МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N013707/01- 200415
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Липантил® 200 М

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Липантил® 200 М

Международное непатентованное название (МНН): фенофибрат

Лекарственная форма: капсулы

Состав:
Одна капсула содержит:
Активное вещество:
Фенофибрат (микронизированный) - 200 мг
Вспомогательные вещества:
Натрия лаурилсульфат - 7 мг
Лактозы моногидрат - 101 мг
Крахмал прежелатинизированный - 30 мг
Кросповидон - 7 мг
Магния стеарат - 5 мг
Оболочка капсулы:
Титана диоксид (Е171) - 1 мг
Краситель железа оксид (Е172) - 0,83 мг
Желатин до 75 мг

Описание
Твердые желатиновые капсулы №1 светло-коричневого цвета. Содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство - фибрат.

Код АТХ: С10 АВ05

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Фенофибрат – активное вещество препарата, находящееся в капсуле, имеет микронизированную форму.
Активируя рецепторы РАПП-альфа (альфа-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), фенофибрат усиливает липолиз и выведение из плазмы крови атерогенных липопротеинов с высокой концентрацией триглицеридов путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза апопротеина СIII. Активация РАПП-альфа также приводит к усилению синтеза апопротеинов AI и AII.
Фенофибрат является производным фиброевой кислоты, способность которой изменять концентрацию липидов в организме человека, опосредована активацией РАПП-альфа. Описанные выше эффекты фенофибрата на липопротеиды приводят к уменьшению концентрации фракции липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), к числу которых относится апопротеин В, и увеличению концентрации фракции липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), к числу которых относятся апопротеины AI и AII.
Кроме того, за счет коррекции нарушений синтеза и катаболизма ЛПОНП фенофибрат повышает клиренс ЛПНП и снижает концентрацию плотных и небольшого размера частиц

ЛПНП, повышение которых наблюдается у пациентов с атерогенным фенотипом липидов, частым нарушением у пациентов с риском ишемической болезни сердца.

В ходе клинических исследований было отмечено, что применение фенофибрата снижает концентрацию общего холестерина на 20 – 25 % и триглицеридов на 40 – 55 % при повышении концентрации ЛПВП-холестерина на 10 – 30 %. У пациентов с гиперхолестеринемией, у которых концентрация ЛПНП-холестерина снижается на 20 - 35 %, применение фенофибрата приводило к снижению соотношений «общий холестерин/ЛПВП-холестерин», «ЛПНП-холестерин/ЛПВП-холестерин» и «Апо В/Апо АІ», являющихся маркерами атерогенного риска.

Учитывая влияние фенофибрата на концентрацию ЛПНП-холестерин и триглицериды, применение препарата эффективно у пациентов с гиперхолестеринемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, включая вторичную гиперлипопротеинемию, например при сахарном диабете 2-го типа.

Во время лечения фенофибратом могут значительно уменьшиться и даже полностью исчезнуть внесосудистые отложения холестерина (сухожильные и туберозные ксантомы).

У пациентов с повышенной концентрацией фибриногена, получавших лечение фенофибратом, отмечено значительное снижение данного показателя, так же как и у пациентов с повышенной концентрацией липопротеидов. Другие маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок, также уменьшаются при лечении фенофибратом.

Для пациентов с дислипидемией и гиперурикемией дополнительное преимущество заключается в урикозурическом эффекте фенофибрата, приводящем к снижению концентрации мочевой кислоты в плазме крови приблизительно на 25 %.

В ходе клинического исследования и в экспериментах на животных было показано, что фенофибрат снижает агрегацию тромбоцитов, вызванную аденозиндифосфатом, арахидоновой кислотой и эпинефрином.

Фармакокинетика

Исходный фенофибрат в плазме крови не обнаруживается. Основным плазменным метаболитом является фенофиброевая кислота.

Всасывание: максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) достигается через 4-5 часов после приема внутрь. При длительном применении концентрация препарата в плазме крови остается стабильной независимо от индивидуальных особенностей пациента. Всасывание фенофибрата усиливается при одновременном приеме с пищей.

Распределение: Фенофиброевая кислота прочно связывается с альбумином плазмы крови (более 99 %).

Период полувыведения: период полувыведения фенофиброевой кислоты (T½) - около 20 часов.

Метаболизм и выведение: после приема внутрь фенофибрат быстро гидролизуется эстеразами. В плазме крови обнаруживается только основной активный метаболит фенофибрата - фенофиброевая кислота. Фенофибрат не является субстратом для изофермента CYP3A4 и не принимает участия в микросомальном метаболизме.

Выводится главным образом почками в виде фенофиброевой кислоты и конъюгата глюкуронида. В течение 6 дней фенофибрат выводится практически полностью. Общий клиренс фенофиброевой кислоты, определяемый у пожилых пациентов, не изменяется. Препарат не кумулирует после однократного приема и при длительном применении. При гемодиализе не выводится.

Показания к применению

Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV по классификации Фредриксена) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение.

Для лечения вторичной гиперлипопротеинемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипопротеинемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного
- средства;
- печёночная недостаточность (включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение
- функции печени неясной этиологии);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном;
- заболевания желчного пузыря в анамнезе;
- период грудного вскармливания;
- непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу);
- хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией.

Пациентам с нарушением функции почек необходимо назначать более низкую дозу препарата. Однако, учитывая отсутствие на российском рынке фенофибрата в более низкой дозировке, применение препарата Липантил 200 М противопоказано пациентам с нарушением функции почек любой степени тяжести.

С осторожностью

У пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая пожилой возраст (старше 70 лет), отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, почечную недостаточность, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем (см. раздел «Особые указания»); применение при беременности, при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Отсутствуют достаточные данные о применении фенофибрата беременными. В экспериментах на животных тератогенный эффект фенофибрата не наблюдался. Эмбриотоксичность отмечалась при назначении в ходе доклинических испытаний доз, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен. Поэтому применять препарат Липантил® 200 М во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску.

Период грудного вскармливания

Недостаточно информации об экскреции фенофибрата и/или его метаболитов в грудное молоко. Нельзя исключить риск для грудных детей. Препарат противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать, продолжая соблюдать гипохолестеринемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения Липантил® 200 М.

Капсулы Липантил® 200 М следует проглатывать целиком, запивая водой.

Взрослые. Липантил® 200 М следует принимать по 1 капсуле в сутки во время приема пищи.

Пожилые пациенты без почечной недостаточности. Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 капсула в сутки).

Эффективность терапии следует оценивать по концентрации липидов (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов) в сыворотке крови. При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3 -х месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии.

Побочное действие

Во время плацебо-контролируемых клинических исследований наблюдались следующие нежелательные эффекты, классифицируемые следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000), частота не установлена:

Со стороны пищеварительной системы:

Часто: признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм).

Нечасто: панкреатит. *

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто: повышение активности сывороточных трансаминаз.

Нечасто: холелитиаз.

Редко: гепатит.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

Нечасто: поражения мышц (например, диффузная миалгия, миозит, спазм мышц и мышечная слабость).

Сосудистые нарушения:

Нечасто: тромбоэмболия (тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен нижних конечностей).*

Со стороны кровеносной и лимфатической системы:

Редко: снижение гемоглобина и лейкоцитов.

Со стороны нервной системы:

Нечасто: головная боль.

Редко: повышенная утомляемость, головокружение.

Со стороны половых органов:

Нечасто: эректильная дисфункция.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

Нечасто: кожные реакции гиперчувствительности (например, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница).

Редко: алопеция, реакции фоточувствительности.

Со стороны иммунной системы:

Редко: реакции гиперчувствительности.

Лабораторные показатели:

Нечасто: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Редко: повышение концентрации азота мочевины в сыворотке крови.

* В клиническом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат, было выявлено статистически достоверное увеличение случаев панкреатита и случаев тромбоэмболии легочной артерии по сравнению с плацебо. В этом же исследовании было выявлено статистически недостоверное увеличение случаев тромбоза глубоких вен.

В период постмаркетинового применения поступали спонтанные сообщения о ряде побочных эффектов. По имеющимся данным установить точную частоту этих эффектов невозможно, поэтому она классифицируется как «частота не установлена».

Со стороны органов дыхания: интерстициальное заболевание легких.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: рабдомиолиз.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха, осложнения холелитиаза (например, холецистит, холангит, желчная колика).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: тяжелые кожные реакции (например, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз).

Передозировка

Имеются только единичные сообщения о передозировке. В большинстве случаев о симптомах передозировки не сообщалось. Специфический антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. При гемодиализе не выводится.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пероральные антикоагулянты

Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с конкуренцией в связывании с белками плазмы крови.

В начале лечения фенофибратом рекомендуется снизить дозу антикоагулянтов приблизительно на треть с последующим постепенным подбором дозы. Подбор дозы рекомендуется проводить под контролем МНО (международного нормализованного отношения).

Циклоспорин

Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. Поэтому необходим тщательный контроль функции почек у таких пациентов, и в случае серьезного изменения лабораторных показателей препарат необходимо отменить.

Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины) и другие фибраты

При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань (см. раздел «Особые указания»).

Производные тиазолидиндиона (глитазоны)

При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении комбинированной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выявления значительного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить.

Изоферменты цитохрома Р450

Исследования микросом из печени человека in vitro показали, что фенофибрат и фенофиброевая кислота не являются ингибиторами следующих изоферментов цитохрома Р450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 или CYP1A2). В терапевтических концентрациях эти соединения являются слабыми ингибиторами изоферментов CYP2C19 и CYP2A6 и слабыми или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9.

Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением, и, при необходимости, рекомендуется корректировать дозы этих препаратов.

Особые указания

Перед тем как приступить к лечению препаратом Липантил® 200 М следует провести соответствующее лечение для устранения причины вторичной гиперхолестеринемии, например, при таких заболеваниях как неконтролируемый сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, нефротический синдром, диспротеинемия, обструктивные заболевания печени, последствия медикаментозной терапии, алкоголизм.

Повышение концентрации липидов может быть вызвано приёмом эстрогенов. У пациентов с гиперлипидемией, принимающих эстрогены или гормональные контрацептивы, содержащие эстрогены, необходимо выяснить, имеет ли гиперлипидемия первичную или вторичную природу.

Функция печени: При приеме препарата Липантил® 200 М и других препаратов, снижающих концентрации липидов, у некоторых пациентов описано повышение активности «печеночных» трансаминаз. В большинстве случаев такое повышение было временным, незначительным и бессимптомным. Рекомендуется контролировать активность трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения.

Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить фенофибрат.

Панкреатит: Были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Липантил® 200 М. Возможными причинами панкреатита в этих случаях были: недостаточная эффективность препарата у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией, прямое воздействие препарата, а также вторичные явления, связанные с наличием камней или образованием осадка в желчных протоках, сопровождающегося обструкцией общего желчного протока.

Мышцы: При приеме препарата Липантил® 200 М и других препаратов, снижающих концентрации липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипоальбуминемии и почечной недостаточности в анамнезе. Возможность возникновения данного осложнения увеличивается в случаях гипоальбуминемии и почечной недостаточности.

Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Липантил® 200 М необходимо прекратить.

Риск развития рабдомиолиза может повышаться у пациентов с предрасположенностью к миопатии и/или рабдомиолизу, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, почечную недостаточность, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем. Таким пациентам следует назначать препарат только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск развития рабдомиолиза.

При приеме препарата Липантил® 200 М одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна, особенно если пациент до начала лечения имел заболевания мышц. В связи с этим совместное назначение препарата Липантил® 200 М и статинов допустимо только при наличии у пациента тяжелой смешанной дислипидемии и высокого сердечно-сосудистого риска, при отсутствии заболевания мышц в анамнезе и в условиях регулярного контроля, направленного на выявление признаков развития токсического влияния на мышечную ткань.

Почечная функция: В случае повышения концентрации креатинина в плазме крови более чем на 50 % выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определять концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами

Липантил® 200 М не влияет или влияет в минимальной степени на способность к вождению транспортного средства или управлению механизмами, поэтому необходимо соблюдать осторожность (риск развития головокружения).

Форма выпуска

Капсулы по 200 мг.

По 10 капсул в ПВХ/Ал блистер. По 3 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

По 15 капсул в ПВХ/Ал блистер. По 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

В сухом месте при температуре от 15 °С до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Название и адрес фирмы - производителя

Ресифарм Фонтэн,
Рю де Пре Потэ,
21121, Фонтэн ле Дижон, Франция

Претензии по качеству направлять по адресу:

ООО "Эбботт Лэбораториз"
125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, строение 1.
Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81
abbott-russia@abbott.com

Директор департамента регистрации
ООО «Эбботт Лэбораториз» **Е. Ганкина**

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ОГРН 1077746154869 «Эбботт Лэбораториз» Limited liability company Abbott Laboratories Для документов * МОСКВА *

CCDS 15.03.2013