

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SUPRELIP
200 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 200 mg fenofibrátu.

Pomocná látka so známym účinkom: sacharóza.
Jedna tvrdá kapsula obsahuje 37,68 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tvrdé kapsuly s nepriehľadným žltým viečkom a transparentným telom, obsahujúce biele sférické mikrogranuly fenofibrátu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SUPRELIP je indikovaný ako doplnok diéty a inej nefarmakologickej liečby (napr. cvičenie, zníženie hmotnosti) pri:

- liečbe závažnej hypertriacylglycerolémie s nízkou hladinou HDL cholesterolu alebo bez nej,
- kombinovanej dyslipoproteinémii, ak sú statíny kontraindikované alebo nie sú tolerované.
- zmiešanej hyperlipidémii u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom ako prídavok k statínu, keď triglyceridy a HDL cholesterol nie sú primerane kontrolované.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

U dospelých pacientov je odporúčaná dávka jedna kapsula denne počas hlavného jedla.

Podávaním SUPRELIPU súbežne s jedlom sa zvyšuje jeho absorpcia. Počas liečby je nutné naďalej pokračovať v diéte.

Účinnosť liečby je potrebné monitorovať stanovením hodnôt lipidov v sére. Počas liečby SUPRELIPOM dochádza k rýchlemu poklesu hladiny sérových lipidov. Ak sa počas troch mesiacov nedosiahne adekvátny terapeutický efekt, odporúča sa podávanie lieku prerušiť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fenofibrátu u detí a dospievajúcich do 18 rokov nebola stanovená. Žiadne údaje nie sú k dispozícii. Preto sa užívanie fenofibrátu neodporúča u detských pacientov do 18 rokov.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Odporúča sa zvyčajné dávkovanie, s výnimkou pacientov so zníženou renálnou funkciou s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (eGRF) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (pozri nižšie *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

- Fenofibrát sa nemá používať v prípade závažnej poruchy funkcie obličiek, definovanej ako eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Ak sa eGFR pohybuje medzi 30 a $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, dávka fenofibrátu nemá prekročiť 100 mg štandardného alebo 67 mg mikronizovaného fenofibrátu jedenkrát denne.
- Ak sa eGRF v priebehu sledovania trvalo zníži na $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, liečba fenofibrátom sa má ukončiť.

Porucha funkcie pečene

SUPRELIP sa neodporúča používať u pacientov s poruchou funkcie pečene pre nedostatok údajov.

Spôsob podávania

Kapsula sa má prehltnúť celá počas jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pečeňová nedostatočnosť (vrátane biliárnej cirhózy a neobjasnenej pretrvávajúcej abnormality pečeňových funkcií).
- U pacientov s ochorením žlčníka v anamnéze.
- U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Chronická alebo akútna pankreatitída s výnimkou akútnej pankreatitídy spôsobenej závažnou hypertriacylglycerolémiou.
- Pri známej fotoalergii alebo fototoxickej reakcii počas liečby fibrátmi alebo ketoprofénom.
- Všeobecne sa neodporúča kombinovať liek SUPRELIP s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy alebo s inými fibrátmi.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sekundárne príčiny hyperlipidémie:

Sekundárnu príčinu hyperlipidémie, ako je nekontrolovaný diabetes mellitus 2. typu, hypotyreóza, nefrotický syndróm, dysproteinémia, obštrukčná choroba pečene, farmakologická liečba, alkoholizmus, treba adekvátne liečiť predtým ako sa zvažuje liečba fenofibrátom.

U pacientov s hyperlipidémiou, ktorí užívajú estrogény alebo antikoncepciu s obsahom estrogénov, je treba vyšetriť, či je hyperlipidémia primárnej alebo sekundárnej povahy (možné zvýšenie hladiny lipidov spôsobené perorálnymi estrogénmi).

Renálna funkcia

SUPRELIP je kontraindikovaný pri závažnej poruche funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

SUPRELIP sa má užívať opatrne u pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou.

Dávka sa má upraviť u pacientov, u ktorých je odhadovaná glomerulárna filtrácia 30 až $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (pozri časť 4.2).

U pacientov užívajúcich monoterapiu fenofibrátom alebo súbežnú liečbu fenofibrátom a statínmi boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérového kreatinínu. Zvýšenia sérového kreatinínu boli zvyčajne z časového hľadiska ustálené, nezistil sa žiadny dôkaz o kontinuálnom zvyšovaní sérového kreatinínu pri dlhodobom užívaní lieku, a po ukončení liečby mali tendenciu vrátiť sa k východiskovým hodnotám.

Počas klinických skúšaní došlo u 10 % pacientov užívajúcich súbežne fenofibrát a simvastatín

k zvýšeniu hladiny sérového kreatinínu proti východiskovému stavu o viac ako 30 $\mu\text{mol/l}$ v porovnaní so 4,4 % pacientov užívajúcich monoterapiu statínom. U 0,3 % pacientov užívajúcich súbežnú liečbu došlo ku klinicky významnému zvýšeniu hladiny sérového kreatinínu na hodnoty $> 200 \mu\text{mol/l}$.

Pri zvýšení hladiny kreatinínu o 50 % nad hornú hranicu normy je potrebné prerušiť liečbu. Odporúča sa sledovať hodnoty kreatinínu počas prvých 3 mesiacov po začatí liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Sérové transaminázy

U niektorých pacientov boli zaznamenané počas liečby fibrátmi zvýšené hladiny sérových transamináz, čo však je iba zriedkavo dôvodom na prerušenie liečby. Napriek tomu sa odporúča kontrolovať hladinu sérových transamináz pravidelne každé tri mesiace počas prvých 12 mesiacov liečby. Liečba SUPRELIPOM sa má prerušiť, ak sa aktivita AST a ALT zvýši na 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia. Keď sa objavia príznaky svedčiace o hepatitíde (napr. pruritus) a diagnóza je potvrdená laboratórnym vyšetrením, liečba fenofibrátom sa má prerušiť.

Účinok na svaly

V súvislosti s podávaním fibrátov bolo zaznamenané poškodenie svalov vrátane ojedinelých prípadov rabdomyolýzy. Výskyt tohto poškodenia sa zvyšuje u pacientov s hypoalbuminémiou a obličkovou nedostatočnosťou. Na možnosť poškodenia svalov upozorní difúzna myalgia, zvýšená citlivosť sprevádzaná bolesťami alebo výrazné zvýšenie kreatínínfosfokinázy (CPK) svalového pôvodu (hladiny päťnásobne presahujúce normálne hodnoty). V takýchto prípadoch sa má liečba prerušiť. Riziko svalového poškodenia sa okrem toho zvyšuje aj v prípadoch, keď sa liek užíva v kombinácii s ďalšími fibrátmi alebo v kombinácii s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy (pozri časť 4.5). V dôsledku toho by súbežné predpisovanie fenofibrátu s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy malo byť vyhradené pre pacientov s ťažkou kombinovanou dyslipidémiou a vysokým kardiovaskulárnym rizikom bez akejkoľvek anamnézy svalového poškodenia a s dôkladným sledovaním potencionalnej svalovej toxicity.

Pacienti s predisponujúcimi faktormi pre myopatiu a/alebo rabdomyolýzu, vrátane veku nad 70 rokov, osobných alebo rodinných dedičných svalových porúch v anamnéze, poruchou funkcie obličiek, hypotyreózou a pacienti s vysokým príjmom alkoholu, môžu byť vystavení zvýšenému riziku rozvoja rabdomyolýzy. U týchto pacientov je potrebné starostlivo zvážiť predpokladaný prínos a riziko liečby fenofibrátom.

Pankreas

Podobne ako u iných fibrátov, bol aj u pacientov užívajúcich fenofibrát zaznamenaný výskyt pankreatitídy. Tento jav sa vysvetľuje zlyhaním účinnosti u pacientov so závažnou hypertriacylglycerolémiou priamym účinkom lieku alebo sekundárnym efektom sprostredkovaným kameňom alebo tvoreným „pieskom“ v spoločnom žľčovode.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá

Fenofibrát zvyšuje perorálny antikoagulačný účinok a môže zvýšiť riziko krvácania. U pacientov, ktorí sú liečení perorálnymi antikoagulanciami, je potrebné pri začatí liečby SUPRELIPOM znížiť dávkovanie približne o jednu tretinu. Podľa potreby je možné dávkovanie antikoagulancií postupne upravovať.

Inhibitory HMG-CoA-reduktázy

Všeobecne sa neodporúča vzájomná kombinácia s fenofibrátom, pretože existuje riziko výskytu toxického účinku na svaly, najmä v prípade už existujúceho ochorenia svalov. Preto má byť kombinovaná terapia fenofibrátom a statínmi vyhradená len pre pacientov so závažnou kombinovanou dyslipidémiou a vysokým rizikom výskytu kardiovaskulárnej príhody a bez akéhokoľvek predošlého poškodenia svalov. Možné nežiaduce účinky sa majú starostlivo monitorovať.

Cyklosporín

Počas súbežného podávania fenofibrátu a cyklosporínu boli zaznamenané závažné prípady reverzibilného poškodenia renálnych funkcií. Preto musí byť funkcia obličiek u týchto pacientov starostlivo sledovaná a v prípade vážnej zmeny laboratórnych parametrov má byť liečba fenofibrátom ukončená.

Glitazóny

Počas súbežného podávania fenofibrátu a glitazónov bolo hlásených niekoľko prípadov reverzibilného paradoxného poklesu HDL cholesterolu. Preto sa odporúča, aby sa pri súbežnom podávaní týchto liekov sledovali hladiny HDL cholesterolu a pri príliš nízkych hladinách HDL cholesterolu sa liečba prerušila.

Enzýmy cytochrómu P450

Štúdie *in vitro* s použitím ľudských pečňových mikrozómov naznačujú, že fenofibrát a kyselina fenofibrová nie sú inhibítory izozómiem (CYP) P450, konkrétne CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP1A2. V terapeutických koncentráciách sú slabými inhibítormi CYP2C19 a CYP2A6 a mierne až stredne silné inhibítory CYP2C9. Pacienti súbežne užívajúci fenofibrát a lieky metabolizované CYP2C19, CYP2A6, a najmä CYP2C9 s úzkym terapeutickým indexom sa majú starostlivo sledovať a v prípade potreby sa odporúča úprava dávky týchto liekov.

Iné liekové interakcie

Klinické interakcie fenofibrátu s inými liekmi neboli doteraz zistené a potvrdené, hoci štúdie *in vitro* naznačili možnosť vytlačania fenylbutazónu z väzbových miest na plazmatických bielkovinách. U potkanov fenofibrát, podobne ako iné fibráty, indukuje syntézu mikrozomálnych oxidáz, katalyzujúcich metabolizmus mastných kyselín a môže interagovať s liekmi, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

Všeobecne sa neodporúča kombinovať fenofibrát s perorálnymi antidiabetikami, fenylbutazónom a inhibítormi MAO.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fenofibrátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxické účinky pri dávkach na úrovni maternálnej toxicity (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa SUPRELIP má používať počas tehotenstva len po dôslednom zhodnotení prínosu/rizika.

Dojčenie

Nie je známe, či sa fenofibrát a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčiacu dieťa sa nedá vylúčiť. Preto sa fenofibrát nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

U zvierat sa pozorovali reverzibilné účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Neexistujú žiadne klinické údaje o fertilitate z použitia SUPRELIPU.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

SUPRELIP nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby fenofibrátom sú tráviace, žalúdočné alebo črevné poruchy. Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas placebo kontrolovaných klinických štúdií (n = 2 344) s nižšie uvedenými frekvenciami:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov)

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému			Mierne zníženie hladiny hemoglobínu a leukocytov	
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy		
Poruchy ciev		Tromboembolizmus (pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza)*		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálne prejavy a symptómy (bolesť brucha, nauzea, vracanie, hnačka, plynatosť)	Pankreatitída*		
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie hepatálnych transamináz (pozri časť 4.4)	Cholelitiáza (pozri časť 4.4)	Hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Kožná hypersenzitivita (napr. vyrážka, pruritus, žihľavka)	Alopécia, fotosenzitívne reakcie (erytém, papuly, vezikuly alebo ekzematoidné eflorescencie na oblastiach kože exponovaných slnečnému žiareniu alebo umelému UV-svetlu (napr. „horské slnko“)	

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalové poruchy (napr. myalgia, myozitída, svalové spazmy a slabosť)		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Sexuálna dysfunkcia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina sérového homocysteínu**	Zvýšená hladina sérového kreatínu	Zvýšená hladina sérovej ury	

*V štúdií FIELD, randomizovanej placebom kontrolovanej štúdií vykonanej u 9 795 pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa pozoroval štatisticky významný nárast prípadov pankreatitídy u pacientov užívajúcich fenofibrát oproti pacientom užívajúcim placebo (0,8 % oproti 0,5 %; $p = 0,031$). V tej istej štúdií bol hlásený štatisticky významný nárast výskytu pľúcnej embólie (0,7 % v skupine s placebom oproti 1,1 % v skupine s fenofibrátom; $p = 0,022$) a štatisticky nevýznamné zvýšenie výskytu hlbokých žilových trombóz (placebo: 1,0 % [48/4 900 pacientov] oproti fenofibrátu 1,4 % [67/4 895 pacientov]; $p = 0,074$).

**V štúdií FIELD bolo priemerné zvýšenie hladiny homocysteínu v krvi u pacientov liečených fenofibrátom 6,5 $\mu\text{mol/l}$, a toto zvýšenie bolo reverzibilné po prerušení liečby fenofibrátom. Zvýšené riziko venózných trombotických príhod môže súvisieť so zvýšenou hladinou homocysteínu. Klinický význam tohto nie je jasný.

Okrem udalostí hlásených počas klinických štúdií boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh. Presnú frekvenciu nemožno odhadnúť s dostupných údajov, a preto sú klasifikované ako „neznáme“:

- **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:** rabdomyolýza
- **Poruchy pečene a žlčových ciest:** žltacka, komplikácie cholelitiázy (cholecystitída, cholangitída, žľožová kolika)
- **Poruchy kože a podkožného tkaniva:** závažné kožné reakcie (multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)
- **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:** únava, sexuálna asténia, bolesť hlavy

Podobne ako u iných liekoch ovplyvňujúcich lipidový metabolizmus, vyskytli sa prípady svalového poškodenia (difúzna myalgia, citlivosť svalov sprevádzaná bolesťou a slabosťou svalov) a ojedinele aj rabdomyolýza. Pacientov, u ktorých je riziko poškodenia svalov, alebo u ktorých sa zistili príznaky svalovej toxicity, treba starostlivo sledovať a kontrolovať aktivitu kreatínfosfokinázy. V prípade, že sa objaví myopatia alebo ak sa aktivita kreatínfosfokinázy desaťnásobne zvýši oproti hornej hranici normálnych hodnôt, treba liečbu fenofibrátom prerušiť.

Riziko vážneho poškodenia svalov sa zvyšuje, ak sa fenofibrát podáva spolu s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy (statíny) alebo s inými fibrátmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Boli zaznamenané len neoficiálne prípady predávkovania fenofibrátom. Vo väčšine prípadov neboli zaznamenané žiadne príznaky predávkovania.

