

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİPANTHYL® 160 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Fenofibrat 160 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat\* 138,4 mg

Soya lesitini 0,56 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde "160" ve diğer yüzünde "Fournier" logosu basılı, beyaz, oblong, film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LİPANTHYL® 160 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 tedavisi
- Yüksek kardiyovasküler risk altında olan hastalarda, trigliseridlerin ve HDL kolesterolün yeterince kontrol edilemediği durumlarda, statin tedavisine ek olarak, kombine hiperlipidemi tedavisi
- Hipertrigliseridemisi (trigliserid düzeyi 200 mg/dl üzerinde olan) ve aynı zamanda non-proliferatif diyabetik retinopatisi bulunan tip 2 diyabet hastalarında retinopati progresyonunu yavaşlatmak için endikedir. (LİPANTHYL® 160 mg, diyabetik retinopati progresyonunun yavaşlatılmasında, kan basıncı, kan şekeri ve kandaki lipid seviyelerinin uygun şekilde kontrol edilmesinin yerine geçmez.)

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler: Önerilen başlangıç ve idame dozu günde bir defa, 160 mg fenofibrat içeren bir tablettir. Hali hazırda LİPANTHYL® 200 M Kapsül alan hastalar, doz ayarlaması yapılmaksızın LİPANTHYL® 160 mg Tablet'e geçebilir.

Doz ayarlaması 4 hafta ya da daha uzun süreli aralıklarla yapılmalıdır. Maksimum doz, günde bir kez alınan 267 mg kapsüldür.

Tedaviden önce başlatılan diyet önlemlerine devam edilmelidir. Serum lipid düzeyleri tayin edilerek tedaviye cevap izlenmelidir. Birkaç ay sonra (örn. 3 ay) yeterli yanıt alınmazsa tamamlayıcı veya farklı terapötik önlemler düşünülmelidir.

**Uygulama şekli:**

Tablet yiyeceklerle birlikte bir bütün olarak alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekmektedir. Bu nedenle hafif, orta dereceli böbrek hastalığı olan hastalarda LİPANTHYL® kullanımı önerilmez. Şiddetli böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Klinik veri yetersizliğinden dolayı, LİPANTHYL® karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**Geriatrik 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 (hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı- eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- 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)

Ayrıca, LİPANTHYL® 160 mg, aşırı duyarlılık reaksiyonları riski nedeniyle, yerfıstığı, yerfıstığı yağı, soya lesitini veya ilgili ürünlere karşı alerjisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### Tedaviye başlama ve hiperlipideminin ikincil nedenleri:

LİPANTHYL® 160 mg tedavisine başlanmadan önce, lipid düzeylerinin anormal olduğundan emin olunması için laboratuvar analizi yapılmalıdır. Uygun beslenme, egzersiz, obez hastalarda kilo verme gibi lipid anormalliklerine katkıda bulunan tıbbi sorunların kontrolüyle serum lipid düzeylerinin kontrol altına alınması için her türlü makul çaba gösterilmelidir. Kontrol altına alınamayan tip 2 diabetes mellitus, hipotiroidizm, nefrotik sendrom, disproteinemi, obstrüktif karaciğer hastalığı veya alkolizm gibi ikincil hiperkolesterolemi nedenleri, fenofibrat tedavisi düşünülmeden önce yeterli derecede tedavi edilmelidir. Farmakolojik tedavi ile bağlantılı ikincil hiperkolesterolemi nedenleri, diüretikler,  $\beta$ -blokörler, östrojenler, progestojenler, kombine oral kontraseptifler, immünosupresif ajanlar ve proteaz inhibitörleri ile görülebilir. Bu durumlarda, hiperlipideminin primer veya sekonder (bu terapötik ajanların neden olabileceği lipid değerlerinde olası yükselme) olduğu belirlenmelidir.

##### Karaciğer fonksiyonu:

Diğer lipid düşürücü ajanlarda olduğu gibi, fenofibrat ile tedavi edilen bazı hastalarda, transaminaz düzeylerinde yükselmeler bildirilmiştir. Vakaların çoğunda bu yükselmeler, geçici, minör ve asemptomatiktir. Tedavinin ilk 12 ayı süresince 3 ayda bir ve sonrasında periyodik olarak 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 hipertrigliseridemi 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 diğer lipid düşürücü ilaçlar verildiğinde, böbrek yetmezliği bulunan ve bulunmayan çok ender rabdomiyoliz vakaları dahil olmak üzere, kas toksisitesi bildirilmiştir. Hipoalbuminemi ve önceden görülen böbrek yetmezliği durumlarında bu hastalığın görülme 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 fosfokinaz) belirgin artış (normal değerın 5 katını geçen değerler) olan hastalarda kas toksisitesinden kuşulanılmalıdır. Böyle durumlarda fenofibrat ile tedaviye son verilmelidir.

