

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fenoratio 100, 100 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg fenofibratu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

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 niefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach:

- Leczenie ciężkiej hipertrójglicerydemii z niskim stężeniem 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 niefarmakologiczne metody leczenia.

Dawkowanie

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

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek zalecana jest dawka jak u dorosłych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby nie przeprowadzono badań klinicznych.

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.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność fenofibratu u dzieci i młodzieży nie zostało dotychczas ustalone.

Dostępna jest niewielka ilość danych dotyczących stosowania fenofibratu u dzieci (patrz rozdział 5.1).

Dlatego nie zaleca się stosowania fenofibratu u chorych poniżej 18. roku życia.

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 ketoprofenu
- choroby wątroby (z wyjątkiem stłuszczenia wątroby, które jest często występującym objawem hipertriglicerydemii)
- niewydolność nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min)
- 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

Miopatia

Po podaniu fibratów i innych leków zmniejszających stężenie lipidów donoszono o działaniu toksycznym na mięśnie, w tym o rzadkich przypadkach rabdomiolizy. Częstość wystąpienia tych zaburzeń zwiększa się u pacjentów z hipoalbuminemią i niewydolnością nerek w wywiadzie. Działanie toksyczne na mięśnie należy podejrzewać u wszystkich pacjentów odczuwających rozsiępane bóle mięśniowe, u których występuje zapalenie, kurcze, osłabienie mięśni i (lub) znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (poziom CK 5-krotnie powyżej normy). W takich przypadkach należy przerwać leczenie fenofibratem.

U pacjentów, u których istnieją czynniki predestynujące do miopatii i (lub) rabdomiolizy są: wiek powyżej 70 lat, osobnicza lub dziedziczna skłonność do chorób mięśni w wywiadzie, uszkodzenie nerek, niedoczynność tarczycy, wysokie spożycie alkoholu, możliwość wystąpienia rabdomiolizy jest większa. Przed rozpoczęciem terapii należy bardzo uważnie ocenić korzyści i ryzyko leczenia.

Ryzyko działania toksycznego na mięśnie może zwiększyć się, jeśli fenofibrat jest stosowany z innym fibratem lub inhibitorem reduktazy HMG-CoA, szczególnie, jeśli poprzednio występowały choroby mięśni. Dlatego leczenie skojarzone fenofibratem i inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub innym fibratem należy stosować wyłącznie u pacjentów z ciężką mieszaną dyslipidemią i dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, jeśli nie występowały u nich wcześniej choroby mięśni; u tych pacjentów należy monitorować działanie toksyczne na mięśnie.

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).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

- Długotrwałe bezpieczeństwo u dzieci nie było oceniane, skutek działania na rozwój organizmu w czasie wzrostu nie jest znany.
- Wyniki 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.
- Czynność wątroby
U niektórych pacjentów obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków jest ono niewielkie, przemijające i bezobjawowe. Zaleca się systematyczne monitorowanie aktywności aminotransferaz co 3 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy podawania leku. Należy zwrócić uwagę na pacjentów, u których aktywność aminotransferaz zwiększyła się, i odstawić lek, jeżeli aktywność AspAT i AlAT zwiększy się powyżej 3-krotności górnego limitu wartości uznanych za prawidłowe lub 100 IU.
- Zapalenie trzustki
Przypadki zapalenia trzustki były obserwowane u pacjentów leczonych fenofibratem. Może być ono spowodowane brakiem skuteczności leczenia u pacjentów z ciężką hipertriglicydemią, 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).
- Zaburzenia czynności nerek.
Należy przerwać podawanie fenofibratu jeżeli poziom kreatyniny przekroczy o 50% górną granicę normy. Zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny w trakcie pierwszych trzech miesięcy leczenia.

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

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie niezalecane

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.

Należy zmniejszyć dawkę doustnych leków przeciwzakrzepowych w czasie leczenia fenofibratem o około jedną trzecią na początku leczenia i następnie stopniowo dostosować dawkę. Jeśli to potrzebne, należy monitorować wskaźnik INR (*ang. International Normalised Ratio*).

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.

Cyklosporyna

Zgłoszono wystąpienie kilku ciężkich przypadków odwracalnej niewydolności nerek w razie równoczesnego podawania fenofibratu i cyklosporyny. Czynność nerek, u tych pacjentów musi być ściśle monitorowana klinicznie i laboratoryjnie podczas równoczesnego podawania cyklosporyny i po zakończeniu leczenia fenofibratem.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania fenofibratu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne wystąpiło po dawkach równoważnych z dawką toksyczną dla matki. Potencjalne ryzyko stosowania u ludzi jest nieznane. Dlatego też u kobiet w ciąży fenofibrat należy stosować wyłącznie po dokładnym ocenieniu korzyści i ryzyka.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania fenofibratu i (lub) jego metabolitów do mleka matki. W związku z tym nie należy stosować leku u kobiet karmiących piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fenofibrat nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu lub wpływ ten jest nieistotny.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych leków jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10000$), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: zaburzenia trawienne, żołądkowe lub jelitowe (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka i wzdęcia z oddawaniem gazów).

Niezbyt często: zapalenie trzustki*.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

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

Niezbyt często: rozwój kamieni żółciowych.

Bardzo rzadko: przypadki zapalenia wątroby odnotowano bardzo rzadko. W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie wątroby (np. żółtaczkę, 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 często: reakcje takie jak: świąd, wysypka, pokrzywka lub nadwrażliwość na światło.

Rzadko: wyłysienie.

Bardzo rzadko: 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 (np. lampy opalające).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Rzadko: rozlane mialgie, zapalenie mięśni, skurcze i osłabienie mięśni.

Bardzo rzadko: rabdomioliza.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: choroba zakrzepowo-zatorowa (zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich)*.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Rzadko: zaburzenia potencji.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: śródmiąższowe choroby płuc.

Badania diagnostyczne:

Rzadko: zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9. Przedawkowanie

Brak swoistego antidotum. Jeśli podejrzewa się przedawkowanie, należy je leczyć objawowo i jeśli jest to konieczne, zastosować leczenie podtrzymujące. Fenofibrat nie może być usunięty na drodze hemodializy.

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 złogi cholesterolu (żółtaki ścięgniaste i guzkowe) mogą zostać wyraźnie zmniejszone (znaczną redukcją stężenia 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 przeciwagregacyjne 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 α (PPAR α , ang. Peroxisome Proliferator Activated Receptor α) fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację cząstek bogatych w triglicerydy z surowicy krwi poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej i zmniejszenie produkcji apoproteiny CIII. Aktywacja PPAR α 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 stężenia cholesterolu HDL (≤ 34 mg/dl lub 0,88 mmol/l) oraz w najwyższym tercylu stężenia trójglicerydów (≥ 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.

Brak jest wystarczających badań z zastosowaniem fenofibratu u dzieci. Działanie fenofibratu u dzieci z dyslipidemią badano w dwóch małych badaniach klinicznych i w otwartym rejestrze (długotrwała obserwacja) u 76 dzieci z hipercholesterolemią w wieku od 3 do 18 lat, które otrzymywały fenofibrat przez rok do 11 lat. W związku z ograniczoną ilością danych nie można jednoznacznie stwierdzić, że stosowanie fenofibratu u dzieci z dyslipidemią jest wskazane.

Działania niepożądane występujące u dzieci były takie same jak zgłaszane u dorosłych: zmniejszenie liczby białych krwinek, zaburzenia funkcji wątroby, niewydolność nerek, zapalenie wątroby, żółtaczkę, zapalenie mięśni i rabdomioliza.

Całkowite bezpieczeństwo i skuteczność stosowania fenofibratu u dzieci i młodzieży nie zostały określone (patrz rozdział 4.2).

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 LD₅₀ 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.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.

50 kapsulek (5 blisterów po 10 kapsulek)

100 kapsulek (10 blisterów po 10 kapsulek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0328

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

08.03.1999 r.

29.04.2004 r.

29.04.2005 r.

10.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO