

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fenoratio retard, 250 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 250 mg *Fenofibratum* (fenofibratu mikronizowanego). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Fenoratio retard 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

1 kapsułka na dobę; lek należy przyjmować zawsze w czasie posiłku (kolacji) nie rozgryzając kapsułki; popijać niewielką ilością płynu.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby nie przeprowadzono badań klinicznych.

Dzieci i młodzież

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

4.3. Przeciwwskazania

– Nadwrażliwość na fenofibrat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (niewydolność).
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 60ml/min, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi > 2mg/dl).
- Choroby pęcherzyka żółciowego z kamicią lub bez kamicy żółciowej (przeciwwskazanie względne).
- Nadwrażliwość na światło lub reakcje fototoksyczne podczas stosowania fibratów lub ketoprofenu.
- Kobiety w ciąży (patrz pkt. 4.6)
- Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wtórne przyczyny hipercholesterolemii 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 należy sprawdzić czy hiperlipidemia jest pierwotna czy wtórna (możliwe zwiększenie stężenia lipidów spowodowane estrogenami podawanymi doustnie).

Czynność wątroby

U niektórych pacjentów obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków jest to zwiększenie przemijające, niewielkiego stopnia i bezobjawowe. Przez pierwsze 12 miesięcy podawania leku zaleca się monitorowanie aktywności aminotransferaz co 3 miesiące. Należy zwrócić uwagę na pacjentów, u których aktywność aminotransferaz zwiększyła się i odstawić lek, jeżeli aktywność AspAT i AlAT zwiększy się powyżej trzykrotnego górnego limitu wartości uznanych za prawidłowe lub powyżej 100 j.m.

Zapalenie trzustki

Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat (patrz punkt 4.3 i 4.8). Wystąpienie zapalenia trzustki może być wynikiem braku skutecznego leczenia u pacjentów z ciężką hipertrójglicydemią, bezpośredniego wpływu leku lub może być spowodowane wtórnie przez tworzenie się kamieni w drogach żółciowych lub złożeń zatykających przewody żółciowe wspólne.

Miopatia

Po podaniu fibratów i innych leków zmniejszających stężenie lipidów donoszono o działaniu toksycznym na mięśnie, w tym o bardzo rzadkim rozpadzie mięśni prążkowanych. Częstość wystąpienia tych zaburzeń zwiększa się u pacjentów z hipoalbuminemią i współistniejącą niewydolnością nerek. Działanie toksyczne na mięśnie należy podejrzewać u pacjentów odczuwających rozsiane bóle mięśniowe, u których występuje zapalenie mięśni, skurcze, osłabienie mięśni i (lub) znaczny wzrost aktywności kinazy kreatynowej (poziom CK 5 razy powyżej normy). W takim przypadku należy przerwać leczenie fenofibratem.

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

Ryzyko działania toksycznego na mięśnie może się zwiększyć, jeśli lek jest stosowany z innym fibratem lub inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zwłaszcza jeśli poprzednio występowały choroby mięśni. W związku z tym leczenie skojarzone fenofibratem i statyną należy stosować wyłącznie u pacjentów z ciężką mieszaną dyslipidemią i dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, u których nie występowały wcześniej choroby mięśni. Leczenie skojarzone należy stosować z dużą ostrożnością i u pacjentów należy monitorować działanie toksyczne na mięśnie.

Czynność nerek

Leczenie powinno być przerwane w przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny powyżej 50% GGN (górna granica normy).

Zaleca się kontrolowanie stężenia kreatyniny przez pierwsze trzy miesiące terapii.

U osób stosujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy kontrolować wskaźnik krzepliwości krwi INR (*ang. International Normalised Ratio*).

Produkt leczniczy należy odstawić, jeżeli po trzech miesiącach stosowania nie ma reakcji na leczenie.

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 to potrzebne, monitorując wskaźnik INR.

Cyklosporyna

Zgłoszono wystąpienie kilku ciężkich przypadków odwracalnej niewydolności nerek w czasie 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 oddziaływania toksycznego na mięśnie wzrasta, jeśli fenofibrat jest stosowany w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA lub innymi fibratami. Tego rodzaju leczenie powinno być stosowane z ostrożnością, a pacjent powinien być monitorowany w kierunku objawów toksyczności mięśniowej (patrz punkt 4.4).

Enzymy cytochromu P – 450

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) P - 450. W stężeniu terapeutycznym są słabymi inhibitorami CYP2C19 i CYP2A6 i słabymi do umiarkowanych inhibitorami CYP2C9.

Leki przeciwcukrzycowe

Fenofibrat może zwiększać działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i insuliny.

Leki obniżające stężenie kwasu moczowego

Nasilenie działania leków obniżających stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fenofibratu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogenne. Działanie embriotoksyczne wystąpiło po dawkach równoważnych z dawką toksyczną dla matki. Potencjalne ryzyko stosowania u ludzi jest nieznanne. W związku z tym zaleca się stosowanie fenofibratu u kobiet w ciąży stosować wyłącznie po dokładnym oceniu korzyści i ryzyka.

Karmienie piersią

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych jest klasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100, < 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000, < 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000, < 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznaną (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia trawienne, żołądkowe, jelitowe (ból w podbrzuszu, nudności, wymioty, biegunka, i wzdęcia z oddawaniem gazów)

Niezbyt często: zapalenie trzustki*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: niewielki wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często: rozwój kamicy żółciowej.

Rzadko: zapalenie pęcherzyka żółciowego

Bardzo rzadko: przypadki zapalenia wątroby odnotowano bardzo rzadko. Jeśli wystąpią objawy zapalenia wątroby (np. żółtaczka, świąd), należy wykonać badania analityczne kontrolujące czynność wątroby i odstawić fenofibrat jeśli jest to konieczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje takie jak: wysypka, świąd, pokrzywka lub nadwrażliwość na światło.

Rzadko: łysienie.

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

Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe, tkanki łącznej i kości

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

Bardzo rzadko: rozpad mięśni prążkowanych.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: choroba zatorowo-zakrzepowa (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ilości leukocytów.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: ból głowy.

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 znamienne 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: leki zmniejszające stężenie lipidów w surowicy, zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów, fibraty.

Kod ATC: C 10 AB

Fenofibrat jest pochodną kwasu fibrynowego, którego działanie modyfikujące gospodarkę lipidową u ludzi odbywa się poprzez aktywację receptorów jądrowych typu alfa (PPAR α - peroxisome proliferator activated receptor type alpha).

Aktywując PPAR α fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację z osocza aterogennych cząstek bogatych w trójglicerydy poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej i zmniejszenie produkcji apoproteiny CIII.

Aktywacja PPAR α zwiększa również syntezę apoprotein AI i AII. Działanie fenofibratu na lipoproteiny prowadzi do zmniejszenia frakcji cholesterolu o małej i bardzo małej gęstości (VLDL i LDL) zawierających apoproteinę B jak również do zwiększenia frakcji zawierającej lipoproteiny o dużej gęstości (HDL) zawierającej apoproteiny AI i AII.

Dodatkowo, w wyniku modyfikacji syntezy i rozpadu frakcji VLDL, fenofibrat zwiększa klirens LDL i zmniejsza stężenie LDL, które są zwiększone u pacjentów z ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej (aterogenny fenotyp hiperlipidemii).

Z powodu istotnego wpływu na stężenie LDL-cholesterolu jak również trójglicerydów, leczenie fenofibratem powinno być korzystne u pacjentów z hipercholesterolemią (z lub bez hipertrójglicerydemii), włączając wtórną hiperlipoproteinemię występującą u pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

Ponadto fenofibrat zmniejsza stężenie fibrynogenu, kwasu moczowego w surowicy, zmniejsza agregację płytek i lepkość krwi.

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 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

Po podaniu doustnym dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w surowicy krwi po 4-6 godzinach. Poziom stabilny leku ustala się między 7 a 14 dobą stosowania. Fenofibrat jest prolekiem hydrolizowanym do głównego, aktywnego metabolitu, kwasu fenofibrynowego, który w ponad 99% wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami. Jest on metabolizowany przez wątrobowy cytochrom P 450. W 60% wydalany jest przez nerki z moczem, a w 25% z kałem. Eliminacja ma charakter dwufazowy; okres półtrwania w fazie α wynosi 5 godzin, a w fazie β 22 godziny. U pacjentów z niewydolnością nerek wydalanie jest obniżone, dlatego też w tym przypadku dawka leku powinna być odpowiednio zmniejszona, zgodnie z wartością klirensu kreatyniny.

Postać mikronizowana zwiększa dostępność biologiczną fenofibratu o ok. 30% w porównaniu do preparatu standardowego, co pozwala na dawkowanie Fenoratio retard jeden raz na dobę.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności ostrej i przewlekłej (w dawce doustnej LD50 dla myszy 1600mg/ kg), stwierdzono u szczurów podwyższone stężenie enzymów wątrobowych, wzrost masy narządu oraz guzy wątroby przy wysokich dawkach, które należy tłumaczyć proliferacją peroksyosomów. Zmiany te są specyficzne dla małych gryzoni. Nie obserwuje się ich u innych zwierząt (psy, rezusy). Wyniki badania mutagenności fenofibratu są negatywne. Nie stwierdzono działania teratogennego w badaniach na myszach, szczurach i królikach, ani działania mutagennego w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Działanie embriotoksyczne powstało po dawce równoważnej z toksyczną dla matki. Przedłużenie okresu ciąży jak również trudności podczas porodu były obserwowane po podaniu dużych dawek. Nie obserwowano wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Skrobia kukurydziana
Eudragit E 100
Eudragit L 100
Talk
Żelatyna
Tytanu dwutlenek
Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/ Al w tekturowym pudełku.
30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu (3 blistry po 10 kapsułek)
100 kapsułek przedłużonym uwalnianiu (10 blistrów po 10 kapsułek).

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

Pozwolenie nr 4784

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

25.02.2000 r.
31.03.2005 r.
13.04.2006 r.
12.12.2008 r.

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