

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fenofix 200 mg tvrdé tobolky
Fenofix 267 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fenofibratum 200 mg, resp. 267 mg v 1 tvrdé tobolce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky.

Popis přípravku:

Fenofix 200 mg: tobolky s červenooranžovou vrchní i spodní částí s označením FM/200 na obou částech, obsahující bílý až téměř bílý prášek s malými aglomeráty.

Fenofix 267 mg: tobolky s červenooranžovou vrchní a žlutou spodní částí s označením FM/267 na obou částech, obsahující bílý až téměř bílý prášek s malými aglomeráty.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fenofix je indikován jako doplněk k dietě a jiné nefarmakologické léčbě (např. cvičení, redukce hmotnosti) v následujících případech:

- Léčbě závažné hypertriglyceridémie s nízkou hladinou nebo bez nízké hladiny HDL cholesterolu.
- Smíšené hyperlipidémie kdy je léčba statiny kontraindikována nebo není tolerována.
- Fenofix 200mg jako doplněk k léčbě statinem u smíšené hyperlipidémie pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, u nichž triacylglyceroly ani HDL cholesterol nejsou dostatečně kontrolovány.

Je nezbytné pokračovat v dietním režimu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek je v kombinaci s dietou vhodný k dlouhodobé symptomatické léčbě, jejíž účinnost by se měla pravidelně kontrolovat.

Dávkování u poruch funkce ledvin viz bod 4.4.

Fenofix 200 mg:

Doporučovaná dávka pro dospělé pacienty je jedna tobolka (200 mg) denně.

Fenofix 267 mg:

Obvykle se podává 1 tobolka (267 mg) denně. Jakmile je dosaženo stabilizace hladin cholesterolu, je doporučeno snížit dávku na 1 tobolku Fenofixu 200 mg denně.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost fenofibrátu u dětí a dospívajících mladších 18 let dosud nebyla stanovena. Potřebné údaje nejsou dostupné. Proto se použití fenofibrátu u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Žádná úprava dávky není nutná. Doporučuje se obvyklá dávka, s výjimkou snížené funkce ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² (viz Pacienti s poruchou funkce ledvin).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Fenofibrát se nesmí užívat, pokud je přítomna těžká porucha funkce ledvin, definovaná jako eGFR <30 ml/min/1,73 m².

Pokud se eGFR pohybuje mezi 30 a 59 ml/min/1,73 m², dávka nesmí překročit 100 mg standardního nebo 67 mg mikronizovaného fenofibrátu jednou denně.

Pokud se v průběhu sledování eGFR trvale sníží na <30 ml/min/1,73 m², musí být podávání fenofibrátu ukončeno.

Fenofix 200 mg a 267 mg obsahují mikronizovanou formu fenofibrátu.

Způsob podání

Přípravek je určen pro perorální podání. Vzhledem ke skutečnosti, že léčivo je hůře absorbováno z prázdného žaludku, má být přípravek vždy užíván během hlavního jídla.

4.3 Kontraindikace

Přípravek se nesmí předepisovat v těchto případech:

- hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- těžká jaterní a ledvinová nedostatečnost
- symptomatická onemocnění žlučnku
- známá fotoalergie nebo fototoxické reakce během léčby fibráty nebo ketoprofenem
- těžká renální insuficience (odhadovaná glomerulární filtrace <30 ml/min/1,73 m²)

Obecně se nedoporučuje kombinovat toto léčivo s inhibitory HMG-CoA reduktázy nebo s jinými fibráty.

Podávání fenofibrátu je kontraindikováno v době těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sérové transaminázy

U některých pacientů můžeme nalézt mírně zvýšené hladiny sérových transamináz. Ve většině případů je však toto navýšení pouze přechodné, nízké a asymptomatické. Během prvního roku léčby se nicméně doporučuje monitorovat každé tři měsíce hladiny sérových transamináz. Léčbu je vhodné přerušit v případě zvýšení ALT a AST nad trojnásobek horní hranice normy.

Účinek na svaly

V souvislosti s podáváním fibrátů bylo popsáno poškození svalů včetně vzácných případů rhabdomyolýzy. Výskyt této poruchy se zvyšuje u pacientů s hypoalbuminemií a ledvinovou nedostatečností. Na možnost poškození svalů upozorní difuzní myalgie, myositis, svalové křeče a slabost a/nebo výrazné zvýšení CPK (hladiny přesahující pětinasobně normální hodnoty). V takových případech by měla být léčba přerušena.

Riziko svalového poškození se kromě toho dále zvyšuje v případech, kdy je lék užíván společně s dalším fibrátem nebo v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy (viz „Interakce“).

Podobně jako u ostatních fibrátů, byl u pacientů užívajících fenofibrát popsán výskyt pankreatitidy. Tento jev vysvětluje selhání účinnosti u pacientů s těžkou hypertriglyceridaemií, přímým účinkem léku nebo sekundárním efektem zprostředkovaným kamenem nebo tvořeným „pískem“ ve společném žlučovodu.

U hyperlipidemických pacientů léčených estrogeny či kontraceptivy obsahujícími estrogeny by mělo být zjištěno, zda-li je hyperlipidemie primární nebo sekundární povahy (možné navýšení hladiny lipidů vyvolané orálními estrogeny).

Účinnost léčby má být monitorována stanovením hodnot lipidů v séru. Po léčbě Fenofixem 200 mg, resp. 267 mg dochází většinou k rychlému poklesu hladin lipidů, ale pokud není dosaženo adekvátní odpovědi během tří měsíců, měla by se zvážit doplňková léčba resp. jiné léčebné prostředky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost fenofibrátu u dětí a dospívajících mladších 18 let dosud nebyla stanovena.

Potřebné údaje nejsou dostupné. Proto se použití fenofibrátu u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje.

Funkce ledvin

Fenofix je kontraindikován u těžké poruchy funkce ledvin (viz bod 4.3).

Fenofix má být používán s opatrností u pacientů s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí. Dávka má být upravena u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací 30 až 59 ml/min/1,73 m² (viz bod 4.2). U pacientů léčených fenofibrátem v monoterapii nebo fenofibrátem podávaným současně se statiny byla hlášena reverzibilní zvýšení sérového kreatininu. Zvýšení sérového kreatininu byla obecně stabilní v čase, bez známek pokračujícího vzestupu sérového kreatininu při dlouhodobé léčbě, a měla tendenci k návratu do výchozí hodnoty po ukončení léčby.

V průběhu klinických studií došlo u 10 % pacientů užívajících fenofibrát současně se simvastatinem ke zvýšení kreatininu o více než 30 μmol/l oproti výchozí hodnotě ve srovnání se 4,4 % pacientů užívajících pouze statiny. 0,3 % pacientů užívajících kombinovanou léčbu mělo klinicky významné zvýšení hladin kreatininu > 200 μmol/l.

Léčba má být přerušena, pokud hladina kreatininu přesáhne o 50 % horní hranici normálního rozmezí. Doporučuje se, aby byla hladina kreatininu měřena v průběhu prvních 3 měsíců po zahájení léčby a poté v pravidelných intervalech.

Pomocná látka

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinovaná léčba je také předmětem odstavce „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.

Perorální antikoagulancia: zvýšený antikoagulační efekt a zvýšené riziko krvácení (vytěsněním antikoagulancia z vazebných míst plazmatických bílkovin).

Při zahájení léčby fenofibrátem se doporučuje snížit dávku perorální antikoagulancia o jednu třetinu a v případě potřeby pak jeho dávku dále přizpůsobit na základě hodnot naměřených dle INR.

Obecně se nedoporučuje kombinovat toto léčivo s inhibitory HMG-CoA reduktázy. Existuje zde riziko výskytu toxického účinku na svaly, zejména v případě již existujícího onemocnění svalů. Proto by měla být kombinovaná léčba fenofibrátem a statiny vyhrazena pouze pro pacienty s těžkou kombinovanou dyslipidemií a vysokým rizikem výskytu kardiovaskulární příhody a bez jakéhokoliv předešlého poškození svalů. Možné nežádoucí účinky na svaly musejí být pečlivě monitorovány.

Během současného podávání fenofibrátu a cyklosporinu byly zaznamenány závažné případy reverzibilního poškození ledvinných funkcí. Proto musí být funkce ledvin těchto pacientů pečlivě monitorovány a léčba fenofibrátem by měla být ukončena v případě vážné změny laboratorních parametrů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly žádné teratogenní účinky či malformace. Neexistují však dostatečné údaje o působení přípravku během těhotenství, aby bylo možno vyloučit všechna rizika, proto je během těhotenství podávání fenofibrátu kontraindikováno.

Kojení

Vzhledem k nedostatku údajů o přechodu fenofibrátu do mateřského mléka se nedoporučuje podávat tento přípravek v období kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fenofix nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou většinou mírné, vyskytují se pouze u malého počtu pacientů (2 - 4%) a neovlivňují léčbu.

Podobně jako u jiných fibrátů byly popsány případy poškození svalů (difuzní myalgie, myositis, svalové křeče a slabost) a vzácně i rhabdomyalýza. Po vysazení léku tyto účinky většinou odezní (viz „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Vzácně se vyskytly také níže uvedené nežádoucí účinky:

- zažívací, žaludeční nebo střevní poruchy dyspeptického rázu,
- zvýšené hladiny transamináz, vzácně hepatitida (viz „Zvláštní upozornění“),
- kožní alergické reakce včetně fotosenzitivity, bolesti hlavy, alopecie, sexuální astenie a závratě,
- může být pozorováno mírné zvýšení sérového kreatininu a urey a také mírné snížení hemoglobinu a leukocytů,
- byl popsán výskyt žlučových kamenů,
- velmi ojediněle byly popsány případy intersticiální pneumopatie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Doposud nebyl zaznamenán žádný případ předávkování. Neexistují specifická antidota a léčba akutního předávkování má být proto symptomatická. V případě nutnosti může být proveden výplach žaludku v souběhu s další vhodnou podpůrnou péčí. Fenofibrát není možné odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemika, ATC kód: C10AB05

Fenofibrát je derivát kyseliny fibrové, jehož účinky na úpravu hladiny lipidů u lidí jsou zprostředkovány aktivací receptoru typu alfa aktivovaného peroxisomovým proliferátorem (PPAR α).

Prostřednictvím aktivace PPAR α fenofibrát zvyšuje lipolýzu a eliminaci aterogenních částic bohatých na triglyceridy z plazmy aktivací lipoprotein-lipázy a snížením tvorby apoproteinu CIII. Aktivace PPAR α také vyvolává zvýšení syntézy apoproteinů AI a AII.

Výše zmíněné účinky fenofibrátu vedou ke snížení frakcí o velmi nízké a nízké hustotě (VLDL a LDL) obsahujících apoprotein B a ke zvýšení frakce o vysoké hustotě (HDL) obsahující apoprotein AI a AII.

Kromě toho prostřednictvím úpravy syntézy a katabolismu VLDL frakce fenofibrát zvyšuje clearance LDL a snižuje VLDL, jejichž hladiny jsou zvýšeny v aterogenním fenotypu lipoproteinu, což je běžná porucha u pacientů s rizikem ischemické choroby srdeční.

Během klinických studií s fenofibrátem se celkový cholesterol snížil o 20 až 25%, triglyceridy o 40 až 55 % a HDL cholesterol se zvýšil o 10 až 30 %.

U pacientů s hypercholesterolémií, u nichž byly hladiny LDL cholesterolu sníženy o 20 až 35% vedl celkový účinek na cholesterol ke snížení poměru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu, LDL cholesterolu k HDL cholesterolu nebo Apo B k Apo AI. Všechny citované hodnoty jsou ukazateli aterogenního rizika.

Z důvodu významného účinku na LDL cholesterol a triglyceridy by měla být léčba fenofibrátem přínosná u pacientů s hypercholesterolémií (s i bez přidružené hypertriglyceridémie), včetně sekundární hyperlipoproteinémie jako např. u diabetes mellitus II. typu.

Výsledky studie DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) ukázaly, že fenofibrát významně snižuje progresi koronární aterosklerózy u pacientů s diabetem II. typu. V této dvojité slepé, randomizované, placebem kontrolované studii se 418 pacienty s diabetem II. typu a průměrnou dobou léčby 38 měsíců vyústila léčba fenofibrátem ve významné zpomalení progresu ložiskových aterosklerotických lézí o 40% při koronarografickém hodnocení. I když studie DAIS nebyla zaměřena na sledování ovlivnění klinických příhod, léčba fenofibrátem ve zkoumané populaci vyústila ve 23% snížení klinických kardiovaskulárních příhod (statisticky nesignifikantní).

Extravaskulární zásoby cholesterolu (tendinózní a tuberózní xanthomy) mohou být výrazně sníženy nebo dokonce zcela eliminovány během léčby fenofibrátem.

U pacientů se zvýšenými hladinami fibrinogenu léčených fenofibrátem se ukázalo významné snížení tohoto parametru jako u pacientů se zvýšenými hladinami Lp(a). Při léčbě fenofibrátem se snižují další zánětlivé markery jako C reaktivní protein.

Urikosurický účinek fenofibrátu vedoucí ke snížení hladiny kyseliny močové přibližně o 25 % by měl být dalším přínosem u dyslipidemických pacientů s hyperurikémií.

U fenofibrátu se ukázal antiagregační účinek na krevní destičky u zvířat a v klinických studiích, kde se ukázalo snížení agregace destiček vyvolané ADP, kyselinou arachidonovou a epinefrinem.

Bylo prokázáno, že léčba fibráty může snižovat výskyt ischemické choroby srdce, nebyl ale zaznamenán pokles celkové mortality v primární ani sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Fenofix 200mg:

Lipidová studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) představovala randomizovanou placebem kontrolovanou studii s 5518 pacienty s diabetem mellitus typu 2 léčených kromě simvastatinu také fenofibrátem. Léčba fenofibrátem společně se simvastatinem nevykázala žádné výrazné rozdíly ve srovnání s monoterapií simvastatinem v primárním kombinovaném výsledku u nefatálního infarktu myokardu, nefatální mozkové mrtvice a kardiovaskulárního úmrtí (relativní riziko – hazard ratio [HR] 0,92, 95 % CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; absolutní snížení rizika: 0,74 %). V předem specifikované podskupině dyslipidemických pacientů, kteří byli definováni jako pacienti v nejnižším tercilu HDL-C (≤ 34 mg/dl nebo 0,88 mmol/l) a v nejvyšším tercilu TG (≥ 204 mg/dl nebo 2,3 mmol/l) u počátečních hodnot, vykázala léčba fenofibrátem společně se simvastatinem relativní snížení o 31 % ve srovnání s monoterapií simvastatinem v primárním kombinovaném výsledku (relativní riziko – hazard ratio [HR] 0,69, 95 % CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; absolutní snížení rizika: 4,95 %). Další analýza předem specifikované podskupiny identifikovala statisticky významnou interakci u léčby dle pohlaví ($p = 0,01$), která naznačovala možný léčebný přínos kombinované léčby u mužů ($p=0,037$), ale také potenciálně vyšší riziko u primárního výsledku u žen léčených kombinovanou léčbou ve srovnání s monoterapií simvastatinem ($p=0,069$). Tato skutečnost nebyla u dříve zmíněné podskupiny pacientů s dyslipidemií pozorována, ale nebyl zaznamenán ani žádný jasný důkaz přínosu u žen s dyslipidemií léčených fenofibrátem společně se simvastatinem, a tak nelze možný škodlivý účinek u této podskupiny vyloučit.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Fenofibrát není detekovatelný v plazmě v nezměněné formě; hlavním metabolitem je kyselina fenofibrová.

Maximální plazmatická koncentrace je dosahována v průměru za 5 hodin po podání léčiva. Po podání 200 mg fenofibrátu denně je dosahováno plazmatické koncentrace kolem 15 $\mu\text{g/ml}$. Při kontinuální léčbě jsou plazmatické koncentrace stabilní u všech jedinců.

Kyselina fenofibrová se silně váže na plazmatické bílkoviny a je schopna vytěsnit antagonisty vitamínu K z jejich vazebných míst a tím potencovat jejich antikoagulační aktivitu (viz „Interakce“).

Plazmatický poločas

Poločas eliminace kyseliny fenofibrové činí asi 20 hodin.

Metabolismus a vylučování

Přípravek se vylučuje zejména močí. Prakticky celé množství léčivé látky se vyloučí během 6 dní. Fenofibrát se vylučuje převážně ve formě kyseliny fenofibrové a jejího glukuronového konjugátu. Farmakokinetické studie sledující podání jedné dávky i kontinuální podávání prokázaly, že nedochází ke kumulaci léčiva. Kyselina fenofibrová není eliminována hemodialýzou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie chronické toxicity byly provedeny na potkanech, psech a opicích druhu rhesus. Ve studiích provedených na potkanech bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních enzymů a hmotnosti jater. Ani v testech in vitro, ani v testech in vivo nebyly s fenofibrátem spojeny mutagenní účinky.

Studie na myších, potkanech a králících neodhalily teratogenní účinky. Embryotoxické účinky byly pozorovány při dávkách pohybujících se v oblasti toxicity pro matku. Při vysokých dávkách bylo pozorováno prodloužení těhotenství a problémy při porodu. Nebyly pozorovány žádné projevy ovlivnění fertility.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Natrium-lauryl-sulfát
Povidon 25
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Krospovidon
Sodná sůl kroskarmelosy
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium - stearyl - fumarát

Pouzdro tobolky

Želatina
Červeň allura AC (E 129)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172) (pouze u 267 mg)
Chinolinová žlut' (E 104) (pouze u 267 mg)

Inkoust

Šelak
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Roztok amoniaku 30%
Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu. Blistry uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blister, krabička.

Fenofix 200 mg: 20, 28, 30, 60, 90 a 98 tobolek

Fenofix 267 mg: 28, 30, 60 a 90 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Radlická 3185/1c
150 00 Praha 5
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Fenofix 200 mg: 31/365/06-C

Fenofix 267 mg: 31/366/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13.9.2006

Datum posledního prodloužení registrace: 22.1.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 9. 2020