

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fenofibrat Terapia 145 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține fenofibrat 145,0 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține sucroză (zahăr) 120 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, de formă ovală, biconvexe, cu dimensiuni de 19,1 mm x 9 mm, marcate cu „RH 38” pe o față și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Fenofibrat Terapia 145 mg este indicat ca supliment la dietă și alte tratamente nefarmacologice (adică exerciții fizice, scădere ponderală), în următoarele situații:

- Tratamentul hipertrigliceridemie severe, cu sau fără colesterol HDL scăzut.
- Hiperlipidemie mixtă, atunci când o statină este contraindicată sau nu este tolerată.
- Hiperlipidemie mixtă la pacienții cu risc cardiovascular crescut, în completare la o statină, când trigliceridele și colesterolul HDL nu sunt controlate corespunzător.

4.2. Doze și mod de administrare

Măsurile dietetice începute înainte de terapie trebuie continuate. Răspunsul la tratament trebuie monitorizat prin determinarea valorilor lipidelor serice. Dacă după câteva luni (de ex. 3 luni) nu a fost obținut un răspuns adecvat, se vor lua în considerare măsuri terapeutice complementare sau diferite.

Doze:

Adulți:

Doza recomandată este un comprimat filmat care conține fenofibrat 145 mg, cu administrare o dată pe zi.

Pacienții care utilizează în prezent o capsulă de 200 mg sau un comprimat de 160 mg pot trece la un comprimat filmat de fenofibrat 145 mg, fără ajustarea ulterioară a dozei.

Vârstnici (≥ 65 ani):

Nu este necesară ajustarea dozei. Se recomandă doza uzuală pentru adulți, cu excepția pacienților cu funcție renală scăzută, cu o rată de filtrare glomerulară estimată < 60 ml/minut/1,73 m² (vezi „Pacienți cu insuficiență renală”).

Pacienți cu insuficiență renală:

Fenofibrat nu trebuie utilizat dacă la pacient este prezentă insuficiența renală severă, definită ca RFGe < 30 ml/minut/1,73 m². Dacă RFGe este cuprinsă între 30 și 59 ml/minut/1,73 m², doza de fenofibrat nu trebuie să depășească 100 mg standard sau 67 mg micronizat, o dată pe zi. Dacă în timpul monitorizării, RFGe scade în mod repetat la < 30 ml/minut/1,73 m², administrarea fenofibratului trebuie oprită.

Insuficiență hepatică:

Fenofibrat Terapia 145 mg nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică, din cauza lipsei de informații.

Copii și adolescenți:

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

Mod de administrare:

Comprimatul filmat poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice). Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă.

4.3. Contraindicații

- Insuficiență hepatică (inclusiv ciroză biliară și funcție hepatică anormală persistentă inexplicabilă),
- Afecțiune cunoscută a colecistului,
- Insuficiență renală cronică severă (rată de filtrare glomerulară estimată < 30 ml/minut/1,73 m²)
- Pancreatită cronică sau acută, cu excepția pancreatitei acute cauzată de hipertrigliceridemie severă,
- Fotoalergie cunoscută sau reacție fototoxică în timpul tratamentului cu fibrați sau ketoprofen,
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cauze secundare ale hiperlipidemiei:

Cauza secundară a hipercolesterolemiei, cum este diabetul zaharat de tip 2 necontrolat, hipotiroidismul, sindromul nefrotic, disproteinemia, boala hepatică obstructivă sau alcoolismul, trebuie tratată în mod adecvat înainte de a se lua în considerare tratamentul cu fenofibrat. Cauza secundară a hipercolesterolemiei asociată cu tratamentul farmacologic poate fi observată la utilizarea de diuretice, medicamente betablocante, estrogeni, progesteron, contraceptive orale combinate, medicamente imunosupresoare și inhibitori de protează. În aceste cazuri, trebuie stabilit dacă hiperlipidemia este de natură primară sau secundară (posibilă creștere a valorilor lipidelor cauzată de acești agenți terapeutici).

Funcția hepatică:

Ca și în cazul altor medicamente hipolipemiante, au fost raportate creșteri ale valorilor transaminazelor la unii pacienți. În majoritatea cazurilor, aceste creșteri au fost tranzitorii, minore și asimptomatice. Se recomandă monitorizarea valorilor transaminazelor la fiecare 3 luni în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea. Trebuie acordată atenție pacienților care prezintă o creștere a valorilor transaminazelor, iar tratamentul trebuie oprit dacă valorile AST (SGOT) și ALT (SGPT) cresc la mai mult de 3 ori limita superioară a valorilor normale. În cazul apariției de simptome care indică hepatita (adică icter, prurit) cu diagnostic confirmat prin analize de laborator, tratamentul cu fenofibrat trebuie oprit.

Pancreas:

Pancreatita a fost raportată la pacienți care utilizau fenofibrat (vezi pct. Contraindicații și Reacții adverse). Apariția acesteia poate reprezenta o lipsă de eficacitate la pacienții cu hipertrigliceridemie severă, un efect direct al medicamentului sau un fenomen secundar mediat prin formarea de calculi biliari sau nămol biliar, cu obstruarea canalului biliar comun.

Musculatură striată:

Toxicitatea musculară, inclusiv cazuri rare de rhabdmioliză, cu sau fără insuficiență renală, a fost raportată la administrarea de fibrați și a alte medicamente hipolipemiante. Incidența acestei afecțiuni crește în cazul hipoalbuminemiei și a insuficienței renale preexistente. Pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie și/sau rhabdmioliză, incluzând vârstă peste 70 ani, antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare, insuficiență renală, hipotiroidism și aport crescut de alcool, pot fi supuși unui risc crescut de apariție a rhabdmiolizei. La acești pacienți, avantajele și riscurile probabile ale terapiei cu fenofibrat trebuie evaluate cu atenție.

Trebuie suspectată toxicitate musculară la pacienți cu mialgie difuză, miozită, crampe musculare și slăbiciune musculară și/sau creșteri pronunțate ale valorilor CPK (valori care depășesc de 5 ori limita superioară a valorilor normale). În aceste cazuri, tratamentul cu fenofibrat trebuie încetat.

Riscul de toxicitate musculară poate fi crescut dacă medicamentul este administrat concomitent cu un alt fibrat sau cu un inhibitor al HMG-CoA-reductazei, în special în cazul bolii musculare preexistente. În consecință, prescrierea concomitentă de fenofibrat cu un inhibitor al HMG-CoA-reductazei sau cu un alt fibrat trebuie să fie rezervată pacienților cu dislipidemie severă combinată și risc cardiovascular crescut, fără boală musculară în antecedente, și cu monitorizarea strictă a posibilei toxicități musculare.

Funcția renală:

Fenofibratul este contraindicat în insuficiența renală severă (vezi pct. 4.3). Fenofibratul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Doza trebuie ajustată la pacienții a căror rată estimată de filtrare glomerulară este între 30 și 59 ml/minut/1,73 m² (vezi pct. 4.2). Creșteri reversibile ale creatininei serice au fost raportate la pacienții tratați cu fenofibrat în monoterapie sau administrat concomitent cu statine. Creșterile valorilor creatininei serice au fost, în general, stabile în timp, fără dovezi de creșteri continue ale creatininei serice în cazul terapiei de lungă durată, și au avut tendința de revenire la valorile inițiale în urma opririi tratamentului.

În timpul studiilor clinice, 10% dintre pacienți au înregistrat o creștere a valorilor creatininei de peste 30 μmol/l față de valorile inițiale la administrarea concomitentă a fenofibratului cu simvastatină, comparativ cu 4,4% în cazul monoterapiei cu statine. 0,3% dintre pacienții tratați prin administrare concomitentă au înregistrat creșteri semnificative clinic ale creatininei, până la valori de > 200 μmol/l.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care valorile creatininei sunt cu 50% peste limita superioară a valorilor normale. Se recomandă determinări ale creatininei în primele trei luni după inițierea tratamentului și periodic după aceea.

Excipienți:

Întrucât acest medicament conține sucroză (zahăr), pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Fenofibrat Terapia conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale:

Fenofibratul amplifică efectul anticoagulantelor orale și poate crește riscul de sângerare. Se recomandă ca doza de anticoagulante să fie redusă cu aproximativ o treime la începutul tratamentului și apoi ajustată treptat, dacă este cazul, în funcție de monitorizarea INR (raportul internațional normalizat).

Ciclosporină:

Au fost raportate unele cazuri severe de afectare reversibilă a funcției renale în timpul administrării concomitente de fenofibrat și ciclosporină. Prin urmare, funcția renală a acestor pacienți trebuie monitorizată îndeaproape și tratamentul cu fenofibrat trebuie încetat în caz de modificare severă a parametrilor de laborator.

Inhibitori ai HMG-CoA-reductazei și alți fibrați:

Riscul de toxicitate musculară gravă este crescut la administrarea concomitentă a unui fibrat cu inhibitori ai HMG-CoA-reductazei sau cu alți fibrați. Această terapie combinată trebuie utilizată cu precauție, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a depista semnele de toxicitate musculară (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Glitazonă:

Au fost raportate unele cazuri de reducere paradoxală reversibilă a colesterolului HDL în timpul administrării concomitente de fenofibrat și glitazonă. Prin urmare, se recomandă monitorizarea colesterolului HDL dacă una dintre aceste medicamente sunt asociate și încetarea oricăreia dintre cele două tratamente dacă valorile colesterolului HDL sunt prea mici.

Enzimele citocromului P450:

Studiile *in vitro* care au utilizat microzomi hepatici umani indică faptul că fenofibratul și acidul fenofibric nu sunt inhibitori ai izoformelor CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP1A2 ale citocromului (CYP) P450. Aceștia sunt inhibitori slabi ai CYP2C19 și CYP2A6 și inhibitori slabi spre moderați ai CYP2C9 la concentrații terapeutice.

Pacienții la care s-au administrat concomitent fenofibrat și medicamente cu indice terapeutic îngust metabolizate de CYP2C19, CYP2A6 și în special CYP2C9 trebuie monitorizați cu atenție și, dacă este cazul, se recomandă ajustarea dozelor acestor medicamente.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Nu există date adecvate privind utilizarea fenofibratului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat niciun fel de efecte teratogene. Au fost demonstrate efecte embriotoxice la doze din intervalul de toxicitate maternă (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Prin urmare, Fenofibrat Terapia 145 mg trebuie utilizat în timpul sarcinii numai după evaluarea cu atenție a raportului beneficiu/risc.

Alăptarea:

Nu se cunoaște dacă fenofibratul și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Prin urmare, fenofibratul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea:

Au fost observate efecte reversibile asupra fertilității la animale (vezi pct. 5.3). Nu există date clinice cu privire la fertilitate provenite din utilizarea Fenofibrat Terapie.

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

Fenofibrat Terapie 145 mg nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu fenofibrat sunt tulburările digestive, gastrice sau intestinale.

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice controlate cu placebo (n=2344) și după punerea pe piață^a, cu frecvențele indicate mai jos:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvențe $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvențe $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$, inclusiv raportări izolate	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice			Valori scăzute ale hemoglobinei Număr de leucocite scăzut		

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$, inclusiv raportări izolate	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee			
Tulburări vasculare		Trombembolism (embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă)*			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					Boală pulmonară interstițială ^a
Tulburări gastro-intestinale	Semne și simptome gastro-intestinale (durere abdominală, greață, vărsături, diaree, flatulență)	Pancreatită*			
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale transaminazelor (vezi pct. 4.4)	Colelitiază (vezi pct. 4.4)	Hepatită		Icter, complicații ale colelitiazei ^a (adică colecistită, colangită, colică biliară)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hipersensibilitate cutanată (adică erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie)	Alopecie Reacții de fotosensibilitate		Reacții cutanate severe ^a (adică. eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000, inclusiv raportări izolate	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osoase		Boli musculare (adică mialgie, miozită, spasme musculare și slăbiciune musculară)			Rabdomioliză ^a
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		Disfuncție sexuală			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					Fatigabilitate ^a
Investigații diagnostice	Valori crescute ale homocisteinei plasmatice**	Valori sanguine crescute ale creatininei serice	Valori crescute ale ureei serice		

* În studiul FIELD, un studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 9795 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, s-a observat o creștere semnificativă statistic a cazurilor de pancreatită la pacienții la care s-a administrat fenofibrat, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (0,8% față de 0,5%; p = 0,031). În cadrul aceluiași studiu, au fost raportate o creștere semnificativă statistic a incidenței tromboembolismului pulmonar (0,7% la grupul la care s-a administrat placebo față de 1,1% la grupul la care s-a administrat fenofibrat; p = 0,022) și o creștere nesemnificativă statistic a trombozei venoase profunde (placebo: 1,0% [48/4900 pacienți] comparativ cu fenofibratul 1,4% [67/4895 pacienți]; p = 0,074).

** În studiul FIELD, creșterea medie a valorilor homocisteinei plasmatice la pacienții tratați cu fenofibrat a fost de 6,5 μmol/l și a fost reversibilă la oprirea tratamentului cu fenofibrat. Riscul crescut de tromboză venoasă poate fi asociat cu valori crescute ale homocisteinei. Semnificația clinică a acestui aspect nu este clarificată.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Au fost înregistrate doar cazuri empirice de supradozaj cu fenofibrat. În majoritatea cazurilor nu au fost raportate simptome ale supradozajului. Nu se cunoaște un antidot specific. Dacă se suspectează supradozajul, se va institui tratamentul simptomatic și măsurile suportive corespunzătoare, după caz. Fenofibratul nu poate fi eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți reducători ai lipidelor serice / reducători ai colesterolului și trigliceridelor / Fibrați, codul ATC: C10 AB05.

Mecanism de acțiune:

Fenofibratul este un derivat al acidului fibric ale cărui efecte de modificare a concentrației lipidelor raportate la om sunt mediate prin intermediul activării receptorului de tip alfa activator al proliferării peroxizomilor (PPAR α).

Efecte farmacodinamice:

Prin intermediul activării PPAR α , fenofibratul crește lipoliza și eliminarea particulelor aterogene bogate în trigliceride din plasmă ca urmare a activării lipoprotein-lipazei și reducerea producției de apoproteină CIII. Activarea PPAR α induce, de asemenea, o creștere a sintezei apoproteinelor AI și AII.

Efectele menționate anterior ale fenofibratului asupra lipoproteinelor conduc la scăderea fracțiilor de lipoproteine cu densitate foarte mică și mică (VLDL și LDL) care conțin apoproteină B și la creșterea fracției de lipoproteină cu densitate mare (HDL) care conține apoproteină AI și AII.

Suplimentar, prin modularea sintezei și catabolismului fracțiilor de lipoproteine VLDL, fenofibratul crește clearance-ul LDL și reduce LDL cu densitate mică, ale căror valori sunt crescute în fenotipul de lipoproteine aterogenice, o afecțiune frecventă la pacienții la risc pentru boală a arterelor coronare.

Eficacitate și siguranță clinică:

În cadrul studiilor clinice cu fenofibrat, colesterolul total a înregistrat o reducere cu 20 până la 25%, trigliceridele cu 40 până la 55%, iar colesterolul HDL a înregistrat o creștere cu 10 până la 30%.

