

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| ИЗДЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| ЛИПАНТИЛ 200 М, 200 mg капсули, твърди Фенофибрат LIPANTHYL® 200 M 200mg capsules, hard Fenofibrate | Към РУ 4582 31.03.09 Одобрено: 29/13.01.09 |

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛИПАНТИЛ 200 М, 200 mg капсули, твърди

Фенофибрат

LIPANTHYL® 200 M 200mg capsules, hard

Fenofibrate

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 200 mg микронизиран фенофибрат (fenofibrate).

За помощните вещества вж. т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Оранжеви, твърди желатинови капсули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Липантил 200 е показан като допълнително лечение към диета или друга неlekарствена 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 капсула, съдържаща 200 mg fenofibrate, един път дневно. Липантил M 200 mg трябва винаги да се приема по време на хранене, тъй като се абсорбира по-трудно на празен stomах. Диетичните мерки, предприети преди лечението, трябва да продължат.

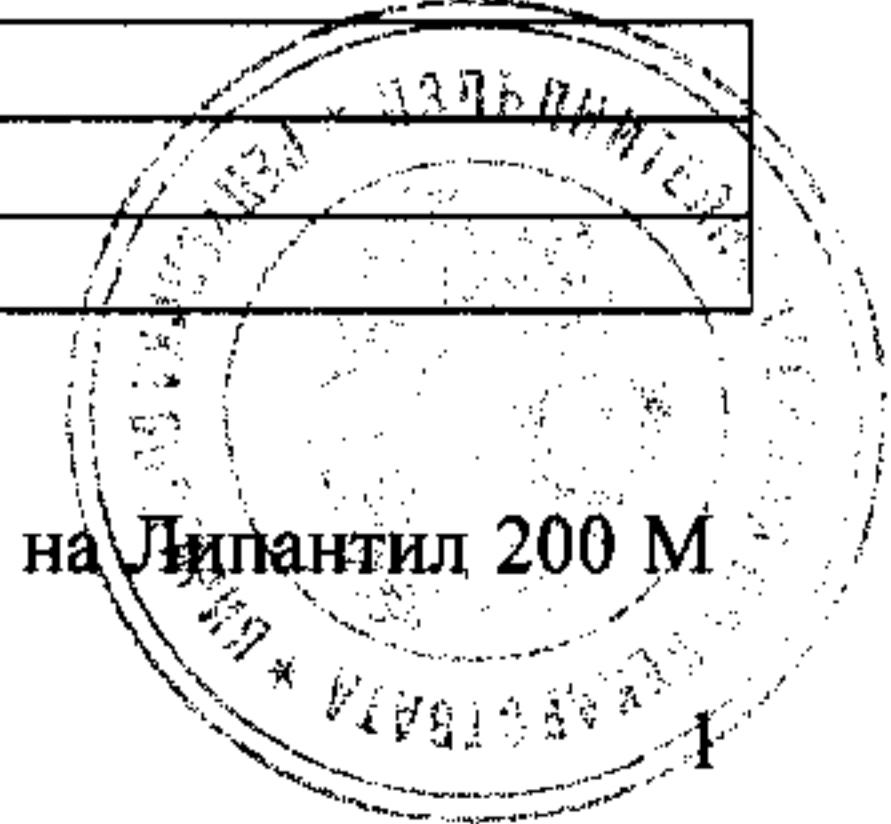
Пациенти в напредната възраст: препоръчва се обичайната доза за възрастни, ако няма бъбречни увреждания.

Пациенти с бъбречно увреждане: Изиска се намаляване на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане, съобразно с креатининовия клирънс, например:

| Креатининов клирънс (ml/min) | Дозировка* |
|------------------------------|-----------------------|
| 20 - 60 | Две капсули от 67 mg |
| 10 - 20 | Една капсула от 67 mg |

* В този случай трябва да се използува Lipanthyl micro 67 mg.

Пациенти с чернодробни увреждания: Няма данни за приложението на Липантил 200 M при пациенти с чернодробни увреждания.



4.3 Противопоказания

Липантил 200 М е противопоказан при деца, пациенти с тежки чернодробни и бъбречни увреждания, жълчнокаменна болест, билиарна цироза и неизяснено персистиране на абнормна чернодробна функция); при пациенти свръхчувствителни към активната субстанция или някое от помощните вещества; наличие на фототоксични или фотоалергични реакции по време на лечението с фибрати или кетопрофен и при пациенти с хроничен или оствър панкреатит, с изключение на панкреатит, дължащ се на хипертриглицеридемия.

4.4 Специални предупреждания и специални предпазни мерки за употреба.

Възможността фенофибрат/фенофибринова киселина да повлияват метаболизма на други лекарства не е проучена напълно *in vitro* и *in vivo*. Взаимодействията не могат да бъдат предвидени, затова се препоръчва предпазливост, когато фенофибрат се комбинира с други лекарства.

При бъбречни увреждания: Изиска се намаляване на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, съобразно с креатининовия клирънс (Вж раздел 4.2.). Трябва да се предвиди намаляване на дозата и при възрастни пациенти с нарушенa 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 измерване 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).

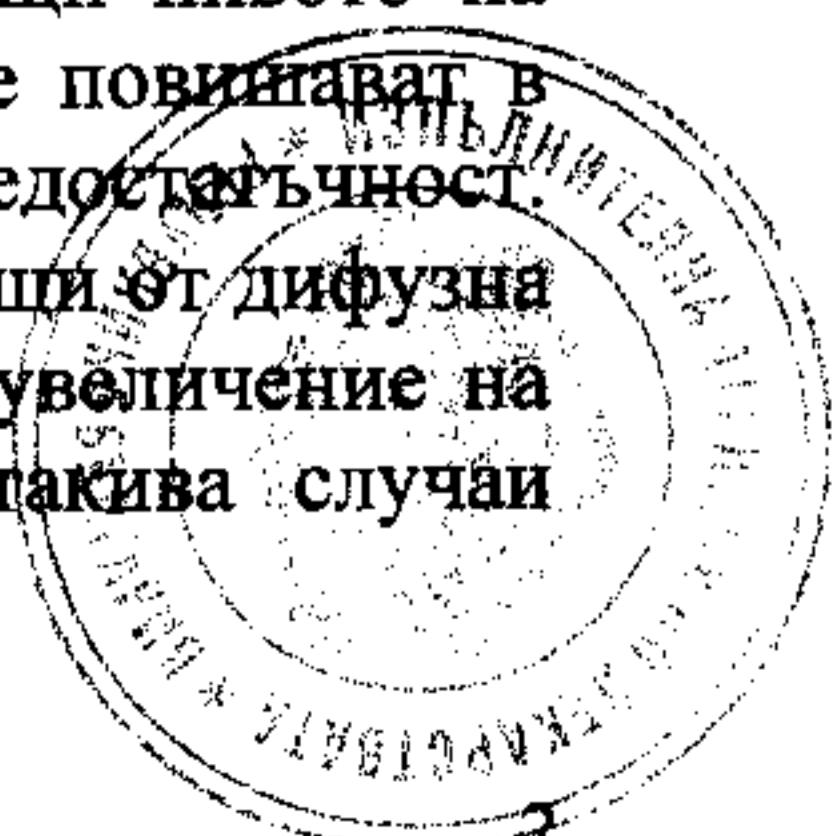
Трансаминази: При някои пациенти са установени умерено повишени нива на трансаминазите, което рядко пречи на продължителността на лечението. Все пак, препоръчително е нивата на трансаминазите да бъдат наблюдавани на всеки три месеца по време на първите 12 месеца от лечението и периодично след това. Лечението трябва да се прекрати, ако ASAT и ALAT нивата се повишават повече от 3 пъти над горната граница на нормалната стойност. Ако се появят симтоми, 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 жълчните камъни или жълчната утайка, запушващи жълчните пътища.

Миопатия:

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

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 предшествуваща 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.



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 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 непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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 мониторирането на стойностите на INR.

Инхибитори на HMG-CoA-редуктазата и други фибрати:

Рискът за сериозна мускулна токсичност се повиши, 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 мониторирани за признаци на мускулна токсичност. (вж. раздел 4.4.).

Cyclosporin: Едновременното прилагане на фенофибрат (200 mg/всеки ден) и циклоспорин не повлиява значително равновесните фармакокинетични параметри на циклоспорина при сърдечно-трансплантирани пациенти. Съобщава се, обаче, за някои тежки случаи на обратимо увреждане на бъбрената функция по време на едновременното приложение на fenofibrate и cyclosporin. Ето защо бъбрената функция на тези пациенти трябва внимателно да се наблюдава и лечението с fenofibrate да се прекрати в случай на сериозни отклонения на лабораторните стойности.

Други лекарства, прилагани едновременно

Възможността фенофибрат/фенофибринова киселина да повлияват метаболизма на други лекарства не е проучена напълно *in vitro* и *in vivo*. Взаимодействията не могат да бъдат предвидени, затова се препоръчва предпазливост, когато фенофибрат се комбинира с други лекарства.

In vitro изследванията за взаимодействия между лекарства предполагат изместяването на фенилбутазон от неговите места за свързване с плазмените протеини.

Ензими на цитохром P450: Изследвания *in vitro* с човешки чернодробни микрозоми, показват, че фенофибрат и фенофибринова киселина ~~не са~~ са 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. (Вж. раздел 5.3.). Потенциалният рисък при хора е неизвестен.

Няма данни за преминаване на fenofibrate и/или неговите метаболити в кърмата. Ето защо не се препоръчва използването на фенофибрат при бременни и кърмачки.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

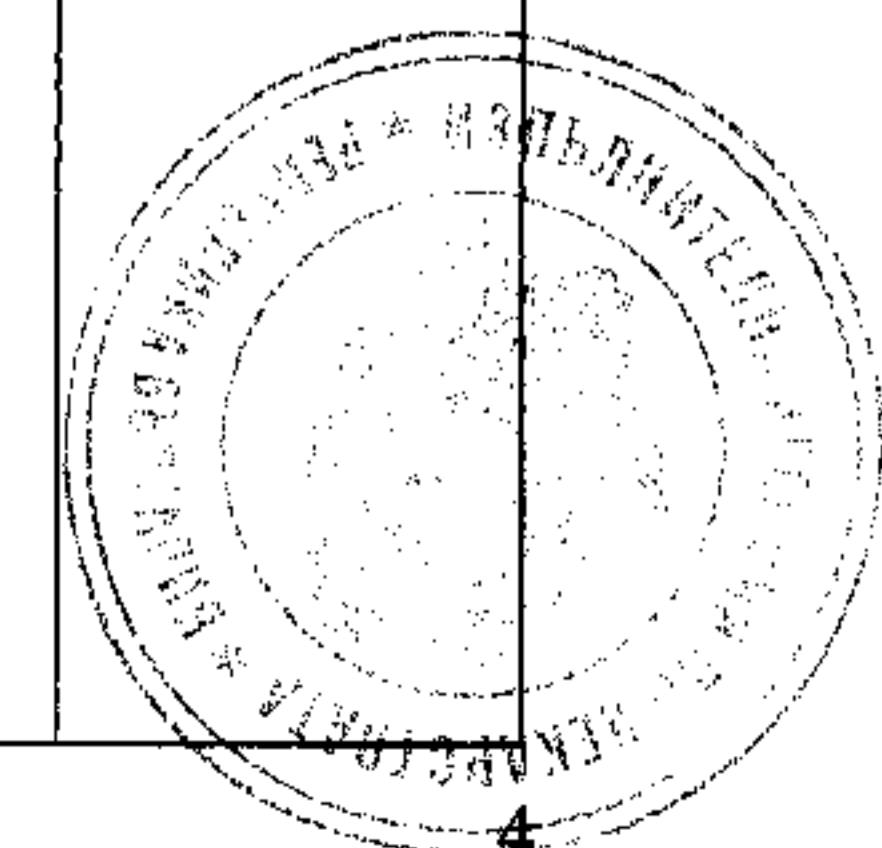
Не е известен.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните НЛР по време на лечение с фенофибрат са храносмилателни, stomашни или 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 система | | | Намален хемоглобин Намален брой левкоцити | |
| Нарушения на имунната система | | | Свръхчувст вителност | |
| Нарушения на нервната система | | Главоболие. | | |
| Съдови нарушения | | Тромбоембол изъм (белодробен емболизъм, дълбока венозна тромбоза)* | | |
| Стомашно- чревни нарушения: | Стомашночревни признания 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) | Алопеция Светлочувстваителни 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 белодоробен емболизъм (0,7% в 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 странничните реакции, съобщени по време на клинични проучвания, следните страннични 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:
Радомиолиза

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

Фармакотерапевтична група

Лекарствени продукти, намаляващи серумното ниво на липидите (редуциращи холестерола и триглицеридите), фибрати.

АТС код: C 10 AB05

Липидопонижаващите свойства на Fenofibrate, наблюдавани в клиничната практика, са обяснени *in vivo* при трансгенни мишки и при човешки хепатоцитни култури чрез активирането на пероксизом-пролифератор-активиращи 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 AI и на HDL – холестерола.

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 AI.

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 40-50% и HDL холестеролът е бил увеличен с 10 до 30%.

При пациенти с хиперхолестеролемия, при които LDL холестероловите нива са намалени с 20 до 30%, общият ефект върху холестерола води до намаляване на отношението общ холестерол/HDL холестерол, LDL холестерол/HDL холестерол, или Аро В/Аро А I, всички от които са отличителни белези на атерогенния риск.

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).

Епидемиологични изследвания са показвали положителна зависимост между повишените нива на серумните липиди и повишения рисък за коронарна сърдечна болест.

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.

Резултатите от клиничното проучване DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) показват, че фенофибрат значително редуцира ангиографската прогресия на фокалната коронарна атеросклероза при пациенти с диабет тип 2 и хиперлипопротеинемия. DAIS е двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 418 пациенти с диабет тип 2 и хиперлипопротеинемия (среден общ холестерол 5,57 mmol/L, триглицериди 2,54 mmol/L, LDL холестерол 3,37 mmol/L, HDL холестерол 1,03 mmol/L). Лечението с фенофибрат за средно 38 месеца дава като резултат значително понижаване до 40% на прогресията на фокалните коронарни артериални лезии, изследвани чрез количествена коронарна ангиография.

По време на лечение с фенофибрат е наблюдавана регресия на ксантома.

В добавка, фенофибрат има урикозуричен ефект.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на фенофибрат в гастроинтестиналния тракт се увеличава, когато се приема с храна. Равновесната плазмена концентрация е в интервала 10 до 15 µg/ml за целодневна дневна доза 200 mg микронизиран фенофибрат.

След перорален прием, фенофибрат бързо се хидролизира от естерази до активния метаболит фенофибринова киселина.

Непроменен фенофибрат не се открива в плазмата. Фенофибриновата киселина, главният плазмен метаболит е здраво свързана с плазмения албумин (повече от 99%) и може да измести антагонистите на витамин K от местата им за свързване с плазмените протеини, като по този начин повишава антикоагулантния им ефект. Обикновено максимална плазмена концентрация се достига 5 часа след приема на лекарството.

Времето на полуживот на фенофибриновата киселина е приблизително 20 часа.

Лекарството се екскретира главно чрез урината: 70% в рамките на 24 часа и 88% за 6 дни, при което тоталната екскреция чрез урината и фецеса достига 93%. Фенофибрат се екскретира главно като фенофибринова киселина (9 до 11%) и нейния дериват глюкуроноконюгат.

Кинетичните проучвания, след приема на повтарящи се дози, показват, че лекарството не кумулира.

Фенофибриновата киселина не се елиминира чрез хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията върху хроничната токсичност не дават достатъчно точни данни за специфична токсичност на фенофибрата. Проучванията върху мутагенността на фенофибрата показват липса на такъв ефект.

При опити с пъхове и мишки се установява развитие на тумори на черния дроб при високи дози на препарата, допринасящи за пероксизомна пролиферация. Тези промени са специфични за малките гризачи и не са наблюдавани сред други животински видове. Тези опити нямат отношение към терапевтичната употреба на препарата сред хората.

Опитите с мишки, пъхове и зайци не откриват никакъв тератогенен ефект. Ембриотоксични ефекти са наблюдавани при дози в обсега на майчината токсичност.

При прилагане на високи дози е наблюдавано удължаване на периода на зачеване, както и затруднено раждане. Не се отбележва никакъв ефект върху репродуктивната способност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества:

Натриев лаурилсулфат, лактоза, прежелатинизирано нишесте, кросповидон, магнезиев стеарат.

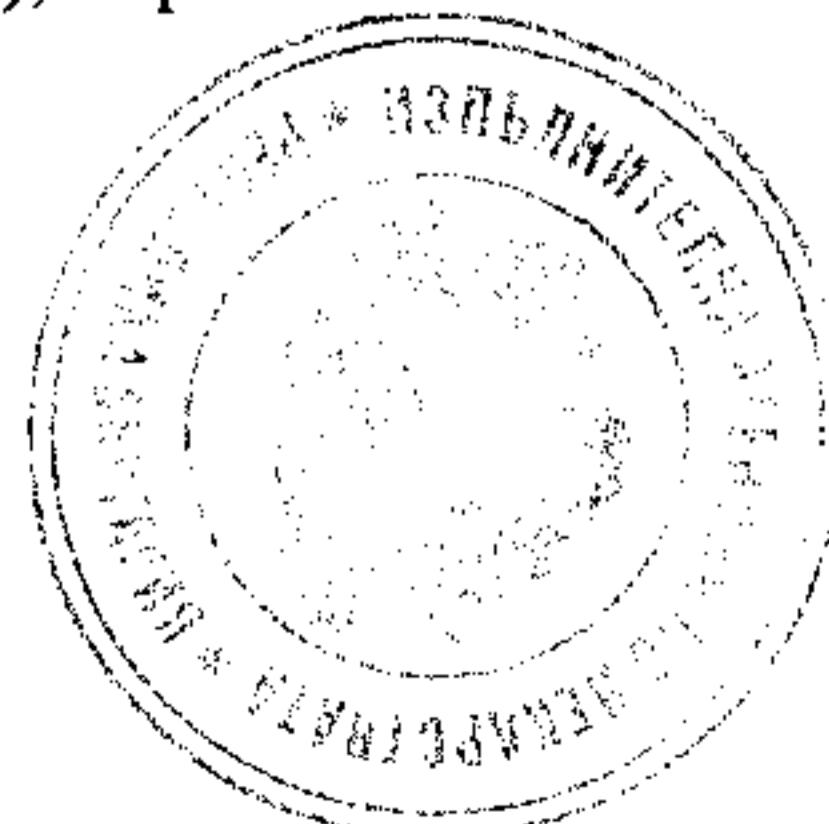
Състав на обвивката на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), еритрозин (E127).

6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

3 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на сухо място и при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Картонени кутии, съдържащи 30 капсули, поставени в термостабилен блистер (PVC/алуминий).

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratoires Fournier SA
28, Boulevard Clemenceau
21000 Dijon
Франция

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Лаборатории FOURNIER S.A.,
Rue des Prés Potets-21121 Fontaine les Dijon (Франция)

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР И НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № - 9700549/11.06.2003

РУ - № 858 от 30 октомври 1997; подновено – II – 7553/11.06.2003

10. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

11.06.2003 г.

11. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Юли 2008

