

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

Экслип, 250 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фенофибрат

Каждая капсула с пролонгированным высвобождением содержит 250 мг фенофибрата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.3, 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с пролонгированным высвобождением.

Твердые желатиновые капсулы №1: светло-оранжевая непрозрачная крышечка и оранжевый прозрачный корпус. Содержимое капсул: почти белого или кремового цвета сферические микрогранулы.

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

Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип Па, Пб, 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 и, 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 Экслип.

Режим дозирования

Взрослые

По одной капсуле препарата Экслип один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты без нарушений функции почек

Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 капсула в сутки). Эффективность терапии следует оценивать по концентрации липидов (общего холестерина, липопротеины низкой плотности (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 нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Экслип у детей и подростков до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри по 1 капсуле в сутки во время основного приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства;
- тяжелые нарушения функции печени – класс С по классификации Чайлд-Пью (включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии);
- тяжелое и умеренное нарушение функции почек (КК ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата);
- 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;
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит сахарозу);
- 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 (см. подраздел «Особые указания»); применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (см. раздел 4.5.).

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 приёмом эстрогенов.

Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ACCORD было проведено с участием 5518 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат в дополнение к терапии симвастатином. В группе комбинации фенофибрата с симвастатином 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 симвастатином (отношение рисков 0,92, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,79–1,08, $P=0,32$; абсолютное снижение риска: 0,74 %). Анализ подгруппы пациентов с дислипидемией (уровень триглицеридов (ТГ) $> 2,3$ ммоль/л и уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 0,88$ ммоль/л), продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 31 % в группе комбинации фенофибрата с симвастатином по сравнению с группой монотерапии симвастатином (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 симвастатином.

5-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование FIELD было проведено с участием 9795 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат. Фенофибрат продемонстрировал 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)) 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 фенофибрат.

Панкреатит

Были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратами, содержащими фенофибрат. 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 только 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 гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение количества лейкоцитов. Однако, при длительном применении препарата значения данных показателей стабилизируются. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и агранулоцитоза у отдельных пациентов, получавших фенофибрат. На протяжении первых двенадцати месяцев с момента начала терапии фенофибратом рекомендуется периодический контроль количества эритроцитов и лейкоцитов.

Реакции гиперчувствительности

Гиперчувствительность немедленного типа

В ходе пострегистрационного применения фенофибрата были зарегистрированы случаи возникновения анафилаксии и ангионевротического отека. В некоторых случаях подобные реакции представляли собою 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 применение фенофибрата.

Гиперчувствительность замедленного типа

В ходе пострегистрационного применения 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 дней до нескольких недель с момента начала терапии фенофибратом. Случаи возникновения DRESS-синдрома, сопровождались кожными реакциями, таким 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 применение 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Экслип содержит сахарозу. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или дефицит сахаразы-изомальтазы, не следует принимать этот препарат.

Препарат Экслип содержит краситель солнечный закат желтый (E110), который может вызвать аллергические реакции.

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 приблизительно на треть с последующим постепенным подбором дозы. Подбор дозы рекомендуется проводить под контролем международного нормализованного отношения (МНО).

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 (см. раздел 4.4.).

Правастатин

Одновременное применение 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 величины площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) правастатина на 28 % (диапазон изменений: от снижения на 54 % до увеличения на 128 %). При одновременном применении 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 применялся в дозе, эквивалентной 145 мг фенофибрата, 1 раз в сутки в течение 10 дней. На 10-й 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

Одновременное применение 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

Одновременное применение 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 применении с фенофибратом концентрация общего эзетимиба увеличивалась примерно в 1,5 раза. Данное повышение расценивается как клинически незначимое. Эффективность и безопасность фенофибрата при одновременном применении 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 фенофибрата 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, 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют достаточные данные о применении фенофибрата беременными. В исследованиях, проведенных на мышах, крысах и кроликах, тератогенный эффект

фенофибрата 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 применять 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 Экслип 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

Во время плацебо-контролируемых клинических исследований наблюдались следующие нежелательные реакции, классифицируемые следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и 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.

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто: тромбоз 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 концентрации 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 концентрации гомоцистеина в крови у пациентов, получавших фенофибрат, составило 6,5 цмоль/л и имело обратимый эффект при прекращении лечения фенофибратом. Повышенный риск тромбоза глубоких вен может быть связан с увеличением концентрации 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 кож 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 лекарственного 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)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Специфический 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 фармакодинамические эффекты

Активируя РАПП-альфа (альфа-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), фенофибрат усиливает липолиз и выведение из плазмы крови атерогенных липопротеидов 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 ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), к числу которых относится апопротеин В, и увеличению концентрации фракции 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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», являющихся маркерами атерогенного риска.

Учитывая влияние фенофибрата на концентрацию ЛПНП-холестерина и триглицеридов, применение препарата эффективно у пациентов с гиперхолестеринемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, включая вторичную гиперлиппротеинемию, 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, также 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 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

$C_{\max}$ в плазме крови достигается в среднем через 6–8 ч после приема препарата внутрь. Средняя концентрация в плазме крови составляет 15 мкг/мл на фоне приема препарата в дозе 200 мг.

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 кумулирует после однократного приема и при длительном применении. 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 (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 применению.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования у пациентов с нарушениями функции печени не проводились.

Лица пожилого возраста

Риск побочных реакций на препарат Экслип 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 Экслип следует проводить с учетом функции почек (см. разделы 4.2. и 4.3.). Пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекции дозы не требуется. Необходим мониторинг функции почек данной категории пациентов при применении препарата Экслип.

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

Дети

Эффективность и безопасность не установлены. Данные отсутствуют. Препарат Экслип противопоказан у детей до 18 лет (см. раздел 4.3.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахарные микрогранулы (сахароза 92%, крахмал кукурузный 8%)

Бутилметакрилата, диметиламино-этилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1] (Эудрагит Е 100)

Метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1] (Эудрагит L 100)

Твердые желатиновые капсулы

Желатин

Титана диоксид

Краситель солнечный закат желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15 капсул в блистер из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Турция

Нобел Илач Санайи Ве Тиджарет А.Ш.

Квартал Инкылап, ул. Доктора Аднана Бюйюкдениза, 14, 34768 р-н Юмрание, г. Стамбул, Турция.

Тел/факс: +90 (216) 633 60 00/ +90 (216) 633 60 01

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство АО «Нобел Илач Санайи Ве Тиджарет А.Ш.» в Российской Федерации
119421, г. Москва, ул. Новаторов, д. 7А, корп. 2, Бизнес-центр «Навигатор»

Номер телефона: +7(495) 982-36-84

Номер факса: +7(495) 982-36-85

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13789
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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