

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Fenoratio 100, 100 mg, kapsułki**

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka zawiera 100 mg fenofibratu.

Produkt zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1. Wskazania do stosowania**

Fenoratio 100 jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety oraz innych, terapii nefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach:

- Leczenie ciężkiej hipertrójglicerydemii z niskim poziomem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez.
- Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.
- Mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane.

#### **4.2. Dawkowanie i sposób podawania**

Pacjenci powinni stosować odpowiednią dietę i inne zalecane nefarmakologiczne metody leczenia.

*Dorośli:* 2 - 3 kapsułki na dobę, w dawkach podzielonych.

*Dzieci (powyżej 10 lat):*

Brak jest wystarczających badań dotyczących stosowania fenofibratu u dzieci. Typ hiperlipidemii powinien zostać ustalony na podstawie badań genetycznych i biologicznych. Występowanie rodzinnej hiperlipidemii pozwala na wczesne wdrożenie leczenia. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia poprzez wdrożenie ścisłej diety przez minimum 3 miesiące.

Jeżeli leczenie farmakologiczne wydaje się być konieczne np. jeśli występuje ciężka hiperlipidemia z towarzyszącymi klinicznymi objawami miażdżycy i (lub) obecnością pozanaczyniowych złogów cholesterolu i (lub) ze zmianami miażdżycowymi sercowo-

naczyniowymi u rodziców, które wystąpiły u nich przed 40 rokiem życia fenofibrat może być przepisany tylko przez specjalistę.

Maksymalna zalecana dawka u dzieci powyżej 10 roku życia wynosi 5 mg/kg mc./dobę, czyli 1 kapsułka/20 kg mc./dobę.

#### *Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek fenofibrat można zastosować w przypadku precyzyjnie ustalonego wskazania. Dawkę należy zredukować w zależności od stężenia kreatyniny w surowicy krwi, które należy regularnie kontrolować.

Zaleca się zmniejszenie dawki do 1 kapsułki na dobę, jeśli stężenie kreatyniny w osoczu jest większe niż 2 mg/dl.

U pacjentów dializowanych dawkę należy zmniejszyć do 1 kapsułki podawanej, co 2 dni.

Zmniejszenie dawki jest również zalecane w przypadku hipoalbuminemii (jak np. w zespole nerczycowym).

W celu dokładnego ustalenia dawki zaleca się w takich przypadkach oznaczenie stężenia fenofibratu w osoczu krwi, aby uniknąć przedawkowania i spowodowanego tym rozpadu mięśni prążkowanych.

Należy zwracać uwagę na regularne dostarczanie pacjentowi wystarczającej ilości płynów.

#### *Sposób podawania*

Kapsułki należy połykać w całości, przyjmować w trakcie posiłków, popijając odpowiednią ilością płynów.

Długość leczenia zależy od rodzaju i przebiegu choroby.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Fenoratio 100 jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na fenofibrat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- nadwrażliwość na światło lub reakcje fototoksyczne podczas stosowania fibratów lub substancji o podobnej strukturze chemicznej, w szczególności ketoprofenu.
- choroby wątroby (z wyjątkiem stłuszczenia wątroby, które jest często występującym objawem hipertriglicerydemii)
- niewydolność nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min)
- u dzieci poniżej 10 lat
- choroby pęcherzyka żółciowego (kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego) – przeciwwskazanie względne
- 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**

Hiperlipidemia, obok nadciśnienia tętniczego i nadużywania nikotyny, uważana jest za jeden z podstawowych czynników ryzyka powstawania i rozwoju arteriosklerozy oraz chorób będących jej następstwem (choroba wieńcowa serca, zaburzenia krążenia mózgowego i obwodowego).

Leczenie hiperlipidemii należy rozpocząć od udzielenia porady dotyczącej odżywiania oraz zidentyfikowania i korygowania czynników ryzyka.

U wielu pacjentów można korzystnie wpłynąć na występujące zaburzenia metabolizmu lipidów za pomocą środków dietetycznych, zmniejszenia masy ciała, zwiększenia aktywności fizycznej i odpowiedniego leczenia współistniejących innych schorzeń metabolicznych. Podczas leczenia fenofibratem należy kontynuować stosowanie tych środków.

Podczas stawiania diagnozy należy wziąć pod uwagę, że stężenie lipidów we krwi zależy od szeregu czynników, takich jak: pora dnia; czas, jaki upłynął od spożycia ostatniego posiłku oraz jego rodzaju; spożywanie alkoholu oraz sytuacje stresowe.

Terapia lekowa hiperlipidemii jest zwykle długotrwała, dlatego decyzję o zastosowaniu takiego leczenia należy podjąć rozważnie z uwzględnieniem indywidualnego stanu pacjenta.

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

#### Ostrzeżenia

Uszkodzenie mięśni, włączając bardzo rzadkie przypadki rhabdomiolizy były zgłaszane po podaniu fibratów. Uszkodzenia mięśni występują częściej u pacjentów z hipoalbuminemią i niewydolnością nerek w wywiadzie. Rhabdomiolizę należy podejrzewać u wszystkich pacjentów odczuwających rozlane bóle mięśniowe, wrażliwość mięśni na dotyk i (lub) znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (5 razy powyżej normy). W takich przypadkach należy przerwać leczenie fenofibratem.

Czynnikami predysponującymi do rhabdomiolizy są: wiek powyżej 70 lat, osobnicza lub dziedziczna skłonność do miopatii w wywiadzie, uszkodzenie nerek, niedoczynność tarczycy, wysokie spożycie alkoholu. U pacjentów z takimi czynnikami może zwiększać się ryzyko wystąpienia rhabdomiolizy. Przed rozpoczęciem terapii należy bardzo uważnie ocenić korzyści i ryzyko leczenia.

Ponadto ryzyko uszkodzenia mięśni może zwiększyć się, jeśli lek jest stosowany z innym fibratem lub inhibitorem reduktazy HMG-CoA (patrz punkt 4.5), szczególnie, jeśli poprzednio występowały choroby mięśni.

#### Środki ostrożności dotyczące stosowania

- Długotrwałe bezpieczeństwo u dzieci nie było oceniane, skutek działania na rozwój organizmu w czasie wzrostu nie jest znany.
- 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.
- U niektórych pacjentów obserwowano, w większości przypadków przemijające, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

W świetle obecnej wiedzy wydaje się być uzasadnione:

- systematyczne monitorowanie aktywności aminotransferaz co 3 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy podawania leku,
- przerwanie leczenia w przypadku zwiększenia aktywności AspAT i AlAT 3-krotnie powyżej górnej granicy normy.
- Zapalenie trzustki: przypadki zapalenia trzustki były 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 złoże, utrudniające przepływ żółci przez przewód żółciowy wspólny (patrz punkt 4.3 i 4.8).
- W przypadku równoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych wymagana jest zwiększona kontrola czasu protrombinowego, wyrażonego w INR (ang. International Normalised Ratio) (patrz punkt 4.5).
- U pacjentek z hiperlipidemią przyjmujących estrogeny lub środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny jest konieczne sprawdzenie czy hiperlipidemia jest pierwotna czy wtórna (możliwe zwiększenie stężenia lipidów spowodowane doustnymi estrogenami).
- Zaburzenia czynności nerek. Należy przerwać podawanie fenofibratu jeżeli poziom kreatyniny przekroczy o 50% górną granicę normy. Zaleca się monitorowanie poziomu kreatyniny w trakcie pierwszych trzech miesięcy leczenia.

Lek 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**

##### Jednoczesne stosowanie nie zalecane

##### **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).

##### Podczas jednoczesnego stosowania są wymagane środki ostrożności

##### **Doustne leki przeciwzakrzepowe**

Fenofibrat nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i może zwiększyć ryzyko krwawień (poprzez kompetycyjne wiązanie z białkami osocza).

Należy zwiększyć częstość kontroli czasu protrombinowego i wskaźnika INR. Należy zmniejszyć dawkę doustnych leków przeciwzakrzepowych w czasie leczenia fenofibratem o około jedną trzecią na początku leczenia i przez około tydzień po zakończeniu leczenia.

##### **Leki przeciwcukrzycowe**

Fenofibrat może nasilać działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i insuliny.

##### **Leki stosowane w dnie moczanowej**

Fenofibrat może zmniejszać podwyższone stężenie kwasu moczowego, dlatego w przypadku jednoczesnego podawania leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego należy odpowiednio dostosować dawkowanie.

## **Leki immunosupresyjne**

Wzrasta ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w czasie równoczesnego podawania cyklosporyny. Czynność nerek, u tych pacjentów musi być ściśle monitorowana klinicznie i laboratoryjnie podczas równoczesnego podawania cyklosporyny i po zakończeniu leczenia fenofibratem.

## **4.6. Ciąża lub laktacja**

### Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego.

