

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biofibrat, 200 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg fenofibratu mikronizowanego (*Fenofibratum*).

Substancje pomocnicze: 1 kapsułka zawiera 50,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Fioletowo-szare kapsułki żelatynowe twarde.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia, hiperlipidemia mieszana i hipertriglicerydemia (hiperlipidemie typu IIa, IIb, III, IV i V wg. klasyfikacji Fredricksona):

- gdy leczenie dietetyczne i inne nefarmakologiczne metody postępowania (np. zmniejszenie masy ciała lub zwiększenie aktywności fizycznej) nie dało oczekiwanych rezultatów,
- szczególnie gdy stężenie lipidów po leczeniu dietetycznym nie zmniejsza się lub występują inne czynniki ryzyka.

Odpowiednia dieta rozpoczęta przed terapią powinna być kontynuowana.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

Zalecana dawka to 1 kapsułka 200 mg raz na dobę.

Lek należy przyjmować podczas posiłku ponieważ wchłanianie leku na czczo jest gorsze. Kapsułki należy połykać w całości i popijać wodą. Odpowiednia dieta rozpoczęta przed terapią powinna być kontynuowana.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku bez współistniejącej niewydolności nerek zalecana jest dawka jak u dorosłych.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek nie należy stosować produktu Biofibrat.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów z niewydolnością wątroby.

4.3. Przeciwwskazania

Biofibrat jest przeciwwskazany:

- u dzieci
- u pacjentów z niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby
- przy schorzeniach pęcherzyka żółciowego
- w żółciowej marskości wątroby
- przy nadwrażliwości na fenofibrat albo na jakikolwiek składnik leku

- przy uczuleniu na światło lub reakcjach fototoksycznych podczas stosowania fibratów lub ketoprofenu.
- przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyjątkiem ostrego zapalenia trzustki z powodu ciężkiej hipertriglicerydemii.
- ciąża i karmienie piersią

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem podawania fenofibratu należy wdrożyć odpowiednie leczenie schorzeń będących przyczyną wtórnej hipercholesterolemii, takich jak: cukrzyca typu 2, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, dysproteinemia, choroby wątroby z utrudnionym odpływem żółci, alkoholizm.

Potencjalny wpływ fenofibratu/kwasu fenofibrynowego na metabolizm innych leków nie został w pełni zbadany ani w warunkach *in vitro* ani *in vivo*. Interakcje z innymi lekami są niemożliwe do przewidzenia dlatego zalecana jest ostrożność przy skojarzeniu fenofibratu z innymi lekami.

Aminotransferazy

U niektórych pacjentów może wystąpić umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz, które rzadko koliduje z leczeniem. Jednakże zaleca się monitorowanie aktywności aminotransferaz co 3 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy podawania leku. Leczenie należy przerwać gdy aktywność AspAT i AlAT zwiększy się powyżej 100 jednostek międzynarodowych lub wartości 2-3-krotnego górnego limitu wartości uznanych za prawidłowe.

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki było obserwowane u pacjentów leczonych fenofibratem. Może być ono spowodowane brakiem skuteczności leczenia u pacjentów z ciężką hipertriglicerydemią, jako bezpośredni skutek działania leku albo skutek wywołany przez kamienie żółciowe lub złoży, powodujące utrudnienia w przepływie żółci przez przewód żółciowy wspólny (patrz punkt 4.3 i 4.8).

Miopatia

Pacjenci z czynnikami predysponującymi do rabdomiolizy, włączając niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy i wysokie spożycie alkoholu mogą być narażeni na rozwinięcie się rabdomiolizy.

Uszkodzenie mięśni z bardzo rzadkimi przypadkami rabdomiolizy obserwowano po podaniu fibratów i innych środków obniżających poziom lipidów. Uszkodzenia mięśni występują częściej u pacjentów z hypoalbuminemią i wcześniej występującą niewydolnością nerek. Rabdomiolizę należy podejrzewać u pacjentów odczuwających rozlane bóle mięśniowe (mialgie), u których występuje zapalenie mięśni, kurcze i osłabienie mięśni i (lub) aktywność kinazy kreatynowej (CK) zwiększy się 5 razy powyżej normy. W takich przypadkach leczenie fenofibratem należy przerwać.

Ryzyko uszkodzenia mięśni może zwiększyć się, jeśli lek jest stosowany z innym fibratem lub inhibitorem reduktazy HMG-CoA, szczególnie, jeśli poprzednio występowały choroby mięśni. W związku z tym statyny i fenofibrat można podawać równocześnie tylko u pacjentów z ciężką dyslipidemią połączoną z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym bez chorób mięśni występujących w przeszłości. Takie połączenie powinno być stosowane z zachowaniem szczególnych środków ostrożności i pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia objawów uszkodzeń mięśni.

U pacjentek z hiperlipidemią przyjmujących estrogeny lub środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny należy sprawdzić czy hiperlipidemia jest pierwotna czy wtórna (możliwe zwiększenie stężenia lipidów spowodowane doustnymi estrogenami).

Efekty leczenia należy monitorować poprzez okresowe pomiary stężenia lipidów (całkowity cholesterol, cholesterol LDL, triglicerydy) w osoczu. Jeśli po kilku miesiącach leczenia (3 miesiące)

stężenie lipidów w surowicy nie zmniejszy się wystarczająco, należy zastosować dodatkowe lub inne leczenie.

Produkt zawiera laktozę, w związku z tym nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Fenofibrat nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i może zwiększyć ryzyko krwawień.

U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy zmniejszyć dawkę doustnych leków przeciwzakrzepowych o około jedną trzecią na początku leczenia i następnie stopniowo dostosowywać jeśli będzie to konieczne na podstawie kontroli wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio).

Inhibitory HMG-CoA reduktazy i inne fibraty

Ryzyko ciężkiej toksyczności mięśniowej wzrasta jeśli fibraty są stosowane w leczeniu skojarzonym z inhibitorami HMG-CoA reduktazy lub innymi fibratami. Terapia skojarzona powinna być stosowana z ostrożnością, należy dokładnie monitorować objawy toksyczności mięśniowej (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

Skojarzone podawanie cyklosporyny i fenofibratu (200 mg raz dziennie) nie zmieniało znacząco równowagi parametrów farmakokinetycznych cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie serca. Jednakże zanotowano przypadki odwracalnej ostrej niewydolności nerek podczas terapii skojarzonej fibratem i cyklosporyną. Czynność nerek, u tych pacjentów musi być ściśle monitorowana, a leczenie fibratem należy przerwać w przypadku znacznych zmian w wynikach testów laboratoryjnych.

Leczenie skojarzone z innymi lekami

Potencjalny wpływ fenofibratu/kwasu fenofibrynowego na metabolizm innych leków nie został w pełni zbadany ani w warunkach in vitro ani in vivo. Interakcje z innymi lekami są niemożliwe do przewidzenia dlatego zalecana jest ostrożność przy równoczesnym stosowaniu fenofibratu z innymi lekami.

Badania in vitro wskazują na wypieranie fenylobutazonu z wiązań z białkami osocza.

4.6. Ciąża i laktacja

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania fenofibratu przez kobiety w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego.

Działanie embriotoksyczne obserwowano przy dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Potencjalny wpływ na ludzi nie jest znany. Produktu Biofibrat nie wolno stosować w okresie ciąży.

Brak jest danych o przenikaniu fenofibratu lub jego metabolitów do mleka matki. W związku z tym nie należy stosować produktu u kobiet karmiących piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych leków jest określana jak następuje: bardzo częste (> 1/10), częste (> 1/100 do < 1/10), niezbyt częste (> 1/1000 do < 1/100), rzadkie (> 1/10000 do < 1/1000), bardzo rzadkie (< 1/10000) włączając raporty odosobnione.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częste: zaburzenia trawienne, żołądkowe lub jelitowe (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka i wzdęcia z oddawaniem wiatrów) o umiarkowanej ciężkości.

Niezbyt częste: zapalenie trzustki*.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Częste: umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niezbyt częste: rozwój kamieni żółciowych.

Bardzo rzadkie: przypadki zapalenia wątroby. W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie wątroby (np. żółtaczka i świąd) należy przeprowadzić badania laboratoryjne kontrolujące czynność wątroby i odstawić fenofibrat jeśli jest to konieczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt częste: świąd, wysypka, pokrzywka lub nadwrażliwość na światło.

Rzadkie: wyłysienie.

Bardzo rzadkie: w pojedynczych przypadkach może wystąpić (nawet po wielu miesiącach stosowania) reakcja alergiczna na światło w postaci świądu, pęcherzyków lub guzków na częściach skóry wystawionej na światło słoneczne lub na działanie sztucznego światła UV (lampy opalające).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Rzadkie: rozsiane mialgie, zapalenie mięśni, skurcze i osłabienie mięśni.

Bardzo rzadkie: rabdomioliza.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Niezbyt częste: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zatorowość tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich)*.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadkie: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów.

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadkie: zmniejszenie libido.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadkie: śródmiąższowe zapalenie płuc.

Badania diagnostyczne:

Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi.

* w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu FIELD przeprowadzonym z udziałem 9795 pacjentów z cukrzycą typu 2, zaobserwowano znamienne statystycznie wzrost liczby przypadków zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0,8% do 0,5%; $p=0,031$). W tym samym badaniu odnotowano znamienne statystycznie wzrost występowania zatorowości płucnej (0,7% w grupie otrzymującej placebo do 1,1% w grupie otrzymującej fenofibrat; $p=0,022$) i nieznamienne statystycznie wzrost występowania zakrzepicy żył głębokich (placebo: 1,0% [48/4900 pacjentów], fenofibrat: 1,4% [67/4895 pacjentów]; $p=0,074$).

4.9. Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadków przedawkowania leku. Brak swoistej odtrutki. W przypadku podejrzenia przedawkowania zastosować leczenie objawowe. Fenofibrat nie jest usuwany w czasie hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek hipolipemizujący, hamujący syntezę cholesterolu i triglicerydów, fibrat.

Kod ATC: C10 AB 05.

Działanie fenofibratu obniżające poziom lipidów we krwi obserwowane w badaniach klinicznych, zostało wyjaśnione w badaniach *in-vivo* na myszach transgenicznych i ludzkich kulturach komórek wątrobowych. Obniżenie poziomu lipidów następuje poprzez aktywację receptorów jądrowych typu α (PPAR α , ang. Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α). Fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację z surowicy krwi cząstek bogatych w triglicerydy poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej i zmniejszenie produkcji apolipoproteiny CIII. Aktywacja PPAR α prowadzi również do zwiększenia syntezy apolipoprotein AI i AII oraz cholesterolu HDL.

Wpływ fenofibratu na lipoproteiny prowadzi do obniżenia frakcji o bardzo niskiej i niskiej gęstości (VLDL i LDL) zawierające apolipoproteinę B i zwiększa frakcje lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) zawierające apolipoproteiny AI i AII.

Dodatkowo, poprzez zmianę syntezy i katabolizmu frakcji VLDL fenofibrat zwiększa usuwanie frakcji LDL i obniża frakcję małych gęstych LDL, której poziom jest zwiększony w aterogennej dyslipidemii i stanowi czynnik ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca.

Badania kliniczne z fenofibratem wykazały zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego od 20% do 25%, triglicerydów od 40% do 50% i zwiększenie frakcji HDL cholesterolu od 10% do 30%.

U pacjentów z hipercholesterolemią, u których poziom cholesterolu LDL został obniżony od 20% do 30%, efekt całkowity wynika z obniżenia wskaźników aterogenności tzn. stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL, cholesterolu LDL do cholesterolu HDL lub ApoB do ApoAI.

Badania kliniczne u pacjentów z podwyższonym poziomem fibrynogenu i Lp(a) leczonych fenofibratem wykazały znaczące obniżenie tych wskaźników.

