

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

LIPOFEN SR
250 mg,
kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda
fenofibrat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka LIPOFEN SR 250 mg kapsula sadrži 250 mg fenofibrata.
Za potpunu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda.
LIPOFEN SR 250 mg kapsule su tvrde želatinske kapsule sa svijetlonarandžastim neprozirnim kapicama i narandžastim prozirnim tijelom. Sadržaj kapsule se sastoji od okruglih mikrogranula bjeličaste do krem boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

LIPOFEN SR koristi se kao dopuna dijeti i drugim nefarmakološkim tretmanima (npr. vježbanje, smanjenje tjelesne mase), u sljedećim indikacijama:

- liječenje ozbiljne hipertrigliceridemije sa ili bez niskog HDL holesterola;
- mješovita hiperlipidemija kada je statin kontraindiciran ili se ne podnosi;
- mješovita hiperlipidemija kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom uz statin, kada trigliceridi i HDL holesterol nisu adekvatno kontrolisani.

4.2. Doziranje i način primjene

Potrebno je započeti dijetetski režim prehrane prije uvođenja terapije. Odgovor na terapiju potrebno je pratiti mjerenjem vrijednosti serumskih lipida. Ako se nakon nekoliko mjeseci (npr. 3 mjeseca) ne postigne adekvatan terapijski odgovor, potrebno je razmotriti komplementarnu ili uvođenje neke druge terapije.

Doziranje

Odrasli

Preporučena početna doza je jedna jedna kapsula dnevno.

Posebne populacije

Gerijatrijski pacijenti (≥ 65 godina starosti):

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze. Uobičajena doza je preporučena, izuzev kod smanjenje funkcije bubrega sa procijenjenom brzinom glomerulane filtracije < 60 mL/min/1,73 (vidijeti Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije).

Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije

Pacijentima sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije, definisanim kao eGFR <30 mL/min po 1,73 m² se ne preporučuje uzimanje fenofibrata. Ukoliko je eGFR između 30pr i 59 mL/min po 1,73 m² doza fenofibrata ne bi trebala prelaziti 100 mg standardnog ili 67 mg mikroniziranog oblika jednom dnevno, Ukoliko se tokom praćenja eGFR trano smanji do <30 mL/min po 1,73 m², potrebno je prekinuti terapiju fenofibratom.

Pacijenti sa oštećenjem jetrene funkcije

Zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se upotreba lijeka Lipofen SR kod pacijenata sa jetrenim oštećenjem.

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i efikasnost fenofibrata kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Ne postoje potrebni podaci. Stoga, upotreba fenofibrata se ne preporučuje osobama mlađim od 18 godina.

Način primjene

Kapsulu bi trebalo uzeti i progutati cijelu, uz obrok.

4.3. Kontraindikacije

- Jetrena insuficijencija (uključujući bilijarnu cirozu, kao i neobjašnjivu abnormalnost jetrene funkcije;
- poznato oboljenje žučne kese;
- teška bubrežna disfunkcija (procijenjena brzina glomerularne filtracije <30 mL/min po $1,73$ m²);
- hronični, ali i akutni pankreatitis sa izuzećem akutnog pankreatitisa uzrokovanog teškom hipertrigliceridemijom;
- poznata fotoalergija ili fototoksična reakcija koja se javila za vrijeme tretmana fibratima ili ketoprofenom;
- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Uzročnici sekundarne hiperlipidemije

Uzročnici sekundarne hiperlipidemije, kao što su nekontrolirani diabetes mellitus tip 2, hipotireoza, nefrotički sindrom, disproteinemija, opstruktivna bolest jetre, farmakološko liječenje i alkoholizam trebaju biti adekvatno tretirani prije nego se započne liječenje fenofibratom.

Sekundarni uzrok hiperholesterolemije povezane sa farmakološkim tretmanom može se vidjeti kod primjene diuretika, β -blokatora, estrogena, progesterona, kombiniranih oralnih kontraceptiva, imunosupresiva i inhibitora proteaze. U ovakvim slučajevima, potrebno je procijeniti da li je hiperlipidemija primarnog ili sekundarnog porijekla (mogući porast nivoa lipida uzrokovan navedenim lijekovima).

Jetrena funkcija

Kao što je to slučaj i sa drugim lijekovima koji snižavaju nivo lipida, kod nekih pacijenata koji uzimaju fenofibrat mogu se naći povišene razine serumskih transaminaza. U većini slučajeva ova su povišenja bila prolazna, sitna i asimptomatična. Međutim, preporučuje se da se serumske transaminaze kontrolišu svaka tri mjeseca tokom prvih dvanaest mjeseci liječenja, a nakon toga periodično. Liječenje treba prekinuti ako su nivoi ALAT-a (SGPT) ili ASAT-a (SGOT) viši od 3 puta od gornje granice normalnog raspona. Kada se jave simptomi koji upućuju na hepatitis (npr. žutica, pruritus) i dijagnoza se potvrdi laboratorijskim ispitivanjima, terapija fenofibratom se mora prekinuti.

Pankreas

Pankreatitis je prijavljen kod bolesnika koji su primali fenofibrat (vidi poglavlja 4.3. i 4.8.). Ova pojava može predstavljati neuspješno djelovanje kod bolesnika sa teškom hipertrigliceridemijom, direktno djelovanje lijeka ili sekundarni fenomen posredovan kamencem bilijarnog trakta ili formacijom pijeska, što rezultira opstrukcijom žučovoda.

Mišići

Mišićna toksičnost, uključujući i rjetke slučajeve rabdomiolize, sa ili bez zatajenja bubrega prijavljena je kod primjene fibrata i drugih lijekova za snižavanje nivoa lipida. Vjerovatnoća ovog poremećaja povećava se u slučajevima hipoalbuminemije i prethodnog bubrežnog oboljenja. Bolesnici sa predispozicijskim faktorima za miopatiju i/ili rabdomiolizu, uključujući dob iznad 70 godina, osobnu ili porodičnu historiju nasljednih mišićnih poremećaja, oštećenje bubrega, hipotireozu i veliki unos alkohola, mogu imati povećani rizik od nastajanja rabdomiolize. Moguću korist i rizik pri liječenju fenofibratom treba pažljivo razmotriti kod ovakvih pacijenata.

Na mišićnu toksičnost treba sumnjati kod pacijenata sa difuznom mialgijom, miozitisom, mišićnom slabošću i grčevima i/ili značajnim povećanjem CKP (5 puta veći nivoi od normalnog raspona). U takvim slučajevima treba prekinuti sa liječenjem fenofibratom.

Rizik od mišićne toksičnosti može se povećati ako se lijek koristi sa drugim fibratima ili inhibitorima HMG-CoA reduktaze, posebno u slučajevima već postojeće bolesti mišića. Prema tome, istovremeno propisivanje fenofibrata sa statinom treba biti rezervirano za bolesnike sa teškom kombinovanom dislipidemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom, bez bilo kakve mišićne bolesti u anamnezi, a pacijente treba pažljivo promatrati radi znakova mišićne toksičnosti.

Funkcija bubrega

Lipofen SR je kontraindiciran kod teškog oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.3.)

Lipofen SR treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa blagom do umjerenom bubrežnom insuficijendijom. Dozu treba prilagoditi kod pacijenata čija je procijenjena brzina glomerularne filtracije od 30 do 59 mL/min/1,73m² (vidjeti dio 4.2.).

Kod pacijenata koji koriste fenofibrat kao monoterapiju ili u kombinaciji sa statinima prijavljeno je reverzibilno povećanje kreatinina u serumu. Povećanje kreatinina u serumu je općenito bilo stabilna tokom vremena bez dokaza o kontinuiranom povećanju kreatinina u serumu u toku dugoročne upotrebe lijeka, te je po prestanku uzimanja terapije kreatinin u serumu imao tendenciju vraćanja na početne vrijednosti.

Tokom kliničkih ispitivanja prilikom istovremene upotrebe fenofibrata i simvastatina, 10% pacijenata je imalo povećanje serumskog kreatinina više od 30 µmol/l u odnosu na početnu vrijednost u poređenju sa 4,4% kod onih koji su koristili statin kao monoterapiju. 0,3% pacijenata sa istovremenom primjenom su imali klinički značajno povećanje kreatinina do vrijednosti > 200 µmol/L.

Liječenje treba prekinuti u slučaju porasta nivoa kreatinina za > 50% (preko gornje normalne granice). Preporučuje se da se kreatinin mjeri tokom prvih tri mjeseca nakon početka liječenja, a nakon toga periodično.

LIPOFEN SR sadrži Sunset yellow (E110) koji može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulanti

Fenofibrat povećava djelovanje oralnih antikoagulanata i može povećati rizik od krvarenja. Pacijentima koji se liječe oralnim antikoagulantima, dozu antikoagulanta trebalo bi smanjiti za oko jednu trećinu na početku liječenja, a zatim postepeno po potrebi prilagođavati u skladu sa INR (International Normalised Ratio) praćenjem.

Ciklosporin

Neki ozbiljni slučajevi reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije prijavljeni su tokom istovremene upotrebe fenofibrata i ciklosporina. Dakle, bubrežna funkcija ovih pacijenata mora se pažljivo pratiti, a liječenje fenofibratom prekinuti u slučaju ozbiljne promjene laboratorijskih parametara.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze ili drugi fibrati

Rizik od ozbiljne mišićne toksičnosti povećava se ako se fenofibrat koristi istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili drugim fibratima. Takva kombinovana terapija trebala bi da se koristi sa oprezom, a pacijente treba pažljivo pratiti radi znakova mišićne toksičnosti (pogledati poglavlje 4.4.).

Trenutno nema dokaza koji sugerišu da fenofibrat djeluje na farmakokinetiku simvastatina.

Glitazoni

Zabilježeni su slučajevi reverzibilne paradoksalne redukcije HDL-holesterola u toku istovremene primjene fenofibrata i glitazona. Zbog toga se preporučuje pratiti nivo HDL holesterola ako se doda neka od ovih komponenata, te ako je HDL holesterol prenizak, prestati sa nekom od terapija.

Enzimi citohroma P450

In vitro ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima ukazuju da fenofibrat i fenofibrična kiselina nisu inhibitori citohrom (CYP) P450 izoformi CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP1A2. Oni su slabi inhibitori CYP2C19 i CYP2A6 i blagi do umjereni inhibitori CYP2C9 pri terapijskim koncentracijama.

Pacijente koji istovremeno primaju fenofibrat i lijekove sa uskim terapijskim indeksom, koji se metaboliziraju preko CYP2C19, CYP2A6 i posebno CYP2C9, je potrebno pažljivo nadzirati, te ako je potrebno, prilagoditi dozu ovih lijekova.

Ostalo

Zajedničko sa drugim fibratima jeste da fenofibrat inducira oksidaze mješovitih funkcija uključenih u metabolizam masnih kiselina kod glodara i može ući u interakciju sa lijekovima metaboliziranim ovim putem.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća: Nema odgovarajućih podataka o upotrebi fenofibrata kod trudnica. Studije na životinjama nisu pokazale bilo kakav teratogeni efekt. Embriotoksični efekt bio je prikazan pri dozama koje su toksične po majku (pogledati poglavlje 5.3.). Potencijalni rizik po ljude je nepoznat.

Zbog toga, Lipofen SR bi se u trudnoći trebao koristiti tek nakon pažljivo provedene procjene koristi i rizika.

Dojenje: Nema podataka o izlučivanju fenofibrata i/ili njegovih metabolita u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik po dojenče. Radi toga se ne preporučuje davati LIPOFEN SR dojiljama.

Plodnost: Kod životinja su primijećeni reverzibilni efekti na plodnost (vidjeti dio 5.3.). Ne postoje kliničke studije o uticaju upotrebe fenofibrata na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lipofen SR nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rad na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Najčešće zabilježena neželjena djelovanja u toku terapije fenofibratom su digestivni, želučani ili intestinalni poremećaji.

Dole navedena neželjena djelovanja zabilježena su tokom placebo-kontrolisanih kliničkih istraživanja (n=2344) sa navedenom učestalošću javljanja.

| MedDRA sistem klasifikacije organskih sistema | Često ≥1/100, <1/10 | Manje često ≥1/1000, <1/100 | Rijetko ≥1/10000, <1/1000 | Veoma rijetko <1/10000, uključujući izolirane slučajeve |
|---|--|--|--|--|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | | | Smanjen hemoglobin Smanjen broj bijelih krvnih ćelija | |
| Poremećaji imunog sistema | | | Preosjetljivost | |
| Poremećaji nervnog sistema | | Glavobolja | | |
| Vaskularni poremećaji | | Tromboemolija (plućna embolija, duboka venska tromboza)* | | |
| Gastrointestinalni poremećaji | Gastrointestinalni znakovi i simptomi (abdominalni bol, mučnina, povraćanje, dijareja, nadutost) | Pankreatitis* | | |
| Hepatobilijarni poremećaji | Povećane transaminaze (vidjeti dio 4.4.) | Holelitijaza (vidjeti dio 4.4.) | Hepatitis | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Kožna preosjetljivost (npr. osipi, pruritus, | Alopecija Reakcije | |

| | | | | |
|--|------------------------------------|--|----------------------|--|
| | | urtikarija) | fotoosjetljivosti | |
| Mišićno - koštani poremećaji, te poremećaji vezivnog tkiva i kostiju | | Mišićni poremećaji (npr. mialgija, miozitis, mišićni spazmi i slabost) | | |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | | Seksualna disfunkcija | | |
| Ispitivanja | Nivo homocisteina u krvi povišen** | Povišen kreatinin u krvi | Povišena urea u krvi | |

*U FIELD istraživanju, randomiziranom placebo-kontrolisanom ispitivanju provedenom na 9795 pacijenata sa diabetes mellitusom tip 2, zabilježen je statistički značajan porast slučajeva pankreatitisa kod pacijenata koji su primali fenofibrat u odnosu na pacijente koji su primali placebo (0,8% u odnosu na 0,5%; p=0.031). U istom istraživanju zabilježen je statistički značajan porast pojave plućne embolije (0,7% u placebo grupi u odnosu 1,1% na grupu koja je primala fenofibrat; p=0,022), a statistički beznačajan porast slučajeva duboke venske tromboze u placebo grupi 1,0% (48/4900 pacijenata) u odnosu na fenofibrat 1,4% (67/4895 pacijenata; p = 0,074).

** U FIELD istraživanju prosječno povećanje nivoa homocisteina u krvi kod pacijenata na terapiji fenofibratom bilo je 6,5 $\mu\text{mol/L}$ i bilo je reverzibilno po prestanku terapije fenofibratom. Povećan rizik od venskih tromboza može biti povezan sa povećanim nivoom homocisteina. Klinički značaj ovoga nije jasan.

Pored navedenih neželjenih djelovanja prijavljenih tokom kliničkih ispitivanja, sljedeća neželjena djelovanja su zabilježena spontano za vrijeme postmarketinškog perioda. Iz dostupnih podataka ne može se procijeniti frekvencija njihovog javljanja, zbog čega je klasificirana kao „nije poznato“:

- respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji: intersticijalna bolest pluća;
- mišićno - koštani poremećaji, te poremećaji vezivnog tkiva i kostiju: rabdomioliza;
- hepatobilijarni poremećaji: žutica, komplikacije holecistitisa (npr. holecistitis, holangitis, bilijarna kolika);
- poremećaji kože i potkožnog tkiva: teške kožne reakcije (npr. multiformni eritem, Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene: umor

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem 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
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Zabilježene su samo nepouzdanе prijave slučajeva predoziranja fenofibratom. Uglavnom nema prijavljenih slučajeva predoziranja. Nije poznat specifičan antidot. Ako se sumnja na predoziranje, tretirati

simptomatski i po potrebi sprovesti prikladne suportivne mjere. Fenofibrat ne može biti uklonjen hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARATERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: sredstva koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici), fibrati

ATC kod: C10AB05

Fenofibrat je derivat fibrične kiseline čija su modificirajuća djelovanja na lipide zabilježena kod ljudi posredovana aktivacijom peroksisom proliferator aktiviranih receptora tipa α (PPAR α). Putem ovog mehanizma fenofibrat povećava lipolizu i eliminaciju trigliceridima bogatih čestica iz plazme aktivacijom lipoprotein lipaze i snižavanjem stvaranja apoproteina C-III. Aktivacija PPAR α također uzrokuje porast sinteze apoproteina A-I i A-II.

Postoje dokazi da liječenje fibratima može smanjiti pojavu koronarnih srčanih oboljenja, ali nije pokazalo smanjenje svih uzroka mortaliteta u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

Akcija za kontrolu kardiovaskularnog rizika kod dijabetesa (ACCORD) studija o lipidima je bila randomizirana placebo-kontrolisana studija na 5518 pacijenata sa dijabetes mellitus tip 2 liječenih fenofibratom kao dodatkom simvastatinu. Kombinovana terapija fenofibrata i simvastatina nije pokazala značajne razlike u poređenju sa simvastatin monoterapijom u složenom primarnom ishodu nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog udara, i kardiovaskularne smrti (hazard ratio [HR] 0.92, 95% CI 0.79-1.08, $p=0.32$; apsolutno smanjenje rizika: 0.74%). U unaprijed određenoj podgrupi dislipidemičnih pacijenata, definisanih kao trećina sa najnižim HDL-C (≤ 34 mg/dl ili 0.88 mmol/L) i trećina sa najvišim TG (≥ 204 mg/dl or 2.3 mmol/L) na početku, fenofibrat plus simvastatin terapija pokazala je 31%-tno relativno smanjenje u odnosu na simvastatin monoterapiju za kompozitni primarni ishod (hazard ratio [HR] 0.69, 95% CI 0.49-0.97, $p=0.03$; apsolutno smanjenje rizika: 4.95%). Druga analiza unaprijed određene podgrupe utvrdila je statistički značajnu interakciju liječenja po spolu ($p=0.01$) što upućuje na moguću korist liječenja kombinovanom terapijom kod muškaraca ($p=0.037$), ali potencijalno veći rizik za primarni ishod kod žena liječenih kombinovanom terapijom u odnosu na liječenje simvastatin monoterapijom ($p=0.069$). Ovo nije bilo praćeno u unaprijed određenoj podgrupi pacijenata sa dislipidemijom, ali tu također nije bilo dokaza o koristi kod dislipidemičnih žena liječenih kombinovanom terapijom fenofibrata i simvastatina, a moguće štetno dejstvo u ovoj podgrupi ne može biti isključeno.

Studije sa fenofibratom na frakciju lipoproteina pokazuju smanjenje nivoa LDL i VLDL holesterola. Nivoi HDL holesterola često su se povećali. LDL i VLDL trigliceridi su smanjeni. Ukupan efekat je u smanjenju omjera lipoproteina niske i vrlo niske gustine sa lipoproteinima visoke gustoće, što su epidemiološke studije povezale sa smanjenjem ateroskleroze rizika. Nivoi apolipoproteina-A i apolipoproteina-B mijenjaju se paralelno sa HDL i LDL odnosno VLDL nivoima.

Ekstravaskularne nakupine holesterola (tendinozna ili tuberosa ksantomatoza) tokom terapije fenofibratom mogu se značajno smanjiti ili čak u potpunosti povući.

Nivoi mokraćne kiseline u plazmi povišeni su otprilike za 20% kod hiperlipidemičnih pacijenata, posebno kod onih sa oboljenjem tipa IV.

Kod pacijenata sa povišenim razinama fibrinogena i Lp(a) došlo je do značajnog smanjenja u tim mjerenjima tokom kliničkih ispitivanja sa fenofibratom. Upotrebom fenofibrata se smanjuju i drugi inflamatorni markeri, kao što je C reaktivni protein (CRP).

Urikozirno djelovanje fenofibrata koje vodi smanjenju nivoa mokraćne kiseline za otprilike 25% trebalo bi predstavljati dodatni benefit kod dislipidemičnih pacijenata sa hiperurikemijom.

U kliničkim i istraživanjima na životinjama pokazalo se da fenofibrat ispoljava antiagregatorni efekat na trombocite, što je ukazalo na redukciju u agregaciji trombocita induciranoj od strane ADP-a, arahidonske kiseline i epinefrina.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Maksimalna plazmatska koncentracija (C_{max}) se postiže unutar 4 do 5 sati nakon primjene. Plazmatske koncentracije su stabilne tokom kontinuiranog tretmana kod bilo koje individue.

Apsorpcija fenofibrata se povećava kada se konzumira uz obrok.

Distribucija

Fenofibrična kiselina se visoko veže za plazmatski albumin (više od 99%).

