

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ZYGLIP
145 mg tablete
fenofibrat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 145 mg fenofibrata (nanočestica).

Pomoćne supstance: laktoza, bezvodna 441,1 mg.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do skoro bijele, bikonveksne, duguljaste tablete, sa utisnutim "F" na jednoj strani i "145" na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zyglip 145 mg tablete se koriste kao dopuna dijetе i drugih nemedicinskih metoda (npr. vježbanje, smanjenje težine) za sljedeće:

- liječenje teških hipertrigliceridemija sa niskim HDL holesterolom ili bez njega,
- kombinovane hiperlipidemije kada je upotreba statina kontraindikovana ili se ne podnosi i
- kombinovane hiperlipidemije kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom pored statina kada nivoi triglicerida i HDL holesterola nisu adekvatno kontrolisani.

4.2. Doziranje i način primjene

U kombinaciji sa dijetom, ovaj lijek predstavlja dugoročnu terapiju, čiju efikasnost treba periodično pratiti. Odgovor na terapiju treba pratiti određivanjem vrijednosti serumskih lipida (ukupnog holesterola, LDL, triglicerida).

Ako adekvatan odgovor nije postignut poslije nekoliko mjeseci (npr. tri mjeseca), treba razmotriti dopunske ili druge terapijske mjere.

Doziranje:

Odrasli: Preporučena doza je jedna tableta od 145 mg jednom dnevno.

Pacijenti koji uzimaju 200 mg kapsule ili 160 mg film tablete fenofibrata mogu da počnu sa uzimanjem jedne tablete od 145 mg fenofibrata bez prilagođavanja doze.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebno prilagođavanje doze. Preporučuje se uobičajena doza, osim kod smanjene funkcije bubrega s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (pogledati dio "*Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega*").

Pacijenti sa 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, tokom praćenja, procijenjena brzina glomerularne filtracije neprestano smanjuje do $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, primjena fenofibrata mora se prekinuti.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nisu proučavani pacijenti sa oboljenjem jetre zbog nedostatka podataka.

Pedijatrijska populacija

Nema podataka o bezbjednosti i efikasnosti fenofibrata kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Upotreba fenofibrata se ne preporučuje kod djece mlađe od 18 godina.

Način primjene:

Zyglip 145 mg tablete se može uzeti u bilo koje doba dana, sa hranom ili bez nje (pogledati dio 5.2). Tablete treba progutati cijele sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

- insuficijencija jetre (uključujući bilijarnu cirozu i perzistentne neobjašnjene abnormalnosti funkcije jetre),
- bolesti žučne kese,
- teška bubrežna insuficijencija (procijenjena brzina glomerularne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$),
- djeca (mlađa od 18 godina),
- poznate foto-alergijske ili foto-toksične reakcije tokom liječenja fibratima ili ketoprofenom,
- hronični ili akutni pankreatitis sa izuzetkom akutnog pankreatitisa zbog teške hipertrigliceridemije,
- preosjetljivost na fenofibrat ili na bilo koji drugi sastojak lijeka (naveden u dijelu 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sekundarni uzroci hiperlipidemije

Sekundarni uzrok hiperholesterolemije, kao što su nekontrolisani dijabetes melitus tip II, hipotireodizam, nefrotski sindrom, disproteinemija, opstruktivna bolest jetre, alkoholizam, treba adekvatno liječiti prije početka terapije fenofibratom. Sekundarni uzrok hiperholesterolemije povezan sa farmakološkom terapijom se može uočiti kod upotrebe diuretika, beta-blokatora, estrogena, progestagena, kombiniranih oralnih kontraceptiva, imunosupresivnih agenasa i inhibitora proteaze. U ovim slučajevima treba utvrditi da li je hiperlipidemija primarne ili sekundarne prirode (mogući porast vrijednosti lipida uzrokovan oralnim estrogenima).

Funkcija jetre

Kao i kod drugih agenasa za snižavanje nivoa lipida, kod nekih pacijenata dolazi do porasta nivoa transaminaza. U većini slučajeva ovaj porast je blag, prolazan i asimptomatski. Preporučuje se da se nivo transaminaza prati svaka tri mjeseca tokom prvih 12 mjeseci od početka liječenja i nakon toga povremeno. Pažnju treba posvetiti pacijentima kod kojih dolazi do porasta nivoa transaminaza i terapiju treba prekinuti ako se nivoi ASAT (SGOT) i ALAT (SGPT) povećavaju za više od tri puta iznad gornje normalne granice.

Kada se javljaju simptomi koji ukazuju na hepatitis (npr. žutica, pruritus), treba uraditi laboratorijske testove i ako se simptomi potvrde, može se razmatrati ukidanje terapije fenofibratom.

Pankreas

Pankreatitis je prijavljen kod pacijenata koji uzimaju fenofibrat (pogledati dijelove 4.3. i 4.8). Ova pojava može da predstavlja neuspjeh efikasnosti kod pacijenata sa teškom hipertrigliceridemijom ili direktan efekat lijeka, ili sekundarni fenomen koji je rezultat kamena ili pijeska u bilijarnom traktu sa opstrukcijom zajedničkog žučnog kanala.

Mišići

Mišićna toksičnost, uključujući vrlo rijetke slučajeve rabdomiolize, sa ili bez renalne insuficijencije, prijavljeni su pri upotrebi fibrata i drugih agenasa za snižavanje lipida. Mogućnost tih poremećaja raste u slučajevima hipoalbuminemije i od ranije prisutne insuficijencije bubrega.

Kod pacijenata sa predispozicijom za razvoj miopatije i/ili rabdomiolize, uključujući i pacijente koji imaju više od 70 godina, koji imaju ličnu ili porodičnu istoriju nasljednih poremećaja mišića, renalna oštećenja, hipoalbuminemija, hipotireodizam i visoki unos alkohola, može biti povećan rizik od razvoja rabdomiolize. Za ove pacijente, korist i rizik terapije fenofibratom treba pažljivo razmotriti.

Na mišićnu toksičnost treba posumnjati kod pacijenata sa difuznom mijalgijom, miozitisom, mišićnom slabošću i grčevima i/ili značajnim povećanjem nivoa CPK (preko pet puta iznad normalne vrijednosti). U ovim slučajevima terapiju fenofibratom treba prekinuti.

Rizik od mišićne toksičnosti može se povećati ako se lijek uzima sa drugim fibratom ili inhibitorom HMG-CoA reduktaze (statini), posebno u slučajevima već postojeće mišićne slabosti. U skladu s tim, uporedo propisivanje fenofibrata sa statinima treba da bude rezervisano za pacijente sa teškom kombinovanom dislipidemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom bez ikakve istorije mišićne bolesti. Ovu kombinovanu terapiju treba koristiti sa oprezom i kod pacijenata treba pažljivo pratiti znakove mišićne toksičnosti.

Funkcija bubrega

Zyglip je kontraindikovano kod teškog oštećenja funkcije bubrega (pogledati dio 4.3).

Zyglip se mora primjenjivati s oprezom kod pacijenata sa blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega. Dozu je potrebno prilagoditi kod pacijenata s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije između 30 i 59 ml/min/1,73 m² (pogledati dio 4.2).

Reverzibilna povišenja serumskog kreatinina prijavljena su kod pacijenata koji su primali fenofibrat kao monoterapiju ili uz istovremenu primjenu statina. Općenito su povišenja serumskog kreatinina bila stabilna tokom vremena i nije bilo dokaza o njegovim daljnjim povišenjima kod dugotrajne terapije, a vrijednosti su se vratile na početne nakon prekida liječenja.

Tokom kliničkih ispitivanja, 10% pacijenata imalo je povišenje kreatinina u odnosu na početnu vrijednost veće od 30 µmol/l kada je fenofibrat primijenjen istovremeno uz simvastatin, naspram 4,4% pacijenata na monoterapiji statinom. 0,3% pacijenata koji su istovremeno primali navedene lijekove imalo je klinički značajna povišenja kreatinina do vrijednosti > 200 µmol/l.

Liječenje treba prekinuti u slučaju povećanja nivoa kreatinina 50% iznad gornje granice normale. Preporučuje se da se nivo kreatinina mjeri tokom prva tri mjeseca nakon počinjanja liječenja i periodično nakon toga.

Ovaj lijek sadrži laktozu, stoga pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi: Fenofibrat pojačava dejstvo oralnih antikoagulanasa i može da poveća rizik od krvarenja. Preporučuje se da se doza antikoagulansa smanji na oko jednu trećinu od početne doze i potom postepeno uskladuje prema INR-u (Internacionalno normalizovani odnos).

Ciklosporin: Prijavljeno je nekoliko teških slučajeva reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije tokom istovremene primjene fenofibrata i ciklosporina. Bubrežna funkcija ovih pacijenata mora pažljivo da se prati i liječenje fenofibratom treba zaustaviti u slučaju veće promjene laboratorijskih parametara.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze i drugi fibrati: Rizik od ozbiljne mišićne toksičnosti se povećava ako se fibrati koriste istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili drugim fibratima. Tako kombinovanu

terapiju treba koristiti sa oprezom i pažljivo pratiti znakove mišićne toksičnosti kod ovih pacijenata (pogledati dio 4.4).

Glitazoni: Prijavljeni su pojedini slučajevi reverzibilnog paradoksalnog smanjenja HDL holesterola tokom istovremene primjene fenofibrata i glitazona. Stoga se preporučuje praćenje HDL holesterola ukoliko se jedan lijek dodaje drugome i prestanak jedne od terapija ako se HDL holesterol previše snizi.

Enzimi Citohroma P 450: Koristeći ljudske mikrozome jetre *in vitro* studije ukazuju da fenofibrati i fibrična kiselina nisu inhibitori izoformi citohroma (CYP) P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP1A2. Oni su slabi inhibitori CYP2C19 i CYP2A6 i slabi do umjereni inhibitori CYP2C9 u terapijskim koncentracijama. Pacijente koji primaju fenofibrate i lijekove sa malim terapijskim indeksom koji se metabolizuju pomoću CYP2C19, CYP2A6 i posebno CYP2C9 treba pažljivo pratiti i ako je potrebno, preporučuje se prilagođavanje doze ovih lijekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća: Ne postoje adekvatni podaci o upotrebi fenofibrata kod trudnica. Studije na životinjama nisu pokazale nikakva teratogena djelovanja. Embriotoksičnost je prikazana pri dozama koje izazivaju toksičnost kod majki (pogledati dio 5.3). Potencijalni rizik za čovjeka je nepoznat. Zbog toga se Zyglicip u trudnoći smije uzimati samo nakon što se pažljivo procijeni odnos koristi i rizika.

Dojenje: Ne postoje podaci izlučivanja fenofibrata i/ili njegovih metabolita u majčino mlijeko. Nije isključen rizik za dojenčad. Zbog toga fenofibrat se ne smije uzimati tokom dojenja.

Plodnost: Kod životinja su zabeleženi reverzibilni efekti na plodnost (pogledati dio 5.3). Ne postoje klinički podaci o plodnosti tokom upotrebe fenofibrata.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Fenofibrat nema uticaja na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Najčešće prijavljena neželjena djelovanja tokom terapije fenofibratom su poremećaji varenja, želuca ili crijeva.

Sljedeća neželjena djelovanja primijećena su tokom placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja (n = 2.344) i iz post- marketinškog iskustva^a sa ispod naznačenom učestalošću:

MedDRA sistem klasifikacije organa	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Povremeno ≥ 1/1.000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10.000 i < 1/1.000	Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			pad vrijednosti hemoglobina, smanjen broj bijelih krvnih zrnaca	
Poremećaji imunološkog sistema			preosjetljivost	
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja		
Vaskularni		tromboembolije		

poremećaji		(plućna embolija, tromboza dubokih vena)*		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				intersticijalna bolest pluća ^a
Gastrointestinalni poremećaji	gastrointestinalni znaci i simptomi (bol u stomaku, mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija)	pankreatitis*		
Hepatobilijarni poremećaji	povećanje transaminaza (pogledati dio 4.4)	holelitijaza (pogledati dio 4.4)	hepatitis	žutica, komplikacije holelitijaze ^a (npr. holecistitis, holangitis, žučne kolike)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		preosjetljivost kože (npr. osip, svrab, urtikarija)	alopecija, foto-senzitivne reakcije	teške kožne reakcije ^a (npr. eritema multiforme, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		poremećaji na nivou mišića (npr. mijalgija, miozitis, mišićna slabost i grčevi)		rabdomioliza ^a
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		seksualna disfunkcija		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene				umor ^a
Pretrage	povećan je nivo homocisteina u krvi**	povećan nivo kreatinina u krvi	povećan nivo uree u krvi	

* U studiji FIELD, randomizirano placebo-kontrolisano ispitivanje sprovedeno kod 9.795 pacijenata sa dijabetes melitusom tip II, pokazano je statistički značajno povećanje broja slučajeva pankreatitisa kod pacijenata koji primaju fenofibrat u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (0,8% prema 0,5%; p

= 0,031). U istom istraživanju zabilježen je statistički značajan porast učestalosti plućne embolije (0,7% u placebo grupi u odnosu na 1,1% u grupi sa fenofibratom; p = 0,022) i statistički neznačajno povećanje tromboza dubokih vena (placebo: 1,0% [48/4.900 pacijenata] u odnosu na grupu sa fenofibratom 1,4% [67/4.895 pacijenata]; p = 0,074).

** U istraživanju FIELD prosječno povećanje nivoa homocisteina u krvi kod pacijenata tretiranih fenofibratom iznosilo je 6,5 $\mu\text{mol/l}$ i bilo je reverzibilno nakon prekida liječenja fenofibratom. Povećani rizik od venskih trombotičnih događaja može biti povezan sa povećanim nivoom homocisteina. Ali klinički značaj nije jasan.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su samo pojedinačni slučajevi predoziranja fenofibratom. U većini od njih nisu prijavljeni simptomi predoziranja.

Nema specifičnog antidota. Ako se sumnja na predoziranje, liječenje je simptomatsko i primjenjuju se adekvatne mjere. Fenofibrat se ne može eliminisati hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: lijekovi za snižavanje serumskih lipida - reduktori nivoa holesterola i triglicerida - fibrati

Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATC): C10AB05.

Fenofibrat je derivat fibrične kiseline čije se modifikaciono dejstvo lipida kod ljudi ispoljava aktivacijom peroksizom proliferator aktivirajućeg receptora tipa alfa (PPAR α).

Aktivacijom PPAR α , fenofibrat povećava lipolizu i eliminiše aterogene čestice bogate trigliceridima iz plazme aktiviranjem lipoproteinske lipaze i smanjenjem proizvodnje apoproteina CIII. Aktivacija PPAR α takođe indukuje povećanje sinteze apoproteina AI i AII.

Navedena djelovanja fenofibrata na lipoproteine dovode do smanjenja čestica veoma male i male gustine (VLDL i LDL) koje sadrže apoprotein B i povećanja lipoproteinskih čestica velike gustine (HDL) koje sadrže apoprotein AI i AII.

Pored toga, kroz promjenu sinteze i katabolizma VLDL čestica, fenofibrat povećava klirens LDL-a i redukuje čestice male gustine LDL, čiji je nivo povećan kod aterogenog lipoproteinskog fenotipa, čest poremećaj kod pacijenata sa rizikom od koronarne bolesti.

Tokom kliničkog ispitivanja fenofibrata, nivo ukupnog holesterola je smanjen za 20% do 25%, triglicerida za 40% do 55% i HDL holesterola je povećan za 10% do 30%.

Kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, gdje se nivo LDL holesterola smanjuje za 20% do 35%, ukupno dejstvo na nivo holesterola rezultira padom u odnosima ukupnog holesterola i HDL holesterola, LDL holesterola i HDL holesterola ili Apo B i Apo AI, koji su markeri aterogenog rizika.

Postoje dokazi da liječenje fibratima može da smanji pojavu koronarne srčane bolesti, ali oni nisu pokazali da smanjuju sve uzroke smrtnosti u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

ACCORD (Akcija za kontrolu kardiovaskularnog rizika kod dijabetičara) studija za ispitivanje lipida je randomizovana placebo-kontrolisana studija na 5.518 pacijenata sa dijabetes melitusom tip II liječenih fenofibratom pored simvastatina. Fenofibrat plus simvastatin terapija nije pokazala nikakvu značajnu razliku u odnosu na monoterapiju simvastatinom kod složenog primarnog ishoda nefatalnog infarkta miokarda, moždanog udara bez fatalnih posljedica i kardiovaskularne smrti (odnos rizika [HR] 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; apsolutno smanjenje rizika: 0,74%). U prethodno pomenutoj podgrupi pacijenata sa dislipidemijom, definisani kao trećina pacijenata sa najnižim HDL-C (34 mg/dl ili 0,88 mmol/L) i trećina pacijenata sa najvišim TG-a (204 mg/dl ili 2,3 mmol/L) na početku, fenofibrat plus simvastatin terapija pokazala je relativno smanjenje za 31% u odnosu na monoterapiju simvastatinom sa složenim primarnim ishodom (hazard ratio [HR] 0,69, 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; apsolutno smanjenje rizika: 4,95%. Još jedna analiza prethodno pomenute podgrupe pokazala je statistički značajnu interakciju tretmana po polovima ($p = 0,01$) ukazujući na moguću korist kombinovanog liječenja kod muškaraca ($p = 0,037$), ali potencijalno višeg rizika sa primarnim ishodom kod žena liječenih kombinovanom terapijom u poređenju sa monoterapijom simvastatinom ($p = 0,069$). To nije uočeno u pomenutoj podgrupi pacijenata sa dislipidemijom i nije bilo jasnih dokaza koristi liječenja žena sa dislipidemijom fenofibratom plus simvastatinom i moguća neželjena djelovanja u ovoj podgrupi se ne mogu isključiti.

Ekstravaskularni depoi holesterola (tendinozni i tuberozni ksantomi) mogu značajno da se smanje ili potpuno eliminišu tokom terapije fenofibratom.

Pacijenti sa povišenim nivoom fibrinogena liječeni fenofibratom pokazali su značajne redukcije ovog parametra, kao kod onih sa povišenim nivoom Lp(a). Ostali inflamatorni markeri, kao što je C reaktivni protein smanjuju se tokom liječenja fenofibratom.

Urikozurično dejstvo fenofibrata, s posljedičnim sniženjem nivoa mokraćne kiseline za oko 25%, treba da bude od dodatne koristi kod dislipidemičnih pacijenata sa hiperurikemijom.

Pokazalo se da fenofibrat posjeduje antiagregacijski efekat trombocita životinja i u kliničkoj studiji, koja je pokazala smanjenje agregacije trombocita izazvane ADP-om, arahidonskom kiselinom i epinefrinom.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Zyglip 145 mg tableta sadrži 145 mg fenofibrata (nanočestica).

Apsorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) javljaju se u roku od dva do četiri sata nakon oralne primjene. Koncentracija lijeka u plazmi je stabilna tokom kontinuiranog liječenja kod svakog pojedinca ponaosob.

Nasuprot prethodnim formulacijama fenofibrata, maksimalna koncentracija u plazmi i ukupna izloženost formulacije nanočestica je nezavisna od unosa hrane. Dakle, Zyglip 145 mg tablete mogu se uzimati bez obzira na obroke.

Studija uticaja hrane koja uključuje primjenu nove formulacije fenofibrat 145 mg tablete zdravim muškarcima i ženama tokom gladovanja i uzimanja veoma masnih obroka pokazuje da hrana ne utiče na vrijednosti (AUC i C_{max}) fenofibrične kiseline.

Raspodjela

Fenofibrična kiselina se snažno vezuje za proteine plazme (više od 99%).

Biotransformacija i izlučivanje

Poslije oralne primjene, fenofibrat se brzo hidrolizuje esterazama do aktivnog metabolita fenofibrične kiseline. Nepromijenjen fenofibrat ne može se otkriti u plazmi.

Fenofibrat nije supstrat za CYP 3A4. Nije uključen hepatalni mikrozomalni metabolizam.

Lijek se uglavnom izlučuje urinom. Praktično cjelokupan lijek se eliminiše za šest dana. Fenofibrat se uglavnom izlučuje u obliku fenofibrične kiseline i konjugata glukuronske kiseline. Kod starijih pacijenata, plazmatski klirens fenofibrične kiseline se ne mijenja. Kinetičke studije nakon primjene jedne doze i kontinuiranog liječenja pokazale su da se lijek ne akumulira. Fenofibrična kiselina se ne eliminiše hemodijalizom. Poluvrijeme eliminacije fenofibrične kiseline je oko 20 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U tromjesečnom, pretkliničkom ispitivanju oralne primjene fenofibrične kiseline, aktivnog metabolita fenofibrata, kod pacova je uočena toksičnost mišića skeleta (naročito 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 znaci toksičnosti za skeleta. Znaci kardiomiotoksičnosti nisu uočeni kod izloženosti otprilike 3 puta većoj od izloženosti kod maksimalne preporučene doze za ljude. Reverzibilni čirevi 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.

Kod pacova i miševa, tumori jetre su okrivljeni pri visokim dozama, koji se mogu pripisati proliferaciji peroksisoma. Ove promjene su karakteristične za male glodare i nisu primijećene kod drugih životinjskih vrsta. Ovo nije od značaja za terapijsku upotrebu kod čovjeka.

Studije na miševima, pacovima i zečevima nisu otkrile nikakvo teratogeno dejstvo. Embriotoksično dejstvo primijećeno je pri rasponu doza koje izazivaju toksičnost kod majke. Produženje perioda gestacije i teškoće prilikom porođaja uočene su pri visokim dozama. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza fenofibrične kiseline u mladim pasa, uočeni su reverzibilna hipospermija, vakuolacija testisa i nezrelost jajnika. Međutim, nije otkriven nikakav efekat na plodnost u pretkliničkim ispitivanjima reproduktivne toksičnosti sprovedene sa fenofibratom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Laktoza, bezvodna;
Hipromeloza;
Natrijum-laurilsulfat;
Simetikon, emulzija 30%;
Kroskarmeloza-natrijum;
Magnezijum-stearat;

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Tri (3) godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC/PVDC blister. Svaki blister sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (3 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d.o.o. Sarajevo
Isevića sokak 6, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

ZYGLIP, 145 mg tableta: 04-07.3-2-9727/22, od 21.02.2024

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

21.02.2024.godine