

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Febira 200
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 200 mg fenofibrátu.

Pomocná látka so známym účinkom: azorubín (E122).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti č. 1, vrchná časť je nepriehľadná fialová, spodná časť je nepriehľadná sivá. Náplň je biely až takmer biely prášok bez zápachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Febira 200 je indikovaná ako doplnok k diéte a inej nefarmakologickej liečbe (napr. cvičenie, znižovanie 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.

Liek je určený pre dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

U dospelých pacientov je odporúčaná dávka 1 kapsula denne počas hlavného jedla. Počas liečby je nutné naďalej pokračovať v diéte.

Účinnosť liečby treba monitorovať stanovením hodnôt lipidov v sére. Pri liečbe Febirou 200 dochádza k rýchlemu poklesu hladiny sérových lipidov. Ak sa počas troch mesiacov nedosiahne adekvátny terapeutický efekt, odporúča sa podávanie Febiry 200 prerušiť.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Dávku nie je potrebné upravovať. Odporúča sa obvyklá dávka okrem prípadov so zníženou funkciou obličiek pri odhadovanej glomerulárnej filtrácii < 60 ml/min/1,73 m² (pozri *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Fenofibrát sa nemá používať pri závažnej poruche funkcie obličiek, ktorá je definovaná hodnotou $eGFR < 30 \text{ ml/min na } 1,73 \text{ m}^2$.

Ak je hodnota $eGFR$ medzi 30 až 59 ml/min/1,73 m^2 , dávka fenofibrátu nemá prekročiť 100 mg štandardnej alebo 67 mg mikronizovanej formy raz denne. Ak sa v priebehu sledovania $eGFR$ trvalo zníži na $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, liečbu fenofibrátom treba ukončiť.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Užívanie Febiry 200 sa u pacientov s poruchou funkcie pečene pre nedostatok informácií neodporúča.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fenofibrátu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Používanie fenofibrátu sa preto neodporúča u pediatrickej populácie mladšej ako 18 rokov.

Spôsob podávania

1 kapsula denne vždy s hlavným jedlom. Kapsuly sa prehltávajú celé, nerozhryzené, zapíjajú sa vodou. Podávaním Febiry 200 súbežne s jedlom sa zvyšuje jeho absorpcia.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na fenofibrát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Závažná porucha funkcie obličiek (odhadovaná hodnota glomerulárnej filtrácie $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Existujúca cholelitiáza.
- Chronická alebo akútna pankreatitída s výnimkou akútnej pankreatitídy spôsobenej závažnou hypertriglyceridémiou.
- Známa fotoalergická alebo fototoxická reakcia počas liečby fibrátmi alebo ketoprofénom.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sekundárne príčiny hyperlipidémie

Sekundárne príčiny hyperlipidémie, ako je nekontrolovaný diabetes mellitus 2. typu, hypotyreóza, nefrotický syndróm, dysproteinémia, obštrukčné ochorenie pečene, farmakologická liečba, alkoholizmus, by mali byť primerane liečené predtým, ako sa zväži liečba fenofibrátom. Sekundárna hypercholesterolémia súvisiaca s farmakologickou liečbou sa pozorovala pri užívaní estrogénov, kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich estrogén. V týchto prípadoch je potrebné zistiť, či je hyperlipidémia primárneho alebo sekundárneho charakteru (možné zvýšenie hodnôt lipidov spôsobené perorálnymi estrogénmi).

Pankreas

U pacientov užívajúcich fenofibráty bola hlásená pankreatitída (pozri časti 4.3 a 4.8). Môže to znamenať zlyhanie účinnosti u pacientov so závažnou hypertriglyceridémiou, priamy účinok lieku alebo sekundárny jav zapríčinený kameňmi v žlčovom trakte alebo tvorbou žlčového blata s obštrukciou spoločného žlčovodu.

Svalstvo

Pri podávaní fibrátov a iných látok znižujúcich hladinu lipidov bola hlásená svalová toxicita vrátane zriedkavých prípadov rabdomyolýzy s renálnym zlyhaním alebo bez neho. Výskyt tejto poruchy sa zvyšuje v prípadoch hypoalbuminémie a predchádzajúcej renálnej insuficiencie. Pacienti s predispozičnými faktormi na myopatiu a/alebo rabdomyolýzu, čo zahŕňa vek nad 70 rokov, dedičné svalové poruchy v osobnej alebo rodinnej anamnéze, poruchu funkcie obličiek, hypotyreózu a vysoký príjem alkoholu, môžu mať zvýšené riziko vzniku rabdomyolýzy. U týchto pacientov musí byť starostlivo zvážený predpokladaný prínos a riziko liečby fenofibrátom.

U pacientov, ktorí majú difúzne bolesti svalov, myozitídu, svalové kŕče a slabosť a/alebo výrazné zvýšenie CPK (hladiny presahujúce 5-násobok hornej hranice normy), treba mať podozrenie na svalovú toxicitu. V takýchto prípadoch treba liečbu fenofibrátmi zastaviť.

Riziko svalovej toxicity môže byť zvýšené, ak sa liek podáva súbežne s iným fibrátom alebo s inhibítorom HMG-CoA-reduktázy, hlavne v prípadoch s preexistujúcim ochorením svalov. Preto má byť spoločná preskripcia fenofibrátu s inhibítorom HMG-CoA-reduktázy alebo iným fibrátom vyhradená pre pacientov so závažnou kombinovanou dyslipidémiou a s vysokým kardiovaskulárnym rizikom bez akejkoľvek anamnézy svalového ochorenia, za prísneho sledovania príznakov svalovej toxicity.

Funkcia obličiek

Febira 200 je kontraindikovaná pri závažnej poruche funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Febira 200 sa má používať s opatrnosťou u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Pacientom s odhadovanou glomerulárnou filtráciou 30 až 59 ml/min/1,73 m² je potrebné dávku upraviť (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených fenofibrátom v monoterapii alebo v kombinácii so statínmi sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérového kreatinínu. Zvýšenie sérového kreatinínu bolo vo všeobecnosti stabilné v čase, bez známk pokročenia zvyšovania pri dlhodobej liečbe a po ukončení liečby sa pozorovala tendencia k návratu do východiskového stavu.

Počas klinických skúšaní sa zistilo zvýšenie hladiny kreatinínu z východiskového stavu o viac ako 30 µmol/l u 10 % pacientov pri liečbe kombináciou fenofibrátu a simvastatínu oproti 4,4 % pacientov liečených statínom v monoterapii. 0,3 % pacientov liečených kombináciou malo klinicky relevantné zvýšenie hladiny kreatinínu na hodnoty > 200 µmol/l.

Ak hladina kreatinínu presiahne o 50 % hornú hranicu normálnych hodnôt, liečbu treba prerušiť. Odporúča sa merať kreatinín počas prvých 3 mesiacov po začatí liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Transaminázy v sére

U niektorých pacientov sa môžu zistiť mierne zvýšené hladiny sérových transamináz, čo však je len zriedka dôvodom na prerušenie liečby. Napriek tomu sa odporúča kontrolovať hladiny sérových transamináz pravidelne každé 3 mesiace počas prvých 12 mesiacov liečby. Pozornosť treba venovať pacientom, u ktorých dôjde k zvýšeniu hladín transamináz a podávanie Febiry 200 sa má prerušiť, pri zvýšení AST a ALT na 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia. Ak sa objavia príznaky hepatitídy (napr. žltacka, pruritus), a diagnóza sa potvrdí laboratórnym vyšetrením, liečba fenofibrátom sa má prerušiť.

Tento liek obsahuje azorubín (E122), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulancia

U pacientov, ktorí sú liečení perorálnymi antikoagulanciami, je potrebné pri začatí liečby Febirou 200 znížiť ich dávkovanie približne o jednu tretinu. Neskôr, v prípade potreby, možno dávkovanie antikoagulancií postupne upravovať.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní fenofibrátu a cyklosporínu bolo zaznamenaných niekoľko závažných prípadov reverzibilnej poruchy renálnej funkcie. Preto sa u týchto pacientov musia dôkladne sledovať obličkové funkcie a liečba fenofibrátom sa má ukončiť v prípade závažnej zmeny laboratórných parametrov.

Glitazóny

Počas súbežnej liečby fenofibrátom/glitazónom bolo hlásených niekoľko prípadov reverzibilnej paradoxnej redukcie HDL-cholesterolu. Odporúča sa preto monitorovať HDL-cholesterol pri tejto kombinácii. V prípade, že hladina HDL-cholesterolu je príliš nízka, odporúča sa ukončiť liečbu jednou z uvedených skupín liečiv.

Inhibítory HMG-CoA-reduktázy a iné fibráty

Pri súbežnom užívaní fibrátu a inhibítorov HMG-CoA-reduktázy alebo iného fibrátu sa zvyšuje riziko závažnej svalovej toxicity. Táto liečebná kombinácia sa má používať opatrne a pacienti sa majú dôkladne sledovať, či sa u nich nevyskytnú prejavy svalovej toxicity (pozri časť 4.4).

Enzýmy cytochrómu P450

In vitro štúdie s použitím ľudských pečenevých mikrozómov ukazujú, že fenofibrát a kyselina fenofibrová nie sú inhibítormi izoforiem cytochrómu (CYP) P450: CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP1A2. V terapeutických koncentráciách sú slabými inhibítormi CYP2C19 a CYP2A6 a miernymi až stredne silnými inhibítormi CYP2C9.

Pacienti užívajúci fenofibráty spolu s liečivami s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú metabolizované CYP2C19, CYP2A6 a obzvlášť CYP2C9, majú byť dôkladne kontrolovaní a ak je to nevyhnutné, odporúča sa úprava dávky týchto liečiv.

Deriváty sulfonylmočoviny

Ak sa začne podávať derivát kyseliny fibrovej alebo sa zvýši jeho dávka, pacienti musia byť sledovaní kvôli zvýšenému terapeutickému účinku sulfonylmočoviny a príznakom hypoglykémie. Podobne sa môžu pozorovať znížené účinky derivátov sulfonylmočoviny, ak sa derivát kyseliny fibrovej vysadí alebo sa zníži dávka.

Iné liekové interakcie

Štúdie *in vitro* naznačili možnosť vytlačania fenylbutazónu z väzbových miest na plazmatických bielkovinách.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Adekvátne údaje o užívaní fenofibrátu tehotnými ženami nie sú dostupné. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky. Embryotoxické účinky sa preukázali pri dávkach na úrovni maternálnej toxicity (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Preto sa fenofibrát môže užívať počas gravidity len po dôkladnom zvážení prínosu a rizika liečby.

Dojčenie

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

Fertilita

U zvierat boli pozorované reverzibilné účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Klinické údaje o fertilitě počas užívania fenofibrátu nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Febira 200 nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú len mierne, vyskytujú sa iba pri malom počte pacientov a neovplyvňujú liečbu. Podobne ako pri iných fibrátoch, boli opísané prípady poškodenia svalov (difúzna myalgia, citlivosť svalov sprevádzaná bolesťami a slabosťou svalov) a ojedinele i rabdomyolýza. Po vysadení lieku tieto účinky zväčša vymiznú (pozri časť 4.4).

Zatiaľ nie sú k dispozícii žiadne kontrolované štúdie, ktoré by umožnili zhodnotenie nežiaducich účinkov v dlhšom časovom horizonte, najmä pokiaľ ide o riziko vzniku žlčových kameňov.

Fenofibrát môže spôsobiť nasledujúce nežiaduce účinky (rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie výskytu): 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).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Typ nežiaduceho účinku
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	poruchy krvotvorby (neutropénia, agranulocytóza, aplastická alebo hemolytická anémia, trombocytopénia)
Poruchy imunitného systému	neznáme	precitlivenosť
Psychické poruchy	veľmi zriedkavé	sexuálna asténia
Poruchy nervového systému	časté	bolesti hlavy
	menej časté	závraty
Poruchy ciev	menej časté	embólia, pľúcna embólia*, hlboká žilová trombóza*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	tráviace, žalúdočné alebo črevné poruchy dyspeptickej povahy
	menej časté	pankreatitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest	neznáme	hepatitída, cholelitiáza (pozri časť 4.4), žltacka**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	kožné alergické reakcie, vrátane fotosenzitivity
	veľmi zriedkavé	alopécia
	neznáme	vyrážky, žihľavka, svrbenie, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)**, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)**, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)**
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	zriedkavé	poškodenie svalov (difúzna myalgia, citlivosť svalov sprevádzaná bolesťami a slabosťou svalov)
	veľmi zriedkavé	rabdomyolýza
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšená hladina transamináz
	veľmi zriedkavé	mierne zvýšenie sérového kreatinínu a urey, mierne zníženie hemoglobínu a leukocytov
	neznáme	zvýšená hladina homocysteínu v krvi*

* V štúdií FIELD, v randomizovanej placebom kontrolovanej klinickej štúdií, uskutočnenej na 9 795 pacientoch s ochorením diabetes mellitus typu 2, bolo pozorované štatisticky významné zvýšenie prípadov pankreatitídy u pacientov užívajúcich fenofibrát oproti pacientom užívajúcim placebo (0,8 % oproti 0,5 %; $p = 0,031$). V tej istej štúdií bolo hlásené štatisticky významné zvýšenie počtu prípadov pľúcnej embólie (0,7 % v skupine s placebom oproti 1,1 % v skupine s fenofibrátom; $p = 0,022$) a štatisticky nesignifikantné zvýšenie v prípade hlbokaj žilovej trombózy (placebo: 1,0 % [48/4 900 pacientov] oproti fenofibrát 1,4 % [67/4 895 pacientov]; $p = 0,074$). V klinickej štúdií FIELD bol priemerný vzostup hladín homocysteínu v krvi u pacientov liečených fenofibrátom 6,5 $\mu\text{mol/l}$ a bol reverzibilný po prerušení liečby. Zvýšené riziko výskytu venózných trombotických príhod môže súvisieť so zvýšenými hladinami homocysteínu. Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

****** Okrem udalostí hlásených počas klinických štúdií boli zaznamenané aj tieto vedľajšie účinky spontánne hlásené počas používania fenofibrátu po jeho uvedení na trh. Presnú frekvenciu nie je možné z dostupných údajov odhadnúť, a preto sú klasifikované ako „neznáme“.

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 hlásené len neoficiálne prípady predávkovania. Prípady predávkovania s patologickými dôsledkami doposiaľ nie sú známe. Špecifické antidotá nie sú k dispozícii. Akútne predávkovanie treba liečiť symptomaticky. Fenofibrát sa nedá eliminovať hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, fibráty, ATC kód: C10AB05

Mechanizmus účinku

Febira 200 je novou, mikronizovanou formou fenofibrátu s obsahom 200 mg mikronizovaného fenofibrátu v 1 kapsule.

Fenofibrát znižuje hladinu LDL cholesterolu od 20 do 35 %, znižuje hladinu celkového cholesterolu od 20 do 25 %, hladinu triacylglycerolov od 40 do 50 % a zvyšuje hladinu protektívneho HDL cholesterolu od 10 do 38 %.

Ako ukázali výsledky pokusov na transgénnych myšiach a kultúrach ľudských hepatocytov, fenofibrát znižuje hladiny sérových lipidov aktiváciou receptora PPARalfa (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alfa). Týmto mechanizmom aktivuje fenofibrát lipoproteínovú lipázu a znižuje tvorbu apoproteínu C-III, čo má za následok zvýšenie lipolýzy a eliminácie častíc s vysokým obsahom triacylglycerolov z plazmy. Aktiváciou PPARalfa receptora fenofibrátom sa zvyšuje taktiež apoproteínov A-I, A-II, a syntéza HDL cholesterolu.

Epidemiologické štúdie preukázali pozitívnu koreláciu medzi patologicky zvýšenými sérovými hladinami lipidov a zvýšeným rizikom ischemickej choroby srdca. Táto závislosť odôvodňuje liečbu dyslipidémií Febirou 200. Bolo dokázané, že liečba fibrátmi môže znižovať výskyt kardiovaskulárnych príhod, nezaznamenal sa však pokles celkovej mortality v primárnej ani v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení.

Štúdie lipoproteínových frakcií preukázali, že účinkom fenofibrátu došlo k zníženiu hladín LDL a VLDL cholesterolu, ako aj k zvýšeniu hladiny HDL cholesterolu. Celkovým účinkom je teda zníženie hladín aterogénnych lipoproteínov a zvýšenie hladín lipoproteínov s protektívnym účinkom voči aterogenéze.

Počas liečby fenofibrátom bola zaznamenaná regresia xantómov.

Febira 200 má urikozurický účinok, čím prináša pacientom ďalší prínos. U pacientov s hyperlipidémiou sa tento účinok prejavil znížením plazmatickej hladiny kyseliny močovej v priemere o 25 %.

V klinických štúdiách s fenofibrátom sa preukázalo signifikantné zníženie hladín fibrinogénu a Lp(a) u pacientov, u ktorých boli tieto parametre zvýšené.

U pacientov s hypercholesterolémiou sa celkový účinok na cholesterol prejavil znížením pomeru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu, LDL cholesterolu k HDL cholesterolu alebo Apo B k Apo AI, čo sú všetko markery aterogénneho rizika.

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 5518 pacientov s diabetom mellitus 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 predom 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 liečbou 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 liečby fenofibrátom a simvastatínom u žien s dyslipidémiou a možný škodlivý účinok v tejto podskupine nemožno vylúčiť.

Iné zápalové markery, ako C-reaktívny proteín, sa pri liečbe fenofibrátom znižujú. Ukázalo sa, že fenofibrát má antiagregačný vplyv na trombocyty u zvierat. V klinickej štúdii sa zistilo zníženie agregácie trombocytov vyvolanej ADP, arachidónovou kyselinou a adrenalinom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

V plazme sa nenachádza nemetabolizovaný fenofibrát. Hlavným plazmatickým metabolitom je kyselina fenofibrová. Plazmatická koncentrácia kyseliny fenofibrovej dosahuje svoje maximum za 5 hodín po podaní Febiry 200. Priemerná plazmatická koncentrácia je 15 µg/ml pri dennej dávke 200 mg mikronizovaného fenofibrátu (1 kapsula). Počas kontinuálnej liečby sú plazmatické koncentrácie stabilné.

Kyselina fenofibrová sa pevne viaže na plazmatický albumín. Môže vytlačiť z tejto väzby antagonistov vitamínu K a zvýšiť tak ich antikoagulačný účinok.

Plazmatický polčas vylučovania kyseliny fenofibrovej je približne 20 hodín.

Biotransformácia a eliminácia

Febira 200 sa vylučuje hlavne močom ako kyselina fenofibrová a jej glukuronidové konjugáty: 70 % sa vylúči do 24 hodín, 88 % do 6 dní. Celkovo, t.j. močom a stolicou sa do 6 dní vylúči 93 %.

Kinetické štúdie po opakovanom podaní pacientom bez poškodenia obličkových funkcií potvrdili, že fenofibrát sa nekumuluje.

Kyselina fenofibrová sa hemodialýzou neeliminuje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie chronickej toxicity sa uskutočnili na potkanoch, psoch a opiciach druhu *Rhesus*. Zvýšenie hodnôt pečenej enzýmov a zvýšenie hmotnosti pečene sa zaznamenalo pri štúdiách na potkanoch. Ani v testoch *in vitro*, ani v testoch *in vivo* sa po fenofibráte nepozorovali mutagénne účinky. Štúdie na myšiach, potkanoch a králikoch neodhalili teratogénne účinky. Embryotoxické pôsobenie sa pozorovalo pri dávkach pohybujúcich sa v oblasti toxicity pre matku. Pri vysokých dávkach bolo zaznamenané predĺženie tehotenstva a problémy pri pôrode. Nezistilo sa žiadne ovplyvnenie fertility. V štúdiách toxicity kyseliny fenofibrovej po opakovaných dávkach u mladých psov bola pozorovaná reverzibilná hypospérnia, testikulárna vakuolizácia a nezrelosť ovárií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Náplň: povidón 40, krospovidón, laurylsíran sodný.

Kapsula:

Vrchný diel: azorubín (E122), indigokarmín (E132), oxid titaničitý (E171), želatína.

Spodný diel: čierny oxid železa (E172), oxid titaničitý (E171), želatína.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C v pôvodnom vnútornom obale a v pôvodnej papierovej škatuľke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PVDC fólia)/hliníková fólia s tlačou, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia:

30 tvrdých kapsúl

60 tvrdých kapsúl

90 tvrdých kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, a.s.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0374/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. novembra 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. januára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025