

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİPAXEL DR 45 mg Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir geciktirilmiş salım sağlayan kapsül 45 mg fenofibrik aside eşdeğer 59,56 mg kolin fenofibrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Şeker pellet36,68 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Geciktirilmiş salım sağlayan sert kapsül

İçerisinde beyazımsı küresel pelletler olan mavi beyaz sert kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LİPAXEL, diyet ile birlikte aşağıda belirtilen endikasyonlarda kullanılır.

Ciddi hipertrigliseridemili hastalarda trigliserit (TG) seviyesini azaltmakta endikedir.

Birincil hiperkolesterolemili veya karma dislipidemili hastalarda yükselmiş düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C), total kolesterol (Total-C), trigliserit (TG) ve apolipoprotein B (Apo B) seviyelerini azaltmak ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) seviyelerini artırmakta endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

LİPAXEL'in başlangıç dozu, ciddi hipertrigliseridemili hastalarda günde bir kez 45 ile 135 mg'dır. Doz, hastanın vereceği yanıtı göre bireysel olmalıdır ve 4-8 haftalık aralıklarla tekrar saptanan lipid düzeylerine göre doz ayarlanmalıdır. Maksimum doz günde bir kez 135 mg'dır.

Birincil hiperkolesterolemili veya karma dislipidemili hastalarda LİPAXEL dozu, günde bir kez 135 mg'dır.

Uygulama şekli:

LİPAXEL almadan önce hastalara uygun bir lipid düşürücü diyet başlanmalıdır ve tedavi süresince bu diyete devam edilmelidir. LİPAXEL geciktirilmiş salım sağlayan kapsüller yemeklere dikkat edilmeden alınabilir. Hastalara LİPAXEL kapsülleri bütün olarak yutmaları tavsiye edilmelidir. Hastalar, kapsüllerin açılmaması, ezilmemesi, çözülmemesi, ve çiğnenmemesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Hastaların serum lipid seviyeleri periyodik olarak izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer yetmezliği:**

LİPAXEL kullanımı karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmediğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

LİPAXEL ile tedaviye böbrek yetmezliği hafif olan hastalarda, günde bir kez 45 mg dozunda başlanmalıdır ve sadece bu doz renal fonksiyon ve lipid seviyeleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi sonucunda artırılmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda LİPAXEL kullanımından kaçınılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar için doz seçimi böbrek fonksiyonları değerlendirilerek yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Tolerabilitesi ve etkililiğine dair veri yetersizliği nedeniyle çocuk ve adölesanlarda kullanımı tavsiye edilmez.

4.3.Kontrendikasyonlar

LİPAXEL;

- Fibratlar veya ketoprofen ile tedavi sırasında geliştiği bilinen fotoallerjik veya fototoksik reaksiyonlar
- Diyaliz hastaları da dahil olmak üzere ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar
- Primer biliyer siroz ve açıklanamayan inatçı karaciğer fonksiyon bozukluğu içeren aktif karaciğer hastalığı olan hastalar
- Önceden mevcut olan safra kesesi hastalığı olan hastalar
- Emziren anneler
- Şiddetli hipertrigliseridemiye bağlı olarak gelişen akut pankreatit dışındaki kronik veya akut pankreatitler
- Etkin madde kolin fenofibrata ya da fenofibrik aside veya bölüm 6.1’de sıralanan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

LİPAXEL tedavisine başlamadan önce, anormal lipid düzeylerini belirlemek için laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır.

Her türlü uygun girişim; diyet, egzersiz, obez hastalarda kilo kaybı gibi ilaç içermeyen yöntemler ile serum lipidlerini kontrol etmek için ve diabetes mellitus ve hipotiroidi gibi tıbbi sorunların kontrolü için yapılmalıdır. Hipertrigliseridemi şiddetlendiren (beta-blokör, tiyazid, östrojenler) olarak bilinen tedaviler durdurulmalı ya da mümkünse değiştirilmelidir ve trigliserid düşürücü ilaç tedavisine başlamadan önce aşırı alkol alımı dikkate alınmalıdır. Lipid düzenleyici ilaçlar kullanıldığında diyetin öneminin azalmadığı hastalara bildirilmelidir.

İlaç tedavisi yüksek şilomikron ve plazma trigliserit seviyesine sahip olan hastalarda endike değildir, ancak normal çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) seviyelerine sahip hastalarda endikedir.

Mortalite ve koroner kalp hastalığı morbidite

Kolin fenofibratın koroner kalp hastalığı morbiditesine, mortalitesine ve kardiyovasküler olmayan mortaliteye etkisi belirlenmemiştir. Kolin fenofibrat ile fenofibrat, klofibrat ve gemfibrozil arasındaki benzerlikler nedeniyle, fibrat içeren bu ilaçlarla yapılan ve aşağıda açıklanan geniş ölçekli, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda bulgular kolin fenofibrat için de kabul edilebilir.

Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Etme Eylemi Lipid (ACCORD Lipid) çalışması, statinle birlikte fenofibrat tedavisi de alan Tip 2 Diyabetli 5518 hastada yapılan randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmadır. Ortalama takip süresi 4.7 yıl olan çalışmada, fenofibrat ve statin kombinasyonu ile, tek başına statin tedavisine göre, non-fatal miyokard infarktüsü, non-fatal inme ve kardiyovasküler hastalık ölümlerinden oluşan ve çalışmada primer (birincil) sonlanım noktası olarak belirlenen Majör Advers Kardiyovasküler Olaylarda (MACE) istatistiksel olarak anlamlı olmayan [risk oranı [HR] 0.92, 95% CI 0.79-1.08] (p=0.32) % 8'lik bir rölatif risk azalması sağlanmıştır. Cinsiyete dayanan bir alt grup analizinde, kombinasyon tedavisi alan erkeklerde sadece statin tedavisi alan erkeklere göre MACE risk oranı 0.82 (95% CI 0.69-0.99), kombinasyon tedavisi alan kadınlarda sadece statin tedavisi alan kadınlara göre MACE risk oranı 1.38 (95% CI 0.98-1.94) (etkileşim p=0.01) olarak bulunmuştur. Bu alt grup analizindeki bulguların klinik önemi belirsizdir.

Diyabette Fenofibrat Müdahalesi ve Olay Azaltılması (FIELD) çalışması, fenofibrat ile tedavi edilen 9795 Tip 2 Diyabet hastalarının katıldığı, 5 yıl süren randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Fenofibrat tedavisi ile birincil sonlanım noktası olarak belirlenen koroner kalp hastalığı olaylarında anlamlı olmayan % 11'lik bir göreceli azalma (risk oranı [HR] 0.89, %95 CI 0.75-1.05, p = 0.16) ve ikincil sonlanım noktası olarak belirlenen toplam kardiyovasküler hastalık olaylarında ise anlamlı düzeyde % 11'lik bir azalma sağlanmıştır (HR 0.89 [0.80-0.99], p = 0.04). Plaseboyla karşılaştırıldığında fenofibrat ile toplam ve koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerde sırasıyla % 11 (HR 1.11 [0.95, 1.29], p = 0.18) ve % 19 (HR 1.19 [0.90, 1.57], p = 0.22) oranında bir artış görülmüştür. Bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Miyokard infarktüsü geçiren ve sonrasında 5 yıl süreyle klofibrat tedavisi alan hastalarla yapılan geniş ölçekli Koroner İlaç Projesi çalışmasında, klofibrat grubundaki ve plasebo grubundaki ölüm sıklığı arasında bir farklılık görülmemiştir. Bununla birlikte her iki grupta

ameliyat gerektiren kolelitiazis ve kolesistit görülme sıklığı arasında bir fark görülmüştür. (%3,0'a karşı %1.8).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yürütülen bir çalışmada, herhangi bir koroner arter hastalığı olmadığı bilinen 5000 denek, 5 yıl boyunca plasebo veya klofibrat ile tedavi edilmiş ve bu kişiler tedavi süresince ve fazladan bir yıl daha yakından takip edilmişlerdir. Her iki grupta yaşa göre düzeltilmiş tüm nedenli ölüm oranları karşılaştırıldığında, klofibrat grubunda plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ölüm oranı tespit edilmiştir (% 5.70'e karşı % 3.96, $p = < 0.01$). Klofibrat grubundaki fazla ölüm oranı; malignite, post-kolesistektomi komplikasyonları ve pankreatit gibi kardiyovasküler kaynaklı olmayan nedenlerin % 33 artışıyla gerçekleşmiştir. Bu veriler, Koroner İlaç Projesindeki klofibratla tedavi edilen hastalarda görülen daha yüksek safra kesesi hastalığı riskini de doğrulamaktadır.

Helsinki Kalp Çalışması, koroner arter hastalığı öyküsü olmayan orta yaşlı erkeklerde yapılan geniş ölçekli (N = 4081) bir klinik çalışmadır. Bu çalışmada denekler, 5 yıl boyunca plasebo veya gemfibrozil almış ve sonrasında 3.5 yıl açık etiketli olarak takip edilmişlerdir. Gemfibrozil grubundaki toplam mortalite, sayısal olarak plasebo grubundan daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır; ($p=0.19$, göreceli risk için %95 güven aralığı G:P 0.91-1.64). Her ne kadar gemfibrozil grubunda kanserden ölüm oranı daha yüksek gibi görülse de ($p = 0.11$), bazal hücreli karsinom hariç, yeni kanser tanısı koyma sıklığı her iki grupta da eşit bulunmuştur. Çalışmanın sınırlı boyutu nedeniyle, herhangi bir nedenden kaynaklanan rölatif ölüm riskinin, WHO çalışmasındaki 9 yıllık takip verilerinde görülen rölatif riskten farklı olduğu gösterilememiştir (Rölatif Risk / RR= 1.29). Helsinki Kalp Çalışmasının diğer bileşeni olan ikincil önleme çalışmasına, bilinen veya şüpheli koroner kalp hastalığı olması nedeniyle birincil önleme çalışmasına alınmayan orta yaşlı erkekler dâhil edilmiştir. Çalışmada denekler 5 yıl süreyle gemfibrozil veya plasebo almışlardır. Gemfibrozil grubunda kardiyak ölümlerin görülme sıklığı daha yüksek olmasına rağmen, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (risk oranı %2.2, %95 güven aralığı: 0.94-5.05).

İskelet kası

Fibratlar, miyozit veya miyopati riskini artırır ve rabdomiyaliz ile ilişkilidir. Yaşlı hastalarda ve diyabeti, böbrek yetmezliği veya hipotroidizmi olan hastalarda ciddi kas toksisitesi riski artmış gibi görünmektedir.

Yaygın kas ağrısı, kas hassasiyeti veya kas zayıflığı olan veya kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde belirgin derecede yükselme görülen her hastada miyopati gelişimi göz önünde tutulmalıdır. Hastalar, özellikle halsizlik ve ateşte mevcutsa, açıklanamayan kas ağrılarını, kas hassasiyetini veya kas zayıflığını derhal bildirmelidir. Bu semptomları bildiren hastalarda CPK düzeyleri değerlendirilmeli, belirgin CPK yüksekliğinde veya miyopati veya miyozitten şüphe edildiğinde veya tanısı konulduğunda LİPAXEL tedavisi hemen kesilmelidir.

Gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, fibratların bir statinle birlikte kullanıldığında rabdomiyoliz riskini artırdığını göstermektedir. Fenofibratların kolşisinle birlikte kullanımında, rabdomiyoliz de dâhil olmak üzere, miyopati vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, fenofibratları

kolşisinle birlikte reçete ederken dikkatli olunmalıdır.

Hepatotoksisite

12 haftalık, çift kör, kontrollü, üç kolin fenofibrat çalışmasının havuzlanmış analizinde ardışık iki ölçüm sonucunda ALT ve AST değerleri, diğer lipid düzenleyici ilaçlar olmadan günde 135 mg fenofibrat ve plasebo verilen hastalarda sırasıyla % 1.9 ve % 0.2 sinde normal üst sınırın yaklaşık 3 katına kadar artmıştır.

Fenofibrat ile yapılan 10 farklı plasebo kontrollü çalışmanın birleştirilmiş analizine göre, ALT normal üst limitinin 3 katından daha fazla artış görülen hasta oranı fenofibrat grubunda % 5.3, plasebo grubunda ise % 1.1 olmuştur. Fenofibrat tedavisiyle gözlemlenen transaminaz artış insidansı, dozla ilişkili olabilir. Hipertrigliseridemidli hastalarda fenofibrat ile yapılan 8 haftalık bir doz aralığı çalışmasında, günde tek doz 90-135 mg fenofibrat asite eşdeğer dozlarda kolin fenofibrat alan hastaların % 13'ünde, ALT veya AST normal üst limitinin 3 katı ve daha fazlası artış görülmüştür. Günde tek doz 45 mg fenofibrat asite eşdeğer veya daha az dozlarda kolin fenofibrat kullanan veya plasebo alan hastalarda ise bu oran % 0 olmuştur.

LİPAXEL ile tedavi başlangıcında ve tedavi süresince serum ALT (SGPT) dahil olmak üzere temel karaciğer fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir. Enzim düzeylerinin normal üst limitin 3 katından fazla artması ve bu düzeylerde kalması durumunda tedavi kesilmelidir.

Pazarlama sonrası dönemde, kolin fenofibrat ile karaciğer nakli ve ilaca bağlı karaciğer hasarı (İBKH) rapor edilmiştir. İBKH, tedavinin ilk birkaç haftasında veya birkaç aylık tedaviden sonra rapor edilmiş ve bazı vakalarda kolin fenofibrat tedavisinin kesilmesiyle geri dönmüştür. İBKH hastalarında koyu renkli idrar, anormal dışkı, sarılık, halsizlik, karın ağrısı, kas ağrısı, kilo kaybı, kaşıntı ve mide bulantısı gibi belirti ve semptomlar görülmüştür. Birçok hastada eşzamanlı olarak total bilirubin, serum alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) değerlerinde yükselmeler görülmüştür. İBKH hepatosellüler, kronik aktif ve kolestatik hepatit olarak karakterize edilmiştir ve kronik aktif hepatit ile ilişkili siroz gelişmiştir.

Klinik çalışmalarda, günlük 135 mg'lık dozda kolin fenofibrat, serum AST veya ALT'de artışlarla ilişkilendirilmiştir. Fenofibrat tedavisi ile gözlenen transaminazlardaki artışların insidansı doza bağlı olabilir (bkz. Bölüm 4.8)

Kolin fenofibrat, primer biliyer siroz ve açıklanamayan kalıcı karaciğer fonksiyon anormallikleri de dahil olmak üzere aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3) LİPAXEL ile tedavi süresince başlangıçta ve periyodik olarak serum ALT, AST ve total bilirubin dahil olmak üzere hastanın karaciğer fonksiyonu izlenmelidir. Karaciğer hasarı belirti veya semptomları gelişirse veya yüksek enzim seviyeleri devam ederse (ALT veya AST normalin üst sınırının 3 katı veya bilirubin yükselmesi eşlik ediyorsa) LİPAXEL sonlandırılmalıdır. Karaciğer hasarı için başka bir neden yoksa bu hastalarda kolin fenofibrat yeniden başlanmamalıdır.

Serum kreatin düzeyleri

Fenofibrat alan hastaların yanı sıra kolin fenofibrat alan hastalarda serum kreatininde geriye döndürebilir yükselmeler bildirilmiştir. Kolin fenofibrat ile yapılan üç 12 haftalık, çift-kör, kontrollü çalışmaların sonuçları analiz edildiğinde, diğer lipid düzenleyici ilaçlar olmadan kolin fenofibrat ile tedavi edilen hastaların % 0.8'inde kreatinin düzeylerinde > 2 mg/dL olacak şekilde artışlar gözlenmiştir.

Bu gözlemlerin klinik önemi bilinmemektedir. Hastalarda böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilmektedir. Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi, diyabetli yaşlı hastalar gibi böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalar için gereklidir.

Kreatinin düzeylerinde normal değerlerin üst sınırlarının % 50'sinden fazla bir yükselme olduğu takdirde tedavi kesilmelidir.

Kolelitiyazis

Kolin fenofibrat, klofibrat ve gemfibrozil gibi, potansiyel olarak kolelitiyazise yol açacak şekilde safra içine kolesterol salgılanmasını artırabilir. Safra taşı şüphesi varsa, safra kesesi çalışmaları yapılır. Safra taşları bulunursa LİPAXEL tedavisi kesilmelidir.

Kumarin antikoagülanlar

LİPAXEL oral kumarin antikoagülanlar ile birlikte verildiğinde dikkatli olunmalıdır. LİPAXEL protrombin zamanı / uluslararası normalize oranının (PT/INR) uzaması ile sonuçlanan bu ajanların antikoagülan etkilerini artırabilir. Kanama komplikasyonlarını önlemek için PT/INR oranının sık izlenmesi ve oral antikoagülan dozunun ayarlanması tavsiye edilir.

Pankreatit

Kolin fenofibratın da dahil olduğu fibrat sınıfı ilaçları kullanan hastalarda pankreatit bildirilmiştir. Bu durum, ciddi hipertrigliseridemili 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.

Hematolojik değişiklikler

Kolin fenofibrat ve fenofibrat ile tedaviye başlandıktan sonra hastalarda hemoglobin, hematokrit ve akyuvar hücrelerinde hafif ile orta şiddetteki düşüşler gözlenmiştir. Ancak, bu seviyeler uzun süreli tedavilerle stabilize edilir. Fenofibratlar ile tedavi olan kişilerde trombositopeni ve agranülositoz bildirilmiştir. Kırmızı ve beyaz kan hücresi sayımlarının periyodik takibi LİPAXEL uygulamasının ilk 12 ayı boyunca tavsiye edilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Akut aşırıduyarlılık reaksiyonları

Fenofibrat kullanımına bağlı olarak pazarlama sonrası anafilaksi ve anjiyodem vakaları rapor edilmiştir. Bazı vakalarda hayatı tehlikeye atan ve acil tedavi gerektiren reaksiyonlar gelişmiştir. Eğer hastada akut aşırı duyarlılık reaksiyonları belirtileri ortaya çıkarsa, hastaya acil tıbbi yardıma başvurmaları ve fenofibrat tedavisini kesmeleri önerilmelidir.

Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları

Steven-Johnsons sendromu, toksik epidermal nekrolizin dahil olduğu ciddi kutanöz advers ilaç reaksiyonları (SCAR) ve Eozinofili ile Sistemik Semptomlarla seyreden İlaç Reaksiyonları'nın (DRESS), fenofibrat tedavisine başlandıktan birkaç gün veya haftalar sonrasında ortaya çıktığı pazarlama sonrası dönemde bildirilmiştir. DRESS vakaları, kutanöz reaksiyonlar (örneğin döküntü ya da ekzfoliyatif dermatit) ve eşlik eden eozinofili, ateş, sistemik organ tutulumu (renal, hepatik ya da solunum sistemi) ile ilişkilidir. Eğer kutanöz advers ilaç reaksiyonlarından (SCAR) şüpheleniliyorsa, fenofibrat tedavisi kesilmeli ve hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Venöz tromboembolizm

FIELD çalışmasında, fenofibrat ile tedavi edilen hasta grubunda pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozu (DVT) görülme sıklığı, plasebo grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya katılan 9795 hastanın 4900'ü plasebo grubunda, 4895'i ise fenofibrat grubunda yer almıştır. Plasebo grubunda DVT görülen hasta sayısı 48 (% 1), fenofibrat grubunda 67 (% 1) olmuştur (p = 0.074). PE görülen hasta sayısı plasebo grubunda 32 (% 0.7) fenofibrat grubunda ise 53 (% 1) olmuştur (p = 0.022).

Koroner İlaç Projesi çalışmasında, klofibrat grubunda plasebo grubuna göre daha yüksek oranda, kesin veya şüpheli, ölümcül olan ya da olmayan, PR veya tromboflebit sıklığı gözlemlenmiştir (beş yılda % 5,2'ye karşılık % 3,3; p<0.01).

HDL Kolesterol düzeylerinde paradoksal azalmalar

Fibrat tedavisine başlanan diyabetik ve non-diyabetik hastalarda HDL kolesterol düzeylerinde ciddi düşüşlerin görüldüğü (2 mg/dL gibi düşük) pazarlama sonrası ve klinik deneme raporları vardır. HDL'deki düşüş apolipoprotein A1'deki azalma ile yansıtılır. Bu azalmanın fibrat tedavisine başlandıktan sonraki 2 hafta içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. HDL düzeyleri fibrat tedavisi kesilene kadar baskılanmış olarak kalmaktadır; fibrat tedavisinin kesilmesine tepki hızlı ve sürekli. HDL'deki azalmanın klinik önemi bilinmemektedir. Bu nedenle HDL düzeylerinin fibrat tedavisine başlandıktan sonraki ilk birkaç ay içinde kontrol edilmesi tavsiye edilir. HDL düzeylerinde ciddi ölçüde azalma tespit edilirse, fibrat tedavisi kesilmelidir ve normal seviyeye geri dönene kadar HDL düzeyi izlenmelidir ve fibrat tedavisine yeniden başlanmamalıdır.

LİPAXEL, yardımcı madde olarak sukroz içerdiğinden, kalıtsal nadir fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sukroz-izomaltaz yetersizliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kumarin antikoagülanlar

Kumarin tipi antikoagülan etkinin belirginleşmesi PT/INR uzaması ile gözlenmiştir.

Oral antikoagülan kumarin, kolim fenofibrat ile birlikte verildiğinde dikkatli olunmalıdır. Antikoagülan dozu, kanama komplikasyonlarını önlemek ve istenilen seviyede PT/INR'yi

korumak için azaltılmalıdır. PT/INR'nin stabilize olduğu tespit edilene kadar PT/INR değerlerinin sık izlenmesi tavsiye edilir.

Safra asidi bağlayan reçineler

Safra asidi bağlayıcı reçineler, eşzamanlı verilen diğer ilaçları bağladığından, fenofibrat emiliminin engellenmesini önlemek için kolin fenofibrat safra asidi reçinesinden en az 1 saat önce ya da 4 ile 6 saat sonra alınmalıdır.

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 inhibitörü olmadığını göstermektedir. Bunlar, terapötik konsantrasyonlarda CYP2C8, CYP2C19 ve CYP2A6'nın zayıf, CYP2C9'un ise hafif veya orta derecede inhibitörüdür.

Dar terapötik indekse sahip olan ve başta CYP2C9 enzimi olmak üzere CYP2C19 ve CYP2A6 enzimleri ile metabolize edilen ilaçların fenofibratla birlikte kullanımında hastalar dikkatlice izlenmeli ve gerekirse bu ilaçlar için doz ayarlaması yapılmalıdır.

İmmünosüpresanlar

Siklosporin ve takrolimus gibi immünosüpresanlar kreatinin klirensinde azalma ve serum kreatinindeki artışlar ile nefrotoksisiteye neden olurlar. Renal atılım, kolin fenofibrat dahil fibrat sınıfı ilaçların başlıca eliminasyon yoludur, bu nedenle bir immünosüpresanla etkileşimin renal fonksiyonun bozulmasına yol açma riski vardır. Kolin fenofibratın immünosüpresifler ile ve diğer potansiyel nefrotoksik ajanlarla kullanmanın riskleri ve faydaları dikkatle düşünülmeli ve en düşük etkili doz kullanılmalıdır.

Kolşisin

Kolşisin ile fenofibratın eşzamanlı kullanımında rabdomiyoliz içeren miyopati vakaları rapor edilmiştir; kolşisin ile fenofibrat verilirken dikkatli olunmalıdır.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığı takdirde, ciddi kas toksisitesi riski artar. Bu kombinasyon ile tedavi sırasında dikkatli olunmalı ve hastalar kas toksisitesi belirtileri yönünden yakından izlenmelidir.

Glitazonlar

Glitazonlar ile 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.

Östrojenler

Östrojen veya östrojen içeren bir kontraseptif kullanan hiperlipidemik hastalarda, oral östrojenlerin neden olabileceği lipid değerlerindeki olası yükselmeler nedeniyle, hiperlipideminin primer veya sekonder olup olmadığı belirlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kontrasepsiyon ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Kolin fenofibratın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Gebelerde fenofibrat kullanımıyla ilgili var olan kısıtlı bilgiler, ilaçla ilişkili majör doğum defektlerini, düşük veya advers maternal fetal sonuçlarını belirlemede yetersizdir. Hayvan üreme çalışmalarında sıçanlara ve tavşanlara, organogenez süresince oral yoldan, vücut yüzey alanına göre (mg/m²) önerilen maksimum doz olan günlük 135 mg'a eşdeğer veya daha az dozlarda fenofibrat uygulanmış ve embriyo-fetal toksisite görüldüğüne dair bir kanıt bulunmamıştır.

Hayvanlarda yapılan diğer çalışmalarda, maternal toksisiteye neden olacak düzeylerdeki yüksek dozlarda embriyotoksik etkiler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bu nedenle LİPAXEL gebelik döneminde dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesi yapılarak ve sadece hastaya sağlayacağı potansiyel yarar, fetüs için potansiyel riskten üstün olduğu durumlarda kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Fenofibratın, anne sütüne geçip geçmediğine, anne sütü alan bebeklerde bir etkisinin olup olmadığına veya annede süt üretimi üzerine etkisine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Fenofibrat, süt veren sıçanların sütüne geçmektedir ve bu nedenle insanlarda anne sütüne geçmesi beklenmektedir. Emzirilen bebeklerde lipid metabolizmasının bozulması gibi ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, emziren anneler LİPAXEL ile tedavi sırasında ve son dozdan sonraki 5 gün boyunca emzirmemelidir (bkz. Bölüm 4.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LİPAXEL'in araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkisine dair bilgi mevcut değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler, aşağıdaki sıklık sıralamasına göre verilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Plasebo kontrollü klinik araştırmalar sırasında aşağıdaki istenmeyen etkilerin sıklığı ve şiddeti doza ve tedavi süresine bağılı olarak ortaya çıkabilir.

804 hastanın (fenofibrat grubu n=439, plasebo grubu n=365) fenofibrat ile tedavi edildiğı çift körlü plasebo-kontrollü çalışmalarda, fenofibrat ile tedavi edilen hastaların %2'sinden fazlasında ve plaseboya kıyasla daha yüksek oranda advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Advers etkiler fenofibratla tedavi edilen hastaların %5'inin plaseboyla tedavi edilen hastalarınca %3'ünün tedavisinin kesilmesine yol açmıştır. Karaciğer testlerindeki artışlar, çift kör çalışmalarda hastaların %1.6'sında fenofibrat tedavisinin kesilmesine neden olan en sık görülen istenmeyen etki olmuştur.

Fenofibrat genellikle iyi tolere edilir. 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.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Hemoglobin ve lökosit sayısında azalma

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Tromboembolizm (pulmoner embolizm, derin ven trombozu)*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Solunum bozukluğu, rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Sindirim sistemi ile ilgili belirti ve bulgular (karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, gaz)

Yaygın olmayan: Pankreatit*

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Transaminaz düzeylerinde yükselme (4.4'e bakınız)

Yaygın olmayan: Safra taşları oluşumu (4.4'e bakınız)

Seyrek: Hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kutanöz hipersensitivite (örn. döküntü, kaşıntı, ürtiker)**

Seyrek: Alopesi, fotosensitivite reaksiyonları

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Kas hastalıkları (örn. kas ağrısı, miyozit, kas krampları ve güçsüzlük)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Cinsel işlev bozukluğu

Araştırmalar

Yaygın: Yüksek AST ve ALT seviyeleri, yüksek kreatin fosfokinaz seviyeleri, kan homosistein seviyesinde artış **

Yaygın olmayan: Kan kreatininde artış

Seyrek: Kan üre seviyesinde artış

* Tip 2 Diabetes Mellituslu 9795 hasta ile gerçekleştirilen ve randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olan FIELD çalışmasında, fenofibrat alan hastalarda plasebo alan hastalara göre pankreatit vakalarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (%0,5'e karşı %0,8; $p = 0.031$). Yine aynı çalışmada fenofibrat ile 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 belli değildir.

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

-Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar: İntersitisyel akciğer hastalığı

-Hepato-biliyer hastalıklar: Sarılık, kolelitiazis komplikasyonları (örn., kolesistit, kolanjit, biliyer kolik)

-Vertigo

-Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları: Rabdomiyoliz

-Deri ve deri altı doku hastalıkları: Şiddetli deri reaksiyonları (örn. Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz)

-Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Yorgunluk

Plasebo kontrol kolu içermeyen klinik çalışmalara göre, aşağıdaki advers olaylar sadece kolin fenofibrat alan hastaların \geq % 3'ünde rapor edilmiştir:

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Nazofarenjit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: İshal, dispepsi

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın: Artralji, miyalji, ekstremitte ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ağrı

Pazarlama sonrası dönemde fenofibrat ile bildirilen advers olaylar

Bu olaylar belirsiz büyüklükte bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden dolayı sıklığını tahmin etmek veya ilaca maruz kalma ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anemi

Endokrin hastalıklar

Bilinmiyor: Pankreatit

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: İntersitisyel akciğer hastalığı

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit, siroz

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Fotosensitivite reaksiyonları*

Kas-iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz, kas spazmları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği dahil böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Asteni

Araştırmalar

Bilinmiyor: Ciddi derecede düşük HDL kolesterol seviyesi

*Fenofibrat tedavisine başlandıktan birkaç gün veya aylar sonrasında ortaya çıkmıştır. Bu vakaların bazılarında, hastalarda önceden ketoprofene karşı fotosensitivite reaksiyonu geliştiği rapor edilmiştir.

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'ne (TÜFAM) 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 ve tedavisi

Kolin fenofibrat ile doz aşımı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Hastaya genel destekleyici bakım tedavisi uygulanmalı; vital bulguları ve klinik durumu izlenmelidir. Belirtildiği takdirde, ilacın eliminasyonu kusma veya mide lavajı ile sağlanmalıdır; hava yolunu korumak için dikkat edilmelidir. Kolin fenofibrat plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için, hemodiyaliz düşünülmemelidir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lipid düşürücü ilaçlar/Fibratlar

ATC kodu: C10AB11

LİPAXEL'in etkin maddesi fenofibrik asidin tuzu olan kolin fenofibrattır. Fenofibrik asidin farmakolojik etkileri hayvanlarda ve insanlarda fenofibratın oral uygulama yoluyla incelenmiştir.

Klinik uygulamada görülen fenofibrik asidin lipid düzenleyici etkisi, peroksizom proliferatörünün aktive ettiği reseptör (PPAR α) aktivasyonu transjenik farelerde *in-vivo* ve insan hepatosit kültürlerinde *in vitro* olarak açıklanmıştır. Bu mekanizma sayesinde, fenofibrik asit, lipoprotein lipazı aktive ederek ve Apo CIII (lipoprotein lipaz aktivitesi inhibitörü)

üretimini azaltarak plazma trigliseridin lipoliz ve eliminasyonunu artırır. PPAR α aktivasyonu, aynı zamanda HDL ve Apo AI ve AII sentezinde bir artışa neden olur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

LİPAXEL oral uygulama sonrasında plazma içinde farmakolojik olarak etkin bir madde olan fenofibrik asit içerir. Fenofibrik asit de, fenofibrik asit esteri olan fenofibratın oral uygulamadan sonra plazmada dolaşan aktif bir kısmıdır.

