

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grofibrat S, 215 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 215 mg fenofibratu mikronizowanego (*Fenofibratum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 298,91 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy pomarańczowej o długości około 17 mm i szerokości około 9 mm, z napisem „215” wytłoczonym na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Grofibrat S jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety oraz innych terapii

niefarmakologicznych (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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Odpowiedź na leczenie należy kontrolować poprzez oznaczanie stężeń lipidów w surowicy. Jeśli odpowiednia odpowiedź nie zostanie uzyskana po kilku miesiącach (np. 3 miesiące), należy rozważyć leczenie uzupełniające lub zmianę leczenia.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa to 1 tabletką leku Grofibrat S 160 mg na dobę.

Dawka może zostać zwiększona do 215 mg na dobę, tzn. do 1 tabletki Grofibrat S 215 mg.

U pacjentów obecnie leczonych jedną kapsułką zawierającą 267 mg fenofibratu (Grofibrat M) można ją zamienić na jedną tabletkę Grofibrat S 215 mg bez uzupełniania dawki.

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Grofibrat S nie jest zalecany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na brak danych klinicznych.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Tabletkę 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 ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²).
- 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

Obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz u niektórych pacjentów. 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-krotnego 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.

Trzustka

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 rabdomiolizy z uszkodzeniem nerek lub bez ich uszkodzenia. Częstość wystąpienia tych zaburzeń zwiększa się u pacjentów z hipoalbuminemią i współistniejącą niewydolnością nerek.

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

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

Ryzyko działania toksycznego na mięśnie może się zwiększyć, jeśli 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 inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub innym fibratem należy stosować wyłącznie u pacjentów z ciężką mieszaną dyslipidemią i dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, u których nie występowały wcześniej choroby mięśni i u pacjentów tych należy monitorować działanie toksyczne na mięśnie.

Czynność nerek

Produkt leczniczy Grofibrat S jest przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Produkt leczniczy Grofibrat S należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek. Dawkę należy dostosować u pacjentów z eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m² (patrz punkt 4.2).

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

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

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

Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu leczniczego Grofibrat S

Produkt leczniczy Grofibrat S 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 S zawiera sól. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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 trakcie równoczesnego podawania fenofibratu i cyklosporyny. Czynność nerek u tych pacjentów musi być ściśle monitorowana, a leczenie fenofibratem należy przerwać, gdy wystąpi znacząca zmiana wyników badań laboratoryjnych.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA i inne fibraty

Ryzyko ciężkiego działania toksycznego na mięśnie wzrasta, jeśli fibrat jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA lub innymi fibratami. Tego rodzaju leczenie należy stosować ostrożnie, a pacjent powinien być monitorowany w kierunku objawów toksyczności mięśniowej (patrz punkt 4.4).

Glitazony

Zgłoszono wystąpienie kilku przypadków odwracalnego, paradoksalnego zmniejszenia stężenia frakcji HDL cholesterolu podczas równoczesnego przyjmowania fenofibratu i glitazonów. Z tego powodu zaleca się kontrolę stężenia cholesterolu HDL, gdy 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 do umiarkowanych inhibitorami CYP2C9.

Pacjenci leczeni fenofibratem i lekami metabolizowanymi przez CYP2C19, CYP2A6, a zwłaszcza CYP2C9, z wąskim indeksem terapeutycznym, powinni być uważnie 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 wykazały działanie embriotoksyczne 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 S, 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 noworodka i (lub) niemowlę nie może być wykluczony. W związku z tym nie należy stosować fenofibratu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania fenofibratu należą zaburzenia trawienne, żołądkowe lub jelitowe.

Następujące działania niepożądane obserwowano w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo (n = 2344) z częstością przedstawioną poniżej.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częste $\geq 1/100$, $< 1/10$	Niezbýt częste $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Rzadkie $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$
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 (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia)	Zapalenie trzustki*	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4)	Kamica żółciowa (patrz punkt 4.4)	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadwrażliwość skóry (np. wysypka, świąd, pokrzywka)	Łysienie, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Zaburzenia mięśni (np. mialgie, zapalenie mięśni, skurcze i osłabienie mięśni)	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia funkcji seksualnych	
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 częstości 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 $\mu\text{mol/l}$ i było przemijające po przerwaniu leczenia fenofibratem. Zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych może być związane ze zwiększeniem stężenia homocysteiny. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest wyjaśnione.

Do działań niepożądanych, zgłaszanych w trakcie badań klinicznych, dodatkowo zgłoszono spontanicznie po wprowadzeniu produktu leczniczego Grofibrat S 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: 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, 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 (PPAR α , ang. *Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α*).

Aktywując PPAR α fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację z osocza aterogennych cząstek bogatych w triglicerydy poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej i zmniejszenie produkcji apolipoproteiny CIII. Aktywacja PPAR α zwiększa również syntezę apolipoprotein AI i AII.

Powyższe działanie fenofibratu na lipoproteiny prowadzi do zmniejszenia frakcji cholesterolu o małej i bardzo małej gęstości (VLDL i LDL) zawierających apolipoproteinę B jak również do zwiększenia frakcji zawierającej lipoproteiny o dużej gęstości (HDL) zawierającej apolipoproteiny AI i AII.

Dodatkowo, w wyniku modyfikacji syntezy i rozpadu frakcji VLDL, fenofibrat zwiększa klirens LDL i zmniejsza stężenie małych, gęstych cząstek LDL, których stężenia są często zwiększone u pacjentów o aterogennym typie lipoprotein, co jest częstym zaburzeniem u pacjentów z ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej.

W trakcie badań klinicznych z fenofibratem zaobserwowano obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego od 20 do 25%, stężenia trójglicerydów od 40 do 55%, zaś zwiększenia stężenia HDL cholesterolu od 10 do 30%.

U pacjentów z hipercholesterolemią, u których stężenie LDL-cholesterolu obniża 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.

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

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

Wykazano działanie fenofibratu zwiększające wydzielanie kwasu moczowego, prowadzące do obniżenia średniego stężenia kwasu moczowego o około 25%.

Wykazano, że fenofibrat posiada działanie przeciwapagregacyjne na płytki krwi, co obserwowano u zwierząt, jak również w badaniach klinicznych, w których wykazano zmniejszenie agregacji płytek wywoływanej przez ADP, kwas arachidonowy i adrenalinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jedna tabletką produktu leczniczego Grofibrat S, tabletki 215 mg zawiera 215 mg fenofibratu mikronizowanego.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) zostaje osiągnięte po upływie 4 do 5 godzin po podaniu doustnym. Stężenie w osoczu u każdej osoby przyjmującej produkt leczniczy jest stałe podczas jego długotrwałego przyjmowania.

Wchłanianie fenofibratu zwiększa się podczas przyjmowania leku z pokarmem.

Dystrybucja

Kwas fenofibrynowy wiąże się silnie z albuminami osocza (więcej niż 99%).

Metabolizm i eliminacja

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

Lek jest głównie wydalany w moczu. Lek jest całkowicie eliminowany w ciągu 6 dni. Fenofibrat jest głównie wydalany w formie kwasu fenofibrynowego i jego glukuronidowych pochodnych.

U pacjentów w podeszłym wieku klirens osoczowy kwasu fenofibrynowego jest niezmienny.

Badania kinetyczne wykazały brak kumulacji leku zarówno po podaniu jednorazowym jak i po długotrwałym leczeniu. Hemodializa nie powoduje usunięcia kwasu fenofibrynowego z organizmu.

Okres półtrwania kwasu fenofibrynowego w osoczu krwi wynosi około 20 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwającym trzy miesiące nieklinicznym badaniu 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 w badaniach karcynogenności wystąpił nowotwór wątroby i był on spowodowany proliferacją peroksysomów. Ta zmiana występowała u gryzoni i nie była obserwowana u innych gatunków w porównywalnych dawkach. Nie ma to wpływu na stosowanie fenofibratu u ludzi.

Badania na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnego działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne było obserwowane po dawce równoważnej z toksyczną dla matki. Przedłużenie okresu ciąży jak również trudności podczas porodu były obserwowane 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

Powidon
Sodu laurylosiarczan
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Makrogol 6000
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumaran

Otoczka tabletki

Opadry 200 SERIES ORANGE 200F230006:

Alkohol poliwinylowy (E 1203)

Talk (E 553b)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol (E 1521)

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Czerwień Allura lak aluminiowy (E 129)
Sodu wodorowęglan (E 500 ii)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC zawierające 30, 60 lub 90 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

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

22321

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.03.2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.08.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO