

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fenofibrat Teva 160 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg fenofibrata.

Pomožne snovi

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 212 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,45 mg lecitina iz soje.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Bela do umazano bela filmsko obložena tableta ovalne oblike, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako »93«, na drugi strani pa oznako »7331«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fenofibrat Teva je indicirano kot dodatek k dieti in drugim nefarmakološkim ukrepom (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) za zdravljenje:

- hude hipertrigliceridemije z ali brez nizkih ravni HDL-holesterola;
- mešane hiperlipidemije, če je zdravljenje s statini kontraindicirano ali ga bolnik ne prenaša.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je ena tableta s 160 mg fenofibrata enkrat na dan. Bolniki, ki trenutno jemljejo eno 200 mg kapsulo, lahko preidejo na eno tableto s 160 mg fenofibrilata brez dodatnega prilagajanja odmerka.

Starejši bolniki

Priporočena je uporaba običajnega odmerka za odrasle.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je potrebno odmerek zmanjšati. Pri teh bolnikih je priporočljiva uporaba farmacevtske oblike zdravila z manjšo vsebnostjo zdravilne učinkovine (mikronizirane kapsule s 67 mg fenofibrata ali običajne kapsule s 100 mg fenofibrata).

Otroci

Pri otrocih je uporaba 160 mg formulacije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolezni jeter

Pri bolnikih z boleznijo jeter študije niso bile izvedene.

Bolnik mora nadaljevati z dieto, ki je bila vpeljana pred začetkom zdravljenja z zdravilom.

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

Način uporabe

Tableto je potrebno pogoltniti celo, med obrokom hrane.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za fenofibrat ali katerokoli pomožno snov,
- preobčutljivost za arašide ali arašidovo olje, lecitin iz soje in povezane proizvode,
- znana preobčutljivost za svetlobo ali fototoksična reakcija med zdravljenjem s fibrati ali ketoprofenom,
- insuficienca jeter (vključno z biliarno cirozo),
- insuficienca ledvic,
- bolezen žolčnika,
- kronično ali akutno vnetje trebušne slinavke z izjemo akutnega vnetja trebušne slinavke zaradi hude hipertrigliceridemije,
- uporaba pri otrocih;

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi***Delovanje jeter***

Pri nekaterih bolnikih so poročali o zvišanju koncentracij aminotransferaz, ki je bilo pri večini bolnikov prehodno, blago 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 potrebno spremljati in zdravljenje prekiniti, če se koncentracija AST in ALT zviša na več kot 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti ali 100 IU.

Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so jemali fenofibrat, so poročali o pankreatitisu (glejte poglavji 4.3 in 4.8). V primeru hude hipertrigliceridemije gre lahko za premajhno učinkovitost zdravila, kar je lahko neposredni učinek zdravila ali pa sekundarni fenomen, ki je posledica ovire v skupnem žolčnem izvodu zaradi žolčnega kamna ali drugih oblik kopičenja.

Mišice

Med zdravljenjem s fibrati in drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov so poročali o toksičnih učinkih na mišice, vključno z redkimi primeri rabdomiolize. Pojavnost tega stanja je večja v primerih hipoalbuminemije ali predhodne insuficience ledvic. O toksičnih učinkih na mišice je treba pomisliti pri bolnikih z difuznimi bolečinami v mišicah, vnetjem mišic, mišičnimi krči, mišično oslabelostjo in/ali izrazitim povečanjem koncentracije CK (vrednosti, večje od 5-kratne normalne vrednosti). V takšnih primerih je potrebno zdravljenje s fenofibratom prekiniti.

Pri bolnikih, ki so dovzetni za pojav miopatije ali rabdomiolize (kar vključuje bolnike, starejše od 70 let, bolnike z osebno ali družinsko anamnezo bolezni mišic, z okvarjenim delovanjem ledvic ali hipotiroidizmom in tiste, ki prekomerno uživajo alkoholne pijače), je prisotno povečano tveganje za pojav rabdomiolize. Pri teh bolnikih je treba skrbno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Če se zdravilo uporablja skupaj z drugimi fibrati ali zaviralci HMG-CoA reduktaze, je tveganje za

pojav mišične toksičnosti lahko večje, zlasti pri bolnikih z že obstoječo boleznijo mišic. Posledično se sme sočasno zdravljenje s fenofibratom in statini uvesti le pri bolnikih s hudo dislipidemijo in visokim kardiovaskularnim tveganjem, ki nimajo mišičnih obolenj v anamnezi. Takšno kombinirano zdravljenje je treba uporabljati previdno in bolnike skrbno spremljati glede znakov mišične toksičnosti.

Pri bolnicah s hiperlipidemijo, ki jemljejo estrogene ali kontraceptive z estrogeni, je potrebno ugotoviti, če je hiperlipidemija primarna ali sekundarna (peroralni estrogen lahko zviša nivo lipidov).

Delovanje ledvic

Zdravljenje je potrebno prekiniti, če je koncentracija kreatinina v krvi presežena za več kot 50 % ZNM (zgornje meje normalne vrednosti).

Prve tri mesece po uvedbi zdravljenja je priporočljivo spremljati koncentracije kreatinina.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant

Fenofibrat okrepi učinek peroralnih antikoagulantov in 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 torej ni priporočljiva.

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi fenofibrata in ciklosporina so poročali o nekaterih primerih hude okvare delovanja ledvic, ki je bila reverzibilna. Pri teh bolnikih je potrebno skrbno spremljati delovanje ledvic in zdravljenje s fenofibratom prekiniti, če se laboratorijski parametri izrazito spremenijo.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA in drugi fibrati

Pri sočasni uporabi fenofibrata in zaviralcev reduktaze HMG-CoA ali drugih fibratov se poveča tveganje za pojav mišične toksičnosti. Takšno kombinacijo je potrebno uporabljati previdno, bolnike pa pazno spremljati glede znakov mišične toksičnosti (glejte poglavje 4.4).

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 zato 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

Fenofibrat ne vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

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 ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Preiskave

Občasni: zvišane koncentracije kreatinina in sečnine v serumu

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: znižanje ravni hemoglobina in zmanjšanje števila levkocitov

Bolezni živčevja

Redki: spolna astenija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: intersticijska pnevmopatija

Bolezni prebavil

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

Občasni: pankreatitis*

Bolezni kože in podkožja

Občasni: izpuščaj, pruritus, 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 so izpostavljeni soncu ali UV žarkom (npr. solarij)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

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

Zelo redki: rabdomioliza

Žilne bolezni

Občasni: tromboembolija (pljučna embolija, globoka venska tromboza)*

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: zmerno zvišanje ravni serumskih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4)

Občasni: žolčni kamni

Zelo redki: epizode hepatitisa. Če se pojavijo simptomi, ki kažejo na hepatitis (npr. zlatenica, pruritus), je treba preveriti jetrne parametre in zdravljenje s fenofibratom prekiniti, če je potrebno (glejte poglavje 4.4)

* V randomizirani s placebom nadzorovani študiji FIELD, izvedeni pri 9.795 bolnikih s sladkorno

bolezni tipa 2, so pri bolnikih, ki so prejeli fenofibrat, poročali o statistično značilno večji pojavnosti pankreatitisa kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (0,8 % v primerjavi z 0,5 %; $p = 0,031$). V isti študiji so poročali tudi o statistično značilno večji pojavnosti pljučne embolije (0,7 % v skupini, ki je prejela placebo v primerjavi z 1,1 % v skupini, ki je prejela fenofibrat; $p = 0,022$) ter statistično neznačilno večji pojavnosti globoke venske tromboze (placebo: 1,0 % [48/4.900 bolnikov] v primerjavi s fenofibratom: 1,4 % [67/4.895 bolnikov]; $p = 0,074$).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Zdravljenje

Specifični antidot ni znan. V primeru suma na preveliko odmerjanje je potrebno 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: Fibrati

Oznaka ATC: C10A B05

Fenofibrat je derivat fibrične kisline, ki na vrednost lipidov pri človeku vpliva s spodbujanjem aktivnosti 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 in 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 koncentracijo majhnih gostih delcev LDL, katerih vrednost je pri aterogenem fenotipu lipoproteinov zvišana, kar je pogosta motnja pri bolnikih s tveganjem za koronarno bolezen srca. Med kliničnimi preskušnji s fenofibratom se je raven skupnega holesterola znižala za 20 do 25 %, raven trigliceridov za 40 do 55 %, raven 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 razmerja skupni holesterol proti HDL-holesterolu, razmerja LDL-holesterol proti HDL-holesterolu ali razmerja Apo B proti Apo AI, vsi pa so označevalci tveganja za aterogenezo. Zaradi pomembnega učinka na LDL-holesterol in trigliceride bi zdravljenje s fenofibratom moralo koristiti bolnikom s hiperholesterolemijo, s hipertrigliceridemijo ali brez le-te, vključno s sekundarno hiperlipoproteinemijo, kot je sladkorna bolezen tipa 2.

Rezultati dolgotrajnih nadzorovanih kliničnih preskušanj, ki bi dokazovali učinek fenofibrata pri primarnem ali sekundarnem preprečevanju zapletov ateroskleroze, trenutno niso na voljo. 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 urikozurčnega učinka fenofibrata se raven sečne kisline zniža za približno 25 %, kar predstavlja dodatno korist pri bolnikih z dislipidemijo, kri katerih je prisotna tudi hiperurikemijo.

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

Dokazano je bilo, da zdravljenje s fibrati lahko zmanjša pojav dogodkov koronarne bolezni srca. Toda ni dokazov, da bi zmanjševali umrljivost iz vseh vzrokov pri primarnem in sekundarnem preprečevanju srčnožilnih bolezni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo vsebuje 160 mg mikroniziranega fenofibrata, katerega biološka uporabnost je večja (supra-biološka uporabnost) od prejšnjih formulacij.

Absorpcija

Največje plazemske koncentracije (C_{max}) se pojavijo v 4 do 5 urah po peroralni uporabi. Pri kontinuiranem zdravljenju so plazemske koncentracije pri vseh osebah stabilne.

Absorpcija fenofibrata se poveča pri jemanju fenofibrata skupaj s hrano.

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 zaznati, glavni presnovek v plazmi pa 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 mogoče odstraniti s pomočjo hemodialize.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije kronične toksičnosti niso dale pomembnih podatkov o specifični toksičnosti fenofibrata. Študije mutagenega potenciala fenofibrata so bile negativne.

Pri podganah in miših so pri velikih 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 pri miših, podganah in kuncih niso pokazale nobenih teratogenih učinkov. Pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, so poročali o pojavu embriotoksičnih učinkov. Pri velikih 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

<i>Jedro tablete:</i>	mikrokristalna celuloza povidon K30 povidon K25 premreženi natrijev karmelozat krospovidon natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) natrijev lavrilsulfat laktoza monohidrat brezvodni koloidni silicijev dioksid natrijev stearilfumarat
<i>Filmska obloga:</i>	Opadry AMB beli OY-B-28920, ki vsebuje: delno hidroliziran polivinilalkohol titanov dioksid (E171) smukec lecitin (soja) ksantanski gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Shranjujte v originalni ovojnini. Pretisne omote shranjujte v škatlici.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prosojen pretisni omot iz PVC/PVdC - aluminijskega:

Pakiranja po 1, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebno varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemska

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

škatla s 30 tabletami: 5363-I-1549/10

škatla s 60 tabletami: 5363-I-1550/10

škatla z 90 tabletami: 5363-I-1551/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

6.8.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8.1.2010