

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Katalip 250 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 250 mg fenofibrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

saharoza

Ena trda kapsula vsebuje $48,1 \pm 9,1$ mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda

Kapsule so brezbarvne, prozorne, napolnjene z belimi do skoraj belimi granulami.

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 ravni HDL holesterola,
- zdravljenje mešane hiperlipidemije, kadar je zdravljenje s statini kontraindicirano ali jih bolnik ne prenaša,
- mešana hiperlipidemija pri bolnikih z visokim tveganjem za srčnožilne dogodke dodatno k zdravljenju s statini, kadar trigliceridi in holesterol HDL niso pod ustreznim nadzorom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odziv na zdravljenje je potrebno spremljati z merjenjem vrednosti serumskih lipidov. Če po nekaj mesecih (npr. 3 mesecih) ni zadostnega odziva, je potrebno uvesti dopolnilno ali drugačno zdravljenje.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Katalip je ena kapsula po 250 mg pri glavnem obroku. Med zdravljenjem je treba upoštevati dieto, ki ustreza tipu hiperlipoproteinemije.

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 $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (glejte *Bolniki z okvaro ledvic*).

Bolniki z okvaro ledvic

Fenofibrata se ne sme uporabljati, če je prisotna huda ledvična okvara, opredeljena z $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min na } 1,73 \text{ m}^2$.

Če je eGFR med 30 in $59 \text{ ml/min na } 1,73 \text{ m}^2$, odmerek fenofibrata ne sme presegati 100 mg standarda ali 67 mg mikroniziranega enkrat na dan.

Če se med spremljanjem ugotovi vztrajno zmanjševanje eGFR do $< 30 \text{ ml/min na } 1,73 \text{ m}^2$, je treba fenofibrat ukiniti.

Bolniki z okvaro jeter

Uporaba zdravila Katalip pri bolnikih z jetrno insuficienco (vključno z biliarno cirozo in nepojasnenim vztrajajočim nenormalnim delovanjem jeter) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fenofibrata pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, še nista dokazani.

Podatkov ni na voljo. Zato uporaba fenofibrata pri njih ni priporočljiva.

Način uporabe

Kapsulo je potrebno pogoltniti celo med obrokom.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- jetrna insuficienca (vključno z biliarno cirozo in nepojasnenim vztrajajočim nenormalnim delovanjem jeter),
- znana bolezen žolčnika,
- huda ledvična insuficienca (ocenjena hitrost glomerularne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$),
- kronični ali akutni pankreatitis z izjemo akutnega pankreatitisa zaradi hude hipertrigliceridemije,
- znana fotoalergija ali fototoksične reakcije med zdravljenjem s fibrati ali ketoprofenom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sekundarni vzroki hiperlipidemije

Sekundarni vzroki hiperholesterolemije, kot so nenadzorovani diabetes mellitus tipa II, hipotiroidizem, nefrotični sindrom, disproteinemija, obstruktivna bolezen jeter, zdravljenje z zdravili in alkoholizem naj bodo ustrezno zdravljeni pred uvedbo zdravljenja s fenofibratom. Pri hiperlipidemičnih bolnikih, ki jemljejo estrogene ali kontraceptive, ki vsebujejo estrogene, se je potrebno prepričati, ali je hiperlipidemija primarne ali sekundarne narave (možen porast vrednosti lipidov zaradi peroralnih estrogenov).

Delovanje jeter

Kot pri drugih zdravilih za zniževanje lipidov so poročali o povišanih vrednostih transaminaze pri nekaterih bolnikih. V večini primerov so bila povišanja prehodna, manjša in asimptomatska. Priporočeno je merjenje vrednosti transaminaze vsake 3 mesece v prvem letu zdravljenja, nato pa periodično. Pozornost je potrebna pri bolnikih, ki se jim poveča vrednost transaminaze. Zdravljenje je potrebno prekiniti, če se raven AST (SGOT) in ALT (SGPT) poviša na več kot trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti. Če se pojavijo simptomi, značilni za hepatitis (npr. zlatenica, pruritus), je potrebno narediti laboratorijske teste za potrditev. Če je diagnoza potrjena, je potrebno prekiniti zdravljenje s fenofibratom.

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, neposreden učinek zdravila ali sekundarni fenomen zaradi pojava žolčnih kamnov ali peska z obstrukcijo skupnega žolčevoda.

Mišice

Pri uporabi fibratov in drugih zdravil za zniževanje lipidov so poročali o mišični toksičnosti, vključno z zelo redkimi primeri rabdomiolize, z ali brez ledvične odpovedi. Verjetnost za to se poveča v primeru hipoalbuminemije in motenj v delovanju ledvic v preteklosti. Povečano tveganje za razvoj rabdomiolize imajo bolniki z dejavniki tveganja za miopatijo in/ali rabdomiolizo, kot so starost nad 70 let, hereditarne mišične bolezni v osebni ali družinski anamnezi, okvarjeno delovanje ledvic, hipotiroidizem in visok vnos alkohola. Pri teh bolnikih je potrebno skrbno pretehtati tveganje in koristi zdravljenja s fenofibratom. Na mišično toksičnost je potrebno posumiti pri bolnikih z razpršeno mialgijo, miozitisom, mišičnimi krči in šibkostjo in/ali znatnim povišanjem CPK (če vrednosti presežejo 5-kratne zgornje normalne vrednosti). V takih primerih je potrebno zdravljenje s fenofibratom prekiniti. Tveganje za mišično toksičnost se lahko poveča, če se zdravilo uporablja skupaj z drugimi fibrati ali zaviralci HMG-CoA reduktaze, še posebno v primeru prej obstoječe mišične bolezni. Zato je skupno predpisovanje fenofibrata z zaviralci HMG-CoA reduktaze ali drugimi fibrati omejeno na bolnike s hudo kombinirano dislipidemijo in visokim srčnožilnim tveganjem brez mišičnih bolezni v anamnezi. To kombinirano zdravljenje je potrebno uporabljati previdno in bolnike skrbno spremljati glede pojava simptomov za potencialno mišično toksičnost.

Delovanje ledvic

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 zvišanih serumskega kreatinina. Zvišane serumske ravni kreatinina so bile ponavadi stabilne skozi čas in ni dokazov za stalno povečanje teh 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 treba prekiniti, ko je nivo kreatinina 50 % nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Priporočljivo je merjenje kreatinina v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja, nato pa v rednih časovnih obdobjih še naprej.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Katalip

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) 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.

Priporočeno je, da se odmere antikoagulantov zmanjša za tretjino na začetku zdravljenja in se

nato postopno prilagaja, če je potrebno, glede na spremljanje INR (International Normalised Ratio).

Ciklosporin:

Poročali so o nekaj hudih primerih reverzibilne motnje delovanja ledvic med sočasno uporabo fenofibrata in ciklosporina. Zato je potrebno pri teh bolnikih skrbno spremljati delovanje ledvic in v primeru hudih sprememb laboratorijskih parametrov takoj prekiniti zdravljenje s fenofibratom.

Zaviralci HMG-CoA reduktaze in drugi fibrati:

Tveganje za povečano mišično toksičnost je povečano, če se fenofibrat uporablja sočasno z zaviralci HMG-CoA reduktaze ali drugimi fibrati. Tako kombinacijo je potrebno uporabljati previdno in bolnike skrbno spremljati glede znakov za mišično toksičnost (glejte poglavje 4.4).

Glitazoni:

Poročali so o nekaj primerih reverzibilnega paradoksnega znižanja HDL-holesterola med sočasno uporabo fenofibrata in glitazonov. Zato je priporočeno spremljanje HDL-holesterola, če se eno od teh dveh zdravil doda drugemu in ukinitve enega od zdravljenj, če so vrednosti HDL-holesterola prenizke.

Encimi citokrom P450:

In vitro študije, ki so uporabljale humane jetrne mikrosome, kažejo, 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 encima CYP2C9 v terapevtskih koncentracijah.

Bolnike, ki sočasno jemljejo fenofibrat in zdravila, ki se presnavljajo z encimi CYP2C19, CYP2A6 in zlasti CYP2C9 ter imajo ozek terapevtski indeks, je potrebno skrbno spremljati in po potrebi prilagoditi odmerke teh zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni dovolj podatkov o uporabi fenofibrata pri nosečnicah. 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 sme zdravilo Katalip uporabljati med nosečnostjo samo po skrbni oceni razmerja koristi/tveganje.

Dojenje

Ni znano, ali se fenofibrat in/ali njegovi presnovki izločajo v mleko pri doječih materah. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zato se fenofibrata ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Pri živalih so bili opaženi reverzibilni učinki na plodnost (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov o plodnosti pri uporabi zdravila Katalip ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med uporabo fenofibrata, so prebavne, želodčne ali črevesne motnje.

Spodaj navedeni neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih, so bili opaženi v s placebom kontroliranih kliničnih raziskavah (n=2344) in so razvrščeni po pogostnosti na naslednji način:

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 pogostnost	pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Redki: znižane vrednosti hemoglobina in števila levkocitov.

Bolezni imunskega sistema:

Redki: preobčutljivost.

Bolezni živčevja:

Občasni: glavobol.

Žilne bolezni:

Občasni: trombembolizem (pljučna embolija, globoka venska tromboza)*.

Bolezni prebavil:

Pogosti: želodčno-črevesni znaki in simptomi (bolečina v trebuhu, navzea, bruhanje, driska in flatulenca).

Občasni: pankreatitis*.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Pogosti: povišane vrednosti serumskih transaminaz (glejte poglavje 4.4).

Občasni: holelitiaza (glejte poglavje 4.4).

Redki: hepatitis.

Bolezni kože in podkožja:

Občasni: kožna preobčutljivost (npr. izpuščaji, srbenje, urtikarija).

Redki: alopecija, fotosenzitivnostne reakcije.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Občasni: mišične bolezni (npr. mialgija, miozitis, mišični krči in šibkost).

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: motnje v spolnosti.

Preiskave:

Pogosti: povišana raven homocisteina v krvi**.

Občasni: povišane vrednosti kreatinina v krvi.

Redki: povišane vrednosti sečnine 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 povišanje ravni homocisteina v krvi pri bolnikih, zdravljenih s fenofibratom, 6,5 $\mu\text{mol/l}$ in je bilo reverzibilno po prenehanju zdravljenja s fenofibratom. Povečanje tveganja za venske trombotične dogodke je lahko povezano s povišano ravno homocisteina. Klinični pomen tega ni znan.**

Poleg teh neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih raziskavah, so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih iz obdobja trženja zdravila. Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov, zato je pogostnost opredeljena kot "neznana pogostnost".

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Neznana pogostnost: intersticijska pljučna bolezen.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Neznana pogostnost: zlatenica, zapleti holecistitisa (npr. holecistitis, holangitis, žolčne kolike).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Neznana pogostnost: rabdomioliza.

Bolezni kože in podkožja:

Neznana pogostnost: hude kožne reakcije (npr. multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Neznana pogostnost: utrujenost.

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

Podatkov o prevelikem odmerjanju ni na voljo.

Pri zaužitju večje količine kapsul naenkrat je indicirano izpiranje želodca, adsorpcija na aktivno oglje aliolestiramin, dobra hidracija in spremljanje aktivnosti jetrnih encimov in kreatinfosfokinaze ter delovanja ledvic.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Fenofibrat je derivat fenofibrične kisline, ki preko aktivacije PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor tipa α) vpliva na lipide, o katerem so poročali pri ljudeh. Preko aktivacije PPAR α fenofibrat poveča lipolizo in izločanje aterogenih, s trigliceridi bogatih delcev iz plazme z aktivacijo lipoprotein lipaze in zmanjšanjem tvorbe apoproteina C III. Aktivacija PPAR α tudi vpliva na povečanje sinteze apoproteinov AI in AII.

Zgoraj omenjeni učinki fenofibrata na lipoproteine vodijo do zmanjšanja frakcij zelo nizke in nizke gostote (VLDL in LDL), ki vsebujejo apoprotein B ter do povečanja lipoproteinskih frakcij visoke gostote (HDL), ki vsebujejo apoprotein 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 pogosta bolezen pri bolnikih s tveganjem za srčne bolezni.

V kliničnih študijah s fenofibratom se je celokupni 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 celokupni učinek na holesterol kaže z zmanjšanjem razmerij med celokupnim holesterolom in HDL holesterolom, med LDL holesterolom in HDL holesterolom ali med Apo B in Apo AI, ki so vsi markerji aterogenega tveganja.

Dokazano je, da zdravljenje s fibrati lahko zmanjša število koronarnih srčnih bolezni, ne kaže pa, da bi zmanjšalo celokupno smrtnost v primarni ali sekundarni preventivi srčnožilnih 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 srčnožilno 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 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 izid pri ženskah s kombiniranim zdravljenjem 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.

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

Pri bolnikih s povišanimi vrednostmi fibrinogena, ki so se zdravili s fenofibratom, se je ta parameter značilno znižal, kot tudi pri bolnikih s povišanimi vrednostmi Lp(a). Drugi vnetni faktorji, kot je C reaktivni protein, se zmanjšajo z zdravljenjem s fenofibratom.

Dodatna korist pri dislipidemičnih bolnikih s hiperurikemijo je urikozurični učinek fenofibrata, ki vodi do znižanja sečne kisline za približno 25 %.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem odmerku doseže fenofibrat najvišjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) po 4 do 5 urah. Plazemska koncentracija je stabilna med kontinuiranim zdravljenjem pri vsakem posamezniku. Absorpcija fenofibrata je večja, če se zdravilo jemlje skupaj s hrano.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Fenofibrat se po peroralnem vnosu hitro hidrolizira z esterazami v aktiven presnovek fenofibrično kislino. V plazmi ne zasledimo nespremenjenega fenofibrata. Fenofibrat se ne veže na CYP 3A4. Jetrni mikrosomski metabolizem ni vključen.

Izločanje

Fenofibrična kislina se v glavnem izloča z urinom. Skoraj vse zdravilo se izloči v 6 dneh. Fenofibrat se večinoma izloča v obliki fenofibrične kisline in njenih glukoronokonjugatov.

Pri starejših bolnikih celokupni plazemski očistek fenofibrične kisline ni spremenjen.

Kinetične študije po enkratnem odmerku in kontinuiranem zdravljenju kažejo, da se zdravilo ne akumulira.

Fenofibrična kislina se ne izloča med hemodializo.

Plazemska razpolovna doba fenofibrične kisline je približno 20 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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. Reverzibilne razjede in 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 zajcih 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 nekliničnih študijah reprodukcijske toksičnosti s fenofibratom niso opazili učinkov na plodnost. Opazili pa so reverzibilno hipospermijo, vakuolizacijo testisov in nezrelost jajčnikov v študiji toksičnosti pri ponavljajočem odmerku s fenofibrično kislino pri mladih psih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:
koruzni škrob,
saharoza,
kopolimer bazičnega butilmetakrilata,
kopolimer metakrilne kisline in metilmetakrilata (1:1),
smukec.

Zunanji del kapsule:
želatina.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v škatli s 30 kapsulami: 3 pretisni omoti (alu folija / PVC folija) po 10 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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/92/00834/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27.11.1992
Datum zadnjega podaljšanja: 16.01.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 11. 2022