Badania epidemiologiczne wykazały pozytywną korelację pomiędzy zwiększonym poziomem lipidów w osoczu i zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Dyslipidemia jest uzasadnieniem do podjęcia leczenia fenofibratem. Jednakże możliwe korzyści i długoterminowy wpływ stosowania fibratów w hiperlipidemiach wciąż pozostaje przedmiotem naukowych dyskusji. W chwili obecnej nie są dostępne wyniki długoterminowych kontrolowanych badań klinicznych, które pokazywałyby wpływ fenofibratu w prewencji pierwotnej i wtórnej powikłań miażdżycowych.

Wyniki badania DAIS (ang. Diabets Atherosclerosis Intervention Study) wykazały w badaniu angiograficznym, że fenofibrat znacznie obniża postęp miażdżycy naczyń wieńcowych, u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperlipoproteinemią. DAIS było badaniem podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, w którym brało udział 418 pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperlipoproteinemią (średni cholesterol całkowity 5,57 mmol/l, trójglicerydy 2,54 mmol/l, cholesterol LDL 3,37 mmol/l, cholesterol HDL 1,03 mmol/l). Leczenie fenofibratem przez średnio 38 tygodni spowodowało znaczące obniżenie postępu miażdżycy naczyń wieńcowych ocenione ilościowo na 40% na podstawie angiografii wieńcowej.

Obserwowano zmniejszenie żółtaków podczas leczenia fenofibratem.

Ponadto fenofibrat powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie fenofibratu w przewodzie pokarmowym wzrasta podczas przyjmowania leku z pokarmem.

Średnie stężenie w osoczu wynosi około 10-15 $\mu\text{g/ml}$ po przyjęciu całkowitej dobowej dawki 200 mg fenofibratu mikronizowanego.

Po podaniu doustnym fenofibrat ulega szybkiej hydrolizie z udziałem esterazy do aktywnego metabolitu - kwasu fenofibrynowego.

Niezmieniony produkt nie znajduje się w osoczu.

Kwas fenofibrynowy, główny metabolit znajdujący się we krwi wykazuje wysoki stopień wiązania z białkami osocza (więcej niż 99%) i może wypierać antagonistów witaminy K z wiązań z białkami i potencjalnie powodować zwiększenie ich działania przeciwzkrzepowego.

Maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte po upływie średnio 5 godzin od zażyciu leku.

Okres półtrwania kwasu fenofibrynowego w osoczu krwi wynosi około 20 godzin.

Lek wydalany jest głównie z moczem: 70% w ciągu 24 godzin i 88% w ciągu 6 dni. Podczas tego czasu całkowite wydalenie z moczem i kałem sięga 93%. Praktycznie cały lek wydalany jest w postaci kwasu fenofibrynowego (9-11%) i jego glukuronowych pochodnych.

Badania kinetyczne wykazały brak kumulacji leku po podaniu wielokrotnym.

Hemodializa nie powoduje usunięcia fenofibratu z organizmu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej nie wykazano toksyczności specyficznej związanej z fenofibratem.

Wyniki badania mutagenności fenofibratu są negatywne.

U myszy i szczurów nowotwór wątroby wystąpił po dużej dawce i był on spowodowany proliferacją peroksysomów. Ta zmiana występowała u małych gryzoni i nie była obserwowana u innych gatunków zwierząt. Nie ma to wpływu na stosowanie fenofibratu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Badania na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnego działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne wystąpiło po dawce równoważnej z toksyczną dla matki. Przedłużenie okresu ciąży jak również trudności podczas porodu były obserwowane po podaniu dużych dawek. Nie obserwowano wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, skrobia żelowana, sodu laurylosiarczan, krospowidon, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna.

Składniki kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek czarny (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), erytrozyna (E 127), indygotyna (E 132).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Kartonik zawierający 30 lub 60 kapsułek w blistrach PVC/Aluminium po 10 sztuk.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o. ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr.....

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

