

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Листовка - Приложение 2	
Към РУ №: 4583	31.03.09
Одобрено: 29 / 13.01.09	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIPANTHYL® SUPRA 160 mg modified release tablets

ЛИПАНТИЛ СУПРА 160 mg филм таблетки с изменено освобождаване

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 160 mg fenofibrate

За помощните вещества виж т.6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели, продълговати, гравирани със „160” от едната страна и логото на Фурние от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Липантил 160 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

Дозировка

Възрастни: Обичайната препоръчвана доза е една таблетка съдържаща 160 mg fenofibrate един път дневно. Пациенти, приемащи в настоящия момент една капсула Lipanthyl 200 mg могат да преминат на една филм таблетка Lipanthyl Supra 160 mg с изменено освобождаване без допълнително коригиране на дозата.

Пациенти в напреднала възраст: препоръчва се обичайната доза за възрастни.

Пациенти с бъбречно увреждане: Изисква се намаляване на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане, При тези пациенти се препоръчват капсули фенофибрат, с по-малко съдържание на активното вещество – например 67 mg или 100 mg.

Деца: Употребата на лекарствена форма от 160 mg е противопоказана при деца.

Пациенти с чернодробни увреждания: Няма данни за приложението на Липантил 160 при пациенти с чернодробни увреждания.

Диетичните мерки, предприети преди лечението, трябва да продължат.

Ако след няколко месеца приложение на fenofibrate (приблизително 3 месеца) понижението на серумните липидни нива не е задоволително, трябва да се обмисли допълнително или друго лечение.

Начин на приложение: Таблетките трябва да се приемат по време на хранене.

4.3 Противопоказания



- чернодробна недостатъчност (включително билиарна цироза и неизяснено персистиране на абнормна чернодробна функция);
- 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 трансаминазите при някои пациенти. В повечето случаи тези повишения са преходни, незначителни и асимптоматични. Препоръчително е нивата на трансаминазите 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 трансаминазните 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 жлъчните камъни или жлъчната 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 *per os* антикоагуланти и може да повиши риска от кръвоизлив. Препоръчително е дозата на антикоагулантите да се намали с около една трета в началото на лечението и след това постепенно да се коригира, ако е необходимо, според международните нормализирани стойности. Следователно, тази комбинация не се препоръчва.

Cyclosporin: Съобщава се за някои тежки случаи на обратимо увреждане на бъбречната функция по време на едновременното приложение на fenofibrate и cyclosporin. 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.

Инхибитори на HMG-CoA-редуктазата и други фибрати:

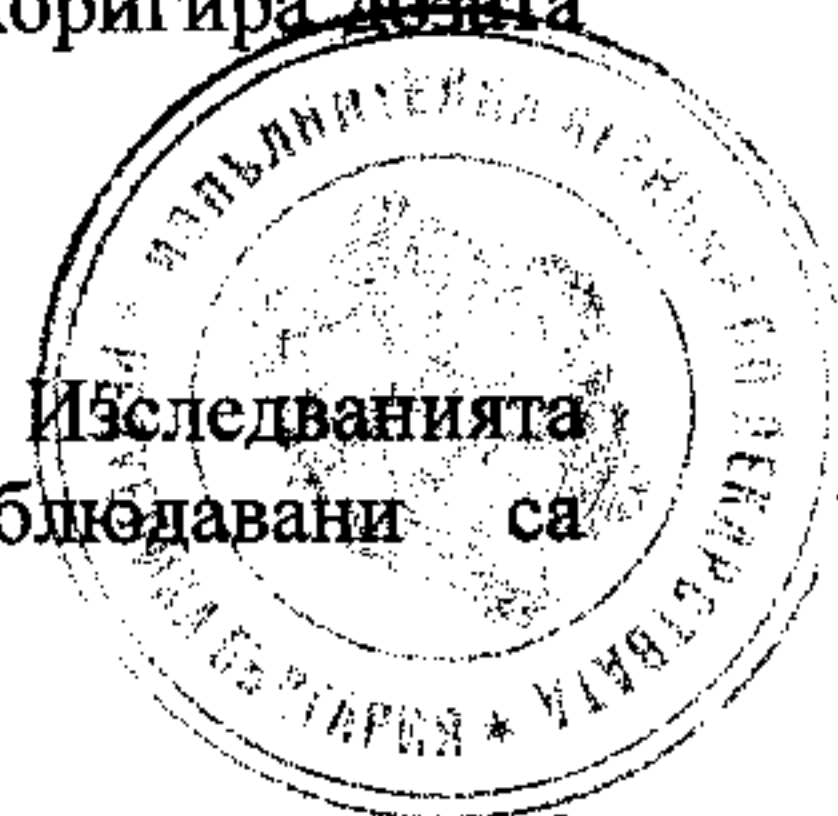
Рискът за сериозна мускулна токсичност се повишава, ако fenofibrate се използва заедно с инхибитори на HMG-CoA – редуктазата или други фибрати. Такава комбинация би трябвало да се използва внимателно и пациентите да бъдат стриктно мониторираны за признаци на мускулна токсичност. (вж. раздел 4.4.).

Ензими на цитохром P450: Изследвания *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми, 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 мониторираны 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. При използването на Липантил Супра 160 mg по време на бременност трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза.

Няма данни за преминаване на fenofibrate и/или неговите метаболити в кърмата, затова Липантил Супра 160 mg не трябва да се използва при кърмачки.

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 система и съединителната тъкан		Мускулни нарушения (напр. миалгия, миозит, 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

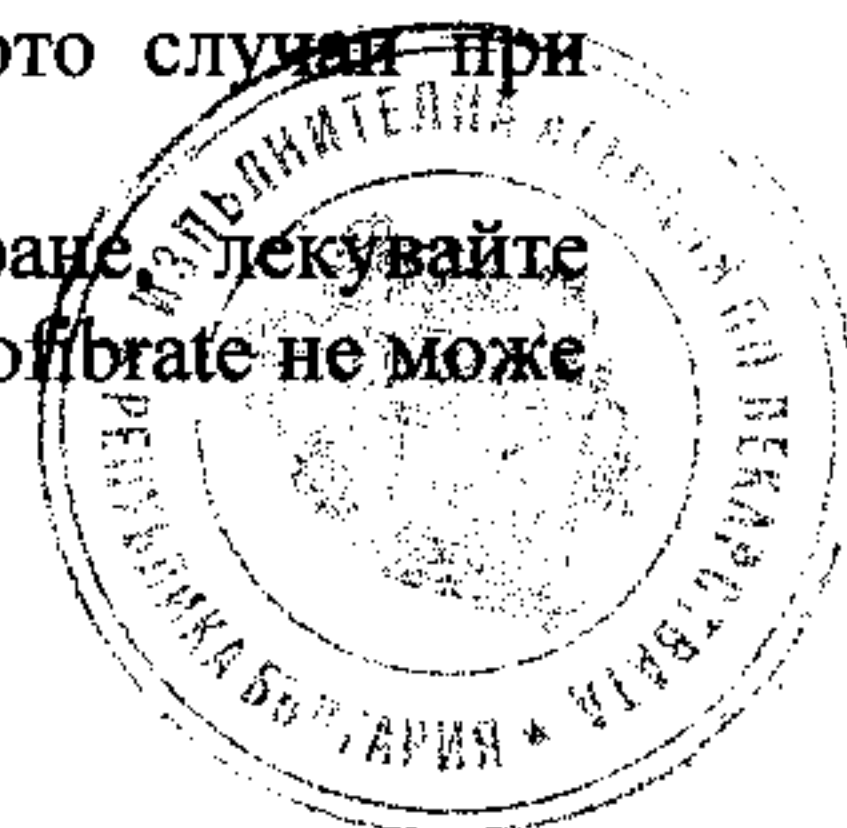
4.9. Предозиране

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 пероксизомни пролифераторни активирани рецептори тип алфа (PPAR α).

Чрез активирането на PPAR α fenofibrate повишава липолизата и елиминирането на атерогенните, богати на триглицериди частици от плазмата, като активира липопротеинлипазата и редуцира продукцията на апопротеин С III. Активирането на PPAR α също така води до увеличаване на синтеза на апопротеини AI и AII.

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 AI и AII.

В допълнение, чрез модулирането на синтеза и катаболизма на VLDL фракциите, fenofibrate увеличава LDL клирънса и намалява малките, плътни LDL, нивата на които са завишени при пациенти с атерогенен липиден профил, често срещан при болните с повишен сърдечно-съдов риск.

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 хиперхолестеролемия, при които LDL холестероловите нива са намалени с 20 до 35%, общият ефект върху холестерола води до намаляване на отношението общ холестерол/HDL холестерол, LDL холестерол/HDL холестерол, или Apo В/Apo A I, 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.

Екстравазални натрупвания 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 също се намаляват при лечение с фенофибрат.

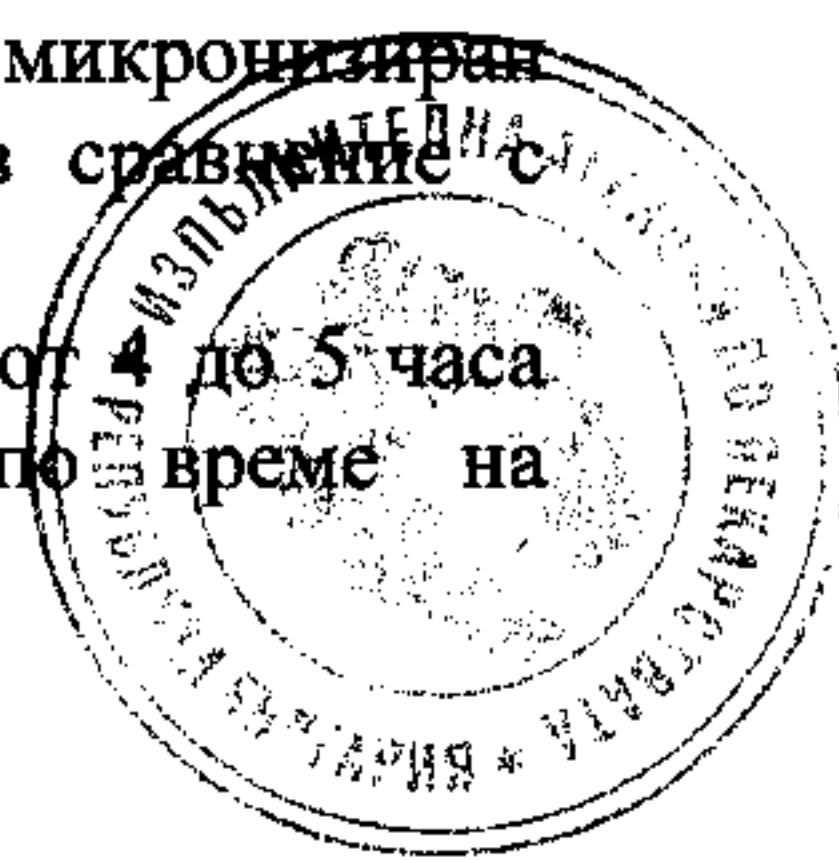
Урикозуричният ефект на фенофибрат, водещ до понижение на нивата на пикочната киселина с около 25%, е допълнителна полза при дислипидемични пациенти с хиперурикемия.

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

5.2. Фармакокинетични свойства

Липантил Супра 160 mg е филмирана таблетка, съдържаща 160 mg микроенизиран фенофибрат и е с по-добра бионаличност („супра-бионаличност”), в сравнение с предишните лекарствени форми.

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 при всички пациенти.



Абсорбцията на фенофибрат се увеличава, когато е приет с храна.

Разпределение: Фенофибриновата киселина се свързва силно с плазмения албумин (повече от 99%).

Полуживот на терминалната фаза: Елиминационният полуживот на терминалната фаза 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 се елиминира за 6 дни. Фенофибрат се отделя главно под формата на свободна и глюкуроносвързана фенофибринова киселина. При възрастни пациенти клирънсът на фенофибринова киселина не се променя.

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

Фенофибриновата киселина не се елиминира при хемодиализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Продължителни изследвания за токсичност не са дали информация за специфична токсичност на фенофибрат. Изследванията върху мутагенността на фенофибрат са отрицателни. При плъхове и мишки при високи дози са установени чернодробни тумори, което може да се обясни 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 разкриват тератогенен ефект. Ембриотоксични ефекти са наблюдавани при дози в рамките на майчината токсичност. Удължение на периода на бременност и усложнения по време на раждане са наблюдавани при високи дози. Няма данни от някакъв ефект върху плодовитостта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium laurylsulphate, lactose monohydrate, povidone, crospovidone, микрокристална целулоза, безводен колоиден силициев диоксид, натриев стеарил-фумарат.

Състав на обвивката на капсулата:

Opadry[®]: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E 171), талк, соев лецитин, ксантанова гума.

6.2. Физикохимични несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30° C.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от влага.

6.5. Данни за опаковката



30 филмирани таблетки с изменено освобождаване в картонена кутия - 2 PVC/алуминиеви блистера по 15 филм таблетки с изменено освобождаване.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratoires FOURNIER S.A.

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. 19, ал. 1 т. 3 ОТ ЗЛПХМ
20050342 / 29.06.2005.

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)

РУ - № -II-11061 / 29.06.2005.

11. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Юли 2008 г.

