

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FENARDIN, 267 mg, kapsułki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 267 mg fenofibratu (*Fenofibratum*)  
Substancje pomocnicze – patrz pkt. 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.  
Twarde żelatynowe kapsułki koloru zielonego i karmelowego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Fenardin jest wskazany jako uzupełnienie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) w leczeniu:

- ciężkiej hipertrójglicydemii;
- hiperlipidemii mieszanej, jeżeli statyny są przeciwwskazane lub źle tolerowane.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dorośli

W przypadku ciężkiej hipertrójglicydemii lub hiperlipidemii mieszanej, stosowaną dawką początkową jest jedna kapsułka raz na dobę.  
Produkt Fenardin zawsze powinien być stosowany z jedzeniem, ponieważ lek po przyjęciu na pusty żołądek wchłania się gorzej.  
Dieta ustalona przed rozpoczęciem leczenia powinna być kontynuowana.

##### Dzieci

Taka dawka nie jest zalecana dla dzieci.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, u których nie występują zaburzenia czynności nerek, zalecana jest dawka zwykle stosowana u osób dorosłych.

##### Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki. W tej grupie pacjentów zalecane jest przyjmowanie dawek zawierających mniejsze ilości substancji czynnej (kapsułka zawierająca 67 mg mikronizowanego fenofibratu lub kapsułka zawierająca 100 mg niemikronizowanego fenofibratu).

##### Klirens kreatyniny (ml/min)

20 ml/min <klirens kreatyniny < 60 ml/min

##### Dawki

2 kapsułki à 67 mg mikronizowanego fenofibratu

##### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Brak danych klinicznych dotyczących dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Dawka 267 mg produktu Fenardin, 267 mg, kapsułki twarde jest biorównoważna dawce 267 mg fenofibratu mikronizowanego.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na fenofibrat lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min).
- Ciąża i karmienie piersią (patrz pkt. 4.6)
- Dzieci poniżej 12 roku życia.
- Marskość żółciowa wątroby.
- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Znane reakcje fototoksyczne i fotoalergiczne występujące w trakcie leczenia fibratami lub ketoprofenem.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Zaburzenia czynności nerek

W zaburzeniach czynności nerek może być konieczne zmniejszenie dawki fenofibratu w zależności od klirensu kreatyniny (patrz pkt 4.2). Zmniejszenie dawki należy rozważyć u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek.

#### Aminotransferazy

U niektórych pacjentów może wystąpić umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, lecz rzadko wymaga ono zmiany leczenia. Zaleca się jednak monitorowanie aktywności aminotransferaz w surowicy, co trzy miesiące przez pierwsze dwanaście miesięcy leczenia. Leczenie należy przerwać w przypadku, gdy poziom ALAT lub ASPAT przekroczy ponad 3-krotnie górną granicę normy lub jest większy niż 100 jednostek międzynarodowych.

#### Zapalenie trzustki

U pacjentów przyjmujących fenofibrat opisywano zapalenie trzustki. Może ono świadczyć o braku skuteczności u pacjentów z ciężką hipertrójglicerydemią jak również może być bezpośrednim działaniem leku bądź też zjawiskiem wtórnym związanym z tworzeniem się kamieni lub osadu w drogach żółciowych z następczą niedrożnością przewodu żółciowego wspólnego.

#### Miopatia

Pacjenci z czynnikami predysponującymi do rozpadu mięśni prążkowanych takimi, jak zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy i nadużywanie alkoholu, mogą być narażeni na wystąpienie rozpadu mięśni prążkowanych.

Istnieją doniesienia na temat toksycznego działania na mięśnie, w tym bardzo rzadkich przypadków rozpadu mięśni prążkowanych, podczas stosowania fibratów i innych środków obniżających stężenie lipidów. Częstość występowania tego zaburzenia jest większa u pacjentów z hipoalbuminemią oraz niewydolnością nerek w wywiadzie. Toksyczne działanie na mięśnie należy podejrzewać u pacjentów z rozsianymi bólami mięśni, zapaleniem mięśni, skurczami mięśni oraz osłabieniem lub znacznym podwyższeniem CPK (poziom 5-krotnie przekraczający górną granicę normy). W takich przypadkach leczenie z zastosowaniem fenofibratu należy przerwać.

Ryzyko toksycznego działania na mięśnie może być podwyższone, jeżeli lek jest podawany równocześnie z innym fibratem lub inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zwłaszcza w przypadkach istniejącej wcześniej choroby mięśni. W związku z tym leczenie skojarzone z zastosowaniem fenofibratu i statyny należy stosować tylko u pacjentów z ciężką złożoną dyslipidemią oraz istotnym ryzykiem chorób układu krążenia, bez chorób mięśni w wywiadzie. Podczas takiego leczenia skojarzonego należy zachować ostrożność, a pacjentów uważnie monitorować pod kątem wystąpienia toksycznego działania na mięśnie.

W przypadku pacjentek z hiperlipidemią przyjmujących estrogeny lub środki antykoncepcyjne zawierające estrogen należy upewnić się, czy hiperlipidemia ma charakter pierwotny, czy wtórny (możliwość zwiększenia stężenia lipidów na skutek doustnego przyjmowania estrogeny).

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Fenofibrat nasila działanie leków przeciwzakrzepowych będących pochodnymi kumaryny. Na początku leczenia dawka leku przeciwzakrzepowego powinna zostać zmniejszona o jedną trzecią. Dalsze dostosowanie dawki winno odbywać się na podstawie monitorowania czasu protrombinowego. W przypadku pacjentów uprzednio leczonych podobnymi lekami obniżającymi stężenie lipidów, podczas stosowania fenofibratu ta sama dawka leku przeciwzakrzepowego winna być utrzymana przy skrupulatnym kontrolowaniu czasu protrombinowego.

Istnieje ryzyko nasilenia działania sulfonilomocznika.

Stosowanie fenofibratu łącznie z substancjami hepatotoksycznymi takimi, jak: perheksyliiny maleinian i inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane.

Cyklosporyna: odnotowano poważne, ale odwracalne zaburzenia czynności nerek podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu i cyklosporyny. W tej grupie pacjentów wskazane jest skrupulatne monitorowanie czynności nerek, a leczenie powinno być przerwane w przypadku zmian w parametrach biologicznych.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA lub statyny potencjalnie wykazują toksyczne działanie na mięśnie. Istnieją pewne doniesienia, iż interakcje z fenofibratem nasilają toksyczność statyn w stosunku do mięśni.

Ze względu na fakt, iż fenofibrat metabolizowany jest z udziałem cytochromu CYP3A4, możliwe interakcje zdają się występować z lekami czy substancjami pomocniczymi takimi, jak: imidazol, erytromycyna, mibefradil, sok grejpfrutowy i inne, metabolizowanymi za pomocą CYP3A4.

Żywyce jonowymienne: istnieje ryzyko znacznego zmniejszenia wchłaniania z przewodu pokarmowego produktu Fenardin podczas jednoczesnego stosowania żywic jonowymiennych (cholestyramina, kolestypol) z produktem Fenardin.

Produkt Fenardin powinien być podawany co najmniej 1 godzinę przed lub 4 godziny po zażyciu żywicy jonowymiennej.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

##### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania fenofibratu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne obserwowano w dawkach odpowiadających zakresowi toksyczności dla matki (patrz pkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Fenofibrat nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

##### Laktacja

Brak danych dotyczących przenikania fenofibratu i (lub) jego metabolitów do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego produkt Fenardin nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią.

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

Fenofibrat nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## 4.8 Działania niepożądane

Wystąpienie niektórych objawów działań niepożądanych może być powodem do zaprzestania leczenia produktem Fenardin.

Częstość występowania objawów niepożądanych została sklasyfikowana następująco:

bardzo często ( $\geq 1/10$ );  
często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );  
niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );  
rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ );  
bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

*Częste* ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ): zaburzenia trawienne, zaburzenia żołądkowo - jelitowe (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka i wzdęcia).

