

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GROFIBRAT, 100 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg fenofibratu (*Fenofibratum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 80 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułki barwy białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

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

- Leczenie ciężkiej hipertrójglicydemii 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

Należy kontrolować stężenie lipidów w surowicy, aby sprawdzić skuteczność leczenia. Jeśli oczekiwany wynik nie zostanie osiągnięty po kilku (np. trzech) miesiącach leczenia powinno zostać zastosowane dodatkowe lub inne leczenie.

Dawkowanie

Dorośli:

- Zalecana dawka to 3 kapsułki na dobę podczas głównego posiłku, w jednej lub kilku dawkach podzielonych.
Jeśli stężenie cholesterolu mimo stosowania diety pozostaje powyżej 4 g/l, dawka początkowa może wynosić 4 kapsułki na dobę.
- Należy stosować dawkę początkową do momentu unormowania się stężenia cholesterolu w surowicy. Gdy stężenie cholesterolu jest stałe, można zalecić dawkę 2 kapsułki na dobę, pod warunkiem, że stężenie cholesterolu będzie badane co trzy miesiące.
Jeżeli stężenie lipidów ponownie się zwiększy, należy powrócić do dawki 3 kapsułki na dobę.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Zaleca się stosowanie standardowej dawki, z wyjątkiem osób z zaburzoną czynnością nerek, z szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) <60 ml/min/1,73 m² (patrz *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Fenofibratu nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u których eGFR wynosi <30 ml/min/1,73 m².

Jeśli eGFR wynosi od 30 do 59 ml/min/1,73 m², dawka fenofibratu nie powinna przekraczać 100 mg standardowego fenofibratu lub 67 mg mikronizowanego fenofibratu podanego jeden raz na dobę.

Jeśli w trakcie leczenia eGFR będzie się stale zmniejszał i spadnie do <30 ml/min/1,73 m², należy zaprzestać leczenia fenofibratem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Grofibrat nie jest zalecany ze względu na brak danych klinicznych dotyczących tej grupy.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Kapsułkę należy połknąć w całości w trakcie posiłku.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niewydolność wątroby (w tym żółciowa marskość wątroby oraz niewyjaśnione przedłużające się zaburzenia funkcji wątroby).
- Ciężka niewydolność nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Znana choroba pęcherzyka żółciowego.
- Uczulenie na światło lub reakcje fototoksyczne podczas stosowania fibratów lub ketoprofenu.
- Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyjątkiem ostrego zapalenia trzustki spowodowanego ciężką hipertrójglicydemią.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wtórne przyczyny hiperlipidemii

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

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

Czynność wątroby

Jak w przypadku innych środków 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 produktu leczniczego zaleca się monitorowanie aktywności aminotransferaz co 3 miesiące, następnie okresowo. Należy zwrócić uwagę na pacjentów, u których aktywność aminotransferaz zwiększyła się i odstawić produkt leczniczy, jeżeli aktywność AspAT (SGOT) i AlAT (SGPT) zwiększy się powyżej 3-krotności górnego limitu wartości uznanych za prawidłowe. Jeśli pojawią się symptomy wskazujące na zapalenie wątroby (np. żółtaczka, świąd) i rozpoznanie zostanie potwierdzone przez testy laboratoryjne, leczenie fenofibratem należy przerwać.

Zapalenie trzustki

Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat (patrz punkty 4.3 i 4.8). Wystąpienie zapalenia trzustki może być wynikiem braku skutecznego leczenia u pacjentów z ciężką hipertrójglicerydemią, bezpośredniego wpływu produktu leczniczego lub może być spowodowane wtórnie przez tworzenie się kamieni w drogach żółciowych lub złożeń zatykających przewód żółciowy wspólny.

Mięśnie

Po podaniu fibratów i innych leków zmniejszających stężenie lipidów donoszono o działaniu toksycznym na mięśnie, w tym o rzadkich przypadkach rabdomiolizy z uszkodzeniem nerek lub bez ich uszkodzenia.

Częstość wystąpienia tych zaburzeń zwiększa się u pacjentów z hipoalbuminemią i współistniejącą niewydolnością nerek. U pacjentów, u których istnieją czynniki predestynujące do miopatii i (lub) rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych, 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 poprzecznie prążkowanych jest większa. Należy bardzo dokładnie ocenić stosunek ryzyka i korzyści leczenia u tych pacjentów przed rozpoczęciem leczenia.

Działanie toksyczne na mięśnie należy podejrzewać u pacjentów odczuwających rozsiane bóle mięśniowe, u których występuje zapalenie, kurcze, osłabienie mięśni i (lub) znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (stężenie CK przekraczające wartość 5-krotności górnej granicy normy). W takim przypadku należy przerwać leczenie fenofibratem.

Ryzyko działania toksycznego na mięśnie może się zwiększyć, jeśli produkt leczniczy jest stosowany z innym fibratem lub inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zwłaszcza jeśli poprzednio 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 choroby mięśni i u pacjentów tych należy monitorować działanie toksyczne na mięśnie.

Czynność nerek

Produkt leczniczy Grofibrat jest przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy Grofibrat należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek. Dawkę należy dostosować u pacjentów z eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m² (patrz punkt 4.2).

U pacjentów przyjmujących fenofibrat w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy pozostawały na ogół stabilne w miarę upływu czasu, bez oznak ciągłego zwiększania stężenia kreatyniny w surowicy podczas długoterminowej terapii i wykazywały tendencję do powrotu do wartości początkowych po przerwaniu leczenia.

W trakcie badań klinicznych u 10% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w porównaniu z wartościami początkowymi o ponad 30 µmol/l podczas skojarzonego podawania fenofibratu i symwastatyny w porównaniu z 4,4% w przypadku monoterapii statyną. U 0,3% pacjentów leczonych skojarzeniem fenofibratu z symwastatyną wystąpiło klinicznie istotne zwiększenie stężenia kreatyniny do wartości >200 µmol/l.

Leczenie należy przerwać, jeśli stężenie kreatyniny wzrośnie do poziomu 50% powyżej górnej granicy normy. Zaleca się oznaczanie stężenia kreatyniny przez pierwsze 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo.

Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu leczniczego Grofibrat

Produkt leczniczy Grofibrat zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

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

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

Cyklosporyna

Zgłoszono wystąpienie kilku ciężkich przypadków odwracalnej niewydolności nerek w trakcie równoczesnego podawania fenofibratu i cyklosporyny. Czynność nerek u tych pacjentów musi być ściśle monitorowana, a leczenie fenofibratem należy przerwać, gdy wystąpi znacząca zmiana wyników badań laboratoryjnych.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA i 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 należy stosować ostrożnie, a pacjent powinien być monitorowany w kierunku objawów toksyczności mięśniowej (patrz punkt 4.4).

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 produkty lecznicze są stosowane łącznie i zaprzestanie leczenia jednym z nich, gdy stężenie cholesterolu HDL jest zbyt małe.

Enzymy cytochromu P450

Z badań in vitro na ludzkich mikrosomach wątroby wynika, że fenofibrat i kwas fenofibrynowy nie są inhibitorami izoform CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP1A2 cytochromu (CYP) P450. 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 produktu leczniczego.

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). Potencjalne ryzyko stosowania u ludzi jest nieznane.

Dlatego też u kobiet w ciąży produkt leczniczy Grofibrat należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka.

Karmienie piersią

Brak danych o przenikaniu fenofibratu i (lub) jego metabolitów do mleka matki. Wpływ na dziecko karmione piersią nie może być wykluczony. W związku z tym nie należy stosować fenofibratu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Grofibrat 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) z częstością przedstawioną poniżej:

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Częste ≥1/100, <1/10 | Niezbyt częste ≥1/1000, <1/100 | Rzadkie ≥1/10 000, <1/1 000 |
|--|--|--|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby białych krwinek |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Nadwrażliwość |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Ból głowy | |
| Zaburzenia naczyniowe | | Choroba zakrzepowo-zatorowa (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)* | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony żołądka i jelit (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia) | Zapalenie trzustki* | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4) | Kamica żółciowa (patrz punkt 4.4) | Zapalenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Nadwrażliwość skóry (np. wysypka, świąd, pokrzywka) | Łysienie, nadwrażliwość na światło |
| Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej | | Zaburzenia mięśni (np. mialgie, zapalenie mięśni, skurcze i osłabienie mięśni) | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | Zaburzenia potencji | |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi** | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | Zwiększenie stężenia mocznika we krwi |

* W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu FIELD przeprowadzonym z udziałem 9795 pacjentów z cukrzycą typu 2, zaobserwowano znamienne statystycznie zwiększenie 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 zwiększenie występowania zatorowości płucnej (0,7% w grupie otrzymującej placebo do 1,1% w grupie otrzymującej fenofibrat; p=0,022) i nieznamienne statystycznie zwiększenie częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (placebo: 1,0% [48/4900 pacjentów], 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 zdarzeń zakrzepowo-zatorowych może być związane ze zwiększeniem stężenia homocysteiny. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest wyjaśnione.

Do działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych dodatkowo zgłoszono spontanicznie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu następujące działania niepożądane. Nie można było określić precyzyjnie częstości występowania tych działań niepożądanych i zostały zakwalifikowane jako „częstość nieznana”.

- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rabdomioliza.

- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Śródmiąższowa choroba płuc

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Ciężkie reakcje skórne (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Żółtaczką, powikłania kamicy żółciowej (np. zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych, kolka żółciowa).

-Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zmęczenie

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

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49-21-301

Fax: +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.

Brak swoistej odtrutki. 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: leki hipolipemizujące, leki obniżające stężenie cholesterolu i trójglicerydów, fibraty; kod ATC: C10AB05.

Fenofibrat jest pochodną kwasu fibrynowego, którego działanie modyfikujące gospodarkę lipidową u ludzi odbywa się poprzez aktywację receptorów jądrowych typu α (PPAR α , ang. Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α).

Poprzez aktywację PPAR α fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację aterogennych cząstek bogatych w trójglicerydy z surowicy wskutek aktywacji lipazy lipoproteinowej i zmniejszenia wytwarzania apolipoproteiny CIII. Aktywacja PPAR α prowadzi również do zwiększenia syntezy apolipoprotein AI i AII.

Wpływ fenofibratu na lipoproteiny prowadzi do zmniejszenia frakcji o bardzo małej i małej gęstości (VLDL i LDL) zawierających apolipoproteinę B i zwiększenia frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) zawierającej apolipoproteiny AI i AII.

Dodatkowo, poprzez zmianę syntezy i katabolizmu frakcji VLDL fenofibrat nasila usuwanie frakcji LDL i zmniejsza stężenie małych, gęstych cząsteczek LDL, które jest zwiększone w aterogennej dyslipidemii i stanowi czynnik ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca.

Badania kliniczne z fenofibratem wykazały zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego od 20 do 25%, trójglicerydów od 40 do 55% i zwiększenie frakcji HDL cholesterolu od 10 do 30%.

U pacjentów z hipercholesterolemią, u których stężenie LDL-cholesterolu zmniejsza się o 20 do 35%, ogólny wpływ na cholesterol poprawia stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL; stosunek LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu, jak również stosunek apolipoprotein ApoB do ApoAI, które są wskaźnikami ryzyka miażdżycy.

Wykazano, że fibryny 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 łącznego 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.

W badaniu DAIS (ang. *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study*) wykazano, że fenofibrat u pacjentów z cukrzycą typu 2. i hiperlipoproteinemią znacznie spowalnia oceniany angiograficznie postęp miażdżycy naczyń wieńcowych. DAIS było badaniem podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, w którym brało udział 418 pacjentów z cukrzycą typu 2. i hiperlipoproteinemią (średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 5,57 mmol/l, trójglicerydów 2,54 mmol/l, cholesterolu LDL 3,37 mmol/l, cholesterolu HDL 1,03 mmol/l). Leczenie fenofibratem przez średnio 38 miesięcy spowodowało znaczące spowolnienie postępu miażdżycy naczyń wieńcowych, ocenione ilościowo na 40% na podstawie angiografii wieńcowej.

Pozanaczyniowe złogi cholesterolu (żółtaki ścięgniaste i guzkowe) mogą zostać wyraźnie zmniejszone lub całkowicie wyeliminowane pod wpływem leczenia fenofibratem.

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem fibrynogenu i u pacjentów ze zwiększonym stężeniem Lp(a) leczonych fenofibratem zaobserwowano istotne zmniejszenie tych parametrów. Inne parametry stanu zapalnego, takie jak stężenie białka CRP, również się zmniejszają podczas terapii fenofibratem.

Działanie fenofibratu zwiększające wydzielanie kwasu moczowego prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasu moczowego mniej więcej o 25%, co może stanowić dodatkową korzyść u pacjentów z dyslipidemią i hiperurykemią.

Działanie przeciwaagregacyjne fenofibratu na płytki krwi obserwowano zarówno w badaniach ze zwierzętami, jak również w badaniach klinicznych, w których wykazano zmniejszenie agregacji płytek wywoływanej przez ADP, kwas arachidonowy i adrenalinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) zostaje osiągnięte po upływie 4 do 5 godzin po doustnym przyjęciu produktu leczniczego. Stężenie w osoczu jest stałe podczas długotrwałego przyjmowania produktu leczniczego.

Wchłanianie fenofibratu zwiększa się podczas przyjmowania produktu leczniczego z pokarmem.

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

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

Fenofibrat jest wydalany głównie w moczu. Jest całkowicie eliminowany w ciągu 6 dni. Fenofibrat jest wydalany przede wszystkim w postaci kwasu fenofibrynowego i jego glukuronidowych pochodnych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens osoczowy kwasu fenofibrynowego jest niezmienny.

Badania kinetyczne wykazały brak kumulacji produktu leczniczego po podaniu jednorazowym jak również po podaniu wielokrotnym. 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 przy dawkach do 30 mg/kg (dawka około 17 razy większa od dawki maksymalnej zalecanej dla ludzi). Nie odnotowano działania toksycznego na mięsień sercowy przy dawce 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 badania nie odnotowano zmian w przewodzie pokarmowym przy dawce około 5 razy większej od dawki maksymalnej zalecanej dla ludzi.

Wyniki badania mutagenności fenofibratu są negatywne.

U myszy i szczurów nowotwór wątroby wystąpił po dużej dawce i był spowodowany proliferacją peroksyosomów. 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 teratogenne. Działanie embriotoksyczne wystąpiło po dawce równoważnej z toksyczną dla matki. Przedłużenie okresu ciąży, jak również trudności podczas porodu obserwowano po podaniu dużych dawek. . Obserwowano odwracalną hypospermię i wakuolizację jąder i niedojrzałość jajników przy podawaniu dawek wielokrotnych w badaniach toksyczności kwasu fenofibrynowego u młodych psów. Jednakże nie obserwowano wpływu na płodność w nieklinicznych badaniach toksyczności przeprowadzonych z fenofibratem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian
Tytanu dwutlenek
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z bezbarwnej folii Al/PVC w tekturowym pudełku
50 kapsułek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o. o.
05-825 Grodzisk Mazowiecki
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
Polska
tel.: (22) 755 50 81

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1098

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.08.1992 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.02.2013 r.

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