În cazul pacienților cu hipercolesterolemie la care valorile colesterolului LDL sunt reduse cu 20 până la 35%, efectul general asupra colesterolului conduce la o scădere a raporturilor dintre colesterolul total și colesterolul HDL, colesterolul LDL și colesterolul HDL sau apoproteina B și apoproteina AI, toate acestea fiind markeri ai riscului aterogenic.

Există dovezi care arată că tratamentul cu fibrați poate reduce evenimentele de boală coronariană, dar nu s-a demonstrat că aceștia reduc toate cauzele de mortalitate în prevenția primară sau secundară a bolii cardiovasculare.

Studiul cu privire la lipide Acțiune pentru Controlul Riscului cardiovascular în Diabet (ACCORD) a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, la 5518 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu fenofibrat adăugat la simvastatină. Tratamentul cu fenofibrat în asociere cu simvastatină nu a demonstrat diferențe semnificative în comparație cu simvastatina în monoterapie în ceea ce privește rezultatul principal compozit de infarct miocardic fără evoluție letală, accident vascular fără evoluție letală și deces de cauză cardiovasculară (raport de risc [RR] 0,92; ÎI 95% 0,79-1,08, p = 0,32; reducere absolută a riscului: 0,74%). În subgrupul pre-specificat de pacienți cu dislipidemie, definit ca grupul aflat în terțila inferioară a valorilor HDL-C (≤ 34 mg/dl sau 0,88 mmol/l) și terțila superioară a valorilor trigliceridelor (≥ 204 mg/dl sau 2,3 mmol/l) la momentul inițial, terapia cu fenofibrat plus simvastatină a demonstrat o reducere relativă de 31% în comparație cu simvastatina în monoterapie în ceea ce privește rezultatul principal compus (raport de risc [RR] 0,69; ÎI 95% 0,49-0,97, p = 0,03; reducere absolută a

riscului: 4,95%). O altă analiză pentru subgrupul pre-specificat a identificat o interacțiune semnificativă statistic a tratamentului în funcție de sex ($p = 0,01$), indicând un posibil beneficiu al tratamentului asociat la bărbați ($p = 0,037$), dar un risc potențial mai mare în ceea ce privește rezultatul principal la femeile la care se administrează terapia asociată comparativ cu simvastatina în monoterapie ($p = 0,069$). Aceasta nu a fost observată la subgrupul de pacienți cu dislipidemie menționat anterior, dar nici nu a existat o dovadă clară a beneficiului terapeutic la femeile cu dislipidemie tratate cu fenofibrat plus simvastatină, iar un posibil efect nociv la acest subgrup nu poate fi exclus.

Depozitele extravasculare de colesterol (xantoame tendinoase și tuberoase) pot fi reduse considerabil sau chiar complet eliminate în timpul tratamentului cu fenofibrat.

Pacienții cu valori crescute ale fibrinogenului tratați cu fenofibrat au prezentat scăderi semnificative ale acestui parametru, la fel cum au prezentat și cei cu valori crescute ale Lipoproteinei Lp (a). Alți markeri inflamatori, cum este proteina C reactivă, sunt reduși prin tratament cu fenofibrat.

Efectul uricozuric al fenofibratului care conduce la scăderea valorilor acidului uric cu aproximativ 25% ar fi un avantaj suplimentar la pacienții cu dislipidemie asociată cu hiperuricemie.

S-a demonstrat că fenofibratul are un efect antiagregant trombocitar la animale, iar un studiu clinic a evidențiat o reducere a agregării trombocitelor indusă de ADP, acid arahidonic și epinefrină.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Fiecare comprimat filmat de Fenofibrat Terapia 145 mg conține fenofibrat 145 mg.

Absorbție:

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) se ating la 2-4 ore după administrarea orală. Concentrațiile plasmatice sunt stabile în timpul tratamentului continuu, pentru fiecare persoană.

Spre deosebire de formele farmaceutice anterioare de fenofibrat, concentrația plasmatică maximă și expunerea globală a acestei forme farmaceutice cu nanoparticule este independentă de aportul alimentar. Prin urmare, Fenofibrat Terapia 145 mg poate fi administrat cu sau fără alimente.

Un studiu cu privire la efectul alimentelor, care implică administrarea formei farmaceutice noi de fenofibrat 145 mg comprimat filmat, la subiecți sănătoși de sex masculin și feminin, în condiții de repaus alimentar și cu o masă hiperlipidică a indicat faptul că expunerea (ASC și C_{max}) la acidul fenofibric nu este afectată de alimente.

Distribuție:

Acidul fenofibric se leagă în mare măsură de albumina plasmatică (în proporție de peste 99%).

Metabolizare și eliminare:

După administrarea orală, fenofibratul este hidrolizat rapid de esteraze în metabolitul activ, acidul fenofibric. În plasmă nu poate fi detectat fenofibrat nemodificat. Fenofibratul nu este un substrat al CYP 3A4. Nu este implicat metabolismul microzomal hepatic.

Medicamentul se excretă în principal prin urină. Practic, tot medicamentul este eliminat din organism în interval de 6 zile. Fenofibratul se excretă în principal sub formă de acid fenofibric și de glucuroconjugatul acestuia. La pacienții vârstnici, clearance-ul plasmatic total aparent al acidului fenofibric nu este modificat.

Studii de farmacocinetică după administrarea unei doze unice și după tratament continuu au demonstrat că medicamentul nu se acumulează. Acidul fenofibric nu este eliminat prin hemodializă.

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

5.3. Date preclinice de siguranță

În cadrul unui studiu non-clinic cu durata de trei luni efectuat la șobolan, cu administrare orală de acid fenofibric, metabolitul activ al fenofibratului, s-au observat toxicitate la nivelul mușchilor scheletici (în special cei bogăți în miofibrile de tip I – lent oxidative) și degenerare cardiacă, anemie și scădere a greutății corporale. 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 s-au observat semne de cardiomiotoxicitate la o expunere de aproximativ 3 ori expunerea la DMRO. Ulcere reversibile și eroziuni ale tractului gastro-intestinal au apărut la câini cărora li s-a administrat tratament pe o durată de 3 luni. Nu s-au observat leziuni ale tractului gastro-intestinal în cadrul studiului respectiv la o expunere de aproximativ 5 ori expunerea la DMRO.

Studiile de mutagenicitate cu fenofibrat au fost negative.

La șoarece și șobolan, la doze mari s-au descoperit tumori hepatice, acestea putând fi atribuite proliferării peroxizomilor. Aceste modificări sunt specifice rozătoarelor mici și nu au fost observate la alte specii de animale. Această constatare nu are nicio relevanță pentru utilizarea terapeutică la om.

Studiile la șoarece, șobolan și iepure nu au evidențiat efecte teratogene. Au fost observate efecte embriotoxic la doze cuprinse în intervalul de toxicitate maternă. La doze mari s-au observat o prelungire a perioadei de gestație și dificultăți la naștere.

S-au observat hipospermie reversibilă și vacuolizare testiculară și imaturitate a ovarelor în cadrul unui studiu privind toxicitatea după doze repetate cu acid fenofibric la câinele tânăr. Cu toate acestea nu, au fost depistate efecte asupra fertilității în studiile non-clinice cu fenofibrat privind efectele toxice asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleu:

Laurilsulfat de sodiu (E487)
Hipromeloză (E464)
Sucroză (zahăr)
Amidon pregelatinizat
Celuloză microcristalină (E460)
Crospovidonă (E1202)
Siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearilfumarat de sodiu

Film de acoperire :

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Macrogol/polietilenglicol (E1521).

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

Fenofibrat Terapia 145 mg comprimate filmate sunt ambalate în blistere de PVC/PE/PVdC/Al, introduse în cutii de carton care conțin 30, 90 și 100 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca,
Cluj 400 632
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14651/2022/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Septembrie 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022.