Nie je známe špecifické antidotum. Pri podozrení na predávkovanie je liečba symptomatická a podľa potreby sa majú vykonať vhodné podporné opatrenia. Fenofibrát sa nedá eliminovať hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, fibráty, ATC kód: C10AB05

Kapsuly SUPRELIPU obsahujú mikronizovanú formu fenofibrátu s obsahom 200 mg vysoko biologicky dostupného fenofibrátu.

Podávanie fenofibrátu vedie k zníženiu hladín aterogénnych frakcií cholesterolu (VLDL a LDL) a k zvýšeniu frakcie s vysokou hustotou (HDL).

Fenofibrát je derivát kyseliny fibrovej, ktorého podávanie znižuje hladiny sérových lipidov aktiváciou receptora PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor typu α). Týmto mechanizmom aktivuje fenofibrát lipoproteínovú lipázu a znižuje tvorbu apoproteínu CIII, čo má za následok zvýšenie lipolýzy a eliminácie častíc s vysokým obsahom triglyceridov z plazmy.

Aktiváciou PPAR α receptora fenofibrátom sa zvyšuje taktiež syntéza apoproteínov AI a AII. Vyššie spomenuté účinky fenofibrátu vedú k zníženiu frakcie s veľmi nízkou a nízkou hustotou (VLDL a LDL), obsahujúcich apoproteín B, a ku zvýšeniu frakcie s vysokou hustotou (HDL), obsahujúcou apoproteín AI a AII. Okrem toho, prostredníctvom modulácie syntézy a katabolizmu frakcií VLDL fenofibrát zvyšuje klírens LDL a znižuje malé denzné LDL, ktorých hladiny sú zvýšené v aterogénnom lipoproteínovom fenotype, bežnom ochorení pacientov s rizikom koronárnej choroby srdca.

Fenofibrát je schopný znížiť hladinu celkového cholesterolu o 20 až 25 %, hladinu triacylglycerolov o 40 až 50 % a zvyšuje hladinu proaktívneho HDL cholesterolu o 10 až 30 %.

U pacientov s hypercholesterolémiou, kde sú hladiny LDL cholesterolu znížené o 20 až 35 %, celkový vplyv na cholesterol vedie ku zníženiu pomerov celkového cholesterolu k HDL cholesterolu, LDL cholesterolu k HDL cholesterolu alebo Apo B k Apo A-I, pričom všetky sú markermi aterogénneho rizika.

Bol dokázaný vzťah medzi hypercholesterolémiou a aterosklerózou a rizikom vzniku ochorenia koronárnych ciev. Nízka hladina HDL toto riziko zvyšuje. Vysoká hladina triglyceridov je spojená so zvýšeným rizikom vaskulárnych príhod, ale závislosť nebola ešte úplne objasnená. Navyše, triglyceridy môžu ovplyvňovať proces aterogenézy a taktiež trombogenézy.

Výsledky štúdie DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) ukázali, že fenofibrát signifikantne znižuje progresiu koronárnej aterosklerózy u pacientov s diabetom 2. typu. V tejto dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebo kontrolovanej štúdii so 418 pacientmi s diabetom 2. typu a priemernou dobou liečby 38 mesiacov vyústila liečba fenofibrátom v signifikantné spomalenie progresie ložiskových aterosklerotických lézií o 40 % pri koronarografickom hodnotení. I keď štúdia DAIS nebola zameraná na sledovanie ovplyvnenia klinických udalostí, liečba fenofibrátom v skúmanej populácii vyústila v 23 % zníženie klinických kardiovaskulárnych príhod (štatisticky nesignifikantné).

Pri dlhotrvajúcej liečbe fenofibrátom, ktorá je sprevádzaná výrazným znížením hladiny sérového cholesterolu môže dôjsť ku zmenšeniu až úplnému vymiznutiu ložísk extravaskulárneho ukladania cholesterolu (xantómy).

Pri podávaní fenofibrátu sa preukázalo signifikantné zníženie hladín fibrinogénu a Lp(a) u pacientov, u ktorých boli tieto parametre zvýšené. Pri liečbe fenofibrátom sa znižujú ďalšie zápalové markery, ako je napr. C-reaktívny proteín.

U hyperlipidemických pacientov, hlavne v skupine pacientov s dyslipidémiou typu IV, dochádza ku zvýšeniu plazmatickej hladiny kyseliny močovej. Podávaním fenofibrátu sa tento účinok prejaví znížením plazmatickej hladiny kyseliny močovej v priemere o 25 %.

Liečba fenofibrátom vedie k zvýšeniu hladiny apoproteínu A a k zníženiu hladiny apoproteínu B, ktorých pomer je tiež odporučený na hodnotenie miery rizika vzniku aterosklerózy.

U fenofibrátu bol dokázaný u zvierat a následne v priebehu klinických skúšok i u ľudí antiagregačný účinok na krvné doštičky. Prejavuje sa zníženou agregáciou trombocytov pôsobením ADP, adrenalínu a kyseliny arachidónovej.

Je dokázané, že liečba fibrátmi môže redukovať koronárne príhody, ale nepreukázal sa pokles mortality zo všetkých príčin v primárnej alebo sekundárnej prevencii kardiovaskulárneho ochorenia. Lipidová skúška Akcia na kontrolu kardiovaskulárneho rizika u diabetu (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – ACCORD) bola randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia u 5 518 pacientov s diabetom 2. typu liečených fenofibrátom ako doplnok k simvastatínu. Terapia fenofibrátom a simvastatínom nepreukázala žiadne významné rozdiely v porovnaní s monoterapiou simvastatínom v zloženom primárnom výsledku nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody a kardiovaskulárnej smrti (pomer rizika [HR] 0,92, 95 % IS 0,79 – 1,08, $p = 0,32$; zníženie absolútneho rizika: 0,74 %). U vopred špecifikovanej podskupiny pacientov s dyslipidémiou, definovanej ako pacienti v najnižšom tertile HDL-C (≤ 34 mg/dl alebo 0,88 mmol/l) a najvyššom tertile TG (≥ 204 mg/dl alebo 2,3 mmol/l) pri vstupe, terapia fenofibrátom a simvastatínom preukázala relatívny pokles o 31 % v porovnaní s monoterapiou simvastatínom v zloženom primárnom výsledku (pomer rizika [HR] 0,69, 95 % IS 0,49-0,97, $p = 0,03$; zníženie absolútneho rizika: 4,95 %). Ďalšia analýza vopred špecifikovaných podskupín zistila štatisticky významnú interakciu medzi liečbou a pohlavím ($p = 0,01$), ktorá naznačuje možný prínos kombinovanej liečby u mužov ($p = 0,037$), ale potenciálne vyššie riziko pre primárny výsledok u žien liečených kombinovanou terapiou v porovnaní s monoterapiou simvastatínom ($p = 0,069$). To sa nepozorovalo vo vyššie zmienenej podskupine pacientov s dyslipidémiou, ale rovnako sa nenašiel žiadny jasný dôkaz o prínose terapie fenofibrátom a simvastatínom u žien s dyslipidémiou a možný škodlivý účinok v tejto podskupine nemožno vylúčiť.

Pre fenofibrát bol preukázaný urikozurický účinok, ktorý vedie k priemernému zníženiu hladín kyseliny močovej o približne 25 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

V plazme sa nenachádza nemetabolizovaný fenofibrát. Hlavným plazmatickým metabolitom je kyselina fenofibrová. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne priemerne 5 hodín po užití lieku. Pri podávaní 1 kapsuly SUPRELIPU denne sa priemerná plazmatická koncentrácia pohybuje okolo 15 $\mu\text{g/ml}$. Počas kontinuálnej liečby sú plazmatické koncentrácie stabilné. Absorpcia fenofibrátu sa zvyšuje, keď sa podáva s jedlom.

