

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİPOFEN SR 250 mg mikropellet kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin Madde:**

Fenofibrat 250.0 mg

**Yardımcı maddeler:**

**Jelatin kapsül:**

Sunset sarısı (E110) 0.5074 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Mikropellet kapsül

Açık turuncu opak kapak/turuncu transparan gövde No:1 sert jelatin kapsüllerdir. Kapsül içeriği beyazımsı-krem renkli küresel mikropelletlerden oluşmuştur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LİPOFEN SR 250 mg aşağıda belirtilenler için diyet ve diğer farmakolojik olmayan tedavilere (örn. egzersiz, kilo verme) ilaveten endikedir:

- Düşük HDL kolesterolü olan veya olmayan ciddi hipertrigliseridemi tedavisi
- Statin intoleransı veya kontrendikasyonu bulunan kombine hiperlipidemi

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Erişkinler: LİPOFEN SR için önerilen günlük ve maksimum doz 1 kapsüldür.

Serum lipid düzeyleri tayin edilerek tedaviye cevap izlenmelidir.

Birkaç ay sonra (örn. 3 ay) yeterli yanıt alınamazsa tamamlayıcı veya farklı terapötik önlemler düşünülmelidir.

**Uygulama şekli:**

Kapsül yiyeceklerle birlikte bir bütün olarak alınmalıdır.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <60mL/min) dozun azaltılması gerekmektedir. Bu nedenle LİPOFEN SR 250 mg böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Klinik veri yetersizliğinden dolayı, LİPOFEN SR 250 mg'in karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklar ve 18 yaş altı adolesanlarda fenofibratın güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir. Veri bulunmamaktadır. Bu nedenle fenofibratın 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Böbrek yetmezliği olmayan yaşlı hastalar için alışılmış erişkin dozu önerilir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Karaciğer yetmezliği (biliyer siroz ve açıklanamayan kalıcı karaciğer fonksiyonu anormallliği dahil),
- Bilinen safra kesesi hastalığı
- Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu
- Şiddetli hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit dışındaki kronik veya akut pankreatit
- Fibratlar veya ketoprofen ile tedavi sırasında fototoksik reaksiyon veya bilinen fotosensitivite
- Fenofibrata veya ilacın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye aşırı duyarlık (6.1.'e bakınız)
- Çocuklarda kullanımı

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Hiperlipideminin ikincil nedenleri:**

Kontrol altına alınamayan tip 2 diabetes mellitus, hipotiroidizm, nefrotik sendrom, disproteinemi, obstrüktif karaciğer hastalığı, farmakolojik tedavi, alkolizm gibi ikincil hiperlipidemi nedenleri, fenofibrat tedavisi düşünülmenden önce yeterli derecede tedavi edilmelidir. Östrojen veya östrojen içeren kontraseptif kullanan hiperlipidemik hastalarda hiperlipideminin primer veya sekonder (oral östrojenlerin neden olabileceği lipid değerlerinde olası yükselme) olduğu belirlenmelidir.

**Karaciğer fonksiyonu**

Fenofibrat ile tedavi edilen bazı hastalarda, transaminaz düzeylerinde yükselmeler bildirilmiştir. Tedavinin ilk 12 ayı süresince ve sonrasında periyodik olarak 3 ayda bir transaminaz düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir. Transaminaz düzeylerinde artma görülen hastalara dikkat edilmeli ve AST (SGOT) ve ALT (SGPT) düzeyleri normal değerlerin üst sınırının 3 katından fazlasına yükselirse ilaç kesilmelidir. Hepatit göstergesi olan belirtiler (örn. sarılık, kaşıntı) meydana geldiğinde ve tanı laboratuvar testi ile doğrulandığında, fenofibrat tedavisi kesilmelidir.

**Pankreas**

Fenofibrat alan hastalarda pankreatit rapor edilmiştir (4.3 ve 4.8'e bakınız). Bu durum, şiddetli hipertrigliseridemisi olan hastalarda etkinlik yetersizliğinin, doğrudan bir ilaç etkisinin veya safra yolu taşı ya da çamur oluşumundan kaynaklanan genel safra kanalının tıkanmasıyla oluşan sekonder bir olayın belirtisi olabilir.

### Kas

Fibratlar ve diğler lipid düşürücü ilaçlar verildiğinde, böbrek yetmezliğı bulunan veya bulunmayan ender rabdomiyoliz vakaları dahil olmak üzere, kas toksisitesi bildirilmiştir. Hipoalbuminemi ve önceden görülen böbrek yetmezliğı durumlarında bu hastalığın görölme sıklığı artar.

70 yaş üzerindeki hastalar, kişinin kendinde veya ailesinde kalıtsal kas hastalığı hikayesi olanlar, böbrek bozukluğu olan hastalar, hipotiroidizm ve aşırı alkol alımı dahil miyopati ve/veya rabdomiyolize yatkınlık faktörlerine sahip hastalar rabdomiyoliz gelişmesi açısından artmış bir risk altında olabilirler. Bu hastalarda, fenofibrat tedavisinin varsayılan yararları ve riskleri dikkatle değerlendirilmelidir.

Yaygın (diffuz) kas ağrısı, miyozit, kas krampları ve güçsüzlüğü ve/veya CPK'da (kreatin fosfofinaz) belirgin artış (normal değerin 5 katını geöen değler) olan hastalarda kas toksisitesinden kuşulanılmalıdır. Böyle durumlarda fenofibrat ile tedaviye son verilmelidir.

İlacın bir diğler fibrat veya HMG CoA-redüktaz inhibitörü ile birlikte kullanılması durumunda, özellikle, önceden kas hastalığının varlığında, kas toksisitesi riski daha da artabilir. Bunun sonucu olarak, fenofibrat bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü ile birlikte, ancak kas hastalığı hikayesi olmayan, kardiyovasküler riski yüksek, şiddetli kombine dislipidemi hastaları için düşünölmelidir. Bu kombinasyon dikkatle kullanılmalı ve hastalar potansiyel kas toksisitesi yönünden yakından izlenmelidir.

### Renal fonksiyon:

Böbrek fonksiyon bozukluğunda kreatinin klirens hızına bağılı olarak (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli) fenofibrat dozunun azaltılması gerekebilir. Böbrek fonksiyonu yetersiz olan yaşlı hastalarda dozun azaltılması düşünölmelidir.

Kreatinin düzeylerinde normal değlerin üst sınırın (ULN) %50'sinden fazla bir yükselme olduğı takdirde tedavi kesilmelidir. Tedavi başladıktan sonra ilk 3 ay boyunca ve sonrasında da periyodik olarak kreatinin ölçümlerinin yapılması önerilmektedir (doz ile ilgili öneriler için 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli bölümlerine bakınız).

LİPOFEN içeriğindeki sunset sarısı (gün batımı sarısı) alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

## **4.5. Diğler tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğler etkileşim şekilleri**

### Oral antikoagölanlar:

Fenofibrat oral antikoagölan etkiyi güçlendirir ve kanama riskini artırabilir. Tedavinin başlangıcında oral antikoagölan ilaç dozunun 1/3 oranında azaltılması ve daha sonra gerekirse INR (International Normalised Ratio) takibine göre kademeli olarak ayarlanması önerilir.

### Siklosporin:

Fenofibrat ve siklosporinin birlikte kullanımı sırasında, bazı şiddetli geri dönüşümlü böbrek fonksiyon bozukluğu vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, bu hastalarda böbrek fonksiyonu yakından izlenmeli ve laboratuvar parametrelerinde ciddi değışiklik olması durumunda, fenofibrat ile tedaviye son verilmelidir.

### HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve diğler fibratlar:

Fibratlar, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri veya diğler fibratlarla birlikte kullanıldığı takdirde, ciddi kas toksisitesi riski artar. Bu kombinasyon ile tedavi sırasında dikkatli olunmalı ve hastalar kas toksisitesi belirtileri yönünden yakından izlenmelidir (4.4'e bakınız).

#### Glitazonlar:

Fenofibrat ve glitazonların eşzamanlı kullanımı sırasında, HDL kolesterolüne yönelik bazı geri dönüştürülebilir paradoksik düşüşler bildirilmiştir. Bu nedenle, bu bileşenlerden biri diğerine eklenirse HDL-kolesterolün izlenmesi ve HDL-kolesterol çok düşükse tedavilerden herhangi birinin kesilmesi önerilmektedir.

#### Sitokrom P450 enzimleri:

İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı in vitro çalışmalar, fenofibrat ve fenofibrik asidin, sitokrom (CYF) P450 izoformları olan CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP1A2'nin inhibitörleri olmadığını göstermektedir. Bunlar, terapötik konsantrasyonlarda CYP2C19 ve CYP2A6'nın zayıf; CYP2C9'un hafif -orta derecede inhibitörleridir.

Fenofibrat ile dar bir terapötik indeksi olan, CYP2C19, CYP2A6 ve özellikle CYP2C9 ile metabolize olan ilaçların birlikte uygulandığı hastalar dikkatle izlenmeli ve gerekirse bu ilaçlar için doz ayarlaması yapılması önerilmektedir.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

#### **Gebelik dönemi**

Fenofibratın hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Hayvan deneylerinde herhangi bir teratojenik etkisi görülmemiştir. Anne için toksik olan doz aralığında embriyotoksik etkiler görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri). İnsanlar için muhtemel riski bilinmemektedir.

LİPOFEN SR 250 mg gebelik döneminde ancak dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

Fenofibratın anne sütüne geçişi ile ilgili bilgi mevcut değildir. Yenidoğanlar/bebekler üzerindeki risk gözardı edilemez. Bu nedenle fenofibrat süt veren annelerde kullanılmamalıdır.

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

LİPOFEN SR 250 mg'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Fenofibrat tedavisi sırasında en yaygın bildirilen istenmeyen etkiler sindirim ile ilgili, mide veya bağırsak bozukluklarıdır.

Plasebo kontrollü klinik araştırmalar (n = 2344) sırasında aşağıda sıklıklarıyla belirtilen istenmeyen etkiler gözlemlenmiştir.

Advers olayların sıklığı aşağıdaki sıralamaya göre belirtilmiştir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MeDRA sistemi organ sınıfı	Yaygın $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Yaygın olmayan $\geq 1/1000$ , $< 1/100$	Seyrek $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Çok seyrek $< 1/10.000$ izole edilmiş raporlar dahil
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Hemoglobin ve lökosit sayısında azalma	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite	
Sinir sistemi hastalıkları		Başağrısı	Yorgunluk ve vertigo	
Vasküler hastalıklar		Tromboembolizm (pulmoner embolizm, derin ven trombozu)*		
Gastrointestinal hastalıklar	Sindirim sistemi ile ilgili belirti ve bulgular (karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, gaz)	Pankreatit*		
Hepato-biliyer hastalıklar	Transaminaz düzeylerinde yükselme (4.4.'e bakınız).	Safra taşları oluşumu (4.4.'e bakınız).	Hepatit	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları		Kutanöz hipersensitivite (örn. döküntü, kaşıntı, ürtiker)	Alopesi Fotosensitivite reaksiyonları	
Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Kas hastalıkları (kas ağrısı, miyozit, kas krampları ve güçsüzlük)		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Cinsel güçsüzlük		
Araştırmalar		Kan kreatininde artış	Kan üre seviyesinde artış	

\* Tip 2 diabetes mellituslu 9795 hasta ile gerçekteştirilen randomize plasebo kontrollü bir çalışma olan FIELD çalışmasında, plasebo alan hastalara karşı fenofibrat alan hastalarda, pankreatit vakalarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (%0.5'e karşı %0.8; p = 0.031). Aynı çalışmada, pulmoner embolizm görölme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış (fenofibrat grubundaki %1.1'e karşı plasebo grubunda %0.7; p = 0.022) ve derin ven trombozlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış (fenofibrat ile %1.4'e [67/4895 hasta] karşı plasebo ile %1.0 [48/4900 hasta]; p = 0.074) rapor edilmiştir.

Klinik araştırmalar sırasında bildirilen bu olaylara ek olarak, LİPOFEN SR 250 mg'ın pazarlama sonrası kullanımı sırasında spontan olarak aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir. Mevcut verilerden kesin bir sıklık tahmin edilememektedir; bu nedenle "bilinmeyen" olarak sınıflandırılmıştır.

**Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar:** İnterstisyel akciğer hastalığı

**Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları:** Rabdomiyoliz

**Hepato-biliyer bozukluklar:** Sarılık, kolesistiasis komplikasyonları (örn. kolesistit, kolanjit, biliyer kolik)

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı**

Fenofibrat doz aşımına ilişkin sadece anekdot şeklinde vakalar alınmıştır. Vakaların çoğunda doz aşımı belirtileri bildirilmemiştir.

Spesifik bir antidot bilinmemektedir. Bir aşırı doz alımı kuşkusu olduğunda, semptomatik tedavi uygulanmalı ve gerektiği şekilde, uygun destekleyici önlemler alınmalıdır. Fenofibrat hemodiyaliz ile elimine edilemez.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Kardiyovasküler sistem/ Serum lipidlerini düşürücü ilaçlar/ Kolesterol ve trigliserid düşürücüler/ Fibratlar  
ATC kodu: C10 AB 05

Fenofibrat insanlarda bildirilen lipid düzenleyici etkilerini PPAR $\alpha$  ( $\alpha$  tipi Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör) aktivasyonu aracılığı ile gerçekleştiren bir fibrik asit türevidir. PPAR $\alpha$ 'nın aktivasyonu aracılığı ile, fenofibrat lipoprotein lipazı aktive etmek ve apoprotein C III üretimini azaltmak suretiyle lipolizi ve trigliseritçe zengin partiküllerin plazmadan eliminasyonunu artırır. PPAR $\alpha$ 'nın aktivasyonu, apoprotein AI ve A II'nin sentezinde de bir artışa neden olur.

Fenofibratın lipoproteinler üzerine yukarıda bildirilen etkileri apoprotein B içeren çok düşük ve düşük yoğunluklu fraksiyonlarda (VLDL ve LDL) azalmaya ve apoprotein AI ve AII içeren yüksek yoğunluklu (HDL) lipoprotein fraksiyonlarında artışa neden olur.

Buna ek olarak, VLDL fraksiyonlarının katabolizma ve sentez modülasyonu yoluyla, fenofibrat LDL klirensini artırır ve küçük yoğun LDL'yi azaltır. Küçük yoğun LDL'nin seviyeleri koroner kalp hastalığı riski olan hastalarda yaygın bir hastalık olan aterosjenik lipoprotein fenotipinde yükselmiş durumdadır.

Yapılan klinik çalışmalarda fenofibrat, total kolesterolü %20-25, trigliseridleri %40-55 oranında azaltmış; HDL kolesterolü %10-30 artırmıştır.

LDL kolesterol düzeylerinin %20-35 oranında düşürüldüğü hiperkolesterolemik hastalarda, kolesterol üzerine kapsamlı etki, hepsi de aterosjenik risk işaretleri olan, total kolesterol/ HDL kolesterol, LDL kolesterol / HDL kolesterol veya Apo B / Apo A1 oranlarında düşme ile sonuçlanır.

Fibratlar ile tedavinin koroner kalp hastalığı olaylarını azaltabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır, ancak fibratların kardiyovasküler hastalığın primer ve sekonder önlenmesinde tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı kanıtlanamamıştır.

Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Etme İşlemi (ACCORD) lipit araştırması, simvastatine ek olarak Fenofibrat ile tedavi gören tip 2 diyabet mellituslu 5518 hasta ile gerçekleştirilen randomize plasebo kontrollü bir çalışmadır. Fenofibrat artı simvastatin tedavisi, fatal olmayan miyokard enfarktüsü, fatal olmayan felç ve kardiyovasküler ölümden oluşan kompozit primer sonuç bakımından simvastatin monoterapisine kıyasla anlamlı bir fark göstermemiştir (tehlike oranı [HR] 0.92, %95 CI 0.79 - 1.08, p=0.32; mutlak risk azalması: %0.74). Başlangıçta HDL-C bakımından en düşük üçte birlik dilimde ( $\leq 34$ mg/dl veya 0.88mmol/L) ve TG bakımından en yüksek üçte birlik dilimde ( $\geq 204$ mg/dl veya 2.3mmol/L) bulunan hastalar olarak tanımlanan, önceden belirlenmiş dislipidemik hastalar alt grubunda, fenofibrat artı simvastatin tedavisi kompozit primer sonuçta simvastatin monoterapisine kıyasla %31'lik bir rölatif azalma ortaya koymuştur (tehlike oranı[HR] 0.69, %95 CI 0.49- 0.97 ,p=0.03; mutlak risk azalması:%4.95). Bir diğer önceden belirlenmiş alt grup analizinde, istatistiksel olarak anlamlı bir cinsiyete göre tedavi etkileşimi (p=0.01) tanımlanmıştır; bu da, erkeklerde kombinasyon tedavisinin olası tedavi faydasına işaret ederken (p=0.037), simvastatin monoterapisine kıyasla kombinasyon tedavisi ile tedavi gören kadınlarda primer sonuç bakımından potansiyel olarak daha yüksek bir risk olduğunu göstermektedir (p=0.069). Bu, yukarıda değinilen dislipidemili hastalar alt grubunda gözlemlenmemiştir, ancak fenofibrat artı simvastatin ile tedavi gören dislipidemik kadınlarda faydaya dair net bir kanıt bulunmamıştır ve bu alt grupta zararlı bir etki olasılığı göz ardı edilemez.

Diyabet Ateroskleroz Müdahale Çalışması (DAIS) sonuçları, fenofibratın, tip 2 diyabet ve hiperlipoproteinemisi olan hastalarda bölgesel koroner aterosklerozun anjiyografik ilerlemesini anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir. DAIS, tip 2 diyabet ve hiperlipoproteinemisi olan (ortalama toplam kolesterol 5.57 mmol/L (yaklaşık 215mg/dl), trigliserid 2.54 mmol/L (yaklaşık 225 mg/dl), LDL kolesterol 3.37 mmol/L (yaklaşık 130 mg/dl), HDL kolesterol 1.03 mmol/L (yaklaşık 40 mg/dl)) 418 hastada yürütülmüş çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Ortalama 38 ay süren fenofibrat tedavisi, kantitatif koroner anjiyografi tarafından değerlendirilen bölgesel koroner arter lezyonların ilerlemesinin %40 oranında anlamlı olarak geriletmiştir.

Kolesterolün damar dışı birikintileri (tendinöz ve tüberöz ksantom) Fenofibrat tedavisi sırasında azaltılabilir veya yok edilebilir.

Fenofibrat ile tedavi edilen, fibrinojen düzeyleri yüksek hastalarda, Lp (a) düzeyleri yükselmiş hastalarda olduğu gibi, bu parametrede anlamlı düşüşler görülmüştür. C Reaktif Protein gibi diğer inflamatuvar işaretlerde de fenofibrat tedavisi ile azalma görülür. Fenofibratın, ürik asit düzeylerinde yaklaşık ortalama %25 oranında azalmasına sebep olan ürikozürik bir etkisi olduğu gösterilmiştir.

Fenofibratın trombositlerin agregasyonunu inhibe edici etkisi olduğu hayvanlarda, ve bir klinik çalışmada gösterilmiştir. Bu etki, ADP, arasidonik asit ve epinefrin tarafından indüklenen platelet agregasyonunun azalması şeklinde olmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

LİPOFEN SR, 250 mg mikronize fenofibrat içeren, fenofibrat biyoyararlanımının yüksek olduğu bir preparattır.

### Emilim:

İlaç, oral yoldan verilişinden 4-5 saat sonra plazmada doruk konsantrasyona ( $C_{maks}$ ) erişir. Devamlı tedavi sırasında bireylerde plazma konsantrasyonları düzenlidir. Besinlerle verildiğinde fenofibratın emilimi artar.

### Dağılım:

Fenofibrik asit plazma albüminine kuvvetli bağlanır (%99'dan fazla).

### Biyotransformasyon:

Oral uygulamasından sonra, fenofibrat, esterazlar tarafından hızla hidrolize olarak aktif metabolit olan fenofibrik aside dönüşür. Plazmada, değişikliğe uğramamış fenofibrat tespit edilemez. Fenofibrat CYP 3A4 substratı değildir. Hepatik mikrozomal metabolizmaya dahil olmaz.

### Eliminasyon:

İlaç başlıca idrar içinde atılır. İlacın hemen hemen tamamı 6 günde elimine edilir. Fenofibrat başlıca fenofibrik asit ve glukuronid konjugatı şeklinde atılır. Yaşlı hastalarda görünen fenofibrik asit total plazma klirensinde bir değişiklik görülmemiştir.

Tek doz ve tekrarlanan dozların uygulamasını takiben yapılan kinetik çalışmalar ilacın birikmediğini göstermiştir.

Fenofibrik asit hemodiyaliz ile elimine edilemez.

Plazma yarı ömrü: Fenofibrik asidin plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 20 saattir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Kronik toksisite çalışmalarında fenofibratın spesifik bir toksisitesi görülmemiştir.

Fenofibratın mutajenliği ilgili çalışmaların sonuçları negatif bulunmuştur.

Sıçanlarda ve farelerde yüksek dozlarda, peroksizom proliferasyonuna atfolunan, karaciğer tümörleri bulunmuştur. Bu değişiklikler küçük kemiricilere özgü olup diğer hayvan türlerinde gözlenmemişlerdir. Bu bulgular ilacın insanlardaki terapötik kullanımını etkilemez.

Fare, sıçan ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda herhangi bir teratojenik etki görülmemiştir. Anne için toksik olan doz aralığında embriyotoksik etkiler görülmüştür. Yüksek dozlarda, gebelik süresinde uzama ve doğum sırasında güçlükler görülmüştür. Fertilite üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Nötr pellet (size 30)

Eudragit E 100 (Metakrilik asit ester polimeri)

Eudragit L 100 (Metakrilik asit ve metakrilik asit ester polimeri)

Talk

Açık turuncu opak kapak (sunset sarısı (E110), titanyum dioksit, jelatin (sığır kaynaklı))

Turuncu transparan gövde (sunset sarısı (E110), jelatin (sığır kaynaklı))

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay



#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC ve alüminyumdan oluşan 30 ve 90 kapsüllük blister ambalajlarda.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.  
Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14  
Ümraniye 34768 İSTANBUL  
Tel: (216) 633 60 00  
Faks: (216) 633 60 01

### **8. RUHSAT NUMARASI**

178 / 77

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 17.06.1996  
Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

30.05.2015