İlacın bir diğer 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, HMG-CoA redüktaz inhibitörü veya diğer bir fibrat 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:

LİPANTHYL<sup>®</sup>, şiddetli böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.(bkz. bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar).

LİPANTHYL<sup>®</sup>, hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kullanımı önerilmez.

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.

Fenofibrat monoterapisi alan veya aynı zamanda statin kullanan hastalarda serum kreatinin düzeylerinde geri dönüşümlü yükselmeler bildirilmiştir. Serum kreatinin değerindeki yükselmeler genellikle zaman içinde stabil kalmış, uzun dönem tedaviyle serum kreatinin artışının devam ettiğine ilişkin kanıta rastlanmamış ve bu yüksek değerler tedavinin sona ermesiyle birlikte başlangıç değerlerine dönmüştür.

Klinik çalışmalarda, eşzamanlı fenofibrat ve simvastatin kullanan hastaların %10'unda serum kreatinin değeri başlangıca göre 30 mikromol/L'den fazla artmış, statin monoterapisi alanlarda bu oranın %4.4 olduğu kaydedilmiştir. Eşzamanlı tedavi alan hastaların %0.3'ünde kreatinin değerinde >200 mikromol/L şeklinde klinik açıdan anlamlı artışlar görölmüştür.

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

#### Kolelityaz:

Klofibrat ve gemfibrozil gibi fenofibrat da safraya kolesterol atılımını artırarak kolelityaz tablosuna yol açabilir. Kolelityaz şüphesi olduğu takdirde, safra kesesi çalışmaları endikedir. Safra kesesinde taş saptanması halinde, LİPANTHYL<sup>®</sup> tedavisi kesilmelidir.

### Östrojenler:

Östrojen veya östrojen içeren kontraseptif kullanan hiperlipidemi hastalarında, hiperlipideminin primer yapıda mı sekonder yapıda mı (oral östrojen sebebiyle lipid değerlerinde olası artış) olduğunun belirlenmesi gerekmektedir.

### Hematolojik Değişiklikler:

Fenofibrat tedavisine başlandıktan sonra hastaların hemoglobin, hematokrit ve akyuvar değerlerinde hafif ila orta dereceli azalmalar gözlenmiştir. Bununla birlikte, söz konusu düzeylerin uzun dönem uygulamayla stabil duruma geldiği kaydedilmiştir. Fenofibrat tedavisi alan kişilerde trombositopeni ve agranülozitoz bildirilmiştir. Tedavinin ilk 12 ayı süresince alyuvar ve akyuvar sayısının periyodik olarak izlenmesi önerilir.

### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları:

Fenofibratlarla tedavi sonrasında hastaneye yatırılmayı ve steroid tedavisi uygulanmasını gerektiren toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu gibi akut aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Kontrollü çalışmalarda fenofibrat ve plasebo hastalarının sırasıyla %1.3 ve %0'ında ürtiker, %1.5 ve %0.8'inde döküntü görülmüştür.

### HDL Kolesterol (HDL-C) Düzeylerinde Paradoksal Azalmalar:

Pazarlama sonrası ve klinik çalışma raporlarında, fibrat tedavisine başlayan diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda HDL-C düzeylerinde ciddi düşüşler (2 mg/dL kadar) yer almıştır. HDL-C değerindeki azalmaya apolipoprotein A1 düzeyinde azalma eşlik etmiştir. Söz konusu azalmanın fibrat tedavisi başladıktan sonra 2 hafta ila birkaç yıl içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. HDL-C düzeyleri fibrat tedavisi kesilene kadar deprese durumda kalmış; fibrat tedavisinin kesilmesine karşı hızlı ve kalıcı yanıt alınmıştır. Bu HDL-C azalmasının klinik önemi bilinmemektedir. Fibrat tedavisine başlandıktan sonraki ilk birkaç ayda HDL-C düzeylerinin kontrol edilmesi önerilir.

