

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ФЕНОФИБРАТ, 145 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фенофибрат

Каждая таблетка содержит 145 мг фенофибрата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат ФЕНОФИБРАТ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

– Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V по классификации Фредриксона) 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).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Необходимо продолжать соблюдать гипохолестеринемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом.

Препарат принимают по одной таблетке один раз в сутки.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза для взрослых составляет – 145 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

Пациенты, принимающие по 1 капсуле фенофибрата микронизированного 200 мг или по одной таблетке фенофибрата микронизированного 160 мг в сутки, могут перейти на прием

одной таблетки препарата 145 мг без дополнительной корректировки дозы.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты без нарушений функции почек

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.

Пациенты с нарушениями функции печени

В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ФЕНОФИБРАТ у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Препарат противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь.

Препарат ФЕНОФИБРАТ принимают в любое время дня, независимо от времени приема пищи.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фенофибрату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые нарушения функции печени – класс С по шкале Чайлд-Пью (включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии).
- Тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата).
- Детский возраст до 18 лет (см. раздел 4.4.).
- Наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном.
- Заболевания желчного пузыря в анамнезе.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита,

обусловленного выраженной гипертриглицеридемией.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем; применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Особые указания

Перед тем как приступить к лечению фенофибратом, 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.

У пациентов с гиперлипидемией, принимающих эстрогены или гормональные контрацептивы, содержащие эстрогены, необходимо выяснить, имеет ли гиперлипидемия первичную или вторичную природу. В таких случаях повышение концентрации липидов может быть вызвано приемом эстрогенов.

Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Клинические рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ACCORD было проведено с участием 5518 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат в дополнение к терапии симвастином. В группе комбинации фенофибрата с симвастином было продемонстрировано статистически незначимое уменьшение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий, включая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых событий на 8 % по сравнению с монотерапией симвастином (отношение рисков 0,92, 95 % ДИ 0,79–1,08, $P=0,32$; абсолютное снижение риска: 0,74 %). Анализ подгруппы пациентов с дислипидемией (уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 2,3$ ммоль/л и уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 0,88$ ммоль/л), продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 31 % в группе комбинации фенофибрата с симвастином по сравнению с группой монотерапии симвастином (отношение рисков 0,69, 95 % ДИ 0,49–0,97, $P=0,03$; абсолютное снижение риска: 4,95 %). Другой анализ подгруппы выявил статистически значимое различие между полами ($P=0,01$), указывающее на возможную

пользу комбинированной терапии у мужчин ($P=0,037$), но потенциально более высокий риск у женщин ($P=0,069$) по сравнению к монотерапии симвастином.

5-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование FIELD было проведено с участием 9795 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат. Фенофибрат продемонстрирован статистически незначимое 11 % снижение первичного исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы (отношение рисков 0,89, 95 % ДИ 0,75–1,05, $P=0,16$) и статистически значимое 11 % снижение вторичного исхода общих заболеваний сердечно-сосудистой системы (соотношение рисков 0,89 % (0,80–0,99), $P=0,04$). Наблюдалось недостоверное увеличение общей смертности на 11 % (отношение рисков 1,11, 95 % ДИ 0,95–1,29, $P=0,18$) и недостоверное увеличение смертности от ишемической болезни сердца на 19 % (отношение рисков 1,19, 95 % ДИ 0,90–1,57, $P=0,22$) при применении фенофибрата в сравнении с плацебо.

Функция печени

При приеме фенофибрата 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)) через каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» 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 препарат.

Панкреатит

Были описаны случаи развития панкреатита в период лечения фенофибратом. 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, сопровождающихся непроходимостью общего желчного протока.

Мышцы

При приеме фенофибрата и других лекарственных средств, снижающих концентрации липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без нарушений функции почек, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипоальбуминемии и нарушений функции почек в анамнезе.

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 фенофибратом 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, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем. Таким пациентам следует назначать препарат только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск развития рабдомиолиза.

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

Почечная функция

В случае повышения концентрации креатинина 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.

Гематологические нарушения

После начала терапии фенофибратом у пациентов наблюдалось легкое или умеренное снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение количества лейкоцитов. Однако, при длительном приеме препарата значения данных показателей стабилизируются. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и агранулоцитоза у отдельных пациентов, получавших фенофибрат. На протяжении первых 12 месяцев с момента начала терапии фенофибратом рекомендуется периодический контроль уровня эритроцитов и лейкоцитов.

Реакции гиперчувствительности

Гиперчувствительность немедленного типа

В ходе пострегистрационного приема фенофибрата были зарегистрированы случаи возникновения анафилаксии и ангионевротического отека. В некоторых случаях подобные реакции представляли особую угрозу для жизни пациента и требовали проведения неотложной терапии.

В случае, если наблюдаются признаки или симптомы гиперчувствительности немедленного типа, необходимо немедленно обратиться к врачу и прекратить прием фенофибрата.

Гиперчувствительность замедленного типа

В ходе пострегистрационного приема фенофибрата были зарегистрированы случаи возникновения серьезных нежелательных реакций на лекарственный препарат со стороны кожи, включавших в себя синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, а также лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). Такие реакции развивались в течение периода времени, продолжительность которого составляла от нескольких недель с момента начала терапии фенофибратом. Случаи возникновения DRESS-синдрома, сопровождались кожными реакциями, такими как сыпь или эксфолиативный дерматит, и сочетанием эозинофилии и лихорадочного состояния с вовлечением в процесс почечной, печеночной или дыхательной систем. При возникновении подозрения на серьезные нежелательные реакции на лекарственный препарат со стороны кожи необходимо прекратить прием фенофибрата и проводить специфическое лечение.

Тромбоэмболические осложнения

В ходе проведения исследования FIELD в группе пациентов, получавших фенофибрат, наблюдалась сравнительно более высокая частота возникновения легочной эмболии и тромбоза глубоких вен, нежели в группе пациентов, получавших плацебо. Из 9795 пациентов, включенных в исследование FIELD, 4900 пациентов были рандомизированы в группу плацебо и 4985 пациентов – в группу фенофибрата. В группе пациентов, получавших плацебо, было зарегистрировано 48 случаев (1,0 %) возникновения тромбоза глубоких вен, а в группе пациентов, получавших фенофибрат, зарегистрировано 67 подобных случаев (1,4 %); $P=0,074$. В группе пациентов, получавших плацебо, было зарегистрировано 32 случая (0,7 %) возникновения легочной эмболии; в группе пациентов, получавших фенофибрат – 53 случая (1,0 %); $P=0,022$.

Парадоксальное снижение содержания холестерина ЛПВП

В клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении описаны случаи выраженного снижения содержания холестерина ЛПВП (менее 2 мг/дл) после начала терапии фибратами у пациентов с сахарным диабетом и без диабета. Снижение содержания холестерина ЛПВП сопровождалось снижением содержания аполипопротеина A1. Такое снижение обычно развивалось в период от 2-х недель до нескольких лет после начала применения фибратов. Содержание холестерина ЛПВП оставалось низким до тех пор, пока продолжалась терапия фибратом. После прекращения терапии фибратом отмечался быстрый и устойчивый ответ.

Клиническое значение такого снижения содержания холестерина ЛПВП не установлено.

Рекомендуется контролировать уровень содержания холестерина ЛПВП в течение нескольких первых месяцев после начала терапии фибратом. При выраженном снижении содержания холестерина ЛПВП следует отменить препарат и продолжить контроль содержания ЛПВП до его возвращения к исходным значениям.

Повторно назначать фибраты таким пациентам не следует.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ФЕНОФИБРАТ у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пероральные антикоагулянты

Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. В начале лечения фенофибратом рекомендуется снизить дозу антикоагулянтов (варфарина) приблизительно на треть с последующим постепенным подбором дозы. Подбор дозы рекомендуется проводить под контролем уровня МНО (международного нормализованного отношения).

Циклоспорин

Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. Поэтому необходимо тщательно контролировать состояние почечной функции у таких пациентов и отменить фенофибрат в случае серьезного изменения лабораторных показателей.

Ингибиторы ГМГ-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.

Правастатин

Одновременный прием фенофибрата (в дозе, эквивалентной 145 мг фенофибрата) и правастатина (40 мг 1 раз в сутки) в течение 10 дней у 23 здоровых добровольцев сопровождалось увеличением средней максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) правастатина на 36 % (диапазон изменений: от снижения на 69 % до увеличения на 321 %) и увеличением средней площади под фармакокинетической кривой «концентрация –

время» (AUC) правастатина на 28 % (диапазон изменений: от снижения на 54 % до увеличения на 128 %). При одновременном приеме правастатина с фенофибратом также наблюдалось увеличение средней $C_{\max}$ основного метаболита правастатина (3-альфа-гидрокси-изо-правастатина) на 55 % (диапазон изменений: от снижения на 32 % до увеличения на 314 %) и увеличение средней величины AUC основного метаболита правастатина на 39 % (диапазон изменений: от снижения на 24 % до увеличения на 261 %).

Симвастатин

В клиническом исследовании фенофибрат принимался в дозе, эквивалентной 145 мг фенофибрата, 1 раз в сутки в течение 10 дней. На десятый день к фенофибрату был добавлен симвастатин в дозе 40 мг. Средняя величина AUC симвастатиновой кислоты, основного активного метаболита, на фоне приема фенофибрата, снижалась на 42 % (диапазон изменений: от снижения на 77 % до увеличения на 50 %). Фенофибрат не влиял (0 %) на среднюю величину $C_{\max}$ симвастатиновой кислоты (диапазон изменений: от снижения на 67 % до увеличения на 92 %). Средняя минимальная концентрация ($C_{\min}$) фенофибровой кислоты увеличилась на 14 % (диапазон изменений: от снижения на 7 % до увеличения на 48 %) после применения симвастатина, что свидетельствует об отсутствии влияния симвастатина в дозе 40 мг на концентрацию фенофибровой кислоты в плазме крови.

Аторвастатин

Одновременный прием фенофибрата (в дозе, эквивалентной 145 мг фенофибрата) и аторвастатина (20 мг) один раз в сутки в течение 10 дней у 22 здоровых добровольцев мужского пола сопровождалось снижением на 14 % средней величины AUC аторвастатина (диапазон изменений: от снижения на 67 % до увеличения на 44 %). Среднее значение $C_{\max}$ аторвастатина не изменялось (0 %) (диапазон изменений: от снижения на 60 % до увеличения на 136 %). При совместном многократном приеме фенофибрата и аторвастатина не выявлены значимые фармакокинетические изменения средней величины AUC (снижение на 2,3 %; диапазон изменений: от снижения на 39 % до увеличения на 40 %) или средней величины $C_{\max}$ (снижение на 3,8 %; диапазон изменений: от снижения на 29 % до увеличения на 42 %) фенофибровой кислоты.

Розувастатин

Одновременный прием фенофибрата (67 мг 3 раза в сутки) и розувастатина (10 мг 1 раз в сутки) в течение 7 дней не приводило к клинически значимому изменению концентрации обоих действующих веществ в плазме крови.

Эзетимиб

В фармакокинетическом исследовании, при одновременном приеме с фенофибратом концентрация общего эзетимиба увеличивалась примерно в 1,5 раза. Данное повышение

расценивается как клинически незначимое. Эффективность и безопасность фенофибратов при одновременном приеме с эзетимибом была изучена в клиническом исследовании. Одновременное применение эзетимиба с другими фибратами (клофибрат, безафибрат, гемфиброзил) изучено не было (см. инструкцию по применению препарата эзетимиб).

Секвестранты желчных кислот

Абсорбция фибратов уменьшается холестирамином.

Эстрогены

Эстрогены могут привести к повышению уровня липидов.

Производные тиазолидиндиона (глитазоны)

При одновременном применении фенофибратов и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить.

Изоферменты цитохрома P450

Исследования микросом из печени человека *in vitro* показали, что фенофибрат и фенофибровая кислота не являются ингибиторами следующих изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 или CYP1A2). В терапевтических концентрациях эти соединения являются слабыми ингибиторами изоферментов CYP2C19 и CYP2A6 и слабыми или умеренными ингибиторами CYP2C9.

Пациенты, принимающие фенофибрат 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют достаточные данные о приеме фенофибратов беременными. В исследованиях, проведенных на мышах, крысах и кроликах, тератогенный эффект фенофибратов не наблюдался. Эмбриотоксичность отмечалась при назначении в ходе доклинических испытаний доз, токсичных для материнского организма. При приеме препарата в высоких дозах отмечались пролонгация периода беременности и осложнения при родах.

Потенциальный риск для человека неизвестен. Поэтому принимать препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску.

Лактация

Недостаточно информации об экскреции фенофибрата и/или его метаболитов в грудное молоко. Нельзя исключить риск для грудных детей. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

В доклинических исследованиях репродуктивной токсичности не выявлено эффектов при использовании фенофибрата на фертильность животных. Однако, наблюдалась обратимая гипоспермия и вакуолизация яичек, а также незрелость яичников в исследовании токсичности на молодых собаках при многократном введении фенофибровой кислоты. Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ФЕНОФИБРАТ не влияет или влияет в минимальной степени на способность к вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития головокружения).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – снижение гемоглобина и лейкоцитов.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции).

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головная боль.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – тромбоэмболия (тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен нижних конечностей)**.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм); нечасто – панкреатит*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности сывороточных трансаминаз; нечасто – холелитиаз; редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожные реакции гиперчувствительности (например, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница); редко – алопеция, реакции фоточувствительности.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – поражения мышц (например, диффузная миалгия, миозит, спазм мышц и мышечная слабость).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – эректильная дисфункция.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение уровня гомоцистеина в крови***; нечасто – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; редко – повышение концентрации азота мочевины в сыворотке крови.

* В рандомизированном, плацебо-контролируемом клиническом исследовании FIELD, проведенном у 9795 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат, было выявлено статистически значимое увеличение частоты случаев панкреатита (0,8 %, 40 из 4895 пациентов) по сравнению с 0,5 % в группе плацебо (23 из 4900 пациентов); $P=0,031$.

** Сообщалось о статистически значимом повышении частоты развития тромбоза легочной артерии (0,7 % (32 из 4900 пациентов) в группе, принимавшей плацебо, по сравнению с 1,1 % (53 из 4895 пациентов) в группе пациентов, принимавших фенофибрат; $P=0,022$) и о статистически незначимом повышении частоты развития тромбоза глубоких вен (при применении плацебо: 1,0 % (48 из 4900 пациентов); при применении фенофибрата: 1,4 % (67 из 4895 пациентов); $P=0,074$).

*** Среднее увеличение уровня гомоцистеина в крови пациентов, получавших фенофибрат, составило 6,5 $\mu\text{моль/л}$ и имело обратимый эффект при прекращении лечения фенофибратом. Повышенный риск тромбоза глубоких вен может быть связан с увеличением уровня гомоцистеина. Однако, клиническая значимость вышеописанного явления не установлена.

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

Нарушения со стороны нервной системы: утомляемость.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальное заболевание легких.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: тяжелые кожные реакции (например, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: рабдомиолиз.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются только единичные сообщения о передозировке. В большинстве случаев о симптомах передозировки не сообщалось.

Лечение

Специфичный антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; фибраты

Код АТХ: C10AB05

Механизм действия и фармакодинамический эффект

Активируя 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 апопротеинов СIII. Активация РАПП-альфа также приводит к усилению синтеза апопротеинов AI и AII.

Фенофибрат является производным фиброевой кислоты, способность которой изменять содержание 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 липопротеинов 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 содержание 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 % и повышает концентрацию 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 AI», или к снижению уровня не-ЛПВП-холестерина, являющихся маркерами атерогенного риска.

Учитывая значимый эффект фенофибрата на концентрацию ЛПНП-холестерина и триглицеридов, применение фенофибрата 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 повышенным уровнем фибриногена, получивших лечение фенофибратом, отмечено значительное снижение данного показателя, также, как и у пациентов с повышенным уровнем липопротеинов. 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 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.

Влияние фенофибрата на прогрессирование микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа было показано в международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

В исследовании ACCORD (ветвь «ACCORD-eye») в подгруппе, включавшей 1593 пациента с сахарным диабетом 2 типа, прогрессирование диабетической ретинопатии на 3 и более пунктов по международной шкале (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Severity Scale – ETDRS) было выявлено у 6,5 % пациентов, получавших комбинированную гиполипидемическую терапию, включавшую симвастатин и фенофибрат, в сравнении с 10,2 % пациентов, получавших симвастатин и плацебо (ОШ 0,60; 95 % ДИ, 0,42–0,87; $P=0,006$).

Терапия фенофибратом также привела к уменьшению потребности в лазерном лечении диабетической ретинопатии (3,6 % по сравнению с 5,2 %, $P=0,0003$) в исследовании FIELD.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–4 часа после приема внутрь. При длительном применении концентрация препарата в плазме крови остается стабильной независимо от индивидуальных особенностей пациента.

В отличие от предыдущих лекарственных форм фенофибрата, максимальная концентрация в плазме крови и общее действие фенофибрата в виде наночастиц не зависят от времени приема пищи. Поэтому препарат можно принимать в любое время независимо от приема пищи.

Распределение

Фенофибровая кислота прочно связывается с альбумином плазмы крови (более 99 %).

Биотрансформация

После приема внутрь фенофибрат быстро гидролизруется эстеразами. В плазме крови обнаруживается только основной активный метаболит фенофибрата – фенофибровая кислота. Фенофибрат не является субстратом для изофермента CYP3A4 и не принимает участия в микросомальном метаболизме.

Элиминация

Период полувыведения фенофибровой кислоты – около 20 часов.

Выводится, главным образом, почками в виде фенофибровой кислоты и конъюгата глюкуронида. В течение 6 дней фенофибрат выводится практически полностью. Общий клиренс фенофибровой кислоты, определяемый у пожилых пациентов не изменяется.

Препарат не кумулируется после однократного приема и при длительном приеме.

При гемодиализе не выводится.

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек скорость клиренса фенофибровой кислоты значительно снижается, в связи с чем соединение может аккумулироваться при многократном использовании.

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) от 30 до 60 мл/мин) клиренс и объем распределения при пероральном приеме фенофибровой кислоты увеличиваются по сравнению со здоровыми добровольцами (2,1 л/ч и 95 л в сравнении с 1,1 л/ч и 30 л, соответственно). У пациентов с умеренным нарушением функции почек требуется коррекция дозы. Если более низкая дозировка отсутствует, то фенофибрат не рекомендован к приему.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин) применение фенофибрата противопоказано (см. раздел 4.3.).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования у пациентов с нарушениями функции печени не проводились.

Лица пожилого возраста

Риск побочных реакций на препарат ФЕНОФИБРАТ может быть выше у пациентов с нарушением функции почек, поскольку фенофибровая кислота в значительной степени выводится почками. Воздействие фенофибровой кислоты не зависит от возраста. В виду того, что распространенность нарушений функции почек среди пациентов пожилого возраста выше, дозирование препарата следует проводить с учетом функции почек (см. разделы 4.2., 4.3.). Пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. Необходим мониторинг функции почек данной категории пациентов при применении препарата ФЕНОФИБРАТ.

Дети

Эффективность и безопасность не установлены, данные отсутствуют. Поэтому прием препарата ФЕНОФИБРАТ противопоказан у детей до 18 лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Кроскармеллоза натрия (примеллоза)

Маннитол (маннит)

Магния стеарат,

Повидон К30 (коллидон К30)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Пленочная оболочка таблетки

Сухая смесь для пленочного покрытия (Опадрай II 85F48105 белый), содержащая поливиниловый спирт, макрогол (полиэтиленгликоль 4000), тальк, титана диоксид.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С, в оригинальной упаковке (в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 таблеток в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена (низкого или/и высокого давления), укупоренную натягиваемой или навинчиваемой крышкой полимерной для лекарственных средств из полипропилена или полиэтилена (низкого или/и высокого давления) с контролем первого вскрытия или без контроля, с уплотняющим элементом или без него.

При отсутствии уплотняющего элемента в крышке полимерной свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или амортизатором из полиэтилена высокого давления.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждую банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем помещают в пачку из картона

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения

лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ЭЛЗАФАРМ» (ООО «ЭЛЗАФАРМ»)

Россия, 124460, г. Москва, г. Зеленоград, пр-кт Генерала Алексеева, д. 42, стр. 1, этаж 3,
пом. 1, комната 19

Тел.: +7 (495) 228-06-96

E-mail: info@brigtway.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

Россия, 640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

E-mail: fsk@velpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ФЕНОФИБРАТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.