

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фибранор 160 mg филмирани таблетки
Fibranor 160 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 160 mg фенофибрат (*fenofibrate*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 212 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,45 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до почти бяла филмирана таблетка с продълговата форма, с вдлъбнато релефно означение "93" от едната страна и "7331" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Фенофибрат е показан като допълнение към диетата и други нефармакологични методи на лечение (напр. физически упражнения, намаляване на теглото) за:

- Лечение на тежка хипертриглицеридемия със или без нисък HDL холестерол.
- Смесена хиперлипидемия, в случаите когато употребата на статини е противопоказана или не се понася добре.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е една таблетка, съдържаща 160 mg фенофибрат веднъж дневно. Пациенти, които приемат една капсула от 200 mg, може да преминат на една таблетка фенофибрат 160 mg без допълнително адаптиране на дозата.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 -годишна възраст)

Не е необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се обичайната доза, с изключение при понижена бъбречна функция с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (вижте *Пациенти с бъбречно увреждане*).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане е необходима редукция на дозата.

Фенофибрат не трябва да се прилага при наличие на тежка бъбречна недостатъчност, дефинирана като $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Ако eGFR е между 30 и $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, дозата на фенофибрат не трябва да надвишава 100 mg за стандартен фенофибрат или 67 mg за микронизиран фенофибрат веднъж дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100572
Разрешение №	BG/MA/MP-72130
Одобрение №	09-08-2018



Ако по време на проследяването eGFR спада устойчиво до $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, приемът на фенофибрат трябва да се прекрати.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на фенофибрат при деца и юноши под 18 години не е установена. Няма налична информация. Затова не се препоръчва употребата на фенофибрат при педиатрични пациенти под 18 години.

Пациенти с чернодробно заболяване

Пациентите с чернодробно заболяване не са били проучвани.

Диетата започната преди терапията трябва да продължи да се спазва.

Ако след няколко месечно приложение на фенофибрат (напр. 3 месеца) нивата на серумните липиди не са се понижали в задоволителна степен, трябва да се обсъдят допълнителни или различни терапевтични мерки.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат цели по време на хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към фъстъчено масло или соев лецитин, или подобни продукти.
- Известни фотоалергични или фототоксични реакции по време на лечение с фибрати или кетопрофен.
- Чернодробна недостатъчност (включително билиарна цироза).
- Тежка бъбречна недостатъчност ($eGFR <30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Заболяване на жлъчния мехур.
- Хроничен или остър панкреатит с изключение на случаите, при които острия панкреатит е вследствие на тежка хипертриглицеридемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна функция

При някои пациенти е било докладвано за повишаване на нивата на трансаминазите. В по-голямата част от случаите тези повишения са били преходни, леки и безсимптомни. Препоръчва се нивата на трансаминазите да се мониторират на всеки 3 месеца през първата година от лечението. Трябва да се обърне внимание на пациенти, които развиват повишение на трансаминазите. Лечението трябва да се прекрати, ако ASAT и ALAT се повишат повече от 3 пъти над горната граница на нормата или до 100 IU.

Панкреатит

При пациенти, които приемат фенофибрат е бил докладван панкреатит (вж. точки 4.3 и 4.8). Това може да се дължи на липса на ефект при пациенти с тежка хипертриглицеридемия, на директния ефект на активното вещество или да е вторичен ефект на жлъчните камъни, или образуване на жлъчна утайка, водещи до запушване на общия жлъчен проток.

Миопатия

След приложение на фибрати и други липидопонижаващи вещества са били съобщени случаи на мускулна токсичност, включително и много редки случаи на рабдомиолиза. Честотата на това заболяване нараства при хипоалбуминемия и предшестваща бъбречна недостатъчност.



Мускулна токсичност може да се предполага при пациенти с дифузна миалгия, миозит, мускулни крампи и слабост и/или изразено повишаване на СРК (нива по-високи от 5 пъти над горната граница на нормата). В такива случаи лечението с фенофибрат трябва да бъде прекратено.

Пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия и/или рабдомиолиза, включително възраст над 70 години, лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания, бъбречно увреждане, хипотиреоидизъм и прием на големи количества алкохол, може да са изложени на повишен риск за развитие на рабдомиолиза. При тези пациенти трябва внимателно да бъде преценено съотношението полза/риск от терапията с фенофибрат.

Рискът от мускулна токсичност може да бъде повишен, ако активното вещество се прилага заедно с други фибрати или инхибитори на HMG-CoA редуктазата, особено при предшестващо мускулно заболяване. Следователно, фенофибрат заедно със статин трябва да се предписва на пациенти с тежка комбинирана дислипидемия и висок сърдечно-съдов риск, без анамнеза за мускулно заболяване. Тази комбинация трябва да се използва предпазливо, а пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци на мускулна токсичност.

За пациенти с хиперлипидемия, които приемат естрогени или контрацептиви, съдържащи естрогени, трябва да се изясни дали хиперлипидемията е първична или вторична по характер (възможно е повишение на стойностите на липидите, дължащо се на прием на перорален естроген).

Бъбречна функция

Фибранор е противопоказан при тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Фибранор трябва да се използва предпазливо при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Дозата трябва да се адаптира при пациентите с eGFR от 30 ml до 59 ml/min/1,73 m² (вижте точка 4.2).

При пациенти, приемащи фенофибрат като монотерапия или едновременно със статини, се съобщава обратимо повишаване на серумния креатинин. Повишаванията на серумния креатинин като цяло са били стабилни с времето, без да има данни за продължителни повишавания на серумния креатинин при дългосрочна терапия, и показват тенденция за намаляване до изходни стойности при прекратяване на лечението.

По време на клинични проучвания 10% от пациентите, приемали едновременно фенофибрат и симвастатин, са имали повишение на креатинина спрямо изходните стойности с повече от 30 µmol/l в сравнение с 4,4% при пациентите на монотерапия със статини. 0,3% от пациентите, приемащи комбинирана терапия, са имали клинично значимо повишаване на креатинина до стойности > 200 µmol/l.

При повишаване на нивата на креатинин с 50% над горна граница на нормата, лечението трябва да бъде прекратено. Препоръчително е да се проследяват стойностите на креатинина през първите три месеца от началото на лечението и периодично след това.

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти

Фенофибрат усилва ефекта на пероралните антикоагуланти и може да повиши риска от кървене. При започване на лечението се препоръчва дозата на антикоагуланта да бъде намалена с около една трета и след това постепенно да се адаптира съобразно международното



нормализирано съотношение (INR), ако е необходимо. Заради това тази комбинация не се препоръчва.

Циклоспорин

При едновременно приложение на фенофибрат и циклоспорин са били докладвани няколко тежки случаи на обратимо увреждане на бъбречната функция. Бъбречната функция на такива пациенти трябва да бъде внимателно мониторирана, а лечението с фенофибрат трябва да се прекрати в случай на сериозни отклонения в лабораторните показатели.

Инхибитори на HMG-CoA редуктазата и други фибрати

Рискът от тежка мускулна токсичност се повишава, ако фенофибрат се използва едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори или други фибрати. Тази комбинирана терапия трябва да се прилага предпазливо, а пациентите подлежат на внимателно мониториране за прояви на мускулна токсичност (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни за употребата на фенофибрат при бременни жени. Проучванията при животни не са показали тератогенни ефекти. В дози в диапазона за токсичност при майката са били установени ембриотоксични ефекти (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Затова фенофибрат трябва да се използва по време на бременност само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Кърмене

Няма данни за екскреция на фенофибрат и/или негови метаболити в кърмата. Следователно не трябва да се прилага при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фенофибрат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е определена съобразно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: понижаване на хемоглобина и левкоцитите

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност

Нарушения на нервната система

Нечести: главоболие

Съдови нарушения

Нечести: тромбоемболия (белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза)*

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

С неизвестна честота: интерстициална белодробна болест



Стомаино-чревни нарушения

Чести:	гастроинтестинални признаци и симптоми (коремна болка, гадене, повръщане, диария и флатуленция)
Нечести:	панкреатит*

Хепатобилиарни нарушения

Чести:	повишени трансаминази (вж. точка 4.4)
Нечести:	холелитиаза (вж. точка 4.4)
Редки:	хепатит.
С неизвестна честота:	жълтеница, усложнения на холелитиазата (напр. холецистит, холангит, жлъчни колики).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести:	кожна свръхчувствителност (напр. обриви, пруритус, уртикария)
Редки:	алопеция, реакции на фоточувствителност
С неизвестна честота:	тежки кожни реакции (напр. еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести:	мускулни увреждания (напр. миалгия, миозит, мускулни спазми и мускулна слабост)
С неизвестна честота:	рабдомиолиза

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести:	сексуална дисфункция
----------	----------------------

Изследвания

Нечести:	повишен креатинин в кръвта
Редки:	повишена урея в кръвта

* В рандомизирано плацебо контролирано проучване FIELD, проведено при 9 795 пациенти с диабет тип 2, е било наблюдавано статистически значимо повишаване на случаите на панкреатит при пациенти на лечение с фенофибрат, спрямо пациентите на лечение с плацебо (0,8% спрямо 0,5%; $p = 0,031$). В същото проучване е било докладвано за статистически значимо повишаване на честотата на белодробна емболия (0,7% в групата пациенти на лечение с плацебо, спрямо 1,1% в групата пациенти на лечение с фенофибрат; $p = 0,022$) и статистически незначимо повишаване на честотата на дълбоката венозна тромбоза (пациенти на лечение с плацебо: 1,0% [48/4 900 пациенти], спрямо пациенти на лечение с фенофибрат 1,4% [67/4 895 пациенти]; $p = 0,074$).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Не са съобщени случаи на предозиране.



Лечение

Не е известен специфичен антидот. Ако има съмнение за предозиране, трябва да се приложат подходящо симптоматично лечение и поддържащи мерки. Фенофибрат не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Фибрати, АТС код: С10АВ05

Фенофибрат е производно на фибриновата киселина, чиито липидомодифициращи ефекти при хора се медираат чрез активиране на пероксизомни пролифераторни активирани рецептори тип алфа (PPAR α).

Чрез активиране на PPAR α , фенофибрат повишава липолизата и елиминирането на атерогенните богати на триглицериди частици от плазмата, като се активира липопротеин липазата и намалява продукцията на апопротеин СIII. Освен това, активирането на PPAR α индуцира повишаване на синтеза на апопротеини AI и AII.

Гореспоменатите ефекти на фенофибрат върху липопротеините водят до понижаване на липопротеините с ниска и много ниска плътност (LDL и VLDL), съдържащи апопротеин B и повишаване на фракцията на липопротеините с висока плътност (HDL), съдържащи апопротеини AI и AII.

Освен това, посредством модулиране на синтеза и катаболизма на фракция VLDL, фенофибрат повишава клирънса на LDL и намалява малките плътни LDL, нивата на които са повишени при атерогенен липопротеинен фенотип, често нарушение при пациенти с повишен риск от исхемична болест на сърцето.

По време на клинични проучвания с фенофибрат, общия холестерол е бил намален с 20 до 25%, триглицеридите с 40 до 55%, а HDL холестерола се е повишил с 10 до 30%.

При пациенти с хиперхолестеролемия, при които LDL нивата са били намалени с 20 до 35%, общият ефект по отношение на холестерола е довел до намаляване на съотношението общ холестерол към HDL холестерол, LDL холестерол към HDL холестерол или Apo B към Apo AI, всеки от които е показател за атерогенен риск.

Поради значимите ефекти върху LDL-холестерола и триглицеридите, се очаква лечението с фенофибрат да е полезно за пациенти с хиперхолестеролемия, със или без хипертриглицеридемия, включително вторична хиперлипидемия напр. при диабет тип 2.

До момента няма резултати от дългосрочни контролирани клинични проучвания, които да доказват ефикасността на фенофибрат при първична или вторична профилактика на усложненията на атеросклероза.

Екстравакуларните депа на холестерола (сухожилни и ксантомни туберози) може значително да намалее и дори напълно да изчезнат след терапия с фенофибрат.

При пациенти с повишени нива на фибриноген, които са получавали фенофибрат е било установено значително понижение в този показател, както и повишени нива на Lp(a). Други маркери на възпаление като C-реактивен протеин са били понижени от лечението с фенофибрат.

Урикозуричният ефект на фенофибрат, водещ до понижаване на нивата на пикочна киселина приблизително 25%, трябва да се разглежда като допълнителна полза при пациенти с дислипидемия и хиперурикемия.



Установено е, че фенофибрат притежава антиагрегантни свойства по отношение на тромбоцитите при животни и в клинично проучване, което е показало намаление на тромбоцитната агрегация индуцирана от АДФ, арахидонова киселина и епинефрин.

Има доказателства, че лечението с фибрати може да намали честотата на острите инциденти при исхемична болест на сърцето, но не е установено намаляване на общата смъртност при първична и вторична профилактика на сърдечно-съдови заболявания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Този лекарствен продукт съдържа 160 mg микронизиран фенофибрат и е супрабионаличен (с много голяма бионаличност) в сравнение с предишните форми.

Абсорбция

Максимални плазмени концентрации (C_{max}) се постигат в рамките на 4 до 5 часа след перорално приложение. Плазмените концентрации са стабилни в хода на лечението при всеки отделен пациент.

Абсорбцията на фенофибрат се повишава, ако се прилага заедно с храна.

Разпределение

Фенофибриновата киселина се свързва в голяма степен с плазмения албумин (повече от 99%).

Плазмен полуживот

Плазменият елиминационен полуживот на фенофибриновата киселина е приблизително 20 часа.

Биотрансформация и елиминиране

В плазмата не се намира непроменен фенофибрат, където главния метаболит е фенофибриновата киселина. Тя се екскретира главно с урината. На практика цялото количество вещество се елиминира за 6 дни. Фенофибрат се екскретира основно под формата на фенофибринова киселина и нейния глюкуронидов конюгат. При пациенти в старческа възраст, общият плазмен клирънс на фенофибриновата киселина не се променя.

Кинетичните проучвания след приложение на еднократна доза и продължително лечение са показали, че веществото не се акумулира. Фенофибриновата киселина не се елиминира посредством хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за хронична токсичност не са дали информация за специфична токсичност на фенофибрат.

Проучванията за мутагенност на фенофибрат са били отрицателни.

При плъхове и мишки употребата на високи дози е довела до поява на чернодробни тумори, които са се дължали на пероксизомна пролиферация. Тези промени са специфични за майки гризачи и не са били наблюдавани при други животински видове. Това няма връзка с терапевтичната употреба при хора.

Проучванията при мишки, плъхове и зайци не са показали тератогенни ефекти. В диагностични на токсични за майката дози са били установени ембриотоксични ефекти. Във високи дози не е било



установено удължаване на гестационния период и затруднено раждане. Не са открити ефекти по отношение на фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Повидон К-30
Повидон К-25
Кроскармелоза натрий
Кросповидон
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Натриев лаурилсулфат
Лактоза монохидрат
Колоиден, безводен силициев диоксид
Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие:

Опадрай АМВ Бяло ОУ-В-28920 съдържа:
Частично хидролизиран поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Талк
Лецитин (соев)
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка. Съхранявайте блистерите в картонената кутия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни PVC/PVdC – алуминиеви блистери:
1, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 и 100 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20100572

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09.09.2010 г.

Дата на последно подновяване: 27.06.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

