

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 hipertrójglicydemii 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 stężenie trójglicerydów 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. Preparat przyjmuje się podczas posiłków. Kapsułki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością płynu.

Preparat stosuje się początkowo w dawce dobowej 100 mg fenofibratu niemikronizowanego (1 kapsułka preparatu Apo-Feno 100), w zależności od zagrożenia wystąpieniem zapalenia trzustki. Po upływie od 4 do 8 tygodni, jeśli stężenie cholesterolu i trójglicerydów nie zmniejszy się odpowiednio, lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki. Maksymalna dawka dobowo fenofibratu niemikronizowanego wynosi 300 mg (3 kapsułki preparatu Apo-Feno 100) w dawkach podzielonych: rano, po południu i wieczorem lub 200 mg fenofibratu mikronizowanego w dawce pojedynczej (1 kapsułka preparatu Apo-Feno 200 M).

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 (1 kapsułka preparatu Apo-Feno 100).

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.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na fenofibrat lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek (klirens kreatyniny < 20 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 trójglicerydów 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 hipertrójglicydemii.

Preparatu nie należy stosować u dzieci.

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

Należy zmniejszyć dawkę preparatu u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 50 ml/min), ponieważ zmniejsza się znacznie klirens kwasu fenofibrynowego, co może prowadzić do kumulacji fenofibratu w organizmie.

Należy przerwać podawanie fenofibratu jeżeli poziom kreatyniny przekroczy o 50% górną granicę normy. Zaleca się monitorowanie poziomu kreatyniny w trakcie pierwszych 3 miesięcy 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 preparatami z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA, takimi jak: atorwastatyna, ceriawastatyna, 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, lek 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 lekami 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, lek 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 lek 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 hipertrójglicydemie, np.: blokujących receptory β -adrenergiczne, moczopędnych leków tiazydowych lub estrogenów.

Okresowo, należy zalecać pacjentowi wykonywanie badań laboratoryjnych obrazu krwi oraz stężenia cholesterolu i trójglicerydów. Badania są niezbędne by ustalić właściwą dawkę fenofibratu. Jeśli po dwóch miesiącach stosowania leku w maksymalnej dawce dobowej (3 kapsułki Apo-Feno 100 lub 1 kapsułka Apo-Feno 200 M), nie uzyska się zadowalającego zmniejszenia stężenia trójglicerydów 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 leku u dzieci nie zostały w pełni ustalone.

Nie stwierdzono kumulacji metabolitów fenofibratu u pacjentów w podeszłym wieku. Lek 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).

Preparat zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Fenofibrat może nasilać działanie preparatów zmniejszających krzepliwość krwi np. warfaryny. Należy zredukować 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 prądkowanych 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 leków przez pacjenta.

Z uwagi na tę samą drogę eliminacji, cyklosporyna nasila niekorzystny wpływ fenofibratu na nerki. Fenofibrat nasila też nefrotoksyczność innych preparatów immunosupresyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli pacjent stosuje jednocześnie preparaty 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. Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania fenofibratu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego. 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 preparat należy stosować po dokładnym oceniu korzyści i ryzyka.

Laktacja

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie zaobserwowano wpływu.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych jest klasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia trawienne, żołądkowe, jelitowe (ból w podbrzuszu, nudności, wymioty, biegunka, gazy) o umiarkowanym nasileniu.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki (zgłaszane podczas leczenia fenofibratem).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często: kamica żółciowa.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby. Jeśli wystąpią objawy zapalenia wątroby (np. żółtaczka, świąd), należy wykonać badania analityczne czynności wątroby, aby sprawdzić czy powinno się przerwać leczenie fenofibratem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Rzadko: łysienie.

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

Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: rozsiane mialgie, zapalenie, kurcze i słabość mięśni.

Bardzo rzadko: rozpad mięśni prążkowanych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ilości leukocytów.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: zmniejszenie libido, zmęczenie, ból i zawroty głowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: śródmiąższowa choroba płuc.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny i kwasu moczowego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ból i zawroty głowy, bezsenność, zmęczenie, ból pleców, objawy grypopodobne, impotencja, utrata masy ciała, wypadanie włosów.

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 trójglicerydów, 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 α - peroxisome proliferator activated receptor α).

Aktywując PPAR α fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację z osocza aterogennych cząstek bogatych w trójglicerydy poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej i zmniejszenie produkcji apoproteiny CIII. Aktywacja PPAR α zwiększa również syntezę apoprotein AI i AII. Działanie fenofibratu na lipoproteiny prowadzi do zmniejszenia frakcji cholesterolu o małej i bardzo małej gęstości (VLDL i LDL) zawierających apoproteinę B, jak również do zwiększenia frakcji zawierającej 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 trójglicerydów 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 trójglicerydów, leczenie fenofibratem powinno być korzystne u pacjentów z hipercholesterolemią (z lub bez hipertrójglicerydemii), 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 obniżenie ryzyka: 0,74%). W uprzednio określonej podgrupie pacjentów z dyslipidemią składającej się z pacjentów, którzy w punkcie początkowym znajdują się w najniższym tercylu poziomu cholesterolu HDL (<34 mg/dl lub 0,88 mmol/l) oraz w najwyższym tercylu poziomu 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.

Pozanaczyniowe złogi cholesterolu (żółtaki ścięgniaste 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 przeciwegagacyjne fenofibratu na płytki krwi 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

Wchłanianie

Fenofibrat, jeśli jest podany na czczo, w różnym stopniu i słabo wchłania się z przewodu pokarmowego. Wchłanianie preparatu zwiększa się o około 35% jeśli lek 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 leku. Maksymalne stężenie tego metabolitu w osoczu krwi wynoszące od 5 do 10 $\mu\text{g/ml}$ 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 nieaktywnym farmakologicznie prekursorem leku. W organizmie natychmiast ulega hydrolizie do czynnego metabolitu – kwasu fenofibrynowego. Niewielkie ilości kwasu fenofibrynowego są dalej redukowane do pochodnej benzhydroli. Okres półtrwania kwasu fenofibrynowego wynosi około 20 godzin. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania fenofibratu ulega znacznemu wydłużeniu.

Eliminacja

Okolo 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 peroksosomów, 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 kamicią 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/m² 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 przy przechowywaniu

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 i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20

2333 CR Leiden

Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9094.

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

06.12.2001, 06.06.2005, 01.10.2007,

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

21.06.2011