

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lipofib 160 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține fenofibrat micronizat 160 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: zahăr 31,79 mg, p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de propil.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsule cu capac de culoare portocaliu opac și corp transparent, conținând microgranule albe sferice.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lipofib este indicat ca supliment al dietei și al altor tratamente nefarmacologice (de exemplu activitate fizică, scădere ponderală) pentru următoarele:

- Tratatamentul hipertrigliceridemie severe, cu sau fără valori mici ale HDL-colesterolului.
- Tratatamentul hiperlipidemie mixte, în cazul în care statinele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.
- Tratatamentul hiperlipidemie mixte la pacienți cu risc cardiovascular crescut, în asociere cu o statină, în cazul în care valorile trigliceridelor și HLD-colesterolului nu sunt controlate în mod adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Măsurile dietetice inițiate înainte de începerea tratamentului, trebuie continuate. Răspunsul terapeutic trebuie monitorizat prin determinări periodice ale concentrațiilor plasmatică ale lipidelor. În cazul în care nu s-a obținut un răspuns adecvat după câteva luni (de exemplu 3 luni), trebuie luate în considerare măsuri terapeutice complementare sau diferite.

Doze

Adulți

Doza zilnică recomandată este de 160 mg fenofibrat (o capsulă Lipofib 160 mg) pe zi.

Grupe speciale de populație

Vârstnici (≥ 65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei. Se recomandă doza uzuală, cu excepția cazului funcției renale scăzute, cu rata de filtrare glomerulară <60 ml/min/1,73 m² (vezi *Pacienți cu insuficiență renală*).

Pacienți cu insuficiență renală

Fenofibratul nu trebuie utilizat în caz de insuficiență renală severă, definită ca RFG <30 ml/min per 1,73 m².

Dacă RFG este între 30 și 59 ml/min per 1,73 m², doza de fenofibrat standard nu trebuie să depășească 100 mg sau doza de fenofibrat 67 mg micronizat, o dată pe zi.

În cazul în care, în timpul urmăririi, RFG scade persistent la <30 ml/min per 1,73 m², tratamentul cu fenofibrat trebuie întrerupt.

Insuficiență hepatică

Lipofib 160 mg nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică, din cauza lipsei datelor relevante pentru acești pacienți.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea fenofibratului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt date disponibile. Prin urmare, utilizarea de fenofibrat nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Capsulele trebuie înghițite întregi, în timpul mesei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la fenofibrat sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică (inclusiv ciroză biliară și anomalii persistente inexplicabile ale funcției hepatice).

Afecțiuni cunoscute ale vezicii biliare.

Insuficiență renală cronică severă (RFG estimată <30 ml/min/1,73 m²).

Pancreatită acută sau cronică, cu excepția pancreatitei acute determinate de hipertrigliceridemie severă.

Antecedente de reacții fotoalergice sau fototoxice în timpul tratamentului cu fibrați sau ketoprofen.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cauze secundare ale hiperlipidemiei

Înainte de începerea tratamentului cu fenofibrat, trebuie luată în considerare tratarea cauzelor secundare ale hiperlipidemiei: diabet zaharat tip 2 necontrolat, hipotiroidism, sindrom nefrotic, disproteinemie, boală hepatică obstructivă, tratament farmacologic, alcoolism.

Cauze secundare de hipercolesterolemie în relație cu tratamentul farmacologic pot fi văzute la administrarea de diuretice, β blocante, estrogeni, progesteron, contraceptive orale combinate, medicamente imunosupresoare și inhibitori de protează. În aceste cazuri, trebuie să se verifice dacă hiperlipidemia este de natură primară sau secundară (creștere posibilă a valorilor lipidelor determinate de aceste medicamente).

Funcția hepatică

Similar altor medicamente hipolipemiante, la unii pacienți au fost raportate creșteri ale valorilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice. În majoritatea cazurilor aceste creșteri au fost tranzitorii, minore și asimptomatice. Se recomandă determinarea valorilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice la fiecare 3 luni în timpul primului an de tratament și apoi periodic.

Trebuie acordată atenție pacienților care prezintă creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor și tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile AST (SGOT) și ALT (SGPT) cresc de 3 ori peste limita superioară a valorilor normale. La apariția simptomelor specifice hepatitei (de exemplu, icter, prurit), vor fi efectuate teste de laborator pentru confirmare și poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului cu fenofibrat.

Pancreas

Pancreatita a fost raportată la pacienți cărora li se administrează fenofibrat (vezi pct. 4.3 și 4.8). Aceasta poate reprezenta un semn de lipsă de eficacitate la pacienții cu hipertrigliceridemie severă, un efect direct al medicamentului sau un fenomen secundar mediat prin formarea de calculi sau noroi biliar, în tractul biliar, ducând la obstrucția canalului biliar comun.

Sistemul muscular

În timpul administrării fibraților sau a altor medicamente hipolipemice s-au raportat cazuri de toxicitate musculară, inclusiv cazuri foarte rare de rabdomioliză, cu sau fără afectare renală. Incidența acestor tulburări crește în caz de hipoalbuminemie și insuficiență renală în antecedente.

Pacienții care prezintă factori predispozanți pentru miopatie și/sau rabdomioliză, incluzând vârsta peste 70 de ani, antecedente personale sau familiale de afecțiuni ereditare musculare, insuficiență renală, hipotiroidism și consum excesiv de alcool etilic, pot avea un risc crescut de apariție a rabdomiolizei. În cazul acestor pacienți trebuie evaluat atent raportul beneficiu - risc al tratamentului cu fenofibrat.

Trebuie suspectată apariția afectării musculare la pacienții care prezintă mialgie difuză, miozită, crampe musculare, stare de slăbiciune musculară și /sau creșteri importante ale concentrației CPK (valori de peste 5 ori mai mari decât valoarea normală). În aceste cazuri, tratamentul cu fenofibrat trebuie întrerupt.

Riscul de afectare musculară poate fi crescut dacă medicamentul este administrat în asociere cu un alt fibrat sau cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, mai ales în cazul pre-existenței unei boli musculare. În consecință, asocierea fenofibratului cu un inhibitor de HMG-CoA reductază sau alt fenofibrat trebuie rezervată pacienților cu dislipidemie mixtă severă și risc crescut pentru evenimente cardiovasculare, fără istoric de boală musculară și cu o monitorizare atentă pentru o potențială afectare musculară.

Funcția renală

Lipofib este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct 4.3).

Lipofib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Doza trebuie ajustată la pacienții a căror rată de filtrare glomerulară este de 30 până la 59 ml/min/1,73 m² (vezi pct. 4.2).

Creșteri reversibile ale creatininei serice au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat fenofibrat în monoterapie sau concomitent cu statine. Creșterile creatininei serice au fost în general stabile în timp, fără dovezi pentru creșteri continue ale creatininei serice, în cadrul terapiei pe termen lung și au avut tendința de a reveni la valoarea inițială, după întreruperea tratamentului.

În timpul studiilor clinice, 10% dintre pacienți au prezentat o creștere a creatininei de la valoarea inițială la o valoare mai mare de 30 μmol/l cu în cazul tratamentului concomitent cu fenofibrat și simvastatină, comparativ cu 4,4% în cazul monoterapiei cu statine. 0,3% dintre pacienții tratați concomitent cu fenofibrat și simvastatină au avut creșteri semnificative clinic ale creatininei, la valori > 200 μmol/l.

Tratamentul trebuie întrerupt atunci când valoarea creatininei este cu 50% peste limita superioară a valorilor normale. Se recomandă ca valoarea creatininemiei să fie măsurată în primele 3 luni de la inițierea tratamentului și apoi periodic.

Excipienți

Acest medicament conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

p-Hidroxibenzoatul de metil și p-hidroxibenzoatul de propil pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Fenofibratul poate potența efectul anticoagulantelor orale și poate determina creșterea riscului hemoragic. La pacienții care urmează tratament cu anticoagulante orale, doza de anticoagulant trebuie scăzută cu aproximativ 1/3 la începutul tratamentului și apoi trebuie ajustată treptat, dacă este necesar, în funcție de monitorizarea valorilor INR (International Normalised Ratio).

Ciclosporină

S-au raportat câteva cazuri severe de insuficiență renală reversibilă în timpul administrării concomitente a fenofibratului și a ciclosporinei. De aceea, la acești pacienți funcția renală trebuie monitorizată atent și tratamentul cu fenofibrat trebuie întrerupt în cazul alterării severe a parametrilor de laborator.

Inhibitori de HMG-CoA reductază sau alți fibrați

Riscul de apariție a toxicității musculare grave este crescut în cazul în care fenofibratul este utilizat concomitent cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau cu alți fibrați. Această modalitate de tratament asociat trebuie utilizată cu precauție, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru observarea promptă a semnelor de toxicitate musculară (vezi pct. 4.4).

În prezent nu există dovezi care să sugereze faptul că fenofibratul afectează farmacocinetica simvastatinei.

Glitazone

S-au raportat câteva cazuri de reducere reversibilă paradoxală a HDL-colesterolului, în timpul administrării concomitente a fenofibratului și a glitazonelor. Prin urmare, se recomandă monitorizarea HDL-colesterolului în cazul în care una din aceste componente se adaugă schemei de tratament, precum și întreruperea tratamentului în cazul în care valoarea HDL-colesterolului este prea scăzută.

Enzimele citocromului P450

Studiile *in vitro* folosind microzomi hepatici umani au indicat faptul că fenofibratul și acidul fenofibric nu sunt inhibitori ai citocromului (CYP) P450 izoformele CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP1A2. Aceștia sunt inhibitori slabi ai CYP2C19 și CYP2A6 și inhibitori slabi până la moderați ai CYP2C9 la concentrații terapeutice.

Pacienți cărora li se administrează concomitent fenofibrat și medicamente cu indice terapeutic îngust metabolizate prin CYP2C19, CYP2A6 și în special CYP2C9 trebuie atent monitorizați și dacă este necesar se recomandă ajustarea dozei acestor medicamente.

Altele

În comun cu alți fibrați, fenofibratul induce oxidaze microzomale cu funcție mixtă, implicate în metabolizarea acizilor grași la rozătoare și poate interacționa cu medicamente metabolizate de aceste enzime.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea fenofibratului la femeile gravide. Studiile la animale nu au demonstrat apariția efectelor teratogene. Efecte embriotoxice s-au observat la doze toxice materne (vezi pct.5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

De aceea, Lipofib trebuie utilizat în timpul sarcinii numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Alăptare

Nu sunt disponibile date privind excreția fenofibratului și/sau metaboliților săi în laptele matern. Riscul pentru sugar nu poate fi exclus. De aceea, fenofibratul nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Au fost observate efecte reversibile asupra fertilității la animale (vezi pct. 5.3). Nu există date clinice privind fertilitatea din utilizarea Lipofib.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lipofib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu fenofibrat sunt tulburările digestive, gastrice sau intestinale.

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice placebo - controlate (n= 2344) și după punerea pe piață^a cu următoarele frecvențe:

Clasa MedDRA de sisteme și organe	Frecvente >1/100, <1/10	Mai puțin frecvente >1/1000, <1/100	Rare >1/10000, <1/1000	Foarte rare <1/10000 incluzând cazuri izolate	Cu frecvență necunoscută^a (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice			Scăderea hemoglobinei Scăderea numărului de leucocite.		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee			
Tulburări vasculare		Tromboembolism (embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă) *			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					Boală pulmonară interstițială ^a
Tulburări gastro-intestinale	Semne și simptome gastro-	Pancreatită*			

	intestinale (durere abdominală, grețuri, vărsături, diaree, flatulență)				
Tulburări hepatobiliare	Transaminaze crescute (vezi pct. 4.4)	Colelitiază (vezi pct. 4.4)	Hepatită		Icter ^a , complicații ale colelitiazei ^a (de exemplu colecistită, colangită, colică biliară)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hipersensibilitate cutanată (de exemplu erupții cutanate, prurit, urticarie)	Alopecie, Reacții de fotosensibilitate		Reacții cutanate severe ^a (de exemplu eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Tulburări musculare (de ex. mialgie, miozită, spasme musculare și slăbiciune)			Rabdomioliză ^a
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului		Disfuncție sexuală			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					Fatigabilitate ^a
Investigații diagnostice	Nivel crescut de homocisteină în sânge **	Creșterea creatininei serice	Creșterea ureei serice		

* În studiul FIELD, studiu randomizat placebo-controlat efectuat la 9795 pacienți cu diabet zaharat de tip II, s-a observat o creștere semnificativă statistic a cazurilor de pancreatită la pacienții la care s-a administrat fenofibrat comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (0,8% versus 0,5%; p = 0,031). În același studiu, a fost observată o creștere semnificativă statistic a incidenței embolismului pulmonar (0,7% în grupul placebo versus 1,1% în grupul cu fenofibrat; p = 0,022) și o creștere nesemnificativă statistic a incidenței trombozei venoase profunde (placebo: 1,0 % [48/4900 pacienți] versus fenofibrat 1,4% [67/4895 pacienți]; p = 0,074).

**În studiul FIELD, creșterea medie a nivelului de homocisteină din sânge la pacienții tratați cu fenofibrat a fost de 6,5 μmol/l și a fost reversibilă la întreruperea tratamentului cu fenofibrat. Riscul

crescut al evenimentelor trombotice venoase poate fi legat de creșterea nivelului de homocisteină. Semnificația clinică a acestui fapt nu este clară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Au fost primite doar raportări bazate pe dovezi neconfirmate de supradozaj cu fenofibrat. În majoritatea cazurilor, nu au fost raportate simptome de supradozaj. Nu se cunoaște un antidot specific. Dacă se suspectează producerea unui supradozaj, se administrează tratament simptomatic și se instituie măsurile adecvate de susținere a funcțiilor vitale. Fenofibratul nu se poate elimina prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipolipemiante, hipocolesterolemiantă și hipotrigliceridemiante, fibrati, codul ATC: C10AB05.

Fenofibratul este un derivat de acid fibric ale cărui efecte de modificare a profilului lipidic raportat la om sunt mediate prin acțiune asupra PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α).

Prin acest mecanism, fenofibratul intensifică lipoliza și eliminarea din plasmă a particulelor aterogene bogate în trigliceride prin activarea lipoproteinlipazei și prin diminuarea sintezei de apoproteină CIII. De asemenea, activarea PPAR α induce o creștere a sintezei apoproteinelor AI și AII.

Efectele menționate mai sus ale fenofibratului asupra lipoproteinelor determină o scădere a fracțiilor lipoproteinelor cu densitate foarte joasă și joasă (VLDL și LDL) care conțin apoproteină B, precum și creșterea fracției lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL), care conțin apoproteina AI și apoproteina AII.

În plus, prin modularea sintezei și catabolismului fracțiilor VLDL, fenofibratul crește clearance-ul LDL și scade concentrația LDL, care este crescută în cazul fenotipului lipoprotein-aterogen, o afecțiune frecventă la pacienții cu risc de boală coronariană.

În studiile clinice efectuate cu fenofibrat s-a obținut scăderea colesterolului total cu 20 – 25% și a trigliceridelor cu 40 – 55% precum și o creștere a HDL colesterolului cu 10 – 30%.

La pacienții cu hipercolesterolemie, la care valorile LDL colesterolului sunt reduse cu 20 – 35%, efectul general asupra colesterolului constă într-o scădere a valorii raportului dintre colesterolul total și colesterolul HDL și a valorii raportului dintre LDL colesterol și HDL colesterol, respectiv a valorii raportului dintre Apo B și Apo AI, toți aceștia fiind markeri ai riscului aterogen.

Există dovezi privind faptul că tratamentul cu fibrati poate reduce evenimentele de cardiopatie coronariană, dar nu s-a demonstrat că fibrati scad mortalitatea de orice cauză în cadrul prevenției primare sau secundare a bolilor cardiovasculare.

Studiul asupra lipidelor „Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în diabetul zaharat” (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)) a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, care a cuprins 5518 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cărora li s-a administrat fenofibrat în asociere cu simvastatină. Tratamentul cu fenofibrat și simvastatină nu a prezentat nicio diferență semnificativă comparativ cu monoterapia cu simvastatină, în ceea ce privește rezultatul principal compus, infarctul miocardic fără evoluție letală, accidentul vascular cerebral fără evoluție letală și decesul de cauze cardiovasculare (risc relativ [RR] 0,92, IÎ 95% 0,79-1,08, $p = 0,32$; reducerea riscului absolut: 0,74%). În grupul prespecificat de pacienți cu dislipidemie, definit ca acel grup aflat în terțila cu cele mai mici valori ale HDL-C (≤ 34 mg/dl sau 0,88 mmol/l) și în terțila cu cele mai mari valori ale trigliceridelor (TG) (≥ 204 mg/dl sau 2,3 mmol/l) la momentul inițial, tratamentul cu fenofibrat și simvastatină a demonstrat o scădere relativă de 31% comparativ cu monoterapia cu simvastatină, în ceea ce privește rezultatul principal compus (risc relativ [RR] 0,69, IÎ 95% 0,49-0,97, $p = 0,03$; scăderea riscului absolut: 4,95%). O altă analiză de subgrup prespecificat a identificat o interacțiune, semnificativă din punct de vedere statistic, a tratamentului în funcție de sex ($p = 0,01$) indicând un beneficiu terapeutic posibil al terapiei asociate la bărbați ($p=0,037$), dar un risc potențial mai mare în ceea ce privește rezultatul principal la femeile cărora li s-a administrat terapie asociată, comparativ cu monoterapia cu simvastatină ($p=0,069$). Acest lucru nu a fost observat la subgrupul menționat mai sus, care a inclus pacienți cu dislipidemie; de asemenea, nu a existat o dovadă clară a beneficiului terapeutic la femeile cu dislipidemie cărora li s-a administrat fenofibrat și simvastatină și nu poate fi exclus un posibil efect nociv la acest subgrup.

Depozitele extravasculare de colesterol (xantoame tendinoase sau tuberoase) pot fi reduse sau eliminate după terapia cu fenofibrat.

Pacienții cu valori crescute ale fibrinogenului, tratați cu fenofibrat au manifestat reduceri semnificative ale acestui parametru, precum și cei cu nivele ridicate de Lp(a). Alți markeri ai inflamației precum proteina C reactivă, sunt reduși în urma tratamentului cu fenofibrat.

Efectul uricozuric al fenofibratului determină scăderea cu aproximativ 25% a concentrațiilor plasmatice de acid uric, ceea ce poate fi un beneficiu adițional pentru pacienții dislipidemici cu hiperuricemie.

Fenofibratul a demonstrat în studiile la animale și într-un studiu clinic, un efect antiagregant plachetar, care a determinat o reducere a agregării plachetare indusă de ADP, acid arahidonic și epinefrină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lipofib conține fenofibrat micronizat și în comparație cu alte forme farmaceutice prezintă o biodisponibilitate crescută.

Absorbția

După administrare orală, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) se atinge în decurs de 4-5 ore. Pe durata tratamentului continuu, nu există variații individuale ale concentrației plasmatice. Absorbția fenofibratului din tractul gastrointestinal este crescută în cazul administrării cu alimente.

Distribuție

Acidul fenofibric se leagă în proporție mare de albuminele plasmatice (peste 99%).

Metabolizare și eliminare

După administrare orală, fenofibratul este hidrolizat rapid de către esteraze rezultând acidul fenofibric, metabolitul său activ.

Forma nemodificată a fenofibratului nu se regăsește în plasmă. Fenofibratul nu este substrat pentru CYP 3A4, nefiind implicat metabolismul hepatic microzomial.

Se elimină în special prin urină. Se elimină total în decurs de 6 zile. Fenofibratul se elimină în principal sub forma metabolitului său, acidul fenofibric și a glucuronoconjugatului acestuia. La pacienții vârstnici nu se modifică clearance-ul plasmatic aparent total pentru acidul fenofibric. Studiile de farmacocinetică efectuate după administrarea unei doze unice și după administrări repetate au demonstrat că fenofibratul nu se acumulează în organism. Acidul fenofibric nu este hemodializabil.

Timpu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acidului fenofibric este de aproximativ 20 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un studiu non-clinic oral, de trei luni, la specii de șobolan cu acid fenofibric, metabolitul activ al fenofibratului, s-au observat toxicitate pentru mușchii scheletici (în special cei bogați în miofibre de tip I - oxidare ușoară) și degenerare cardiacă, anemie și greutate corporală scăzută. Nu s-a observat toxicitate scheletică la doze de până la 30 mg/kg (aproximativ de 17 ori expunerea la doza maximă recomandată la om (DMRO)). Nu au fost observate semne de cardiomiotoxicitate la o expunere de aproximativ 3 ori expunerea la DMRO. Au apărut ulcere reversibile și eroziuni în tractul gastro-intestinal la câinii tratați timp de 3 luni. Nu au fost observate leziuni gastro-intestinale în acest studiu la o expunere de aproximativ 5 ori expunerea la DMRO.

Studiile referitoare la mutagenitatea fenofibratului nu au evidențiat potențial mutagen.

La șobolan și șoarece, după administrarea fenofibratului în doze mari, s-a observat apariția de tumori hepatice, determinate de proliferarea peroxizomilor. Aceste modificări sunt specifice pentru rozătoare mici și nu au fost observate la alte specii de animale. Aceste constatări nu au relevanță în utilizarea terapeutică a fenofibratului la om.

În studiile efectuate la șoarece, șobolan și iepure nu s-a evidențiat efect teratogen.

S-au observat efecte embriotoxice în cazul administrării de doze mari, toxice pentru mamă. La doze mari s-a observat prelungirea perioadei de gestație și dificultăți la naștere.

Hipospermia reversibilă și vacuolizarea testiculară și imaturitatea ovarelor au fost observate într-un studiu de toxicitate cu doză repetată cu acid fenofibric la câinii tineri. Cu toate acestea, nu au fost detectate efecte asupra fertilității în studiile non-clinice de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate cu fenofibrat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr,

Amidon de porumb,

Hipromeloză (Pharmacoat 603),

Laurilsulfat de sodiu,

Dimeticonă emulsie (conține: dimeticonă, polietoxietanol, polietilenglicol sorbitan monolaurat, propilenglicol, benzoat de sodiu, p-hidroxibenzoat de metil, acid sorbic, p-hidroxibenzoat de propil),

Simeticonă emulsie (conține: simeticonă, polietilenglicol sorbitan tristearat, metilceluloză, polietilenglicol stearat, gliceride, gumă xantan, acid benzoic, acid sorbic, acid sulfuric),

Talc,

Dioxid de titan (E 171),

Oxid galben de fer (E 172),

Oxid roșu de fer (E 172),

Gelatină.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 capsule.

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia S.A.

Str. Fabricii Nr. 124, Cluj-Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13069/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .