

CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GROFIBRAT 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 100 mg fenofibratu (*Fenofibratum*).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 80 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Kapsułki barwy białej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Osoby dorosłe:

Hipercholesterolemia, hiperlipidemia mieszana i hipertriglicerydemia (hiperlipidemie typu IIa, IIb, III, IV, V wg klasyfikacji Fredricksona):

- gdy leczenie dietetyczne i inne nefarmakologiczne metody postępowania (np. zmniejszenie masy ciała lub zwiększenie aktywności fizycznej) nie dały oczekiwanych wyników;
- gdy występują inne czynniki ryzyka chorób układu krążenia.

Leczenie wtórnych hiperlipidemii, gdy hiperlipidemia utrzymuje się mimo odpowiedniego leczenia choroby podstawowej (np. dyslipidemia u pacjentów z cukrzycą typu 2).

Dzieci:

Hiperlipidemia rodzinna, gdy brak jest skuteczności leczenia dietetycznego oraz gdy choroba ma ostry przebieg.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych:

Zalecana dawka dobową wynosi 200 mg do 300 mg w dawkach podzielonych.

Nie stosować dawki wyższej niż 400 mg (4 kapsułki) na dobę

Dawkowanie u dzieci:

Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg na 20 kg masy ciała na dobę.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku:

Stosowanie produktu leczniczego u osób w podeszłym wieku bez niewydolności nerek nie wymaga dostosowania dawki.

Dawkowanie u osób z niewydolnością nerek:

U pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny poniżej 60 ml/min/1,73 m² (ale powyżej 20 ml/min/1,73 m²) zalecana dawka dobową wynosi 200 mg (jedna kapsułka 100 mg dwa razy na dobę).

Czas trwania leczenia:

Leczenie dyslipidemii jest procesem długotrwałym. Okresowo należy kontrolować stężenie cholesterolu i triglicerydów, aby weryfikować skuteczność leczenia. Jeśli po 3 - 6 miesiącach kuracji nie nastąpi poprawa, należy rozważyć inny sposób leczenia.

Sposób podawania:

Produkt leczniczy należy przyjmować doustnie, bezpośrednio po posiłku.

Produkt leczniczy należy stosować z jednoczesnym zachowaniem diety z ograniczoną ilością tłuszczów nasyconych, cholesterolu i węglowodanów oraz zwiększeniem aktywności fizycznej.

4.3. Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężka niewydolność wątroby
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min/1,73 m²)
- Objawowe choroby pęcherzyka żółciowego (kamica, zapalenie pęcherzyka żółciowego)
- Rozpoznana nadwrażliwość na światło po stosowaniu fibratów lub ketoprofenu
- Ciąża oraz okres karmienia piersią

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia i podczas jego kontynuacji należy regularnie wykonywać badania biochemiczne krwi oraz oceniać czynność wątroby i nerek.

U pacjentek z hiperlipidemią, przyjmujących estrogeny lub środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego należy ocenić, czy hiperlipidemia jest pierwotna czy wtórna (spowodowana przyjmowaniem estrogenów).

Stosować ostrożnie u chorych uczulonych na liczne alergeny.

Zaburzenia czynności wątroby:

Podczas stosowania fenofibratu możliwe jest zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT). W pierwszym roku leczenia co 3 miesiące, a w kolejnych latach co 6 miesięcy należy wykonywać badania kontrolne. W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej trzykrotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu, lek należy odstawić.

Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku upośledzenia czynności nerek dawka fenofibratu może wymagać zmniejszenia w zależności od klirensu kreatyniny. Zmniejszenie dawki należy rozważyć szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Zapalenie trzustki:

Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki związane z przyjmowaniem fenofibratu. Występowanie zapalenia trzustki może być wynikiem nieskutecznego leczenia ciężkiej hipertriglicydemii, bezpośredniego wpływu leku i (lub) może być następstwem tworzenia się kamieni lub złogów w drogach żółciowych. U pacjentów leczonych fenofibratem, w diagnostyce różnicowej bólów brzucha należy uwzględniać zapalenie trzustki, szczególnie w przypadku współwystępowania kamicy żółciowej.

Choroby mięśni:

Uszkodzenie mięśni, z bardzo rzadkimi przypadkami rabdomiolizy, może wystąpić po podaniu fibratów a także innych leków zmniejszających stężenie lipidów (statyny), szczególnie w przypadku ich łącznego stosowania. Prawdopodobieństwo wystąpienia rabdomiolizy jest wyższe, jeśli w przeszłości występowały u pacjenta choroby mięśni. Uszkodzenie mięśni występuje także znamienne częściej u chorych z hipoalbuminemią i niewydolnością nerek. Rabdomiolizę należy podejrzewać u pacjentów odczuwających rozlane bóle mięśniowe (mialgia), inne objawy zapalenia mięśni i (lub) kurcze i osłabienie

mięśni. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej (CPK) zwiększy się powyżej pięciokrotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu, leczenie fenofibratem należy przerwać.

Leczenie skojarzone fenofibratem i statynami należy rozważać wyłącznie u pacjentów z ciężką, mieszaną hiperlipidemią i dużym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca, u których wyklucza się choroby mięśni i u których monitorowana jest aktywność CPK.

Zawartość substancji pomocniczych biologicznie czynnych (laktoza):

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Skojarzona terapia hipolipemizująca:

Stosowanie terapii skojarzonej z innym fibratem i (lub) inhibitorem HMG-CoA (statyna) powoduje zwiększenie ryzyka uszkodzenia mięśni poprzecznie prążkowanych – rabdomiolizy.

Doustne leki przeciwzakrzepowe:

Fenofibrat nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i może zwiększać ryzyko krwawień. Należy zmniejszyć dawkę doustnych leków przeciwzakrzepowych mniej-więcej o jedną trzecią na początku leczenia, a następnie dostosować dawkę, monitorując czas protrombinowy lub INR. Zakończenie leczenia fenofibratem również wymaga kontroli skuteczności leczenia przeciwzakrzepowego. Oznacza się wtedy czas protrombinowy lub INR po 8 dniach od zakończenia leczenia fenofibratem.

Żywiec jonowymiennie:

Łączne stosowanie fenofibratu i żywic jonowymiennych (np. kolestyrminy) wymaga zachowania minimalnego odstępu czasu pomiędzy przyjęciem każdego z tych produktów. Fenofibrat należy przyjmować 1 godzinę przed lub 4 godziny po zażyciu żywic.

Cyklosporyna:

Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia ostrej niewydolności nerek, związanej z równoczesnym przyjmowaniem fibratu i cyklosporyny. Czynność nerek u pacjentów przyjmujących te dwa leki łącznie musi być ściśle monitorowana, a leczenie fenofibratem należy przerwać, gdy wystąpi znaczące pogorszenie wyników badań czynności nerek.

Inhibitory MAO:

Łączne stosowanie fibratów i inhibitorów MAO może przyczyniać się do nasilenia objawów uszkodzenia komórek wątrobowych.

4.6 Cięża i laktacja

Stosowanie w ciąży

Produkt GROFIBRAT jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Stosowanie w okresie laktacji

Brak jest danych dotyczących przenikania fenofibratu do mleka kobiecego. Kobiety karmiące piersią nie powinny stosować produktu GROFIBRAT.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Wyniki kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że fenofibrat jest lekiem na ogół dobrze tolerowanym.

Działania niepożądane, jeżeli występują, zwykle są łagodne i przemijające.

Najczęściej występujące podczas leczenia objawy niepożądane to: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, bóle brzucha o umiarkowanym nasileniu.

Ciężkie, zagrażające życiu działania niepożądane występują bardzo rzadko (mniej niż 1/10 000 pacjentów). Należą do nich: zapalenie trzustki, zatorowość płucna, rabdomioliza.

Częstość możliwych działań niepożądanych opisano według następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki

Często:

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, bóle brzucha o umiarkowanym nasileniu

Niezbyt często:

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Uszkodzenia mięśni (miopatię stwierdza się u 0,1 – 0,2% leczonych fenofibratem) - występują częściej u pacjentów z hipalbuminemią i współwystępującą niewydolnością nerek.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zapalenie trzustki

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zakrzepica żylna, zatorowość płucna

Rzadko:

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Świąd, wysypka, pokrzywka lub nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zapalenie mięśni

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty i bóle głowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Uczucie zmęczenia

Bardzo rzadko

Zaburzenia układu immunologicznego

W pojedynczych przypadkach może wystąpić (nawet po wielu miesiącach stosowania) reakcja alergiczna na światło. Może ona wystąpić w postaci rumienia, pęcherzyków lub guzków na powierzchniach skóry wystawionych na światło słoneczne lub na działanie sztucznego światła UV (lampy opalające).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zapalenie wątroby. O ile wystąpią objawy wskazujące na zapalenie wątroby (np. żółtaczką i świąd) należy przeprowadzić badania laboratoryjne czynności wątroby, aby ocenić czy należy odstawić fenofibrat (patrz punkt 4.4.). Zgłaszano przypadki kamicy dróg żółciowych, związane ze zwiększonym wydzielaniem cholesterolu do żółci.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Obserwowano bóle mięśni i stawów, bóle pleców, osłabienie siły mięśni. Obserwowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy, która może wystąpić zwłaszcza po podaniu fibratów łącznie z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Śródmiąższowe choroby płuc

Zaburzenia układu nerwowego

Bezsenna

Zaburzenia psychiczne

W rzadkich przypadkach zgłaszano obniżenie libido.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Łysienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Objawy grypopodobne

Badania diagnostyczne

Może wystąpić niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika, jak również niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów. Obserwuje się umiarkowane, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz w osoczu (patrz punkt 4.4.) oraz zmiany aktywności fosfatazy zasadowej. Obserwuje się podwyższenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania fenofibratu.

Nie jest znane swoiste antidotum dla fenofibratu.

Fenofibrat nie może być usunięty z organizmu metodą hemodializy.

W przypadku przedawkowania fenofibratu, jeśli od przyjęcia doustnego upłynęła mniej niż 1 godzina, należy rozważyć sprowokowanie wymiotów lub płukanie żołądka. Aby zmniejszyć wchłanianie pozostającego jeszcze w przewodzie pokarmowym produktu leczniczego, można podać węgiel aktywowany. W razie konieczności należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące i wyrównujące.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki modyfikujące stężenie lipidów; kod ATC: C10AB05

Fenofibrat jest agonistą jądrowych receptorów PPAR typu alfa (PPAR α). PPAR należą do receptorów steroidowych; mogą regulować w jądrze komórkowym transkrypcję wielu genów istotnych dla metabolizmu lipoprotein. Receptory PPAR - poprzez regulowanie transkrypcji genów odpowiadających za syntezę głównych lipoprotein związanych z HDL - pośredniczą w korzystnym wpływie fenofibratu na stężenie cholesterolu HDL. Są również odpowiedzialne za wielokierunkowe działanie, prowadzące do zmniejszenia stężeń triglicerydów w osoczu (w tym nasilenie lipolizy i klirensu lipoprotein bogatych w triglicerydy, nasilenie procesu β -oksydacji kwasów tłuszczowych, hamowanie syntezy kwasów tłuszczowych i syntezy triglicerydów).

Wszystkie 3 typy receptorów PPAR obecne są w komórkach naczyń krwionośnych, gdzie wykazują właściwości przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe. Właściwości przeciwmiażdżycowe receptorów PPAR zostały potwierdzone w badaniach klinicznych.

Według niektórych autorów istnieją cztery podstawowe mechanizmy aktywności farmakologicznej fibratów:

1. Ograniczenie dostępności substratów do syntezy triglicerydów w wątrobie – głównie poprzez hamowanie hormonozależnej lipazy w adipocytach.
2. Aktywacja lipolizy lipoprotein o dużej zawartości triglicerydów (VLDL) – poprzez zwiększenie aktywności lipazy mięśniowo-szkieletowej. U pacjentów z hipertriglicerydemią charakteryzującą się dużym stężeniem w osoczu lipoprotein VLDL, fibraty powodują wzrost stężenia lipoprotein LDL przy jednoczesnym obniżeniu stężenia lipoprotein VLDL.
3. Hamowanie w wątrobie aktywności reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) – enzymu odgrywającego kluczową rolę w biosyntezie steroli.
4. Przyspieszenie odwróconego transportu steroli. Fibraty mogą wywierać wpływ na transport odwrócony cholesterolu, ułatwiając podział cholesterolu pomiędzy pulami o długim półtrwaniu (pula stała) i krótkim półtrwaniu (pula zmienna). Rezultatem tego działania jest przemieszczanie do krążenia cholesterolu z puli stałej, reprezentującej cholesterol związany ze zmianami miażdżycowymi.

Wpływ na peroksysomy:

Nie jest wykluczone, że w mechanizmie działania hipolipemizującego fenofibratu odgrywa rolę zwiększenie ilości peroksysomów w hepatocytach.

Wpływ na profil lipidów:

Wpływ fibratów na stężenie frakcji LDL jest zmienny, w zależności od typu hiperlipoproteinemii. Fenofibrat powoduje zmniejszenie stężenia LDL o około 20% u chorych z typem IIa, lecz w znacznie mniejszym stopniu u chorych z typem IIb (około 5-6%). U chorych z typem IV hiperlipoproteinemii leczenie fibratami może spowodować zwiększenie stężenia LDL.