Biotransformacija i eliminacija

Nakon oralne primjene, fenofibrat se brzo hidrolizira od strane esteraza do aktivnog metabolita fibrične kiseline.

U plazmi se ne može detektovati prisustvo nepromijenjenog fenofibrata. Fenofibrat nije substrat za CYP 3A4. Nije uključen hepatički mikrosomalni metabolizam.

Lijek se uglavnom izlučuje urinom. Praktična sva količina lijeka se eliminiše iz organizma u roku od 6 dana. Fenofibrat se uglavnom izlučuje u obliku fenofibrične kiseline i njenog glukurokonjugata.

Ukupni plazmatski klirens fenofibrične kiseline kod starijih pacijenata nije modificiran.

Kinetička ispitivanja nakon primjene pojedinačne doze, kao i nakon kontinuiranog tretmana su pokazale da se lijek ne akumulira.

Fibrična kiselina se ne eliminira tokom hemodijalize.

Plazmatski poluživot eliminacije fenofibrične kiseline iznosi otprilike 20 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U tromjesečnom oralnom nekliničkom ispitivanju na vrstama štakora s fenofibrinskom kiselinom, aktivnim metabolitom fenofibrata, primijećeni su toksičnost za skeletne mišiće (osobito one bogate tipom I -sporim oksidativnim-miofibrima) i srčanu degeneraciju, anemija i smanjena tjelesna težina. Nije zabilježena skeletna toksičnost pri dozama do 30 mg/kg (približno 17 puta izloženost maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (MRHD). Nisu uočeni znakovi kardiomiotoksičnosti pri izloženosti većoj oko 3 puta od MRHD. Kod pasa liječenih 3 mjeseca pojavili su se reverzibilni ulkusi i erozije u gastrointestinalnom traktu. U toj studiji nisu zabilježene gastro-intestinalne lezije pri izloženosti približno 5 puta većoj od MRHD.

Studije o mutagenosti fenofibrata su bile negativne.

Kod štakora i miševa, pri visokim dozama pronađeni su tumori na jetri, koji se mogu pripisati proliferaciji peroksizoma. Ove promjene su specifične za male glodavce i nisu posmatrane kod drugih životinjskih vrsta. Ovo nije relevantno za liječenje kod čovjeka.

Studije na miševima, štakorima i kunićima nisu otkrile teratogeno dejstvo. Embriotoksični efekti zabilježeni su kod doza u rasponima toksičnosti po majku. Produženje gestacijskog perioda i poteškoće pri porodu ustanovljeni su pri visokim dozama.

Reverzibilna hipospermija i vakuolizacija testisa, te nezrelost jajnika opaženi su kod pasa u studijama toksičnosti ponovljene doze sa fenofibrinskom kiselinom. Ipak, učinci na plodnost u nekliničkoj studiji reproduktivne toksičnosti nisu zabilježeni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

| |
|---|
| Neutralne mikrogranule (veličina 30) (šećerne kuglice) |
| Bazični butilirani metakrilatni kopolimer (Eudragit E 100) |
| Metakrilična kiselina - metil metakrilatni kopolimer (1:1) (Eudragit L 100) |

| |
|------|
| Talk |
|------|

| |
|---------------------------|
| Tvrde želatinske kapsule* |
|---------------------------|

* Svijetlonarandžaste neprozirne kapice/narandžasto prozirno tijelo, veličina 1. Jedna tvrda želatinska kapsula sadrži: Sunset yellow FCF-FD&C Yellow (E110) i titanij dioksid (E171) kao obojavajuće agense, te želatin.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

PVC/Al blisteri

(30 kapsula/2 blistera/1 kutija)

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

Nema dostupnih informacija o mogućnosti da proizvod ima štetan uticaj na okolinu. Trebalo bi konsultovati lokalne mjere i procedure prije odlaganja u okolinu

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeekarski recept

7. PROIZVOĐAČ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.

İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14

Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

Proizvođač gotovog lijeka

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.

Sancaklar Mahallesi Eski Akçakoca Caddesi No: 299 Düzce Türkiye

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo

Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

LIPOFEN SR kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda, 250 mg: 04-07.3-2-632/22 od 19.06.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA:

26.12.2025.