

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fibralipid, 200 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg fenofibratu mikronizowanego (*Fenofibratum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera:

- 47,49 mg sacharozy,
- 0,0214 mg metylu parahydroksybenzoesanu,
- 0,0003 mg propylu parahydroksybenzoesanu,
- 0,107 mg glikolu propylenowego,
- 0,0244 mg sodu benzoesanu,
- 0,822 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułki żelatynowe twarde, z żółtym wieczkiem i przezroczystym korpusem, wypełnione białymi do białawych, kulistymi peletkami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fibralipid 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

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 1 kapsułka 200 mg raz na dobę.

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku bez niewydolności nerek zalecana jest dawka jak u dorosłych.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Fenofibratu nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u których eGFR wynosi $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Jeśli eGFR wynosi od 30 do $59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ 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 $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ należy zaprzestać leczenia fenofibratem.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby fenofibrat nie jest zalecany ze względu na brak danych klinicznych dotyczących tej grupy.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne. 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).
- Znana choroba pęcherzyka żółciowego.
- Ciężka niewydolność nerek ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).
- Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyjątkiem ostrego zapalenia trzustki spowodowanego ciężką hipertrójglicydemią.
- Uczulenie na światło lub reakcje fototoksyczne podczas stosowania fibratów lub ketoprofenu.

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 leku zaleca się monitorowanie aktywności aminotransferaz co 3 miesiące, 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 wartości 3-krotności górnego limitu wartości uznanych za prawidłowe. Jeśli pojawią się symptomy wskazujące na zapalenie wątroby (np. żółtaczka lub 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

hipertrójglicydemią, bezpośredniego wpływu leku 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 rhabdomyolizy 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 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.

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 (aktywność CK 5-krotnie powyżej normy). W takim przypadku należy przerwać leczenie fenofibratem.

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. 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, u których nie występowały wcześniej choroby mięśni i u tych pacjentów należy monitorować działanie toksyczne na mięśnie.

Czynność nerek

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

Fenofibrat 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.

Substancje pomocnicze

Sacharoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Metylu parahydroksybenzoetan i propylu parahydroksybenzoetan

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Glikol propylenowy

Produkt leczniczy zawiera 0,107 mg glikolu propylenowego w każdej kapsułce.

Sodu benzoesan

Produkt leczniczy zawiera 0,0244 mg sodu benzoesu w każdej kapsułce.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej kapsułce to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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 mniej więcej o jedną trzecią na początku leczenia i następnie stopniowo dostosować dawkę. Jeśli 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 toksycznego działania na mięśnie wzrasta, jeśli fenofibrat 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 leki te są stosowane łącznie, i zaprzestanie leczenia jednym z nich, gdy stężenie cholesterolu HDL jest zbyt małe.

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 lub umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9.

Pacjenci leczeni fenofibratem i lekami metabolizowanymi przez CYP2C19, CYP2A6 i 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 teratogenne. 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 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 fenofibratu na płodność (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych dotyczących wpływu na płodność w trakcie stosowania produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przy stosowaniu 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	Niezbýt częste ≥1/1000, <1/100	Rzadkie ≥1/10 000, <1/1000
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek białych
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego		bóle głowy	zmęczenie i zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe		choroba zakrzepowo-zatorowa (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)*	
Zaburzenia żołądka i jelit	objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony żołądka i jelit (bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka i wzdęcia z oddawaniem wiatrów)	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 (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 nieznamienny statystycznie wzrost 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 $\mu\text{mol/L}$ i było przemijające po przerwaniu leczenia fenofibratem. Zwiększenia 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 fenofibratu do obrotu następujące działania niepożądane. Nie można było określić precyzyjnie częstości występowania tych działań niepożądanych i zakwalifikowano je do grupy „częstość nieznana”.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Śródmiąższowa choroba płuc.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rabdomioliza.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Ciężkie reakcje skórne (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka).

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

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.

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: C10 AB 05.

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 niskiej i niskiej gęstości (VLDL i LDL) zawierających apolipoproteinę B i zwiększa frakcje lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) zawierających 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 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.

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 ścięgniste 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 leku. Stężenie w osoczu jest stałe podczas długotrwałego przyjmowania leku. Wchłanianie fenofibratu zwiększa się podczas przyjmowania leku z pokarmem.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

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 leku 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 teratogenego. Działanie embriotoksyczne wystąpiło po dawce równoważnej z toksyczną dla matki. Przedłużenie okresu ciąży jak również trudności podczas porodu obserwowano po podaniu dużych dawek.

Badania na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnego działania teratogenego. 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 fenofibrem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, ziarenka
Hypromeloza (3 cPs)
Sodu laurylosiarczan

Dimetykon emulsja 35%
Dimetykon (polidimetylosiloksan)
Oktylofenoksy polietoksy etanol
Polisorbat 20
Glikol propylenowy
Sodu benzoatan (E 221)
Metylu parahydroksybenzoatan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoatan (E 216)

Symetykon emulsja 30%
Symetykon
Alkohol cetostearylowy i etoksylan
Sodu benzoatan (E 221)

Talk

Otoczka kapsułki:
Korpus:
Żelatyna
Woda oczyszczona
Sodu laurylosiarczan

Wieczko:
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Woda oczyszczona
Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium zawierające 10 kapsulek, w tekturowym pudełku. 1 op. - 30 szt. (3 blistry po 10 szt.)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
Tel. (42) 22-53-100
E-mail: aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25208

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2019 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO