

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apo-Feno 200 M, 200 mg, kapsułki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde, 200 mg.

Jasnopomarańczowe, nieprzezroczyste kapsułki z twardej żelatyny, oznakowane „Apo 200”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Apo-Feno 200 M jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety oraz innych terapii niefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach:

- Leczenie ciężkiej hipertriglicydemii z niskim poziomem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez.
- Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.
- Mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenia triglicydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

W trakcie leczenia należy stosować dietę ubogotłuszczową. Produkt leczniczy przyjmuje się podczas posiłków. Kapsułki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością płynu.

##### Dawkowanie

Zalecana dawka to 1 kapsułka produktu Apo-Feno 200 M raz na dobę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 20 ml/min, a mniejszy niż 100 ml/min) i w podeszłym wieku należy zachować ostrożność. Leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej 100 mg fenofibratu niemikronizowanego lub 67 mg mikronizowanego.

W przypadku pominięcia jednej lub większej liczby dawek, nie należy zwiększać liczby zażywanych kapsułek podczas przyjmowania następnej dawki. Należy nadal postępować zgodnie z zalecanym schematem leczenia.

##### *Dzieci i młodzież*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ roku życia)*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki. Zalecana jest dawka jak dla dorosłych, za wyjątkiem pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 60$  ml/min) (patrz punkt: *Pacjenci z niewydolnością nerek*).

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Nie należy stosować Apo-Feno 200 M u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min).

Jeśli klirens kreatyniny ma wartość od 30 do 59 ml/min, dawka dobową fenofibratu nie powinna być większa niż 100 mg dla postaci niemikronizowanej lub 67 mg dla postaci mikronizowanej.

Jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się do wartości  $< 30$  ml/min, należy przerwać stosowanie fenofibratu.

### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min).
- Objawowe schorzenia pęcherzyka żółciowego (kamica, zapalenie pęcherzyka żółciowego).
- Uczulenie na światło lub reakcje fototoksyczne podczas stosowania fibratów lub ketoprofenu.
- Pacjenci z hiperlipoproteinemią typu I, ze zwiększonym stężeniem chylomikronów i triglicerydów w osoczu lecz z prawidłowym stężeniem lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL).
- Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyjątkiem ostrego zapalenia trzustki z powodu ciężkiej hipertriglicerydemii.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem podawania fenofibratu należy wdrożyć odpowiednie leczenie schorzeń będących przyczyną wtórnej hipercholesterolemii, takich jak: cukrzyca typu 2, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, dysproteinemia, choroby wątroby z utrudnionym odpływem żółci, alkoholizm.

#### *Ostrzeżenia specjalne*

##### *Czynność nerek*

Apo-Feno 200 M jest przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność podczas stosowania Apo-Feno 200 M u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 59 ml/min (patrz punkt 4.2).

U pacjentów otrzymujących fenofibrat w monoterapii lub jednocześnie ze statynami obserwowano odwracalne wzrosty stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy utrzymywało się na stałym poziomie, bez tendencji wzrostowej podczas długotrwałego leczenia i wracało do wartości początkowych po zakończeniu leczenia.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stężenie kreatyniny zwiększyło się o więcej niż 30  $\mu\text{mol/l}$ , u 10% pacjentów otrzymujących jednocześnie fenofibrat i symwastatinę i u 4,4% pacjentów otrzymujących statynę w monoterapii. U 0,3% pacjentów otrzymujących jednocześnie fenofibrat i symwastatinę zaobserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny do wartości  $> 200$   $\mu\text{mol/l}$ .

Należy przerwać podawanie fenofibratu, jeżeli stężenie kreatyniny przekroczy o 50% górną granicę normy. Zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia i okresowo w późniejszym okresie leczenia.

Z uwagi na podobieństwo chemiczne, farmakologiczne i kliniczne fenofibratu do innych leków z grupy fibratów jak np.: klofibrat, gemfibrozyl, ciprofibrat, benzafibrat, jest prawdopodobne, że u

pacjentów leczonych fenofibratem mogą wystąpić działania niepożądane, które stwierdzono u pacjentów stosujących leki z grupy fibratów.

Fenofibrat, podobnie jak klofibrat i gemfibrozyl, zwiększa wydzielanie cholesterolu do żółci, co może sprzyjać wystąpieniu kamicy żółciowej. Należy zaniechać leczenia fenofibratem u pacjentów z kamicią żółciową.

Fenofibratu nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi z grupy fibratów. Nadmiernie zwiększone wydalanie cholesterolu do żółci może powodować kamicę żółciową. U pacjentów leczonych jednocześnie fenofibratem i gemfibrozylem może wystąpić rozpad mięśni prążkowanych.

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania fenofibratu z lekami z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA, takimi jak: atorwastatyna, ceriwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, symwastatyna.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych z fenofibratem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność.

Rzadko, w czasie leczenia fenofibratem obserwowano zaburzenia czynności wątroby ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz i zmniejszeniem lub zwiększeniem aktywności fosfatazy alkalicznej. Zaburzenia te ustępują po odstawieniu leku. Zaleca się okresowe (co 3 miesiące) badanie aktywności aminotransferaz (AspAT, AlAT, GGTP). Jeśli zaburzenia utrzymują się, należy zdecydować o zmianie sposobu leczenia.

W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz 2-3 razy ponad wartość prawidłową, produkt leczniczy należy odstawić.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie. Zapalenie trzustki stwierdzano też u pacjentów leczonych fenofibratem. Skuteczność leczenia fenofibratem może się wtedy zmniejszyć oraz może wystąpić niedrożność przewodu żółciowego, a nawet kamica żółciowa.

Fenofibrat może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Rzadko w czasie stosowania fibratów może wystąpić zapalenie mięśni, miopatia lub rozpad mięśni prążkowanych ze zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej. Pacjenta należy uprzedzić, że jeśli wystąpią bóle mięśni, tkliwość uciskowa, osłabienie siły mięśni, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy zalecić wykonanie oznaczania aktywności kinazy kreatynowej. W przypadku zwiększenia aktywności 5 razy ponad wartość prawidłową, produkt należy odstawić.

Czynniki sprzyjające wystąpieniu miopatii i (lub) rozpadu mięśni prążkowanych to: wiek powyżej 70 lat, osobnicza lub rodzinna skłonność do chorób mięśni, zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy i alkoholizm. U pacjentów z tymi schorzeniami ryzyko wystąpienia rozpadu mięśni prążkowanych jest większe. Należy starannie ocenić stosunek ryzyka i korzyści leczenia u tych pacjentów przed rozpoczęciem leczenia.

Ryzyko działania toksycznego na mięśnie może się zwiększyć, jeśli produkt Apo-Feno 200 M jest stosowany z innym fibratem lub inhibitorem reduktazy HMG-CoA.

#### *Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania*

Przed rozpoczęciem leczenia fenofibratem należy zalecić wykonanie oznaczania stężenia lipidów we krwi. Należy zalecić też dietę ubogotłuszczową, ćwiczenia fizyczne i utrzymywanie właściwej masy ciała.

Należy zalecić pacjentom z cukrzycą lub niedoczynnością tarczycy by często kontaktowali się z lekarzem.

Przed zastosowaniem fenofibratu należy zwrócić uwagę czy pacjent nie przyjmuje preparatów nasilających hipertriglicydemię, np.: blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne, moczopędnych leków tiazydowych lub estrogenów.

Okresowo, należy zalecać pacjentowi wykonywanie badań laboratoryjnych obrazu krwi oraz stężenia cholesterolu i triglicerydów. Badania są niezbędne by ustalić właściwą dawkę fenofibratu. Jeśli po dwóch miesiącach stosowania produktu leczniczego w maksymalnej dawce dobowej (1 kapsułka Apo-Feno 200 M), nie uzyska się zadowalającego zmniejszenia stężenia triglicerydów i cholesterolu, należy zdecydować o zmianie sposobu leczenia.

Rzadko mogą wystąpić ostre, skórne reakcje nadwrażliwości, powodujące konieczność leczenia szpitalnego.

Na początku leczenia może wystąpić przemijające zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wartości wyniku hematokrytu i liczby leukocytów. Bardzo rzadko występowała trombocytopenia i agranulocytoza.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fenofibratu u dzieci nie zostały w pełni ustalone.

Nie stwierdzono kumulacji metabolitów fenofibratu u pacjentów w podeszłym wieku. Produkt leczniczy można stosować bez zmniejszania dawki.

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

#### *Substancje pomocnicze*

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

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

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Fenofibrat może nasilać działanie preparatów zmniejszających krzepliwość krwi np. warfaryny. Należy zmniejszyć dawkę leku przeciwzakrzepowego. Zaleca się częste badanie czasu protrombinowego w celu ustalenia właściwej dawki leku przeciwzakrzepowego.

Jednoczesne stosowanie fenofibratu z innymi preparatami z grupy fibratów lub z lekami z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej miopatii, rozpadu mięśni prążkowanych oraz ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Nie ma pewności, że częste kontrolowanie aktywności kinazy kreatynowej może zapobiec tym działaniom niepożądanym.

Apo-Feno 200 M należy stosować przynajmniej jedną godzinę przed podaniem cholestyraminy lub kolestypolu lub cztery do sześciu godzin po zażyciu tych produktów przez pacjenta.

Z uwagi na tę samą drogę eliminacji, cyklosporyna nasila niekorzystny wpływ fenofibratu na nerki. Fenofibrat nasila też nefrotoksyczność innych leków immunosupresyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli pacjent stosuje jednocześnie leki immunosupresyjne. Należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie ich dawek i zachować szczególną ostrożność.

Czynność nerek u tych pacjentów musi być ściśle monitorowana, a leczenie fenofibratem należy przerwać, gdy wystąpi znacząca zmiana wyników badań laboratoryjnych.

#### 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 Apo-Feno 200 M należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka.

##### Karmienie piersią

Brak jest danych o przenikaniu fenofibratu i jego metabolitów do mleka matki. W związku z tym nie należy stosować produktu Apo-Feno 200 M u kobiet karmiących piersią.

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu.

#### 4.8. Działania niepożądane

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych przy stosowaniu fenofibratu należą zaburzenia trawienne, żołądkowe lub jelitowe.

Następujące działania niepożądane były obserwowane w trakcie badania klinicznego kontrolowanego placebo (n=2344) z poniżej przedstawioną częstością:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ≥1/100, <1/10	Niezbyt często ≥1/1000, <1/100	Rzadko ≥1/10 000, <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000 w tym pojedyncze przypadki	Częstość nie znana <sup>a</sup> (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby białych krwinek		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość		
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy			
Zaburzenia naczyniowe		Zakrzepowo-zatorowa (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)*			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki					Śródmiąższowe choroby płuc

piersiowej i śródpierśia					
Zaburzenia żołądka i jelit	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony żołądka i jelit (bole brzucha, nudności, wymioty, biegunka i wzdęcia z oddawaniem wiatrów) o umiarkowanej ciężkości	Zapalenie trzustki*			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4)	Kamica żółciowa	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)		Żółtaczka, powikłania kamicy żółciowej (np. zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych, kolka żółciowa itp.)
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)			Rabdomioliza
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		Zaburzenia potencji			
Badania diagnostyczne		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 wzrost 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 wzrost występowania zatorowości płucnej (0,7% w grupie otrzymującej placebo do 1,1% w grupie otrzymującej fenofibrat; p=0,022) i nieznamienne statystycznie wzrost występowania zakrzepicy żył głębokich (placebo: 1,0% [48/4900 pacjentów], fenofibrat: 1,4% [67/4895 pacjentów]; p=0,074).

<sup>a</sup> Dodatkowo do działań niepożądanych raportowanych w trakcie badania klinicznego, następujące działania niepożądane były zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu. Nie można było określić precyzyjnie częstości występowania tych działań niepożądanych i zostały zakwalifikowane jako „częstość nieznaną”.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Śródmiąższowe choroby płuc.  
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Rabdomioliza.

### **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**

Brak doniesień o przedawkowaniu fenofibratu. Brak swoistej odtrutki. Jeśli podejrzewa się przedawkowanie, należy leczyć objawowo i zastosować leczenie podtrzymujące, jeśli jest to konieczne. Hemodializa nie powoduje usunięcia fenofibratu z organizmu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

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

Kod ATC: C10 AB 05

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

Aktywując PPAR $\alpha$  fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację z osocza aterogennych cząstek bogatych w triglicerydy poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej i zmniejszenie produkcji apoproteiny CIII. Aktywacja PPAR $\alpha$  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 lipoproteinę 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).

Wyniki badań klinicznych z fenofibratem wykazały zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego od 20 do 25%, stężenia triglicerydów od 40 do 50%, oraz zwiększenie stężenia 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.

Z powodu istotnego wpływu na stężenie LDL-cholesterolu jak również triglicerydów, leczenie fenofibratem powinno być korzystne u pacjentów z hipercholesterolemią (z lub bez

hipertriglicydemii), włączając wtórną hiperlipoproteinemię występującą u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Obecnie nie są jeszcze dostępne wyniki długotrwałego kontrolowanego badania klinicznego wykazujące skuteczność fenofibratu w pierwotnej i wtórnej prewencji 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 zmniejszenie 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 triglicerydów ( $>204$  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 zmniejszenie 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 większe ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego u kobiet otrzymujących łączone leczenie, w porównaniu do monoterapii symwastatyną ( $p = 0,069$ ). Nie obserwowano tego efektu w opisywanej wcześniej grupie pacjentów z dyslipidemią, jednakże nie wykazano również w sposób bezpośredni korzyści ze stosowania fenofibratu z symwastatyną u kobiet z dyslipidemią. Dodatkowo, w tej podgrupie pacjentów nie można wykluczyć działania szkodliwego.

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

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem fibrynogenu i u pacjentów ze zwiększonym poziomem Lp(a) leczonych fenofibratem zaobserwowano istotne zmniejszenie tych parametrów. Inne parametry stanu zapalnego (np. stężenie białka CRP) również ulegają zmniejszeniu podczas terapii fenofibratem.

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

Działanie przeciwapagregacyjne fenofibratu na płytki krwi obserwowano u zwierząt, jak również w badaniach klinicznych, w których wykazano zmniejszenie agregacji płytek wywołanej przez ADP, kwas arachidonowy i adrenalinę.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Fenofibrat, jeśli jest podany na czczo, w różnym stopniu i słabo wchłania się z przewodu pokarmowego. Wchłanianie fenofibratu zwiększa się o około 35% jeśli jest zażywany podczas posiłku.

Wchłanianie fenofibratu mikronizowanego jest o około 50% większe niż fenofibratu niemikronizowanego. Tak więc 200 mg fenofibratu mikronizowanego odpowiada 300 mg substancji niemikronizowanej.



### Dystrybucja

Fenofibrat we krwi ulega natychmiast hydrolizie do kwasu fenofibrynowego, odpowiedzialnego za działanie produktu leczniczego. Maksymalne stężenie tego metabolitu w osoczu krwi wynoszące od 5 do 10 µg/ml obserwuje się w 6 do 8 godzin po podaniu 300 mg fenofibratu niemikronizowanego lub 200 mg fenofibratu mikronizowanego. Kwas fenofibrynowy wiąże się z albuminami osocza w 99%. Dobrze przenika do komórek wątroby, nerek, jelit, płuc i serca. W komórkach wątroby, nerek i jelit stężenie kwasu fenofibrynowego jest większe niż w osoczu krwi. W komórkach płuc, serca, jąder, śledziony, skóry – mniejsze. Kwas fenofibrynowy nie przenika do komórek mózgu i oczu. Współczynnik objętości dystrybucji kwasu fenofibrynowego wynosi 0,9 l/kg.

### Metabolizm

Fenofibrat jest nieczynnym farmakologicznie prekursorem leku. W organizmie natychmiast ulega hydrolizie do czynnego metabolitu – kwasu fenofibrynowego. Niewielkie ilości kwasu fenofibrynowego są dalej redukowane do pochodnej benzhydrołu. Okres półtrwania kwasu fenofibrynowego wynosi około 20 godzin. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania fenofibratu ulega znacznemu wydłużeniu.

### Eliminacja

Około 60% podanej dawki fenofibratu wydalą się w moczu w ciągu dwóch dni w postaci glukuronianów. Pozostała część również w postaci glukuronianów jest wydalana z kałem.

## **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Toksyczność ostra

Przeprowadzono badania na myszach, szczurach, chomikach i psach. Fenofibrat podawano w dawkach od 3200 do 24000 mg/kg mc. przez siedem dni. Nie stwierdzono przypadków śmierci zwierząt.

### Toksyczność podostra i przewlekła

Wykonano siedmiodniowe badania na szczurach utrzymywanych na normalnej i bogatocholesterolowej diecie. Zwierzęta otrzymywały fenofibrat w dawkach 0, 3, 10, 30, 100 i 300, 500 i 1000 mg/kg mc./dobę. Stwierdzono zwiększenie aktywności AspAT. Aktywność aminotransferaz była nieznacznie zwiększona u szczurów na diecie bogatocholesterolowej. Obserwowano powiększenie wątroby i rozrost peroksyosomów, zależne od dawki u szczurów otrzymujących dawki większe niż 30 mg/kg mc./dobę.

Przeprowadzono 7-dniowe badania na psach, którym podawano fenofibrat w dawkach 50 i 100 mg/dobę i 24-miesięczne – dawka 25 mg/kg mc./dobę. Obserwowano znaczne zmniejszenie masy ciała związane z kamicą żółciową i śródmiąższowym zapaleniem nerek.

### Rakotwórczość

W 24 miesięcznych badaniach na szczurach (10, 45, 60 i 200 mg/kg mc./dobę – dawki stanowiące wielokrotność maksymalnej dawki fenofibratu zalecanej u ludzi (w mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) częstość występowania nowotworów wątroby była znacznie większa u samców i samic otrzymujących największą dawkę. Wystąpiło statystycznie znaczące zwiększenie liczby nowotworów u zwierząt otrzymujących fenofibrat w dawkach 1, 2 i 6 razy większych niż maksymalna dawka zalecana u ludzi. Obserwowano też zwiększenie liczby przypadków występowania gruczolaka trzustki i nowotworów komórek śródmiąższowych jąder u samców otrzymujących fenofibrat w dawce 2 do 6 razy większej niż maksymalna dawka zalecana u ludzi.

### Mutagenność

Nie stwierdzono mutagenności fenofibratu w testach Ames, indukowania chłoniaka u myszy, w badaniach aberracji chromosomowych i syntezy zmutowanego DNA.

### Reprodukcja

Samicom szczurów podawano fenofibrat w dawkach od 7 do 10 razy większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi, przed i w okresie ciąży oraz w okresie karmienia. Obserwowano opóźnienia porodu, zmniejszenie liczby zagnieżdżających się zarodków i liczby zwierząt w miocie, zmniejszenie masy ciała noworodków, przeżywalności płodów w czasie porodu, po urodzeniu i po okresie karmienia przez matki, zwiększenie liczby przypadków występowania zmian w układzie kostnym (rozszczep kręgosłupa, kopulaste głowy, zniekształcone kończyny, zniekształcenia klatki piersiowej i kręgosłupa), zmniejszenie masy ciała w okresie pomiędzy 4. a 21. dniem po porodzie.

Podawanie fenofibratu samicom królików w dawkach 9 i 18 razy większych od maksymalnej dawki stosowanej u ludzi powodowało 10% zwiększenie liczby przypadków utraty zarodków (u samic otrzymujących dawkę 9 razy większą niż u ludzi) i 25% zwiększenie liczby takich przypadków u zwierząt otrzymujących dawkę fenofibratu 18 razy większą niż u ludzi. Zwiększenie liczby przypadków śmierci płodów o 7% obserwowano u samic, które otrzymywały fenofibrat w dawce 18 razy większej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

*Zawartość kapsułki:*

Kroskarmeloza sodowa

Laktoza jednowodna

Kwas stearynowy

Krzemu dwutlenek koloidalny.

*Skład kapsułki:*

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna.

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

2 lata.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Lek przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Lek Apo-Feno 200 M w postaci kapsułek jest pakowany w butelki HDPE z białego polietylenu. Butelki z niebieską nakrętką zawierają 30 kapsułek po 200 mg.

### **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.**  
ul. Sokratesa 13D lok. 27  
01-909 Warszawa  
Polska

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 9094.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.12.2001  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.11.2011

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