*Niezbyt często* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) zapalenie trzustki\*.

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

*Częste* ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ): wysypka, świąd, pokrzywka lub reakcje nadwrażliwości na światło czasami w połączeniu z rumieniem, powstawaniem pęcherzyków lub zmian guzkowych.

*Rzadkie* ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): łysienie.

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

*Bardzo częste* ( $> 1/10$ ): umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy;

*Rzadkie* ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): zapalenie wątroby, kamica żółciowa.

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

*Rzadkie* ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): rozległe bóle mięśniowe, zapalenie mięśni, skurcze mięśni i osłabienie.

*Bardzo rzadkie* ( $< 1/10000$ ): rozpad mięśni prażkowanych.

### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

*Rzadkie* ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): impotencja.

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

*Częste* ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ): zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi, z czym wiąże się zwiększone ryzyko miażdżycy; zwiększenie stężenia homocysteiny może być znacznie zredukowane za pomocą suplementacji kwasu foliowego.

*Rzadkie* ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu.

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

*Rzadkie* ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ilości leukocytów.

### Zaburzenia układu nerwowego:

*Częste* ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ): bóle głowy.

### Zaburzenia ogólne:

*Częste* ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ): zmęczenie.

### Zaburzenia ucha i błędnika:

*Częste* ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ): zawroty głowy.

Odnotowano bardzo rzadkie przypadki ( $< 1/10000$ ) śródmiąższowych chorób płuc.

### Zaburzenia naczyniowe

*Niezbyt częste* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): incydenty zakrzepowo-zatorowe (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)\*.

\*W badaniu FIELD (kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym) przeprowadzonym z udziałem 9795 pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwowano znamienne statystycznie wzrost częstości zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0,8% vs 0,5%;  $p = 0,031$ ). W tym samym badaniu zgłoszono znamienne statystycznie wzrost częstości przypadków zatorowości płucnej (0,7% w grupie placebo vs 1,1% w grupie fenofibratu;  $p = 0,022$ ) oraz nieistotny statystycznie wzrost częstości zakrzepicy żył głębokich (placebo: 1,0% [48/4900 pacjentów] vs fenofibrat 1,4% [67/4895 pacjentów];  $p = 0,074$ ).

## 4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadków przedawkowania. Nie jest znane swoiste antidotum. Jeżeli istnieje podejrzenie przedawkowania, wskazane jest leczenie objawowe i podtrzymujące podstawowe czynności życiowe. Fenofibrat nie może być usunięty przy pomocy hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające stężenie lipidów w surowicy/ Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i trójglicerydów/ Fibraty.**

**Kod ATC: C10 AB 05**

Produkt Fenardin zawiera 267 mg fenofibratu.

Mechanizm zmniejszania stężenia lipidów przez fenofibrat, obserwowany w praktyce klinicznej, został wyjaśniony w badaniach *in vivo* prowadzonych na myszach transgenicznym i hodowlach hepatocytów ludzkich. Polega on na aktywacji receptora peroksysomalnego czynnika proliferacyjnego typu  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). W tym mechanizmie fenofibrat zwiększa lipolizę oraz eliminację bogatych w trójglicerydy cząstek z osocza poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej i zmniejszenie produkcji apoproteiny C-III. Aktywacja PPAR $\alpha$  indukuje także wzrost syntezy apoprotein A-I, A-II oraz cholesterolu HDL.

Badania epidemiologiczne wykazały dodatnią korelację pomiędzy zwiększonym stężeniem lipidów w surowicy i zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej. Kontrola takich zaburzeń lipidowych uzasadnia leczenie fenofibratem. Jednak możliwe korzystne i niekorzystne odległe konsekwencje stosowania leków przeznaczonych do terapii zaburzeń lipidowych nadal stanowią przedmiot dyskusji naukowych. W związku z tym domniemany korzystny wpływ produktu Fenardin na chorobowość i śmiertelność związaną z chorobami układu krążenia wciąż nie jest udowodniony.

Badania fenofibratu konsekwentnie wykazują zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. Stężenie cholesterolu HDL często ulega podwyższeniu. Zmniejsza się także stężenie trójglicerydów. Powoduje to spadek stosunku lipoprotein o niskiej i bardzo niskiej gęstości do lipoprotein o wysokiej gęstości, co z kolei – jak wykazują badania epidemiologiczne – jest skorelowane ze spadkiem ryzyka miażdżycy. Równoległe ze zmianą poziomu HDL, LDL i VLDL następują zmiany poziomu apolipoproteiny A i apolipoproteiny B.

Podczas leczenia fenofibratem obserwowano regresję żółtaków.

U około 20% pacjentów z hiperlipidemią, szczególnie u osób z fenotypem IV, występuje podwyższone stężenie kwasu moczowego w osoczu. Produkt Fenardin powoduje zwiększenie wydalania kwasu moczowego z moczem, w związku z czym ma korzystne działanie u tych pacjentów. W badaniach klinicznych fenofibratu zaobserwowano istotną redukcję stężenia fibrynogenu i Lp (a) u pacjentów, u których te parametry były podwyższone.

Wykazano, że stosowanie fenofibratu może zmniejszyć liczbę przypadków wystąpienia choroby wieńcowej, natomiast nie wykazano wpływu na obniżenie śmiertelności z wszystkich przyczyn w

przypadku stosowania fenofibratu w pierwotnej lub wtórnej prewencji powikłań chorób sercowo-naczyniowych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wchłanianie: Niezmieniony związek jest trudny do oznaczenia w osoczu. Kwas fenofibrynowy jest głównym metabolitem obecnym w osoczu. Jego stężenie maksymalne jest uzyskiwane po około 5 godzinach od podania leku. Po podaniu dawki 200 mg mikronizowanego fenofibratu na dobę średnie stężenie w osoczu wynosi 15 µg/ml.

Długotrwałe stosowanie fenofibratu pozwala na uzyskanie stanu stacjonarnego we krwi. Kwas fenofibrynowy silnie wiąże się z albuminami osocza: może wypierać antagonistów witaminy K z miejsca wiązania na cząstce białka i przez to zwiększa ich działanie przeciwzakrzepowe.

Dystrybucja: Kwas fenofibrynowy silnie wiąże się z albuminami osocza. Objętość dystrybucji dla kwasu fibrynowego wynosi 0,89 l/kg.

Metabolizm i wydalanie: produkt jest głównie wydalany z moczem: 70% w ciągu 24 godzin i 88% w ciągu 6 dni, wówczas całkowite wydalanie z moczem i kałem sięga 93%. Fenofibrat głównie jest wydalany w postaci kwasu fenofibrynowego i jego połączeń z kwasem glukuronowym. Okres biologicznego półtrwania dla kwasu fenofibrynowego wynosi około 20 godzin. Badania kinetyki po podaniu kolejnych dawek wykazały brak gromadzenia się produktu. Kwas fenofibrynowy nie jest eliminowany podczas hemodializy.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności przewlekłej nie ujawniły istotnych informacji na temat szczególnej toksyczności fenofibratu.

Wyniki badań mutagenności fenofibratu były ujemne.

Podczas stosowania dużych dawek u szczurów i myszy zaobserwowano guzy wątroby, które można przypisać proliferacji peroksyzomu. Te zmiany są specyficzne dla małych gryzoni i nie były obserwowane u innych gatunków zwierząt. Nie ma to znaczenia w odniesieniu do terapeutycznego stosowania u ludzi.

Badania prowadzone na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnego działania teratogennego. Działania embriotoksyczne obserwowano w dawkach odpowiadających zakresowi toksyczności dla matki. Przy stosowaniu dużych dawek zaobserwowano wydłużenie okresu ciąży i problemy podczas porodu. Nie wykazano żadnego wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

makroglicerydów lauryniany, makrogol 20000, hydroksypropyloceluloza, sodu karboksymetyloskrobia, żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czarny (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), indygotyna (E 132)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

Opakowanie zawierające 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 sztuk w blistrach (PCV/aluminium). Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów

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

12273

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

08.06.2006

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

15.02.2010