Distribúcia

Kyselina fenofibrová sa vysoko viaže na plazmatické bielkoviny, kde môže vytesniť antagonistov vitamínu K z ich väzbových miest a zvýšiť tak ich antikoagulačný účinok (pozri časť 4.5).

Biotransformácia a eliminácia

Po perorálnom podaní sa fenofibrát rýchlo hydrolyzuje esterázami na aktívny metabolit kyselinu fenofibrovú. V plazme nie je možné detegovať žiadny nezmenený fenofibrát. Fenofibrát nie je substrátom pre CYP3A4. Do jeho metabolizmu nie je zapojený žiadny pečeňový mikrozomálny systém. Liečivo sa vylučuje hlavne močom: Prakticky všetko liečivo sa vylúči do 6 dní. Fenofibrát sa vylučuje hlavne ako kyselina fenofibrová a jej glukuronidový konjugát. U starších pacientov sa zdanlivý celkový plazmatický klírens kyseliny fenofibrovej nemení. Kinetické štúdie po podaní jednorazovej dávky a kontinuálnej liečbe preukázali, že sa liek nehromadí. Kyselina fenofibrová sa neeliminuje hemodialýzou. Plazmatický eliminačný polčas kyseliny fenofibrovej je približne 20 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V trojmesačnej perorálnej neklinickej štúdií na potkanoch s kyselinou fenofibrovou, aktívnym metabolitom fenofibrátu, bola pozorovaná toxicita pre kostrové svaly (najmä tie, ktoré sú bohaté na pomalé oxidačné vlákna typu I), srdcová degenerácia, anémia a znížená telesná hmotnosť. Nebola zaznamenaná žiadna skeletálna toxicita pri dávkach do 30 mg/kg (približne 17-násobok expozície pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (maximum recommended human dose, MRHD)). Neboli zaznamenané žiadne známky kardiomyotoxicity pri expozícii približne 3-násobku expozície pri MRHD. Reverzibilné vredy a erózie v gastrointestinálnom trakte sa vyskytli u psov liečených

3 mesiace. V tejto štúdii neboli zaznamenané žiadne gastrointestinálne lézie pri expozícii približne 5-násobku expozície pri MRHD.

Štúdie chronickej toxicity sa uskutočnili na potkanoch, psoch a opiciach druhu *rhesus*. V štúdiách na potkanoch bolo pozorované zvýšenie hodnôt pečeneých enzýmov a hmotnosti pečene. U potkanov a myši sa pri vysokých dávkach našli nádory pečene, ktoré možno pripísať proliferácií peroxizómov. Tieto zmeny sú špecifické pre malé hlodavce a neboli pozorované u iných živočíšnych druhov. Toto nie je relevantné pre terapeutické využitie u človeka.

Mutagénne účinky neboli dokázané ani v testoch *in vitro*, ani v testoch *in vivo*.

Rovnako tak štúdie na myšiach, potkanoch a králikoch nedokázali teratogénne účinky. Embryotoxické účinky boli pozorované pri dávkach pohybujúcich sa v oblasti toxicity pre matku. Pri vysokých dávkach bolo pozorované predĺženie gravidity a problémy pri pôrode. Neboli pozorované žiadne prípady ovplyvnenia fertility. V štúdiu toxicity s kyselinou fenofibrovou sa po opakovanom podávaní pozorovala reverzibilná hypospermia a testikulárna vakuolizácia a nezrelosť vaječnikov u mladých psov. V predklinických štúdiách reprodukčnej toxicity s fenofibrátom sa však nezistili žiadne účinky na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza*

kukurličný škrob*

hypromelóza

laurylsíran sodný

dimetikonová emulzia 35 %

simetikonová emulzia 30 %

mastenec

*látky sú prítomné vo forme mikrogranúl

Zloženie obalu kapsuly: želatína, oxid titaničitý E 171, žltý oxid železitý E 172.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľa.

Veľkosť balenia: 30 alebo 100 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublín 24, D24PPT3
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0001/02-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. januára 2002
Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. apríla 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022