W dotychczasowej praktyce klinicznej nie zaobserwowano wad wrodzonych i działania toksycznego na płód. Jednakże monitoring kobiet narażonych na działanie fenofibratu w czasie ciąży jest niewystarczający, aby całkowicie wykluczyć ryzyko.

Fenofibrat nie jest wskazany do stosowania u kobiet w ciąży za wyjątkiem ciężkiej hipertrójglicydemii ( $>10$  g/l) gdy leczenie dietetyczne nie spowodowało oczekiwanych rezultatów, a kobieta ciężarna narażona jest na ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.

### Laktacja

Brak danych dotyczących przenikania fenofibratu do mleka matki. W związku z tym nie należy stosować leku u kobiet karmiących piersią.

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

Brak wpływu.

## **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, zaparcia, 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 naczyniowe

Niezbyt częste: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zator 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.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Brak swoistego antidotum. Leczenie objawowe. Płukanie żołądka i odpowiednie leczenie podtrzymujące należy zastosować w razie konieczności.

U pacjentów ze zdrowymi nerkami należy przeprowadzić diurezę forsowaną, w celu przyspieszenia eliminacji leku. W przypadkach rozpadu mięśni prążkowanych należy podawać odpowiednią ilość płynów, aby zapobiec powstaniu zespołu zmiążdżenia nerek.

Fenofibrat nie podlega dializie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

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

Kod ATC: C10 AB 05.

Leczenie fenofibratem może prowadzić do zmniejszenia stężenia cholesterolu w surowicy od 20 do 25%, a stężenia triglicerydów w surowicy od 40 do 50%.

Obniżenie poziomu cholesterolu w surowicy następuje poprzez obniżenie frakcji aterogennych o niskiej gęstości (VLDL i LDL). Następuje poprawa dystrybucji cholesterolu w osoczu krwi poprzez zmniejszenie stosunku cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu, wskaźnik ten jest podniesiony w aterogennej hiperlipidemii.

Związek pomiędzy hipercholesterolemią a miażdżycą został jednoznacznie udowodniony, jak również związek pomiędzy miażdżycą i wystąpieniem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Niski poziom HDL jest również związany ze wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca.

Zwiększony poziom trójglicerydów jest związany ze wzrostem ryzyka chorób naczyniowych, ale nie ma pewności, że jest to niezależny czynnik ryzyka.

Ponadto, trójglicerydy mogą uczestniczyć w procesie powstawania miażdżycy, jak również w procesie tworzenia zakrzepów (trombogenezy).

Pozanaczyniowe złoże cholesterolu (żółtaki ścięgieniste i guzkowe) mogą zostać wyraźnie zmniejszone (znaczna redukcja poziomu cholesterolu w surowicy) lub nawet całkowicie wyeliminowane pod wpływem efektywnego i długotrwałego leczenia fenofibratem.

U pacjentów z hiperlipidemią podczas leczenia fenofibratem obserwuje się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy średnio o 25%.

Wzrost poziomu apolipoproteiny AI (ApoAI) i obniżenie poziomu apolipoproteiny B (ApoB) obserwuje się w trakcie leczenia fenofibratem, co poprawia wskaźnik ApoAI/ApoB, który może być uważany za wskaźnik ryzyka miażdżycy.

Działanie przeciwapagregacyjne fibratu na płytki krwi obserwowano w badaniach na zwierzętach, jak również w badaniach klinicznych, w których wykazano zmniejszenie agregacji płytek wywoływanej przez ADP, kwas arachidonowy i adrenalinę.

Poprzez aktywację receptorów jądrowych  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ , ang. Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\alpha$ ) fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację cząstek bogatych w triglicerydy z surowicy krwi poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej i zmniejszenie produkcji apolipoproteiny CIII. Aktywacja PPAR $\alpha$  prowadzi również do zwiększenia syntezy apolipoprotein AI i AII.

Wykazano, że fibraty mogą łagodzić epizody choroby niedokrwiennej serca, jednakże nie wykazano, że obniżają one niezależną od przyczyny śmiertelność przy stosowaniu w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.

Badanie nad lipidami „Działanie na rzecz kontroli ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z Cukrzycą” (ACCORD; ang. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) było badaniem randomizowanym, kontrolowanym z wykorzystaniem placebo, przeprowadzonym u 5518 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy byli leczeni fenofibratem jako dodatkiem do symwastatyny. Leczenie fenofibratem z symwastatyną w porównaniu z leczeniem symwastatyną w monoterapii nie skutkowało żadnymi znaczącymi różnicami w złożonym, głównym punkcie końcowym: niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar lub zgon związany z układem sercowo-naczyniowym (wskaźnik ryzyka 0,92, 95% CI 0,79-1,08,  $p = 0,32$ ; całkowite obniżenie ryzyka: 0,74%). W uprzednio określonej podgrupie pacjentów z dyslipidemią składającej się z pacjentów, którzy w punkcie początkowym znajdują się w najniższym tercylu poziomu cholesterolu HDL ( $\leq 34$  mg/dl lub  $0,88$  mmol/l) oraz w najwyższym tercylu poziomu trójglicerydów ( $\geq 204$  mg/dl lub  $2,3$  mmol/l), leczenie fenofibratem w skojarzeniu z symwastatyną wykazało względne obniżenie o 31% dla złożonego, głównego punktu końcowego, w porównaniu do monoterapii symwastatyną (wskaźnik ryzyka 0,69, 95% CI 0,49-0,97,  $p = 0,03$ ; całkowite obniżenie ryzyka: 4,95%). Inna analiza uprzednio określonej podgrupy wykazała, że istnieje statystycznie istotna zależność leczenia od płci ( $p = 0,01$ ), wskazując na możliwą korzyść z łączonego leczenia u mężczyzn ( $p = 0,037$ ), jednak potencjalnie wyższe ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego u kobiet otrzymujących łączone leczenie, w porównaniu do monoterapii symwastatyną ( $p = 0,069$ ). Nie obserwowano tego efektu w opisywanej

wcześniej grupie pacjentów z dyslipidemią, jednakże nie wykazano również w sposób bezpośredni korzyści ze stosowania fenofibratu z symwastatyną u kobiet z dyslipidemią. Dodatkowo, w tej podgrupie pacjentów nie można wykluczyć działania szkodliwego.

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Niezmieniony produkt nie występuje w osoczu. Głównym metabolitem fenofibratu w osoczu jest kwas fenofibrynowy.

Maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte po upływie średnio 5 godzin od zażycia leku. Średnie stężenie w osoczu wynosi około 15 µg/ml po zażyciu dziennej dawki 3 kapsułek po 100 mg fenofibratu. Stężenie w osoczu jest stałe podczas długotrwałego przyjmowania leku niezależnie od osoby przyjmującej lek.

Kwas fenofibrynowy wiąże się silnie z albuminami osocza oraz może wypierać antagonistów witaminy K z połączeń z białkami osocza i zwiększać ich działanie przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.5).

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

Lek wydalany jest głównie z moczem. Praktycznie cały lek wydalany jest w ciągu 6 dni głównie w postaci kwasu fenofibrynowego lub jego glukuronowych pochodnych.

Badania kinetyczne wykazały brak kumulacji leku po podaniu jednorazowym jak również po podaniu wielokrotnym.

Hemodializa nie powoduje usunięcia fenofibratu z organizmu.

## **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### *Toksyczność ostra*

U myszy doustna dawka LD<sub>50</sub> wynosi 1600 mg/kg mc.

### *Toksyczność przewlekła*

Badania dotyczące przewlekłej toksyczności przeprowadzono u szczurów, psów i małp. W badaniach u szczurów stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zwiększenie masy wątroby.

### *Działanie mutagenne i rakotwórcze*

W testach *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutagennego działania fenofibratu uzyskano ujemne wyniki.

U szczurów przy podaniu dużych dawek wykryto guzy w wątrobie, które są następstwem proliferacji peroksysomów. Zmiany te są specyficzne dla małych gryzoni i nie zaobserwowano ich występowania u innych gatunków zwierząt. Nie dotyczą, więc terapeutycznego stosowania u ludzi.

### *Toksyczny wpływ na rozrodczość*

Badania przeprowadzone u myszy, szczurów i królików nie wykazały działania teratogennego. W przypadku dawkowania w zakresie toksycznym dla ciężarnych matek stwierdzono występowanie embriotoksyczności. Nie uzyskano danych dotyczących wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna,  
Skrobia kukurydziana,  
Magnezu stearynian,  
Żelatyna,  
Tytanu dwutlenek,  
Woda oczyszczona

#### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie są znane.

#### **6.3.Okres ważności**

5 lat. Preparatu nie należy stosować po upływie terminu ważności.

#### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

#### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.

50 kapsułek (5 blisterów po 10 kapsułek)

100 kapsułek (10 blisterów po 10 kapsułek).

#### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak szczególnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

123ratio Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

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

R/0328

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

8.03.1999 r.  
29.04.2004 r.  
29.04.2005 r.

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

24.08.2011/