

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIPANTHYL 267M, 267 mg, kapsułki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 267 mg *Fenofibratum* (fenofibratu mikronizowanego).

Produkt zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka.

Twarda kapsułka żelatynowa o barwie: pomarańczowa/kość słoniowa.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Lipanthyl 267M 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

##### Dorośli

Zalecana dawka to 1 kapsułka 267 mg na dobę.

Lek należy przyjmować podczas posiłku ponieważ wchłanianie leku na czczo jest gorsze.

Odpowiednia dieta rozpoczęta przed terapią powinna być kontynuowana.

Odpowiedź terapeutyczna powinna być monitorowana poprzez oznaczanie stężenia lipidów w osoczu, a dawka może być ustalana w zakresie od 200 mg do 267 mg fenofibratu mikronizowanego na dobę.

##### Osoby w podeszłym wieku

Dawka jak zalecana dla dorosłych, jeśli nie występuje niewydolność nerek.

##### Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek nie należy stosować produktu Lipanthyl 267M. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki zależne od klirensu kreatyniny, należy zastosować produkt Lipanthyl kapsułki 100 mg.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka
20 - 60	2 kapsułki po 100 mg

Nie należy stosować leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 20 ml/min.

##### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Badania kliniczne z zastosowaniem fenofibratu u pacjentów z niewydolnością wątroby są niedostępne.

### 4.3 Przeciwwskazania

Lipanthyl 267M jest przeciwwskazany gdy występuje:

- niewydolność wątroby (w tym żółciowa marskość wątroby oraz niewyjaśnione przedłużające się zaburzenia funkcji wątroby, np. przedłużające się zwiększenie aktywności aminotransferaz w osoczu)
- niewydolność nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min)
- u dzieci (wiek poniżej 18 lat)
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na jakikolwiek pozostały składnik leku
- uczulenie na światło lub reakcje fototoksyczne podczas stosowania fibratów lub ketoprofenu
- choroba pęcherzyka żółciowego
- przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyłączeniem ostrego zapalenia trzustki spowodowanego ciężką hipertrójglicydemią.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wtórne przyczyny hipercholesterolemii 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:** jak w przypadku innych środków zmniejszających stężenie lipidów możliwe jest zwiększenie aktywności aminotransferaz u niektórych pacjentów. W większości przypadków jest ono niewielkie, przemijające i bezobjawowe. 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 zostaną potwierdzone przez testy laboratoryjne leczenie fenofibratem należy przerwać.

**Zapalenie trzustki:** Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat (patrz punkt 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 przewody żółciowe wspólne.

**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. Częstość wystąpienia tych zaburzeń zwiększa się u pacjentów z hipoalbuminemią i współistniejącą niewydolnością nerek. Działanie toksyczne na mięśnie należy podejrzewać u pacjentów odczuwających rozsięte bóle mięśniowe, u których występuje zapalenie, kurcze, osłabienie mięśni i (lub) znaczny wzrost aktywności kinazy kreatynowej (stężenie CK 5 razy powyżej normy). W takim przypadku należy przerwać leczenie fenofibratem.

U pacjentów, u których istnieją czynniki predestynujące do miopatii i (lub) rozpadu mięśni prążkowanych, w tym: wiek powyżej 70 lat, osobnicza lub rodzinna skłonność do chorób mięśni, zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy i alkoholizm, możliwość wystąpienia rozpadu mięśni prążkowanych jest większa. Należy bardzo dokładnie 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, zwłaszcza jeśli poprzednio występowały choroby mięśni. W związku z tym leczenie skojarzone fenofibratem i statyną 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. Leczenie skojarzone należy stosować z dużą ostrożnością i u pacjentów należy monitorować działanie toksyczne na mięśnie.

**Czynność nerek:** Leczenie powinno być przerwane w przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny powyżej 50% GGN (górną granicę normy).

Zaleca się wykonanie pomiaru stężenia kreatyniny w czasie pierwszych trzech miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo w trakcie leczenia (zalecana dawka, patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania).

Preparat zawiera laktozę. Lek 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 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 to potrzebne, monitorując wskaźnik INR (*ang. International Normalised Ratio*). Dlatego też połączenie to nie jest zalecane.

**Cyklosporyna:** zgłoszono wystąpienie kilku ciężkich przypadków odwracalnej niewydolności nerek w czasie 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 oddziaływania toksycznego na mięśnie wzrasta jeśli fenofibrat jest stosowany w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA lub innymi fibratami. Tego rodzaju leczenie powinno być stosowane z ostrożnością, a pacjent powinien być monitorowany w kierunku objawów toksyczności mięśniowej (patrz punkt 4.4).

**Glitazony:** zgłoszono wystąpienie odwracalnego, paradoksalnego zmniejszenia stężenia frakcji HDL cholesterolu podczas równoczesnego przyjmowania fenofibratu i glitazonów. Z tego powodu zaleca się kontrolę cholesterolu HDL, gdy leki te są stosowane łącznie i zaprzestanie leczenia jednym z nich gdy stężenie cholesterolu HDL jest zbyt niskie.

**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 i zwłaszcza CYP2C9 z wąskim wskaźnikiem terapeutycznym powinni być uważnie monitorowani i jeśli jest to konieczne należy dostosować dawkę leku.

#### 4.6 Wpływ na ciążę, płodność 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 Lipanthyl 267M należy stosować po dokładnym oceniu korzyści i ryzyka.

**Karmienie piersią:** Brak jest danych o przenikaniu fenofibratu i jego metabolitów do mleka matki. W związku z tym nie należy stosować leku Lipanthyl 267M u kobiet karmiących piersią.

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

Lipanthyl 267M nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu lub wpływ ten jest nieistotny.

#### 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	Częste ≥1/100, <1/10	Niezbyt częste ≥1/1000, <1/100	Rzadkie ≥1/10 000, <1/1 000	Bardzo rzadkie <1/10 000 w tym pojedyncze przypadki	Częstość nieznana <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		Choroba zakrzepowozatorowa (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)*			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Śródmiąższowe choroby płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony żołądka i jelit (ból brzucha, nudności,	Zapalenie trzustki*			

	wymioty, biegunka i wzdęcia z oddawaniem wiatrów) o umiarkowanej ciężkości				
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)	Lysienie Nadwrażliwość na światło		
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej		Zaburzenia mięśni (np. mialgie, zapalenie mięśni, skurcze i osłabienie mięśni)			Rabdomioliza
Zaburzenia układu rozrodczego 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.

#### 4.9 Przedawkowanie

Raportowano bardzo rzadkie przypadki przedawkowania fenofibratu. W większości przypadków nie występowały objawy przedawkowania.

Brak swoistej odtrutki. Jeśli podejrzewa się przedawkowanie należy je leczyć objawowo i zastosować leczenie podtrzymujące jeśli jest to konieczne. Fenofibrat nie może być usunięty na drodze hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek hipolipemizujący, hamujący syntezę cholesterolu i triglicerydów, fibrat.

Kod ATC: C10 AB 05.

Działanie fenofibratu obniżające stężenie lipidów we krwi obserwowane w badaniach klinicznych, zostało wyjaśnione w badaniach *in-vivo* na myszach transgenicznych i ludzkich kulturach komórek wątrobowych. Obniżenie stężenia lipidów następuje poprzez aktywację receptorów jądrowych typu  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ , ang. Peroxisome Proliferator Activated Receptor type  $\alpha$ ). Fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację z surowicy krwi cząstek bogatych w triglicerydy poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej i zmniejszenie produkcji apolipoproteiny CIII. Aktywacja PPAR $\alpha$  prowadzi również do zwiększenia syntezy apolipoprotein AI i AII oraz cholesterolu HDL.

Wpływ fenofibratu na lipoproteiny prowadzi do obniżenia frakcji o bardzo niskiej i niskiej gęstości (VLDL i LDL) zawierających apolipoproteinę B i zwiększa frakcje lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) zawierające apolipoproteiny AI i AII.

Dodatkowo, poprzez zmianę syntezy i katabolizmu frakcji VLDL fenofibrat nasila usuwanie frakcji LDL i obniża stężenie LDL, które jest zwiększone w aterogennej dyslipidemii i stanowi czynnik ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca.

Badania kliniczne z fenofibratem wykazały zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego od 20% do 25%, triglicerydów od 40% do 50% i zwiększenie frakcji HDL cholesterolu od 10% do 30%.

U pacjentów z hipercholesterolemią, u których stężenie cholesterolu LDL zostało obniżone od 20% do 30%, efekt całkowity wynika z obniżenia wskaźników aterogenności tzn. stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL, cholesterolu LDL do cholesterolu HDL lub ApoB do ApoAI.

Badania kliniczne u pacjentów z podwyższonym stężeniem fibrynogenu i Lp(a) leczonych fenofibratem wykazały znaczące obniżenie tych wskaźników.

Wyniki badania DAIS (ang. Diabets Atherosclerosis Intervention Study) wykazały w badaniu angiograficznym, że fenofibrat znacznie obniża postęp miażdżycy naczyń wieńcowych, u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperlipoproteinemią. DAIS było badaniem podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, w którym brało udział 418 pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperlipoproteinemią (średni cholesterol całkowity 5,57 mmol/l, trójglicerydy 2,54 mmol/l, cholesterol LDL 3,37 mmol/l, cholesterol HDL 1,03 mmol/l). Leczenie fenofibratem przez średnio 38 tygodni spowodowało znaczące obniżenie postępu miażdżycy naczyń wieńcowych ocenione ilościowo na 40% na podstawie angiografii wieńcowej.

Obserwowano zmniejszenie żółtaków podczas leczenia fenofibratem.

Ponadto fenofibrat powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi.

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.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie fenofibratu w przewodzie pokarmowym wzrasta podczas przyjmowaniu leku pokarmem. Średnie stężenie w osoczu wynosi około 10-15 $\mu$ g/ml po zażyciu całkowitej dobowej dawki 200 mg fenofibratu mikronizowanego.

Po podaniu doustnym fenofibrat ulega szybkiej hydrolizie z udziałem esterazy do aktywnego metabolitu - kwasu fenofibrynowego.

Niezmieniony produkt nie znajduje się w osoczu.

Kwas fenofibrynowy, główny metabolit znajdujący się we krwi wykazuje wysoki stopień wiązania z białkami osocza (więcej niż 99%) i może wypierać antagonistów witaminy K z wiązań z białkami i potencjalnie powodować zwiększenie ich działania przeciwzakrzepowego.

Maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte po upływie średnio 5 godzin od zażyciu leku.

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

Lek wydalany jest głównie z moczem: 70% w ciągu 24 godzin i 88% w ciągu 6 dni. Podczas tego czasu całkowite wydalanie z moczem i kałem sięga 93%. Praktycznie cały lek wydalany jest w postaci kwasu fenofibrynowego (9-11%) i jego glukuronowych pochodnych.

Badania kinetyczne wykazały brak kumulacji leku po podaniu wielokrotnym.

Hemodializa nie powoduje usunięcia fenofibratu z organizmu.

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

W badaniach toksyczności przewlekłej nie wykazano toksyczności specyficznej związanej z fenofibratem.

Wyniki badania mutagenności fenofibratu są negatywne.

U myszy i szczurów nowotwór wątroby wystąpił po dużej dawce i był on spowodowany proliferacją peroksyosomów. Ta zmiana występowała u małych gryzoni i nie była obserwowana u innych gatunków zwierząt. Nie ma to wpływu na stosowanie fenofibratu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Badania na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnego działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne wystąpiło po dawce równoważnej z toksyczną dla matki. Przedłużenie okresu ciąży jak również trudności podczas porodu były obserwowane po podaniu dużych dawek. Nie obserwowano wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna, skrobia żelowana, sodu laurylosiarczan, krospowidon, magnezu stearynian.

Skład otoczki żelatynowej:

Część dolna (koloru kości słoniowej): tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna.

Część górna (koloru pomarańczowego): tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelatyna.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

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

Opakowanie zawiera 30 kapsulek. Blistry PVC/Al w tekturowym pudełku.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Laboratoires Fournier S.A.  
28 Bd Clemenceau  
21000 Dijon, Francja

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4928

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

18.04.2000/ 16.05.2005/ 01.06.2006/ 13.06.2008

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

**2011 -09- 2 0**