

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fenardin, 160 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 160 mg fenofibratu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.
Kapsułki zielono-pomarańczowe, wielkości 0 (część górna w kolorze zielonym, część dolna w kolorze pomarańczowym) zawierające woskową białą-beżową masę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fenardin 160 mg jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety oraz innych terapii niefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach:

- Leczenie ciężkiej hipertrójglicydemii 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

Zalecenia dietetyczne wdrożone przed rozpoczęciem leczenia powinny być kontynuowane. W celu oceny skuteczności leczenia należy kontrolować stężenie lipidów w surowicy krwi. Jeśli oczekiwana odpowiedź terapeutyczna nie zostanie uzyskana po kilku miesiącach leczenia, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego leczenia.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka to jedna kapsułka zawierająca 160 mg fenofibratu, przyjmowana raz na dobę.

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki. Zalecana jest zazwyczaj stosowana dawka, za wyjątkiem przypadków pogorszenia czynności nerek do wartości szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego wynoszącej $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (patrz punkt „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Fenofibratu nie należy stosować w przypadku ciężkiego uszkodzenia nerek, definiowanego jako eGFR (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*) $<30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$.

Przy wartości eGFR wynoszącej między 30 a $59\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$, dawka nie powinna przekraczać 100 mg fenofibratu w standardowej postaci lub 67 mg fenofibratu w postaci zmikronizowanej, podawanych raz na dobę.

Jeśli podczas dalszej obserwacji, wartość eGFR będzie stale się zmniejszać do $<30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$, należy zaprzestać stosowania fenofibratu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ze względu na brak danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Fenardin 160 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność fenofibratu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych. Dlatego nie zaleca się stosowania fenofibratu u chorych poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości w trakcie posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Niewydolność wątroby (w tym żółciowa marskość wątroby oraz niewyjaśnione, przedłużające się zaburzenia funkcji wątroby).
- Znana choroba pęcherzyka żółciowego.
- Ciężka niewydolność nerek (wartość szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego $<30\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$).
- Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyjątkiem ostrego zapalenia trzustki spowodowanego ciężką hipertrójglicycydemią.
- Uczulenie na światło lub reakcje fototoksyczne podczas stosowania fibratów lub ketoprofenu.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wtórne przyczyny hiperlipidemii:

Wtórne przyczyny hipercholesterolemii, takie jak: niekontrolowana cukrzyca typu 2, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, dysproteinemia, choroby wątroby z zastojem żółci, lub alkoholizm, powinny być odpowiednio leczone przed rozpoczęciem terapii fenofibratem.

Wtórny przyczyną hipercholesterolemii związaną z leczeniem farmakologicznym można zaobserwować w przypadku stosowania diuretyków, leków blokujących receptory β -adrenergiczne, estrogenów, progestagenów, złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, leków immunosupresyjnych i inhibitorów proteazy. W takich przypadkach należy sprawdzić czy hiperlipidemia ma charakter pierwotny czy wtórny (możliwe podwyższenie stężeń lipidów spowodowane przez te środki i leki).

Czynność wątroby:

Jak w przypadku innych leków zmniejszających stężenie lipidów możliwe jest zwiększenie aktywności aminotransferaz u niektórych pacjentów. W większości przypadków jest ono niewielkie, przemijające i bezobjawowe. Przez pierwsze 12 miesięcy podawania leku zaleca się kontrolowanie aktywności aminotransferaz co 3 miesiące, a następnie okresowo. Należy zwrócić uwagę na pacjentów, u których aktywność aminotransferaz zwiększyła się i odstawić lek, jeżeli aktywność AspAT (SGOT) i AlAT (SGPT) zwiększy się powyżej 3-krotności górnego limitu wartości uznanych

za prawidłowe. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na zapalenie wątroby (np. żółtaczkę, świąd) i rozpoznanie zostanie potwierdzone przez testy laboratoryjne, leczenie fenofibratem należy przerwać.

Trzustka:

Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania” i 4.8 „Działania niepożądane”). Wystąpienie zapalenia trzustki może być wynikiem braku skuteczności leczenia pacjentów z ciężką hipertrójglicydemią, bezpośredniego wpływu leku lub może być spowodowane wtórnie przez kamienie w drogach żółciowych lub tworzenie się złożeń powodujących niedrożność przewodu żółciowego wspólnego.

Mięśnie:

Po podaniu fibratów i innych leków zmniejszających stężenie lipidów donoszono o działaniu toksycznym na mięśnie, w tym o rzadkich przypadkach rhabdomyolizy z uszkodzeniem nerek lub bez ich uszkodzenia. Częstość występowania tych zaburzeń zwiększa się u pacjentów z hipalbuminemią i współistniejącą niewydolnością nerek.

U pacjentów, u których istnieją czynniki predysponujące do miopatii lub rozpadu mięśni (rhabdomyolizy), w tym: wiek powyżej 70 lat, osobnicza lub rodzinna skłonność do chorób mięśni, zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy i spożywanie dużych ilości alkoholu, możliwość wystąpienia rozpadu mięśni jest większa. Należy bardzo dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia u tych pacjentów przed rozpoczęciem terapii fenofibratem.

Działanie toksyczne na mięśnie należy podejrzewać u pacjentów, u których występują rozlane bóle mięśniowe, zapalenie mięśni, kurcze lub osłabienie mięśni i (lub) znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (aktywność CPK przekraczającą 5-krotnie górną wartość zakresu wartości prawidłowych). W takich przypadkach należy przerwać leczenie fenofibratem.

Ryzyko wystąpienia toksycznego działania na mięśnie może być zwiększone, jeśli lek jest stosowany z innym fibratem lub inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zwłaszcza jeżeli wcześniej występowały choroby mięśni. W związku z tym 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, u których nie występowały wcześniej jakiejkolwiek choroby mięśni. Należy ściśle kontrolować potencjalne działanie toksyczne na mięśnie u tych pacjentów.

Czynność nerek:

Fenardin jest przeciwwskazany w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 4.3).

Fenardin należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego. Dawkę należy dostosować u pacjentów z wartością szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego wynoszącą od 30 do 59 mL/min/1,73 m² (patrz punkt 4.2).

U pacjentów leczonych fenofibratem w monoterapii oraz otrzymujących jednocześnie statyny odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy było zazwyczaj stałe w czasie, przy braku dowodów na dalszy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy w długotrwałej terapii oraz tendencji do powrotu do wartości wyjściowej po zaprzestaniu leczenia.

Podczas badań klinicznych wzrost stężenia kreatyniny większy niż 30 µmol/L, w odniesieniu do wartości początkowej, obserwowany był u 10% pacjentów otrzymujących fenofibrat z symwastatyną, w porównaniu do 4,4 % pacjentów leczonych statynami w monoterapii. U 0,3 % pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone, wzrost wartości kreatyniny był klinicznie istotny i osiągnął wartość > 200 µmol/L.

Leczenie powinno zostać przerwane, gdy stężenie kreatyniny przekroczy o ponad 50% górną granicę normy. Zaleca się kontrolowanie stężenia kreatyniny w ciągu pierwszych trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia, a także okresowo po tym czasie.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe:

Fenofibrat nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku konieczności równoczesnego stosowania zaleca się zmniejszenie dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych o około jedną trzecią na początku leczenia, a następnie, w razie potrzeby, dostosowanie dawki w zależności od wartości czasu protrombinowego (ang. *International Normalised Ratio*, INR).

Cyklosporyna:

Zgłoszono kilka ciężkich przypadków odwracalnych zaburzeń czynności nerek w trakcie jednoczesnego podawania fenofibratu i cyklosporyny. Z tego względu czynność nerek u pacjentów stosujących te leki jednocześnie powinna być dokładnie kontrolowana, a leczenie fenofibratem należy przerwać, gdy wystąpi znacząca zmiana wyników badań laboratoryjnych.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA oraz inne fibraty:

Ryzyko ciężkiego działania toksycznego na mięśnie wzrasta, jeśli fibrat jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA lub innymi fibratami. Tego rodzaju leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, a pacjent powinien być monitorowany w kierunku objawów toksyczności mięśniowej (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Glitazony:

Zgłoszono wystąpienie kilku przypadków odwracalnego, paradoksalnego zmniejszenia stężenia frakcji HDL cholesterolu podczas równoczesnego przyjmowania fenofibratu i glitazonów. Z tego powodu zaleca się kontrolę stężenia cholesterolu HDL, gdy leki te są stosowane łącznie, i zaprzestanie leczenia jednym z nich, gdy stężenie cholesterolu HDL jest zbyt niskie.

Enzymy cytochromu P-450:

Wyniki badań *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wątroby wskazują, że fenofibrat i kwas fenofibrynowy nie są inhibitorami izoform CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP1A2 cytochromu (CYP) P-450. W stężeniu terapeutycznym są słabymi inhibitorami CYP2C19 i CYP2A6 i słabymi do umiarkowanych inhibitorami CYP2C9.

Pacjenci leczeni fenofibratem i lekami metabolizowanymi przez CYP2C19, CYP2A6, a zwłaszcza CYP2C9, z wąskim indeksem terapeutycznym, powinni być starannie monitorowani. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkę leku.

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 (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Z tego względu Fenardin 160 mg należy stosować u kobiet w ciąży wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania fenofibratu lub jego metabolitów do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Z tego względu nie należy stosować fenofibratu w okresie karmienia piersią.

Płodność

Obserwowano odwracalny wpływ na płodność u zwierząt (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych dotyczących wpływu na płodność w trakcie stosowania produktu Fenardin.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fenardin 160 mg nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub wpływ ten jest nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania fenofibratu należą zaburzenia trawienne, żołądkowe lub jelitowe.

Następujące działania niepożądane obserwowano w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo (n = 2344) i po wprowadzeniu leku do obrotu^a z częstością przedstawioną poniżej.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana ^a (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, Zmniejszenie liczby krwinek białych		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość		
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy			
Zaburzenia naczyniowe		Choroba zakrzepowozatorowa (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich) *			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Śródmiąższowa choroba płuc ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony żołądka i jelit (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka,	Zapalenie trzustki *			

	wzdęcia)				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4)	Kamica żółciowa (patrz punkt 4.4)	Zapalenie wątroby		Żółtaczką, powikłania kamicy żółciowej ^a (np. zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych, kolka żółciowa).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadwrażliwość skóry (np. wysypka, świąd, pokrzywka)	Łysienie Nadwrażliwość na światło		Ciężkie reakcje skórne ^a (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Zaburzenia mięśni (np. ból mięśni, zapalenie mięśni, skurcze i osłabienie mięśni)			Rabdomioliza ^a
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia potencji			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					Zmęczenie ^a
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi **	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi		

*W badaniu FIELD (kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym) przeprowadzonym z udziałem 9795 pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwowano znamienne statystycznie wzrost częstości zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0,8% vs 0,5%; p = 0,031). W tym samym badaniu zgłoszono znamienne statystycznie wzrost częstości przypadków zatorowości płucnej (0,7% w grupie placebo vs 1,1% w grupie fenofibratu; p = 0,022) oraz nieistotny statystycznie wzrost częstości zakrzepicy żył głębokich (placebo: 1,0% [48/4900 pacjentów] vs fenofibrat 1,4% [67/4895 pacjentów]; p = 0,074).

** W badaniu FIELD średnie zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi u pacjentów leczonych fenofibratem wynosiło 6,5 µmol/l i było przemijające po przerwaniu leczenia fenofibratem. Zwiększenie ryzyka wystąpienia zakrzepicy żylniej może być związane ze zwiększeniem stężenia homocysteiny. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest wyjaśnione.

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
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki przedawkowania fenofibratu. W większości przypadków nie występowały objawy przedawkowania. Specyficzne antidotum nie jest znane. W razie podejrzenia przedawkowania pacjent powinien być leczony objawowo, i w przypadku konieczności powinny być przeprowadzone dodatkowe badania. Fenofibrat nie może być usunięty na drodze hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki modyfikujące stężenie lipidów w surowicy/ Fibraty

Kod ATC: C10 AB 05

Mechanizm działania

Fenofibrat jest pochodną kwasu fibrynowego, którego wpływ na gospodarkę lipidową u ludzi wynika pośrednio z aktywacji PPAR α (receptora aktywowanego proliferatorem peroksyosomów typu alfa). W wyniku aktywacji PPAR α przez fenofibrat dochodzi do aktywacji lipazy lipoproteinowej oraz zmniejszenia syntezy apoproteiny CIII, co prowadzi do nasilenia lipolizy oraz eliminacji z osocza aterogennych lipoprotein bogatych w trójglicerydy. Aktywacja PPAR α prowadzi również do zwiększenia syntezy apoprotein AI oraz AII.

Działanie farmakodynamiczne

Wyżej wymienione działania fenofibratu na lipoproteiny prowadzą do zmniejszenia stężenia frakcji o bardzo małej i małej gęstości (VLDL oraz LDL), zawierających apoproteinę B, oraz zwiększenia stężenia frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL), zawierających apoproteiny AI i AII. Dodatkowo, poprzez zmianę syntezy i katabolizmu frakcji VLDL, fenofibrat nasila usuwanie frakcji LDL i zmniejsza stężenie małych i gęstych cząsteczek LDL, które jest zwiększone w aterogennej dyslipidemii i stanowi czynnik ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych z fenofibratem uzyskiwano zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego o 20 do 25%, zmniejszenie stężenia trójglicerydów o 40 do 55% oraz wzrost stężenia cholesterolu HDL o 10 do 30%.

U pacjentów z hipercholesterolemią, u których stężenie cholesterolu LDL zostało zmniejszone o 20 do 35%, całkowity wpływ na gospodarkę cholesterolową wyrażał się spadkiem następujących stosunków: cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL, cholesterolu LDL do cholesterolu HDL oraz apoproteiny B do Apo AI, które są wskaźnikami ryzyka miażdżycy.

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 (≤ 34 mg/dl lub 0,88 mmol/l) oraz w najwyższym tercylu poziomu 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.

Pozanaczyniowe złogi cholesterolu (kępki żółte ścięgien i kępki żółte guzowate) mogą ulec znacznemu zmniejszeniu lub nawet całkowitej regresji w czasie leczenia fenofibratem.

Pacjenci ze zwiększonym stężeniem fibrynogenu, leczeni fenofibratem, uzyskiwali istotny spadek tego parametru, podobnie jak pacjenci ze zwiększonym stężeniem Lp(a). Również pozostałe markery zapalenia, takie jak białko CRP, również obniżają się podczas leczenia fenofibratem.

Działanie urykozuryczne fenofibratu, prowadzące do zmniejszenia stężenia kwasu moczowego o około 25%, może zapewnić dodatkową korzyść leczniczą u pacjentów z dyslipidemią oraz hiperurykemią.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach oraz badaniu klinicznym wykazano, że fenofibrat wywiera działanie antyagregacyjne na płytki krwi u zwierząt oraz u ludzi. Zaobserwowano zmniejszenie agregacji płytek indukowane przez ADP, kwas arachidonowy oraz adrenalinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) osiągane jest w ciągu 4 do 5 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu pozostają stabilne w trakcie ciągłego leczenia u danego pacjenta. Stopień wchłaniania fenofibratu zwiększa się przy przyjmowaniu leku wraz z pokarmem.

Dystrybucja

Kwas fenofibrynowy wiąże się silnie z albuminami osocza krwi (w ponad 99%).

Metabolizm

Po przyjęciu doustnym fenofibrat jest szybko hydrolizowany przez enzym esterazę do czynnego metabolitu, kwasu fenofibrynowego. W osoczu nie stwierdza się niezmienionego fenofibratu. Fenofibrat nie jest substratem dla CYP3A4. Nie występuje wątrobowy metabolizm mikrosomalny.

Eliminacja

Fenofibrat jest wydalany głównie w moczu. Praktycznie cała dawka leku ulega eliminacji w ciągu 6 dni. Fenofibrat jest wydalany przede wszystkim w postaci kwasu fenofibrynowego w postaci wolnej lub skoniugowanego z glukuronianem. U pacjentów w podeszłym wieku klirens osoczowy kwasu fenofibrynowego jest niezmieniony. Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki oraz przy stosowaniu ciągłym wykazały, że lek nie ulega kumulacji. Hemodializa nie powoduje usunięcia kwasu fenofibrynowego z organizmu. Okres półtrwania kwasu fenofibrynowego w osoczu wynosi około 20 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwającym trzy miesiące badaniu nieklinicznym podawano doustnie szczurom kwas fenofibrynowy, aktywny metabolit fenofibratu. Obserwowano toksyczne działanie na mięśnie szkieletowe (głównie na bogate we włókna mięśniowe typu I, których metabolizm charakteryzuje się wolnym utlenianiem) oraz zmiany degeneracyjne mięśnia sercowego, niedokrwistość i zmniejszenie masy ciała. Nie obserwowano toksycznego działania na mięśnie szkieletowe po podaniu dawek do 30 mg/kg (dawka około 17 razy większa od dawki maksymalnej zalecanej dla ludzi). Nie odnotowano działania toksycznego na mięsień sercowy po podaniu dawki około 3 razy większej od dawki maksymalnej zalecanej dla ludzi. Odwracalne owrzodzenia i nadżerki w przewodzie pokarmowym wystąpiły u psów leczonych przez 3 miesiące. W trakcie tego badania nie odnotowano zmian w przewodzie pokarmowym po podaniu dawki około 5 razy większej od dawki maksymalnej zalecanej dla ludzi. Wyniki badania mutagenności fenofibratu są negatywne.

U szczurów i myszy stwierdzano guzy wątroby przy podawaniu dużych dawek, co można tłumaczyć proliferacją peroksyosomów. Zmiany te są swoiste dla małych gryzoni i nie były obserwowane u innych gatunków zwierząt. Nie mają one znaczenia dla stosowania terapeutycznego u człowieka.

Badania na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnych działań teratogennych. Działania embriotoksyczne były obserwowane przy dawkach, które wywoływały działania toksyczne u matki. Wydłużenie czasu trwania ciąży oraz zaburzenia przebiegu porodu występowały po podaniu dużych dawek.

Obserwowano odwracalną hypospermię i wakuolizację jąder oraz niedojrzałość jajników podczas podawania dawek wielokrotnych w badaniu toksyczności kwasu fenofibrynowego u młodych psów. Jednakże nie obserwowano wpływu na płodność w nieklinicznych badaniach toksyczności fenofibratu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Makrogol glicerydów lauryniany

Makrogol 20 000

Hydroksypropyloceluloza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Twarde kapsułki w blistrach z folii (PVC /Aluminium), umieszczonych w tekturowym pudełku.
Opakowania po 30, 50, 60, 90 oraz 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15668

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.11.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Listopad 2020