HDL-C düzeyinde ciddi azalma saptandığı takdirde, fibrat tedavisi kesilmeli ve HDL-C başlangıçtaki değere dönene kadar izlenmeli, ayrıca fibrat tedavisi yeniden başlatılmamalıdır. (bkz. bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler)

Bu ilaç laktoz içerir. Bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

## **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

### Oral antikoagülanlar:

Fenofibrat oral antikoagülan etkiyi güçlendirir ve kanama riskini artırabilir. Tedavinin başlangıcında oral antikoagülan 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 değişiklik olması durumunda, fenofibrat ile tedaviye son verilmelidir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri veya diğer fibratlar:

Fibratlar, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri veya diğer 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 (HDL-C) yönelik bazı geri dönüştürülebilir paradoksik düşüşler bildirilmiştir. Bu nedenle, bu bileşenlerden biri diğerine eklenirse HDL-kolesterolün(HDL-C) izlenmesi ve HDL-kolesterol (HDL-C) çok düşükse tedavilerden herhangi birinin kesilmesi önerilmektedir.

Sitokrom P450 enzimleri:

İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, fenofibrat ve fenofibrik asidin, sitokrom (CYP) 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 yapılmalıdır.

#### **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 güvenlilik verileri). İnsanlar için muhtemel riski bilinmemektedir.

Bu nedenle LİPANTHYL® gebelik döneminde ancak dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Fenofibratın ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçişi ile ilgili bilgi mevcut değildir. Anne sütü ile beslenen yenidoğanlar/bebekler üzerindeki risk gözardı edilemez. Bu nedenle fenofibrat süt veren annelerde kullanılmamalıdır.

## Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda fertilite üzerinde geri dönüşümlü etkiler gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri). LİPANTHYL® kullanımıyla fertiliteye ilişkin klinik veri yoktur.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LİPANTHYL® 160 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 hastalıklarıdır.

Plasebo kontrollü klinik araştırmalar (n = 2344) sırasında ve pazarlama sonrası deneyimlerde<sup>a</sup> aşağıda sıklıklarıyla belirtilen istenmeyen etkiler gözlemlenmiştir.

Advers olaylar aşağıdaki sıralamaya göre belirtilmiştir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), 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 $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Seyrek $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Çok seyrek $< 1/10.000$ izole edilmiş raporlar dahil	Sıklığı bilinmiyor (Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Hemoglobin ve lökosit sayısında azalma		
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite		
Sinir sistemi hastalıkları		Başağrısı			
Vasküler hastalıklar		Tromboembolizm (pulmoner embolizm, derin ven trombozu)*			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar					İnterstisyel akciğer hastalığı <sup>a</sup>
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		Sarılık, kolelithiasis komplikasyonları <sup>a</sup> (örn., kolesistit, kolanjit, biliyer kolik)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları		Kutanöz hipersensitivite (örn. döküntü, kaşıntı, ürtiker)	Alopesi Fotosensitivite reaksiyonları		Şiddetli deri reaksiyonları <sup>a</sup> (örn. Eritema multiforme, Stevens-Johnsons sendromu, toksik epidermal nekroliz)
Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Kas hastalıkları (örn. kas ağrısı, miyozit, kas krampları ve güçsüzlük)			Rabdomiyoliz <sup>a</sup>
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Seksüel disfonksiyon			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar					Yorgunluk
Araştırmalar	Kan homosistein seviyesinde artış **	Kan kreatininde artış	Kan üre seviyesinde artış		

\* Tip 2 diabetes mellituslu 9795 hasta ile gerçekleştirilen 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 görülme 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.

\*\* FIELD çalışmasında, fenofibrat ile tedavi edilen hastalarda kan homosistein seviyesindeki ortalama artış 6.5 mikromol/L olarak gözlenmiş ve fenofibrat tedavisinin kesilmesiyle normale dönmüştür. Venöz trombotik olay riskindeki artış, artmış homosistein düzeyi ile ilişkili olabilir. Bu durumun klinik açıdan önemi yoktur.

#### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel:0 800 314 00 08; faks:0312 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 / Lipid modifiye edici ajanlar / 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 AII 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 aterosklerotik lipoprotein fenotipinde yükselmiş durumdadır.

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

LDL kolesterol düzeylerinin %20-35 oranında düşürüldüğü hiperkolesterolemik hastalarda, kolesterol üzerine kapsamlı etki, hepsi de aterosklerotik risk işaretleri olan, total kolesterol / HDL kolesterol (HDL-C), LDL kolesterol / HDL kolesterol (HDL-C) 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) lipid 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 GA 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 0.88 mmol/L) ve TG bakımından en yüksek üçte birlik dilimde ( $\geq 204$  mg/dl veya 2.3 mmol/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 GA 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 dislipidemik 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.

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, araşidonik asit ve epinefrin tarafından indüklenen platelet agregasyonunun azalması şeklinde olmuştur.

Fenofibrat Diyabette Girişim ve Olayların Azaltılması (FIELD - Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) çalışması, Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarının fenofibrat ile tedavi edildiği 5 yıl süren, randomize, placebo kontrollü bir çalışmadır. FIELD çalışmasına katılan tüm hastalardan her çalışma vizitinde diyabetik retinopati için lazer tedavisi gerekliliği oluşması açısından bilgi toplanmıştır (ana çalışmanın önceden belirlenmiş üçüncül sonlanım noktası). Tüm retinopati durumları için ilk lazer tedavisi gerekliliği fenofibrat grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (164 [%3.4]'e karşı 238 [%4.9]; risk oranı [HR] 0.69, %95 GA 0.56–0.84;  $p=0.0002$ ; mutlak risk azaltımı [ARR] %1.5 [0.7–2.3]). Fenofibrat tedavi grubunda lazer tedavisi gerekliliğindeki azalma çalışma başlangıcındaki plazma lipid konsantrasyonları ile ilişkili bulunmamıştır.

1012 hastanın katılımı ile yapılan FIELD alt çalışmasında (FIELD-PSP-DR), standardize retinal fotoğraflar çekilmiş ve kümülatif diyabetik retinopati insidansı ve eşlik eden DR lezyonlarını tespit etmek için Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) kriterlerine göre hastalar derecelendirilmiştir. Analizler “Tedavi amacına yönelik analiz”

şeklinde gerçekleştirilmiştir. EDTRS derecesinin 2-basamaklı progresyonunu değerlendiren birincil sonlanım noktasında, tüm çalışma popülasyonunda ve başlangıçta retinopatisi olmayan hasta popülasyonunda, iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (fenofibrat kullanan 46 hastaya [%9.6] karşı plasebo kullanan 57 hasta [%12.3];  $p=0.19$  ile fenofibrat kullanan 43 hastaya [%11.4] karşı plasebo kullanan 43 hasta [%11.7]  $p=0.87$ ). Buna karşın, çalışma başlangıcında retinopatisi olan hastalarda, fenofibrat kullanan hastaların 2-basamaklı progresyonu, plasebo kullananlara kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (3 hastaya [%3.1] karşı 14 hasta [%14.6];  $p=0.004$ ). EDTRS derecesinin 2-basamaklı progresyonu, maküler ödem veya lazer tedavisinin kompozit sonlanım noktasında ise, fenofibrat ile tedavi edilen grupta bu olayların görülme oranı anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (HR 0.66, %95 GA 0.47–0.94;  $p=0.022$ ).

Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Etme Aksiyonu Lipid çalışması (ACCORD-Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) statin tedavisi kullanan 5518 Tip 2 Diyabet hastası ile gerçekleştirilen, randomize, plasebo kontrollü bir fenofibrat tedavi çalışmasıdır. ACCORD-Lipid çalışmasının 1593 katılımcısıyla oluşturulan alt-grubunda (ACCORD-Eye), fenofibratla birlikte simvastatin tedavisi ile plaseboyla birlikte simvastatin tedavisi 4. yılda diyabetik retinopati progresyonu, ETDRS Şiddet Skalası'nda 3 veya daha fazla seviyede progresyon gelişimi (her artan basamağın hastalık şiddetindeki artışı gösterdiği 17 muhtemel seviye içeren Şiddet Skalası, yedi kadran stereoskopik fundus görüntülemeleri kullanılarak değerlendirilmiştir) veya lazer fotokoagülasyon veya vitrektomi gerektirecek diyabetik retinopati gelişimi açısından karşılaştırılmışlardır. Fenofibrat ile intensif dislipidemi tedavisi alanlarda diyabetik retinopati progresyonu %6.5 iken, plasebo ile standart dislipidemi tedavisi alanlarda %10.2 olmuştur (ayarlanmış odds oranı, 0.60; %95 GA, 0.42 ila 0.87;  $P = 0.006$ ).

Fenofibrat ile intensif dislipidemi kombinasyon tedavisinin diyabetik retinopati progresyonunun hızını azalttığı sonucuna ulaşılmıştır.

FIELD çalışmasından alınan özgün hasta verileri ve ACCORD-Eye yayınlarından elde edilen veriler kullanılarak birleştirilmiş bir analiz gerçekleştirilmiştir. ACCORD-Eye çalışmasının birleşik birincil sonlanım noktası FIELD çalışmasına uygulanmıştır, örn.; 3-basamaklı ETDRS şiddet skalası, proliferatif diyabetik retinopati için fotokoagülasyon veya vitrektomi. İki çalışma homojen olduğu için sabit etki modeli uygulanabilmiştir ve sonuç olarak başlangıçta diyabetik retinopatisi olan hastalarda diyabetik retinopati progresyonunda % 60'luk bir azalma elde edildiği gösterilmiştir (OR: 0.40; %95 GA (0.26-0.61).

Hem FIELD hem de ACCORD-Eye çalışmalarında görme keskinliğinde bir gelişme izlenmemiştir.

FIELD ve ACCORD çalışmalarına başlangıçta şiddetli non-proliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalar dahil edilmemiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

LİPANTHYL<sup>®</sup>, 160mg mikronize fenofibrat içeren, fenofibrat biyoyararlanımının yüksek olduğu, film kaplı tablet formunda bir preparattır.

### Emilim:

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

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Oral uygulamadan sonra, fenofibrat, esterazlar tarafından hızla hidrolize olarak aktif metabolit olan fenofibrik aside dönüşür. Plazmada, değişikliğe uğramamış fenofibrat tespit edilemez. Fenofibrat, CYP3A4 substratı değildir. Hepatik mikrozomal metabolizmaya dahil olmaz.

### Eliminasyon:

İlaç başlıca idrar ile 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 uygulanmasını takiben yapılan kinetik çalışmalar ilacın birikmediğini göstermiştir.

Fenofibrik asit hemodiyaliz ile elimine edilemez.

Fenofibrik asidin plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 20 saattir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Fenofibrat tabletlerin farmakokinetiği, incelenen 80 mg - 240 mg'lık doz aralığı içinde doğrusaldır.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fenofibratın aktif metaboliti olan fenofibrik asit ile ilgili sıçanlar üzerinde yapılan üç aylık bir klinik dışı oral çalışmada iskelet kaslarında (özellikle tip I yavaş oksidatif miyofibrillerden zengin olan kaslarda) toksisite ve kardiyak dejenerasyon ile anemi ve kilo kaybı olduğu görülmüştür. İnsanlar için önerilen maksimum doz (MRHD) ile elde edilen maruziyetin yaklaşık 17 katı olan 30 mg/kg'a kadar olan dozlarda iskelet toksisitesi kaydedilmemiştir. MRHD'nin yaklaşık 3 katı olan maruziyetle kardiyomiyotoksisite bulgusu görülmemiştir.

Üç ay tedavi uygulanan köpeklerde gastrointestinal kanalda geri dönüşümlü ülser ve erozyon kaydedilmiştir. Söz konusu çalışmada, MRHD'nin yaklaşık 5 katı maruziyetle gastrointestinal lezyona rastlanmamıştır.

Fenofibratın mutajenliği ile 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.

Genç köpeklerde fenofibrat asit ile ilgili bir tekrarlanan doz toksisitesi çalışmasında geri dönüşümlü hipospermi ve testiküler vakuolasyon ile overlerin gelişmediği gözlenmiştir. Ancak, fenofibrat ile yürütülen klinik dışı üreme toksisitesi çalışmalarında fertilitate üzerinde herhangi bir etki saptanmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

#### Çekirdek:

Sodyum lauril sülfat  
Laktoz monohidrat (\*sığır kaynaklı)  
Povidon  
Krospovidon  
Mikrokristalin selüloz  
Kolloidal susuz silika  
Sodyum stearil fumarat

#### Kaplama:

Opadry®  
- Polivinil alkol  
- Titanyum dioksit (E171)  
- Talk  
- Soya lesitini  
- Ksantan gum

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

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

PVC/PE/PVDC – Al blisterde, 30 tabletlik ambalajlarda

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.

Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,

Kelif Plaza, 34768 Ümraniye – İstanbul

Tel : 0216 636 06 00

Faks : 0216 692 10 66

## **8. RUHSAT NUMARASI**

114/84

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

İlk ruhsat tarihi: 07.10.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**