

## Skrócona informacja o leku: BIOFIBRAT®

**BIOFIBRAT 200 mg:** Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg fenofibratu mikronizowanego (Fenofibratum).

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

### Wskazania do stosowania:

#### Biofibrat 200 mg:

Biofibrat 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.
- Mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane.

#### Biofibrat 267 mg:

Biofibrat 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.

**Dawkowanie i sposób podawania:** Należy kontrolować stężenie lipidów w surowicy, aby sprawdzić skuteczność leczenia. Jeśli oczekiwany wynik nie zostanie osiągnięty po kilku (np. trzech) miesiącach leczenia, powinno zostać zastosowane dodatkowe lub inne leczenie.

#### Biofibrat 200 mg:

**Dorośli:** Zalecana dawka to 1 kapsułka 200 mg raz na dobę. Jeśli jest to konieczne, dawkę można zwiększyć do 1 kapsułki 267 mg raz na dobę lub 2 kapsułek 200 mg raz na dobę.

#### Biofibrat 267 mg:

**Dorośli:** Zalecana dawka to 1 kapsułka 200 mg raz na dobę. Jeśli jest to konieczne, dawkę można zwiększyć do 1 kapsułki 267 mg raz na dobę.

**Specjalne populacje:** **Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  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 m<sup>2</sup>. **Pacjenci z niewydolnością nerek:** Fenofibratu nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u których eGFR wynosi  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Jeśli eGFR wynosi od 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dawka fenofibratu nie powinna przekraczać 100 mg standardowego fenofibratu lub 67 mg mikronizowanego fenofibratu podanego jeden raz na dobę. Jeśli w trakcie leczenia eGFR będzie się stale zmniejszał i spadnie do  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> należy zaprzestać leczenia fenofibratem. **Pacjenci z niewydolnością wątroby:** U pacjentów z niewydolnością wątroby Biofibrat nie jest zalecany ze względu na brak danych klinicznych dotyczących tej grupy. **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:** Produkt należy przyjmować podczas posiłku, ponieważ wchłanianie leku na czczo jest gorsze. Kapsułki należy połykać w całości i popijać wodą. **Przeciwwskazania:** 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 m<sup>2</sup>). Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyłączeniem ostrego zapalenia trzustki spowodowanego ciężką hipertrójglicydemią. Uczulenie na światło lub reakcje fototoksyczne podczas stosowania fibratów lub ketoprofenu. Nadwrażliwość na fenofibrat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjent poniżej 18 lat. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Wtórne przyczynny 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:** 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 3-krotności 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. **Zapalenie trzustki:** Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat. 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 złogów zatykających przewod żółciowy wspólny. **Mięśnie:** Po podaniu fibratów i innych leków zmniejszających stężenie lipidów donoszono o działaniu toksycznym na mięśnie, w tym o rzadkich przypadkach rhabdmiolizy z uszkodzeniem nerek lub bez ich uszkodzenia. Częstość wystąpienia tych zaburzeń zwiększa się u pacjentów z hypoalbuminemią i współistniejącą niewydolnością nerek. 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. Działanie toksyczne na mięśnie należy podejrzewać u pacjentów odczuwających rozsiarne bóle mięśniowe, u których występuje zapalenie, kurcze, osłabienie mięśni i (lub) znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (aktywność CK przekraczająca 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. Dlatego 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 tych pacjentów należy monitorować działanie toksyczne na mięśnie. **Czynność nerek:** Biofibrat jest przeciwwskazany u ciężkiej niewydolności nerek. Biofibrat 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 m<sup>2</sup>. 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  $\mu$ mol/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  $>200$   $\mu$ mol/l. Leczenie należy przerwać, jeśli stężenie kreatyniny wzrosło do poziomu 50% powyżej górnej granicy normy. Zaleca się oznaczanie stężenia kreatyniny przez pierwsze 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo. Substancje pomocnicze

Produkt zawiera laktosę i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w zalecanej jednostce dawkowania, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** **Doustne leki przeciwwkrzepowe:** Fenofibrat nasila działanie doustnych leków przeciwwkrzepowych i może zwiększyć ryzyko krwawień. Należy zmniejszyć dawkę doustnych leków przeciwwkrzepowych mniej więcej o jedną trzecią na początku leczenia i następnie stopniowo dostosować dawkę. Jeśli to potrzebne, należy monitorować wskaźnik INR (ang. International Normalised Ratio). **Cyklosporyna:** Zgłoszono wystąpienie kilku ciężkich przypadków odwracalnej niewydolności nerek w razie 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 toksycznego działania na mięśnie wzrasta, jeśli fenofibrat 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. **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 CY1A2 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. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkę leku. **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. Potencjalne ryzyko stosowania u ludzi jest nieznane. Dlatego też u kobiet w ciąży Biofibrat należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka. **Karmienie piersią:** Brak danych o przenikaniu fenofibratu do mleka matki. Wpływ na noworodka lub niemowlę nie może być wykluczony. W związku z tym nie należy stosować fenofibratu u kobiet karmiących piersią. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** Biofibrat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **Działania niepożądane:** Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przy stosowaniu 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 ≥1/100 do <1/10	Niezbyt częste ≥1/1000 do <1/100	Rzadkie ≥1/10 000 do <1/1 000
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby białych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle 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 i wzdęcia z oddawaniem wiatrów)	Zapalenie trzustki*	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Kamica żółciowa	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 potencji	
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 wzrost występowania zatorowości płucnej (od 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 μmol/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.

Oprócz działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych dodatkowo zgłaszano spontanicznie po wprowadzeniu fenofibratu do obrotu następujące działania niepożądane. Nie można było określić precyzyjnie częstości ich występowania i zakwalifikowano je do grupy „częstość nieznana”: **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Śródmiąższowa choroba płuc. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Rabdomioliza. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Żółtaczka, 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. **Przedawkowanie:** Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki przedawkowania fenofibratu. W większości nie występowały objawy przedawkowania. Brak swoistej odtrutki. Jeśli podejrzewa się przedawkowanie, należy je leczyć objawowo i jeśli to konieczne, zastosować leczenie podtrzymujące. Fenofibrat nie może być usunięty na drodze hemodializy. **Podmiot odpowiedzialny:** Biofarm Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań, tel. +48 61 66 51 500. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** BIOFIBRAT, 200 mg, kapsułki twarde – 16313 (wydane przez Ministra Zdrowia); BIOFIBRAT, 267 mg, kapsułki twarde – 16314 (wydane przez Ministra Zdrowia).

**Dostępne opakowania:** 30 kapsulek twardych (BIOFIBRAT 200), 30 i 50 kapsulek twardych (BIOFIBRAT 267).