Badania kliniczne potwierdziły korzystne działanie fenofibratu u chorych z mieszaną hiperlipidemią, co wynika z jego korzystnego wpływu zarówno na katabolizm lipoprotein bogatych w triglicerydy, jak też na hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie.

Wpływ na apolipoproteiny:

Fenofibrat wywiera wpływ na stężenie różnych apolipoprotein w osoczu. Apolipoproteiny AI i AII związane są z HDL, apolipoproteina B – z LDL i VLDL, a apolipoproteiny CI, CII, CIII i E -

z chylomikronami i VLDL. Wpływ fenofibratu na stężenie apolipoproteiny B zależy od typu zaburzeń w przemianach lipidów.

Wpływ na enzymy metabolizujące lipoproteiny:

Fenofibrat nasila aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie lipoprotein, jak acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa (LCAT), lipaza lipoproteinowa i lipaza wątrobowa.

Właściwości farmakodynamiczne nie związane ze wskazaniami do stosowania dla fenofibratu:

Jednym z efektów hiperlipidemii jest nasilona agregacja płytek krwi. W niektórych typach hiperlipoproteinemii wzrasta podatność na agregację pod wpływem takich czynników jak ADP, adrenalina czy kolagen. W badaniach *ex vivo* fenofibrat powodował zmniejszenie agregacji płytek pod wpływem ADP, kwasu arachidonowego i adrenaliny.

U pacjentów z chorobą niedokrwinną fenofibrat obniżał stężenie fibrynogenu i agregację erytrocytów, poprawiając w ten sposób właściwości reologiczne krwi.

Wpływ na płytkopochodny czynnik wzrostu:

We wczesnych stadiach miażdżycy istotną rolę odgrywa proliferacja komórek mięśni gładkich tętnic indukowana przez płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF). W badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek mięśni gładkich aorty szczura fenofibrat powodował zależne od dawki zahamowanie indukowanej przez PDGF syntezy DNA oraz podziałów mitotycznych. Zastosowane w badaniu stężenia były porównywalne ze stężeniami leku osiąganymi w warunkach klinicznych. Możliwe jest więc, że fenofibrat odgrywa pewną rolę w zapobieganiu rozwojowi zmian miażdżycowych na tej drodze.

Wpływ na metabolizm węglowodanów:

Wyniki niektórych badań z udziałem pacjentów z dyslipidemią oraz z cukrzycą wskazują, że fenofibrat poprawia metabolizm węglowodanów.

Wpływ na metabolizm glukozy obserwowano u tych pacjentów z cukrzycą i dyslipidemią, u których udało się znormalizować lub w znacznym stopniu zmniejszyć stężenie triglicerydów. Przypuszcza się, że może istnieć korelacja pomiędzy stężeniami triglicerydów i metabolizmem glukozy. Fibraty są lekami z wyboru u chorych na cukrzycę z hiperlipidemią, ponieważ, poza korzystnym wpływem na lipidy, poprawiają tolerancję glukozy.

Wpływ na metabolizm kwasu moczowego:

W hiperlipoproteinemii, zwłaszcza typu IV, obserwuje się wzrost stężenia kwasu moczowego w osoczu. Uważa się, że zwiększa to ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej. Fenofibrat, jako jedyny spośród fibratów, w znacznym stopniu obniżał stężenia kwasu moczowego.

Dotyczyło to zarówno pacjentów o prawidłowych stężeniach początkowych, jak i tych z wysokimi stężeniami. Fenofibrat może zatem być lekiem z wyboru w leczeniu dyslipidemii z hiperurykemią.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Fenofibrat dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Na wchłanianie po podaniu doustnym ma wpływ pokarm. Jeżeli fenofibrat jest podany doustnie na czczo, to wchłania się 30 – 50% podanej dawki, natomiast po przyjęciu posiłku biodostępność wzrasta do 60 – 90%. Dlatego zaleca się przyjmowanie fenofibratu bezpośrednio po posiłku.

Po podaniu fenofibratu wraz z posiłkiem niskotłuszczowym stwierdzono we krwi wzrost wartości maksymalnego stężenia c_{max} kwasu fenofibrynowego (główny aktywny metabolit fenofibratu), natomiast czas, po którym osiągnęto to stężenie (t_{max}) pozostawał nie zmieniony. W przypadku obecności w przewodzie pokarmowym pokarmu wysokotłuszczowego biodostępność ulegała zwiększeniu, czego wyrazem było zwiększenie o 26% pola powierzchni pod krzywą – AUC, oraz zwiększenie o 108% oznaczanego we krwi stężenia maksymalnego c_{max} kwasu fenofibrynowego (w porównaniu do wartości tych parametrów uzyskanych po podaniu fenofibratu na czczo).

Dystrybucja:

Kwas fenofibrynowy w 99% wiąże się silnie z białkami osocza, głównie z albuminami i może wypierać inne leki z tych połączeń. Objętość dystrybucji kwasu fenofibrynowego wynosi 0,89 l/kg. Badania wykonane na szczurach wykazały, że po podaniu ^{14}C -fenofibratu radioaktywność występuje głównie w wątrobie, nerkach oraz jelitach i jest większa w tych narządach niż we krwi.

Stan równowagi stężenia kwasu fenofibrynowego jest osiągany w ciągu 1 tygodnia. Objętość dystrybucji wynosi u człowieka ok. 60 l.

Metabolizm:

Po wchłonięciu, w efekcie pierwszego przejścia przez wątrobę, fenofibrat ulega metabolizmowi do kwasu fenofibrynowego, który jest aktywnym metabolitem, wykazującym 3-krotnie wyższą aktywność hipolipemizującą niż fenofibrat. Po podaniu doustnym stężenie fenofibratu u człowieka jest praktycznie nieoznaczalne. Fenofibrat można uznać za prolek kwasu fenofibrynowego. Po podaniu 300 mg fenofibratu zdrowym ochotnikom, maksymalne stężenie kwasu fenofibrynowego we krwi występowało po 4 - 6 godzinach i wynosiło 6,0 –

9,5 mg/l. Kwas fenofibrynowy ulega dalszym przemianom do nieaktywnych metabolitów, które są produktami sprzęgania z kwasem glukuronowym i w tej formie są wydalane.

Wydalenie:

Eliminacja fenofibratu z krążenia zachodzi poprzez klirens metaboliczny (wątrobowy) oraz nerkowy. Fenofibrat ulega całkowitemu przekształceniu do kwasu fenofibrynowego, który jest wydalany z moczem w formie wolnej oraz w postaci połączeń z kwasem glukuronowym. Większość podanej dawki ulega wydalaniu z moczem. Po jednorazowym podaniu doustnym w ciągu 24 godzin ulega eliminacji ok. 70% dawki.

Okres półtrwania kwasu fibrynowego w osoczu wynosi średnio 23 godziny.

Badania kinetyki po podaniu wielokrotnym wykazały brak kumulacji.

Eliminacja jest wydłużona u osób w podeszłym wieku do ok. 40 godzin, u osób z niewydolnością wątroby do 45 – 57 godzin, a u osób z niewydolnością nerek do 143 godzin. Hemodializa w niewielkim stopniu wpływa na eliminację kwasu fibrynowego z krwi.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

W badaniach wykazano rakotwórcze działanie fenofibratu wyłącznie u małych gryzoni, w przypadku stosowania bardzo dużych dawek (nowotwory wątroby).

Badania mutagenności wykonane dla kwasu fenofibrynowego (aktywny metabolit fenofibratu) dały również wynik negatywny.

Badania na szczurach wykazały, że fenofibrat ma działanie letalne na zarodek oraz działanie teratogenne, które stwierdzono po podaniu dawek 7 – 10 razy wyższych niż maksymalna dobową dawkę terapeutyczną u człowieka. Nie wykonywano odpowiednich, prawidłowo kontrolowanych badań klinicznych fenofibratu u kobiet ciężarnych, stąd nie można wykluczyć toksycznego działania na reprodukcję u człowieka. Nie obserwowano wpływu na płodność zwierząt laboratoryjnych.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian
Tytanu dwutlenek
Żelatyna

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z bezbarwnej folii Al / PVC w tekturowym pudełku
50 kapsułek (5 blistrów po 10 szt.)

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o. o.
05-825 Grodzisk Mazowiecki
ul. ks. J. Poniatowskiego 5
Polska
tel.: (22) 755 50 81

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Certyfikat Rejestracyjny nr 3677

Pozwolenie nr R/1098

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

17.08.1992 r.

29.04.1999 r.

23.12.2003 r.

24.06.2004

12.05.2005 r.

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

2010-05-17

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
05-825 Grodzisk Mazowiecki
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
NIP: 529-16-56-994
REGON: 015228616

- 10 -