

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ <u>4581</u>	<u>31.03.09</u>
Одобрено: <u>29/13.01.09</u>	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIPANTHYL® 267 M capsules, hard
ЛИПАНТИЛ 267 М капсули, твърди

INN:

Fenofibrate micronized

Микронизиран фенофибрат

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Фенофибрат (микронизиран) 267 mg

за всяка капсула от 267 mg

Виж 6.1. за помощните вещества в състава на лекарството.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Микронизирана форма на фенофибрат в капсули.

Оранжеви/слонова кост твърди желатинови капсули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Липантил 267 М е показан като допълнително лечение към диета или друга нелекарствена терапия (спорт, отслабване) при следните заболявания:

- тежка хипертриглицеридемия или умерена триглицеридемия, свързана с ниски стойности на HDL-холестерола и висок сърдечно-съдов риск;
- смесена хиперлипидемия, при която статин е противопоказан или не се толерира или за пациенти с висок сърдечно-съдов риск, които не се повлияват адекватно само със статин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни: Обичайната препоръчвана доза е една капсула Lipanthyl 200 М дневно, приемана по време на хранене. Обаче, при пациенти с тежка дислипидемия е препоръчителна повишена доза от 267 mg (Lipanthyl 267 М). Lipanthyl 267 М трябва винаги да бъде даван с храната. Диетичните мерки, предприети преди лечението, трябва да продължат.

Пациенти в напреднала възраст: При пациенти в напреднала възраст без бъбречно увреждане се препоръчва обичайната доза за възрастни.

Пациенти с бъбречно увреждане: Изисква се намаляване на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане, като намаляването се определя от стойността на креатининовия клирънс.

Деца: Употребата на 267 mg лекарствена форма е противопоказана при деца.

Ако след няколко месеца приложение на fenofibrate (приблизително 3 месеца) понижението на серумните липидни нива не е задоволително, трябва да се обмисли вземането на допълнителни лечебни мерки.

4.3 Противопоказания

- тежка чернодробна недостатъчност (включително билиарна цироза и неясно персистиране на абнормна чернодробна функция);
- тежка бъбречна недостатъчност
- при деца



- свръхчувствителност към активната субстанция или някое от помощните вещества;
- позната фотоалергична или фототоксична реакция по време на лечението с фибрати или кетопрофен
- заболяване на жлъчния мехур
- пациенти с хроничен или остър панкреатит, с изключение на панкреатит, дължащ се на хипертриглицеридемия.

Липантил не трябва да се приема от пациенти, алергични към фъстъци, арахисово масло, соев лецитин или сродни продукти, поради риск от реакции на свръхчувствителност.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Чернодробна функция : Както и при другите липидо-понижаващи агенти, е съобщавано за повишаване нивата на трансминазите при някои пациенти. В повечето случаи тези повишения са преходни, незначителни и асимптоматични. Препоръчително е нивата на трансминазите да се наблюдават на всеки три месеца по време на първите 12 месеца от лечението и периодично след това. Трябва да се обърне внимание на пациенти, които развиват увеличение на трансминазните нива и лечението трябва да се прекрати, ако ASAT (SGOT) и ALAT (SGPT) нивата се повишават повече от 3 пъти на горната граница на нормалната стойност. Ако се появят симптоми, характерни за хепатит (напр. жълтеница, пруритус), трябва да се направят лабораторни изследвания за потвърждение и да се обсъди евентуално прекратяване на лечението с фенофибрат.

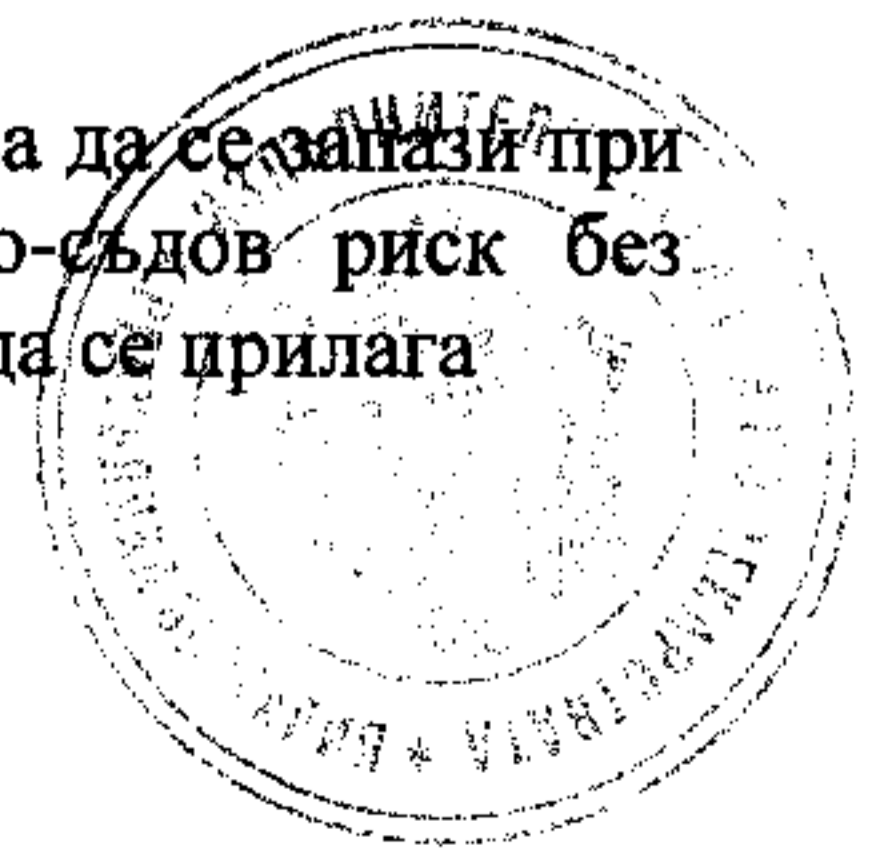
Панкреатит: съобщавано е за панкреатит при пациенти, приемащи fenofibrate (Вж. раздели 4.3. и 4.8.). Това може би се дължи на липса на ефект при пациенти с тежка хипертриглицеридемия, на директния ефект на лекарствения продукт, или да е вторичен ефект на жлъчни камъни или жлъчна утайка, запушващи жлъчните пътища.

Мускули: Съобщава се за мускулна токсичност, включваща много редки случаи на рабдомиолиза, при употребата на фибрати или други, понижаващи нивото на липидите средства. Инцидентните прояви на такива смущения се повишават в случаи на хипоалбуминемия и предшестваща бъбречна недостатъчност. Мускулна токсичност може да се предполага при пациенти, страдащи от дифузна миалгия, миозит, мускулни крампи и слабост и/или забележимо увеличение на СРК (нивата надвишават 5 пъти нормалните стойности). В такива случаи лечението с fenofibrate трябва да бъде прекратено.

Пациенти с предиспозиция към миопатия и/или рабдомиолиза, например възраст над 70 години, лична или фамилна история на наследствени мускулни заболявания, бъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм или приемащи големи количества алкохол, могат да имат повишен риск към развитие на рабдомиолиза. При тези пациенти, трябва да бъде внимателно преценено съотношението риск/полза от лечение с фенофибрат.

Рискът от мускулна токсичност може да се увеличи, ако лекарството е прилагано с друг фибрат или инхибитор на HMG-CoA редуктазата, особено в случаи на предшестващо мускулно заболяване.

Следователно, комбинираната терапия на fenofibrate със статин трябва да се запази при пациенти с тежка комбинирана дислипидемия и висок сърдечно-съдов риск без анамнеза за мускулно заболяване. Това комбинирано лечение трябва да се прилага



внимателно и пациентите трябва да бъдат наблюдават щателно за признаци на мускулна токсичност.

При хиперлипидемични пациенти, приемащи естрогени или контрацептиви, съдържащи естрогени, трябва да се установи, дали хиперлипидемията е от първичен или вторичен произход (възможно покачване на липидните стойности, причинено от перорален прием на естроген).

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозен интолеранс, *Lapp*-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Бъбречна функция: Лечението с Липантил трябва да бъде прекъснато в случай на повишаване на нивото на креатинина с повече от 50% от горната граница на нормата.

Препоръчва се проследяване на креатинина по време на първите три месеца от началото на лечението и периодично след това (за препоръчителните дози, вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

4.5 . Лекарствени и други взаимодействия

Перорални антикоагуланти: fenofibrate повишава противосъсирващия ефект на приетите пер ос антикоагуланти и може да повиши риска от кръвоизлив. Препоръчително е дозата на антикоагулантите да се намали на около една трета от тази в началото на лечението и след това постепенно да се коригира, ако е необходимо, според международните нормализирани стойности.

Cyclosporin: Съобщава се за някои тежки случаи на обратимо увреждане на бъбречната функция по време на едновременното приложение на fenofibrate и cyclosporine. Ето защо бъбречната функция на тези пациенти трябва внимателно да се наблюдава и лечението с fenofibrate да се прекрати в случай на сериозни отклонения на лабораторните стойности.

HMG-CoA инхибитори на редуктазата и други фибрати: виж т. 4.4.

Ензими на цитохром P450: Изследвания ин витро с човешки чернодробни микрозоми, показват, че фенофибрат и фенофибринова киселина не се инхибитори на цитохром (CYP) P450 изоформите CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 и CYP1A2. Те са слаби инхибитори на CYP2C19 и CYP2A6 и слаби до умерени инхибитори на CYP2C9 при терапевтични концентрации.

Пациенти, при които се прилагат едновременно фенофибрат и лекарства с тесен терапевтичен индекс, метаболизирани от CYP2C19 и CYP2A6 и особено CYP2C9, трябва да бъдат внимателно мониторирани и ако е необходимо, да се коригира дозата на тези лекарства.

4.6 Бременност и кърмене

Няма адекватни данни за употребата на fenofibrate при бременни жени. Изследванията при животни не показват никакви тератогенни ефекти. Наблюдавани са ембриотоксични ефекти при дози, токсични за майката. Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Няма данни за преминаване на fenofibrate и/или неговите метаболити в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма описани такива ефекти.

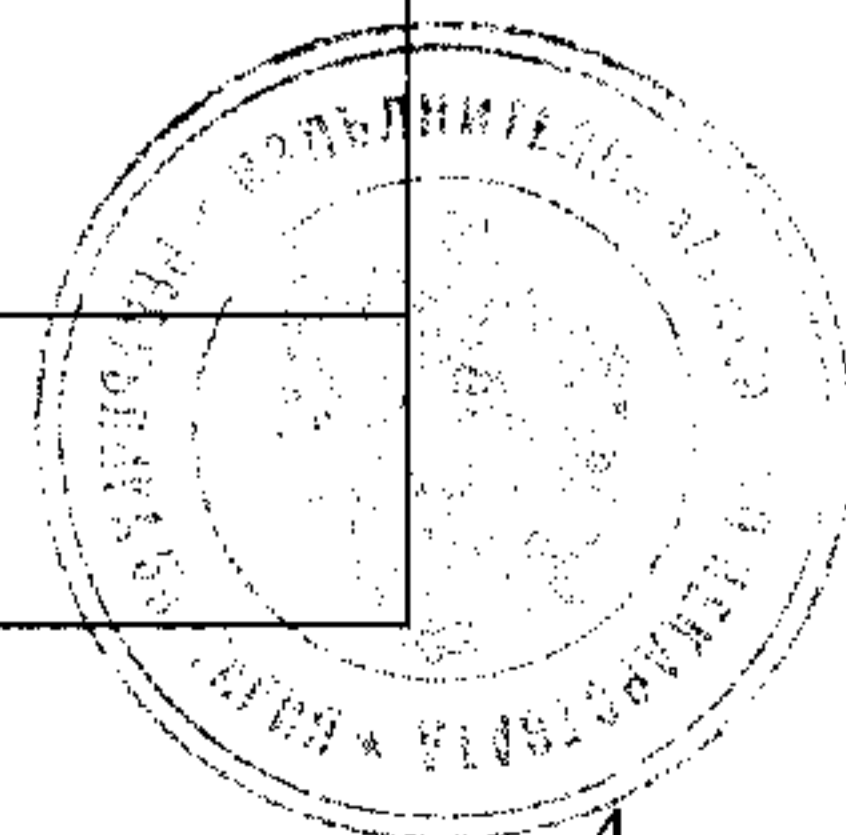
4.8 Нежелани лекарствени реакции



Най-често съобщаваните НЛР по време на лечение с фенофибрат са храносмилателни, стомашни и чревни разстройства.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на плацебо-контролирани клинични проучвания (n=2344) с показаната по-долу честота:

Система – орган Клас по MedDRA	Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	много редки ($< 1/10\ 000$),
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи			Намален хемоглобин Намален брой левкоцити	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на нервната система		Главоболие.		
Съдови нарушения		Тромбоембол изъм (белодробен емболизъм, дълбока венозна тромбоза)*		
Стомашно-чревни нарушения:	Стомашночревни признаци и симптоми (коремна болка, гадене, повръщане, диария и флатуленция).	Панкреатит*		
Хепатобилиарни нарушения	Повишени трансаминази	Холелитиаза	Хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Кожна свръхчувствителност (обрив, сърбеж, уртикария)	Алоpecia Светлочувствителни реакции	
Нарушения на мускулно-скелетната		Мускулни нарушения (напр. миалгия, миозит,		



система и съединителната тъкан		крампи и слабост		
Нарушения в репродуктивната система и в млечните жлези		Полова дисфункция		
Изследвания		Повишаване на креатинина в кръвта или „серумния креатинин”	Повишаване на уреята в кръвта	

*По време на изследването FIELD, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, при 9795 пациенти с диабет тип 2 се наблюдава статистически значимо повишаване на случаите на панкреатит, при пациентите, получаващи фенофибрат, спрямо тези, получаващи плацебо (0,8% спрямо 0,5%; $p = 0,031$). При същото изследване се наблюдава и статистически значимо повишаване на случаи на белодробен емболизъм (0,7% плацебо-групата срещу 1,1% в групата на фенофибрат; $p = 0,022$) и статистически незначимо повишаване на случаи на дълбока венозна тромбоза (1,0% (48/4900x пациенти) в плацебо-групата срещу 1,4% (67/4895 пациенти) в групата на фенофибрат; $p = 0,074$).

В добавка към страничните реакции, съобщени по време на клинични проучвания, следните странични реакции са били докладвани по време на постмаркетинговата употреба на fenofibrate. Точната честота не може да бъде определена от достъпните данни, поради което е класифицирана като неизвестна.

Респираторни, медиастинални и торакални нарушения:

Интерстициална пневмопатия.

Мускулно-скелетни нарушения и увреждания на съединителната тъкан и костите:

Рабдомиолиза

4.9. Предозиране

Има данни само за единични случаи на предозиране. В мнозинството случаи при предозиране не са докладвани симптоми.

Не е известен специфичен антидот. Ако се съмнявате в предозиране, лекувайте симптоматично и назначете подходящите мерки, които се изискват. Fenofibrate не може да се отстрани чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

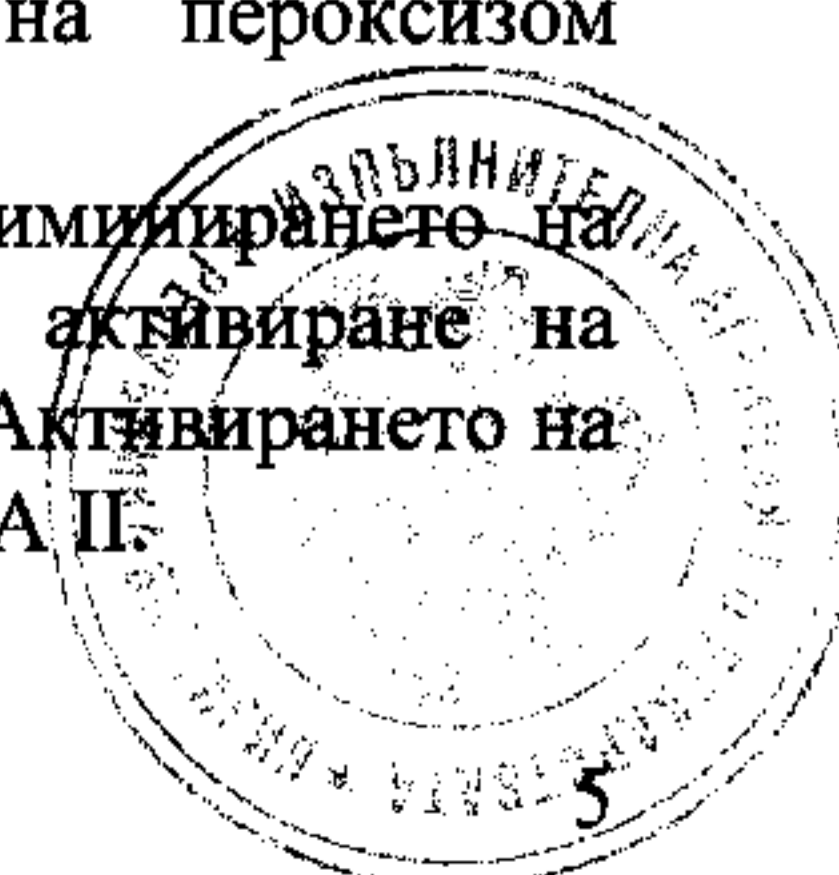
5.1 Фармакодинамични свойства

Редуциращи серумните липиди агенти (понижаващи холестерола и триглицеридите) фибрати

АТС код: C10AB05

Fenofibrate е дериват на фибриновата киселина, чиито липидо-модифициращи ефекти, съобщавани при хората, са осъществени чрез активирането на пероксизом пролифераторни активирани рецептори тип алфа (PPAR α).

Чрез активирането на PPAR α fenofibrate повишава липолизата и елиминира атерогенните, богати на триглицериди частици от плазмата, чрез активиране на липопропротеинлипазата и редуцира производството на апопротеин С III. Активирането на PPAR α също така води до увеличаване на синтеза на апопротеини AI и A II.



По-горе споменатите ефекти на fenofibrate върху липопротеините водят до намаляване на фракциите с много ниско и ниско молекулно тегло (VLDL и LDL), съдържащи апопротеин В и до увеличение на тези с високо (HDL), съдържащи апопротеини А I и А II.

В допълнение, чрез модулирането на синтеза и катаболизма на VLDL фракциите, fenofibrate увеличава LDL клирънса и намалява нискомолекулните LDL, нивата на които са завишени при пациенти с риск за сърдечни заболявания (Атерогенен липиден профил).

По време на клиничните изпитвания с fenofibrate, общият холестерол е бил намален с 20-25%, триглицеридите с 40-55% и HDL холестеролът е бил увеличен с 10 до 30%. При пациенти с хиперхолестеринемия, при които LDL холестероловите нива са намалени с 20 до 35%, пълният ефект върху холестерола води до увеличение на съотношенията на общия холестерол към HDL холестерол, LDL холестерол към HDL холестерол, или ApoB към Apo AI, всички от които са отличителни белези на атерогенния риск.

Има доказателства, че лечението с фибрати редуцира появата на сериозни събития при коронарна съдова болест, но няма доказателства за положително действие върху общата смъртност при първична и вторична превенция на сърдечносъдовото заболяване.

Прекомерни натрупвания в съдовете на холестерол (tendinous и tuberous ксантома) могат подчертано да се намалят или дори напълно да се елиминират по време на лечение с фенофибрат.

Пациенти със завишени нива на фибриноген, лекувани с фенофибрат, са показали значителни намаления на този параметър, както и тези със завишени нива на Lp(a). Други възпалителни маркери като С реактивен протеин са намалени при лечение с фенофибрат.

Урикозуричният ефект на фенофибрата, водещ до понижение на нивата на пикочната киселина с около 25%, трябва да бъде допълнителна полза при онези дислипидемични пациенти с хиперурикемия.

Доказано е, че фенофибратът притежава антиагрегиращ ефект върху тромбоцитите при животни и в клинични изследвания, които показваха намаление на масата на тромбоцитите, причинено от ADP, арахидонова киселина и епинефрин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Максималните плазмени концентрации (C_{max}) се достигат от 4 до 5 часа след перорален прием. Плазмените концентрации са стабилни по време на продължително лечение.

Абсорбцията на фенофибрат е увеличена, когато е приет с храна.

Разпределение: Фенофибриновата киселина е силно свързана с плазмения албумин (повече от 99%).

Плазмен полуживот: Плазменият елиминационен полуживот на фенофибриновата киселина е около 20 часа.

Метаболизъм и отделяне: Непроменен фенофибрат не може да бъде установен в плазмата, където основният метаболит е фенофибринова киселина. Лекарството се отделя главно чрез урината. На практика цялото лекарство е отделено до 6 часа. Фенофибрат главно е отделен под формата на свободна и глюкуроносвързана фенофибринова киселина. При възрастни пациенти забележимият тотален клирънс на фенофибринова киселина не е определен.

Кинетични изследвания, съпровождащи приема на единична доза и продължително лечение, са показали, че лекарството не кумулира.



Фенофибриновата киселина не се елиминира при хемодиализа.

Лекарствената форма, съдържаща микронизиран фенофибрат под формата на капсула от 267 mg е биоеквивалентна на 4 x 100 стандартен фенофибрат.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Продължителни изследвания за токсичност не са дали съответна информация за специфична токсичност на фенофибрат. Изследванията върху мутагенността на фенофибрат са негативни. При плъхове и мишки чернодробни тумори са намерени при високи дози, които могат да се обяснят с пероксизомна пролиферация. Тези промени са специфични за малки гризачи и не са наблюдавани при други животински видове. Това няма връзка с терапевтичната употреба при човека.

Изследвания при мишки, плъхове и зайци не разкриха никакъв тератогенен ефект. Ембриотоксични ефекти бяха наблюдавани при дози в рамките на майчината токсичност. Удължение на периода на бременност и усложнения по време на раждане бяха наблюдавани при високи дози. Няма данни от никакъв ефект върху плодовитостта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium laurylsulphate, lactose monohydrate, crospovidone, magnesium stearate, pregelatinised starch.

Състав на обвивката на капсулата: Gelatin, titanium dioxide (E 171), yellow and red ferrous oxide (E 172) .

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30° C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

30 капсули в картонена кутия - с 2 PVC/алуминиеви блистера по 15 капсули.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratoires Fournier SA
28 Boulevard Clemenceau
21000 Dijon
Франция

8. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Laboratoires Fournier SA
Rue des Prés Potets
21 121 Fontaine Les Dijon
Франция



**9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ
20050106**

**10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**
22.02.2005 г.

11. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА
юли 2008 г.

