CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grofibrat M, 267 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 267 mg fenofibratu mikronizowanego *(Fenofibratum).*

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka twarda zawiera 136, 17 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.
Podłużne kapsułki twarde, rozmiar nr 0, barwy: wieczko -koloru pomarańczowego, korpus -koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Grofibrat M 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.

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.

Jeśli jest to konieczne, dawkę można zwiększyć do 1 kapsułki 267 mg raz 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* (eGRF)] <60 ml/min/1,73 m^2 (patrz *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Grofibrat M nie powinien być stosowany u pacjentów z eGRF < 60 ml/min/1,73 m^2 z powodu niemożliwości odpowiedniego dostosowania dawki

Fenofibratu nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u których eGRF wynosi <30 ml/min/1,73 m^2.
Jeśli eGRF wynosi od 30 do 59 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 eGRF będzie się stale zmniejszał i spadnie do <30 ml/min/1,73 m^2 należy zaprzestać leczenia fenofibratem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby Grofibrat M 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 zostały ustalone. Brak dostępnych danych. Dlatego nie zaleca się stosowania fenofibratu u pacjentów w wieku 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 czynności wątroby).
- Znana choroba pęcherzyka żółciowego.
- Ciężka niewydolność nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2)
- Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyłączeniem ostrego zapalenia trzustki spowodowanego ciężką hipertrójglicerydemią.
- 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 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 wartości 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 złogów 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 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 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, skurcze, 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, jeśli nie występowały u nich 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).
Grofibrat M nie powinien być stosowany u pacjentów z eGRF < 60 ml/min/1,73 m^2 z powodu niemożliwości odpowiedniego dostosowania dawki (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 M

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

Produkt leczniczy Grofibrat M zawiera sód. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, 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 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 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 działania toksycznego 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 produkty lecznicze 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 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 Grofibrat M, 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 Grofibrat M.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Grofibrat M nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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, <1/1000**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek białych
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 (bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka i 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 (od 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 zgłaszono spontanicznie po wprowadzeniu fenofibratu do obrotu następujące działania niepożądane. Nie można było określić precyzyjnie częstości występowania tych działań niepożądanych i zostały zakwalifikowane jako „częstość nieznana".
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Śródmiąższowa choroba płuc.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Rabdomioliza.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Żółtaczka, 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, toksyczna nekroliza 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 alfa (PPARα, ang. Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α).

Poprzez aktywację PPARα fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację aterogennych cząstek bogatych w trójglicerydy z surowicy wskutek aktywacji lipazy lipoproteinowej i zmniejszenia wytwarzania

apolipoproteiny CIII. Aktywacja PPARα 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 od 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.

W badaniu DAIS (ang. *Diabets 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 zmniejszają się 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 przeciwagregacyjne 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 podaniu 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 niezmieniony.

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 peroksysomów. 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 teratogennego. 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 żelowana, kukurydziana
krospowidon (typ B),
magnezu stearynian,
sodu laurylosiarczan.

Skład otoczki kapsułki:
korpus:
tytanu dwutlenek (E 171),
żelatyna;

wieczko:
tytanu dwutlenek (E 171),
żelaza tlenek żółty (E 172),
żelaza tlenek czerwony (E 172),
żelatyna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

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

Blister Aluminium/PVC folia bezbarwna, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30, 60 lub 90 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.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24921

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.09.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO