)	alopecija, fotosenzitivne reakcije		hude kožne reakcije ^a (npr. multififormni eritem, sindrom Stevens-Johnson, toksična epidermalna nekroliza)
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolezni mišic (npr. mialgija, miozitis, mišični krči in šibkost)			rabdomioliza ^a
Bolezni reproduktivnega sistema in dojk		spolna nezmožnost			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					utrujenost ^a

Preiskave	povišan homocistein v krvi**	povišan kreatinin v krvi	povišana sečnina v krvi		
------------------	------------------------------	--------------------------	-------------------------	--	--

*: V randomizirani s placebom kontrolirani FIELD študiji, izvedeni pri 9795 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, je bilo ugotovljeno statistično pomembno povečanje števila primerov pankreatitisa pri bolnikih, ki so jemali fenofibrat, v primerjavi z bolniki, ki so jemali placebo (0,8 % proti 0,5 %; $p = 0,031$). V isti študiji sta bila ugotovljena tudi statistično pomembno povečanje pojavnosti pljučne embolije (0,7 % pri bolnikih, ki so jemali placebo, proti 1,1 % pri bolnikih, ki so jemali fenofibrat; $p = 0,022$) in statistično nepomembno povečanje pojavnosti globoke venske tromboze (placebo: 1,0 % (48/4900 bolnikov); fenofibrat: 1,4 % (67/4895 bolnikov); $p = 0,074$).

** : V študiji FIELD je bilo povprečno zvišanje ravni homocisteina v krvi pri bolnikih, zdravljenih s fenofibratom, 6,5 $\mu\text{mol/L}$ in je bilo ob prekinitvi zdravljenja s fenofibratom reverzibilno. Povečano tveganje za venske tromboze je lahko povezano s povečano ravni homocisteina. Klinični pomen tega ni jassen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Prejeta so bila le nezanesljiva poročila o prevelikem odmerjanju fenofibrata. V večini primerov niso poročali o simptomih prevelikega odmerjanja.

Specifični antidot ni znan. Ob sumu na preveliko odmerjanje je potrebno simptomatsko zdravljenje in uporaba ustreznih podpornih ukrepov. Fenofibrat se ne izloči s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki spreminjajo raven lipidov; fibrati; fenofibrati;
oznaka ATC: C10AB05.

Mehanizem delovanja

Fenofibrat je derivat fenofibrične kisline. Njeni učinki na modifikacijo lipidov, o katerih so poročali pri ljudeh, so posledica aktivacije PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor tip alfa).

Preko aktivacije PPAR α fenofibrat poveča lipolizo in izločanje aterogenih, s trigliceridi bogatih delcev iz plazme, z aktivacijo lipoprotein lipaze in z zmanjšanjem nastanka apolipoproteina CIII. Aktivacija PPAR α sproži tudi povečanje sinteze apolipoproteinov AI in AII.

Zgoraj omenjeni učinki fenofibrata na lipoproteine vodijo do znižanja frakcij z zelo nizko in z nizko gostoto (VLDL in LDL), ki vsebujejo apolipoprotein B, in do zvišanja frakcije z visoko gostoto (HDL), ki vsebuje apolipoprotein AI in AII.

Poleg tega fenofibrat preko vpliva na sintezo in razgradnjo VLDL frakcij poveča očistek LDL in zniža LDL, ki je povišan pri aterogenem lipoproteinskem fenotipu, kar je običajna motnja pri bolnikih s tveganjem za koronarno srčno bolezen.

V kliničnih preskušanjih s fenofibratom se je skupni holesterol znižal za 20 do 25 %, trigliceridi za 40 do 55 %, HDL holesterol pa se je povišal za 10 do 30 %.

Pri bolnikih s hiperholesterolemijo, kjer se je LDL holesterol znižal za 20 do 35 %, se je skupni učinek na holesterol pokazal na zmanjšanju razmerja med skupnim holesterolom in HDL holesterolom, med LDL holesterolom in HDL holesterolom ali med Apo B in Apo AI, kar so vse pokazatelji aterogenega tveganja.

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.

Klinična učinkovitost in varnost

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 monozdravljenju pri sestavljenem primarnem cilju 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 monozdravljenju za sestavljen primarni cilj (razmerje tveganja [RT] 0,69, 95 % IZ 0,49-0,97, $p=0,03$; absolutno zmanjšanje tveganja: 4,95 %). Analiza druge predhodno označene skupine, opredeljene kot statistično značilna interakcija zdravljenja za spol ($p=0,01$), kaže na možne koristi zdravljenja s kombiniranim zdravljenjem za moške ($p=0,037$), a potencialno večje tveganje za primarni cilj pri ženskah, zdravljenih s kombiniranim zdravljenjem v primerjavi s simvastatinom v monozdravljenju ($p=0,069$). 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.

Izvenžilni depoziti holesterola (tendinozni in tuberozni ksantomi) se lahko med zdravljenjem s fenofibratom znatno zmanjšajo ali celo popolnoma izginejo.

Pri bolnikih s povišano ravno fibrinogena, ki so bili zdravljeni s fenofibratom, je prišlo do pomembnega znižanja tega parametra, kot tudi pri bolnikih s povišano ravno Lp(a). Drugi vnetni faktorji, kot je C reaktivni protein, se znižajo z zdravljenjem s fenofibratom.

Dodatno korist pri bolnikih z dislipidemijo in hiperurikemijo ima urikozurični učinek fenofibrata, ki vodi do znižanja ravni sečne kisline za približno 25 %.

Fenofibrat je pokazal tudi antiagregacijsko delovanje na trombocite pri živalih in v klinični študiji, ki je pokazala znižanje agregacije trombocitov, inducirano z ADP, arahidonsko kislino in adrenalinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Katalip 145 mg filmsko obložene tablete vsebuje 145 mg nanodelcev fenofibrata.

Absorpcija

Največja plazemska koncentracija ($C_{\max}$) se pojavi 2 do 4 ur po peroralnem vnosu. Plazemska koncentracija je med rednim zdravljenjem stabilna pri vsakem posamezniku.

V nasprotju z drugimi oblikami fenofibrata je največja plazemska koncentracija in skupna izpostavljenost oblike z nanodelci neodvisna od vnosa hrane. Zato se lahko zdravilo Katalip 145 mg jemlje neodvisno od obrokov hrane.

Študija o vplivu hrane, ki je vključevala uporabo nove oblike 145 mg tablet s fenofibratom pri zdravih moških in ženskah v pogojih na tešče in z obroki z veliko maščobami, je pokazala, da hrana ne vpliva na izpostavljenost (AUC in $C_{\max}$) fenofibrični kislini.

Porazdelitev

Fenofibrična kislina se močno veže na plazemske albumine (več kot 99 %).

Biotransformacija

Po peroralnem vnosu se fenofibrat hitro hidrolizira z esterazami v aktivni presnovek fenofibrično kislino. Nespremenjenega fenofibrata v plazmi ni zaznati. Fenofibrat ni substrat za CYP 3A4. Jetrni mikrosomalni metabolizem ni vključen.

Izločanje

Učinkovina se izloča pretežno z urinom. Praktično vso zdravilo se izloči v 6 dneh. Fenofibrat se pretežno izloča v obliki fenofibrične kisline in njenih glukoronidnih konjugatov. Pri starejših bolnikih popolni plazemski očistek fenofibrične kisline ni spremenjen.

Študije kinetike po enkratnem odmerku in rednem zdravljenju so pokazale, da se zdravilo ne akumulira. Fenofibrična kislina se ne izloča s hemodializo.

Plazemski razpolovni čas fenofibrične kisline je približno 20 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije akutne toksičnosti niso dale relevantnih podatkov o specifični toksičnosti fenofibrata.

V trimesečni peroralni neklinični študiji s fenofibrično kislino, aktivnim presnovkom fenofibrata, na podganah, so opazili toksičnost za skeletne mišice (zlasti tiste z veliko počasnih oksidativnih miofibril tipa I) in degeneracijo srca, anemijo in znižano telesno maso. Pri odmerkih do 30 mg/kg (približno 17-kratna izpostavljenost pri najvišjem priporočenem odmerku pri človeku (MRHD - *human maximum recommended dose*) ni bila ugotovljena nobena skeletna toksičnost. Pri izpostavljenosti približno 3-kratni izpostavljenosti pri MRHD niso opazili znakov kardiomiokardne toksičnosti.

Erozije v gastrointestinalnem traktu so se pojavile pri psih, zdravljenih 3 mesece. V tej študiji niso opazili nobenih gastrointestinalnih lezij pri izpostavljenosti približno 5-kratne izpostavljenosti pri MRHD.

Študije mutagenosti fenofibrata so bile negativne.

Pri podganah in miših so pri velikih odmerkih našli tumorje na jetrih, ki so jih pripisali proliferaciji peroksisomov. Te spremembe so specifične za manjše glodalce in jih niso opazili pri drugih živalskih vrstah. Za terapevtsko uporabo pri ljudeh niso pomembne.

Študije na miših, podganah in kuncih niso pokazale teratogenega učinka. Embriotoksične učinke so opazili pri odmerkih, ki so toksični tudi za mater. Pri velikih odmerkih so opazili podaljšanje gestacijske dobe in težave med porodom.

V študiji s ponavljajočimi odmerki fenofibrične kisline pri mladih psih so opazili reverzibilno hipospermijo, vakuolizacijo mod in nezrelost jajčnikov. Ni pa dokazov vpliva na plodnost v predkliničnih študijah razmnoževanja s fenofibratom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

saharoza,
laktoza monohidrat,
silicizirana mikrokristalna celuloza,
krospovidon,
hipromeloza,
natrijev lavrilsulfat,
natrijev dokusat,
magnezijev stearat (E470b).

Obloga:

polivinilalkohol,
titanov dioksid (E171),
smukec (E553b),
sojin lecitin (E322),
ksantanski gumi (E415).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Termično oblikovani pretisni omoti (čisti PVC/PE/PVDC, zavarjen z aluminijevim kompleksom) ali termično oblikovani pretisni omoti (čisti PVC/PVDC, zavarjen z aluminijevim kompleksom).

Pakiranje po 10 ali 14 tablet v pretisnem omotu.

Škatle z 10, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98 in 100 tabletami.

Bolnišnično pakiranje: 280 (10 x 28) in 300 (10 x 30) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00834/002-023

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 27. 11. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 3. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 3. 2024