135 mg LİPAXEL geciktirilmiş salım sağlayan kapsülün oral uygulanmasından sonra fenofibrik asit plazma konsantrasyonu, 200 mg mikronize fenofibrat kapsüle eşdeğerdir.

Genel özellikler

Emilim:

Fenofibrik asit, gastrointestinal yolla iyi absorbe edilir. Fenofibrik asidin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 81'dir.

Açlık koşulları altında kolin fenofibratın tek doz uygulamadan sonra fenofibrik asit pik plazma seviyeleri 4 ile 5 saat içinde meydana gelir.

Kolin fenofibrat tek doz 135 mg uygulandığı zaman açlık veya tokluk koşulları altında plazmadaki fenofibrik asidin C_{maks} ve EAA değerleri, önemli ölçüde farklı değildir.

Dağılım:

Çoklu doz kolin fenofibrat uygulandığında, fenofibrik asit düzeyleri 8 saat içinde kararlı duruma ulaşır. Kararlı durumlarda fenofibrik asidin plazma konsantrasyonları tek dozu takip eden dozlarda yaklaşık olarak iki katından biraz fazladır. Serum proteinine bağlanma, normal ve dislipidemik kişilerde yaklaşık % 99'dur.

Biyotransformasyon:

Fenofibrik asit öncelikle glukuronik asit ile konjuge edilir ve daha sonra idrarla atılır. Fenofibrik asidin küçük bir kısmı karbonil ortamda benzhidril metabolitine indirgenir glukuronik asit ile konjuge olup idrarla atılır.

Fenofibrat uygulanmasından sonra *in-vivo* metabolizma verileri fenofibrik asidin önemli ölçüde oksidatif metabolizmaya (örneğin, sitokrom P450) uğramadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Emildikten sonra, kolin fenofibrat öncelikle fenofibrik asit ve fenofibrik asit glukuronid şeklinde idrarla atılır.

Fenofibrik asit, günde bir kez uygulanmasını sağlayan, yaklaşık 20 saatlik bir yarılanma ömrü ile elimine edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Geriyatrik popülasyon

Fenofibratın tek bir oral dozunu takiben fenofibrik asidin oral klirens değeri genç yetişkinlerde 1.1 L/s iken yaşları 77 ve 87 arasında değişen beş yaşlı gönüllüde 1.2 L/s olmuştur. Bu sonuçlar, normal böbrek fonksiyonlarına sahip yaşlı hastalarda ilacın veya metabolitinin birikimini artırmadan, eşdeğer dozlarda kolin fenofibratın kullanılabileceğini göstermektedir.

Pediyatrik popülasyon

Kolin fenofibratın farmakokinetiği pediyatrik popülasyonlarda çalışılmamıştır.

Cinsiyet

Kolin fenofibrat ile erkekler ve kadınlar arasında farmakokinetik bir farklılık gözlenmemiştir.

İrk

İrkların kolin fenofibratın farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Bununla birlikte fenofibrik asit, etnik gruplar arasında farklılık gösterdiği bilinen enzimler tarafından metabolize edilmez.

Böbrek yetmezliği

Hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda fenofibrik asidin farmakokinetiği incelenmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] < 30 mL/dak/1.73 m²), sağlıklı gönüllülere kıyasla kronik dozlama ile fenofibrik asite maruziyette 2.7 kat artış ve fenofibrik asitin birikiminde artış görülmüştür. Hafif ila orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGRF 30-59 mL/dak/1.73 m²) benzer maruziyet görülmüştür ancak sağlıklı gönüllüler ile kıyaslandığında fenofibrik asidin yarılanma ömründe artış olmuştur. Bu bulgulara dayanarak, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kolin fenofibrat kullanımından kaçınılmalıdır. Hafif ila orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kolin fenofibrat veya fenofibrik asit ile hiçbir karsinojenite ve doğurganlık çalışması yapılmamıştır. Fenofibrat hızla aktif metaboliti fenofibrik aside dönüştürülür. Fenofibrat ile yapılan çalışmalar fenofibrik asidin toksisite profilinin değerlendirilmesi için önemlidir.

Benzer bir toksisite spektrumu kolin fenofibrat veya fenofibrat tedavilerinde de benzer bir toksisite spektrumu tahmin edilmektedir.

Subkronik / kronik toksisite

Kronik toksisite çalışmalarında fenofibratın spesifik bir toksisitesi görülmemiştir.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyeli

Fenofibrat ile sıçanlarda iki karsinojenisite çalışması yapılmıştır. İlk 24 aylık çalışmada Wistar sıçanları, 10, 45, ve 200 mg/kg/gün (mg /m² vücut yüzey alanı oranlamasına dayalı; önerilen maksimum insan dozunun 0.3, 1 ve 6 katı dozu) fenofibrat ile dozlanmışlardır. 200 mg/kg/gün (maksimum önerilen insan dozunun 6 katı) her iki cinsiyette karaciğer kanserlerinin görülme sıklığı önemli oranda artmıştır. Erkek sıçanlarda; önerilen maksimum insan dozunun 1 ile 6 katı ile pankreas karsinomlarında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür; önerilen maksimum insan dozunun 1 ile 6 katı ile pankreas adenom ve iyi huylu testiküler interstisyel hücre tümörlerinde artış gözlenmiştir.

Sıçanlarda fenofibrat 10 ve 60 mg/kg/gün (vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına göre MHRD'nin 0.3 ve 2 katı), klofibrat (400 mg/kg/gün; insan dozunun 2 katı) ve gemfibrozil (250 mg/kg/gün mg/m² yüzey alanına göre insan dozunun 2 katı) olmak üzere üç ilacı karşılaştıran 117 haftalık bir karsinojenite çalışması yapılmıştır. Fenofibrat, her iki cinsiyette de pankreas asiner adenomlarını artırmıştır. Klofibrat erkek sıçanlarda hepatosellüler karsinom ve pankreas asiner adenomlarını ve dişi sıçanlarda hepatik neoplastik nodülleri artırmıştır. Gemfibrozil erkek ve dişi sıçanlarda hepatik neoplastik nodülleri artırırken, her üç ilaç da erkek sıçanlarda testis interstisyel hücre tümörlerini artırmıştır.

CF-1 fareleriyle yapılan 21 aylık bir çalışmada, farelere, vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına göre MHRD'nin sırasıyla 0.2, 1 ve 3 katına denk gelecek şekilde 10, 45 ve 200 mg/kg/gün dozlarında fenofibrat verilmiştir. MHRD'nin 3 katına denk gelen fenofibrat dozu ile her iki cinsiyette de karaciğer karsinomları anlamlı derecede artmıştır. 10, 60, ve 200 mg/kg/gün fenofibrat dozlarıyla yapılan 18 aylık ikinci bir çalışmada ise MHRD'nin 3 katı dozundaki fenofibrat ile erkek farelerde karaciğer karsinomunu ve dişi farelerde karaciğer adenomunu anlamlı olarak artmıştır.

Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalar, fenofibrat uygulaması yapılan sıçanlarda peroksizomal proliferasyonun geliştiğini göstermiştir. İnsanlarda peroksizom proliferasyonunu test etmeye yönelik yeterli bir çalışma yapılmamıştır. Fakat fibrat sınıfının diğer üyelerinin verildiği kişilerde tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsileri karşılaştırılmış ve tedavi sonrasında peroksizom morfolojisinde ve sayısında değişiklikler gözlenmiştir.

Farklı bir türde (Sprague-Dawley sıçanlarında) yapılan ikinci 24 aylık karsinojenisite çalışmasında (10 ile 60 mg/kg/gün (önerilen maksimum insan dozunun 0.3 ile 2 katı)) her iki cinsiyette de pankreas asiner adenom insidansında anlamlı artış ve önerilen maksimum insan dozunun 2 katı ile testislerde intestinal hücre tümörlerinde artış gözlenmiştir.

Obez MSG sıçanlarda uzun süreli fenofibrat tedavisinin, beta hücre fonksiyonunu bozduğu ve glukoz ile uyarılmış insülin salgılamasını engellediği öne sürülmüştür.

Fenofibratın aşağıdaki testlerde mutajenik potansiyeli olmadığı gösterilmiştir: Ames ve mikronukleus *in vivo*/sıçan. Ayrıca, aşağıdaki testlerde fenofibrik asitin mutajenik potansiyelinin olmadığı gösterilmiştir: İnsan lenfositleri Ames, fare lenfoma, kromozomal

sapma ve insan lenfositlerinde kardeş kromatid değişimi ve birincil sıçan hepatositlerinde programsız DNA sentezi.

Fenofibratın mutajenliği ile ilgili çalışmaların sonuçları negatif bulunmuştur.

Reprodüktif toksisite

Fertilite çalışmasında, sıçanlara oral yoldan fenofibrat uygulanmıştır. Erkek sıçanlara çiftleşmeden 61 gün önce ve dişi sıçanlara ise çiftleşmeden 15 gün önce verilmiştir. 300 mg/kg/gün (mg/m^2 vücut yüzey alanı oranlaması dikkate alınarak önerilen maksimum insan dozunun 10 katı) dozu ile fertilite üzerine advers etki gözlenmemiştir.

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

Gebe sıçanlarda ise organogenez dönem boyunca gebeliğin 6-15 günleri arasında 14, 127 ve 361 mg/kg/gün oral beslenme dozları verilmiştir. 14 mg/kg/gün dozunda advers gelişim bulguları gözlenmemiştir (mg / m^2 vücut yüzey alanı oranlamasına dayalı; önerilen insan dozunun 1 katından daha düşük dozu). Önerilen dozun daha yüksek katlarında maternal toksisite kanıtı gözlenmiştir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Trietil sitrat

şeker pellet

Etil selüloz

Povidon

Talk

Hidroksipropilmetil selüloz

Magnezyum stearat

Metakrilik asit - Etil akrilat kopolimer (1:1)

Polietilen glikol

FD&C mavi no:2

FD&C kırmızı no:3

Siyah demir oksit

Titanyum dioksit

Jelatin (sığır jelatini)

İzopropil alkol

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oda sıcaklığında 25°C'nin altında ambalajında nemden korunarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj, PVC/PVDC/Aluminyum blister ambalajdadır. LİPAXEL 45 mg'lık kapsüller halinde 30 veya 90 sert kapsül içeren blister ambalajlarda takdim edilmiştir.

Sekonder ambalaj karton kutuda takdim edilmiştir.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7.RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10

34885 Sancaktepe /İstanbul

Tel: 0216 564 80 00

Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2021/496

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