# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фибранор 200 mg твърди капсули

Fibranor 200 mg hard capsules

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 200 mg фенофибрат *(fenofibrate).*

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда желатинова капсула

Твърда желатинова капсула с непрозрачно червенооранжево капаче и тяло, пълна с бял до почти бял прах с малки агломерати, с отпечатано FM200 върху капачето и тялото.

# 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 хмпертриглицеридемия, 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*

При възрастни препоръчителната доза е една капсула от 200 mg, приемана веднъж дневно по време на хранене.

Фенофибрат трябва винаги да се приема с храна, защото се абсорбира по-слабо на гладно. Определените диетични изисквания преди терапията трябва да продължат.

Отговорът към терапията трябва да се мониторира като се определят стойностите на серумните липиди. Обикновено след лечение с фенофибрат настъпва бързо понижение на серумните нива на липидите, но лечението може да бъде прекратено, ако в рамките на три месеца не се постигне адекватен отговор.

*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 деца на възраст под 18 години.

*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 mVmin/1,73 m2 (вижте *Пациенти с бъбречно увреждане).*

*Пациенти с бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречно увреждане може да е необходима редукция на дозата в зависимост от креатининовия клирънс.

Фенофибрат не трябва да се прилага при установена тежка бъбречна недостатъчност, дефинирана като eGFR <30 ml/min/1,73 m2.

Ако eGFR е между 30 и 59 mVmin/1,73 m2, дозата на фенофибрат не трябва да надвишава 100 mg за стандартен фенофибрат или 67 mg за микронизиран фенофибрат веднъж дневно.

Ако по време на проследяването eGFR спадне трайно до <30 ml/min/1,73 m2, приемът на фенофибрат трябва да се прекрати.

*Пациенти с чернодробно заболяване*

Пациентите с чернодробно заболяване не са били проучвани.

### Начин на приложение

За перорално приложение

За дози, които не могат да се реализират с тази концентрация на активното вещество се предлагат други концентрации на активното вещество и лекарствени форми.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
* Тежка чернодробна дисфункция
* Тежка бъбречна недостатъчност (eGFR <30 ml/min/1,73 m2).
* Заболяване на жлъчния мехур
* Билиарна цироза
* Известни фотоалергични или фототоксични реакции по време на лечение с фибрати или кетопрофен
* Хроничен или остър панкреатит с изключение на случаите, при които острият панкреатит е вследствие на тежка хипертриглицеридемия

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

*Чернодробна функция*

При някои пациенти е било докладвано повишаване на нивата на трансаминазите. В по-голяма 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 и 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 докладван панкреатит (вж. точки 4.3 и 4.8). Това може да се дължи на неуспех в лечението при пациенти с тежка хипертриглицеридемия, пряк ефект или вторичен ефект, медииран чрез образуване на камъни в жлъчката или на жлъчна утайка, водещи до запушване на общия жлъчен канал.

*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 трябва да се има предвид при пациенти с дифузна миалгия, миозит, мускулни крампи и слабост и/или изразено повишение на СРК (нива надвишаващи 5 пъти 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 с повишен риск от 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 статии трябва да се предписва на пациенти с тежка комбинирана дислипидемия и висок сърдечно-съдов риск, без анамнеза за мускулно заболяване. Тази комбинирана терапия трябва да се използва предпазливо, а пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци на мускулна токсичност.

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

*Бъбречна функция*

Фибранор е противопоказан при тежка бъбречна недостатъчност (вижте 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 за 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 са показали 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.

Помощни вещества

*Натрий*

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## 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 INR, ако е необходимо. Заради това тази комбинация не се препоръчва.

*Инхибитори на HMG-CoA редуктазата и други фибрати*

Рискът от сериозна 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).

*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.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Няма адекватни данни за употребата на фенофибрат при бременни жени. Проучвания 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 (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до <1/10); нечести (≥ 1/1 000 до <1/100); редки (≥ 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: Леко понижение на хемоглобина и левкоцитите

*Нарушения на нервната система*

Редки: Главоболие

*Нарушения на ухото и лабиринта*

Редки: Вертиго

*Съдови нарушения*

Нечести: Тромбоемболия (белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза)\*

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Много редки: Интерстициални пневмопатии

*Стомашно-чревни нарушения*

Чести: Умерени по тежест храносмилателни, стомашни или чревни нарушения

(коремна болка, гадене, повръщане, диария и флатуленция)

Нечести: Панкреатит\*

*Хепатобилиарни нарушения*

Чести: При някои пациенти може да се наблюдават умерено повишени нива на

серумните трансаминази (вж. точка 4.4), но това рядко интерферира с лечението

Нечести: Съобщава се за поява на камъни в жлъчния мехур

Много редки: Рядко са били докладвани епизоди на хепатит. При поява на симптоми показателни за хепатит (напр. жълтеница, пруритус), трябва да се проведат лабораторни изследвания за верификация и да се прекрати приема на фенофибрат, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

*Нарушения на кожата и подкожните тъкани*

Нечести: Реакции като обриви, пруритус, уртикария или реакции на

фоточувствителност

Редки: Алопеция

Много редки: Кожна фоточувствителност с еритема, в отделни случаи с образуване на мехури или нодули по изложените на слънчева или изкуствена UV (напр. кварцова лампа) светлина части от кожата (дори след много месеци употреба без усложнения)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

Редки: Мускулна токсичност (дифузна миалгия, миозит, мускулни крампи и слабост)

Много редки: Рабдомиолиза

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Редки: Полова астения

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Редки: Отпадналост

*Изследвания*

Нечести: Повишаване на серумния креатинин и урея, което обикновено е леко

\* 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%; р = 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; р = 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]; р = 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](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране. 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: Средства, понижаващи серумните липиди, самостоятелно; фибрати, АТС код: С10А В05

Липидопонижаващите свойства на фенофибрат наблюдавани в клиничната практика са били обяснени *in vivo* при трансгенни мишки и в човешки хепатоцитни култури, чрез активиране на Peroxisome Proliferator Activated Receptor тип алфа (PPARα). Посредством този механизъм, фенофибрат повишава липолизата и елиминирането на атерогенните, богати на триглицериди частици от плазмата като се активира липопротеин липазата и намалява продукцията на апопротеин СШ. Освен това активирането на PPARα индуцира повишаване на синтеза на апопротеини AI и АII и HDL холестерола.

Епидемиологичните проучвания са показали положителна корелация между повишените нива на серумните липиди и повишения риск от исхемична болест на сърцето. Контролът на такива форми на дислипидемия се обяснява с лечението с фенофибрат. Все пак възможните положителни ефекти и страничните последствия при дългосрочна употреба на агенти, използвани при хиперлипидемиите са все още предмет на научни дискусии. По тази причина предполагаемият положителен ефект на фенофибрат върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност все още не са доказани.

Клиничните проучвания с фенофибрат постоянно доказват понижаване на нивата на LDL - холестерола и VLDL-холестерола. HDL-холестеролът често се повишава. Нивата на триглицеридите също се понижават. Това води до намаляване на съотношението на липопротеините с ниска и много ниска плътност спрямо HDL холестерол, което корелира с намаляване на атерогенния риск в епидемиологичните проучвания. Нивата на аполипопротеин А и аполипопротеин В са променени паралелно с нивата на HDL и LDL и VLDL респективно.

По време на лечението с фенофибрат е била наблюдавана регресия на ксантомите.

Плазмените нива на пикочната киселина се повишават в приблизително 20% от пациентите с хиперлипидемия, особено при фенотип IV. Фенофибратът притежава урикозуричен ефект и поради това може да е от допълнтелна полза за такива пациенти.

При пациенти с повишени нива на фибриноген и Lр(а) е установено значително понижение в тези показатели по време на клинични проучвания с фенофибрат.

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

### Абсорбция

Непромененото съединение не се открива в плазмата. Фенофибрановата киселина е основният плазмен метаболит. Пиковата плазмена концентрация се достига средно след период от 5 часа след дозиране.

Средната плазмена концентрация е 15 micrograms/ml за дневна доза от 200 mg микронизиран фенофибрат, еквивалентен на три капсули от 67 mg.

При непрекъсвано лечение се наблюдават нива в стационарно състояние.

Фенофибрановата киселина се свързва в голяма степен с плазмения албумин; може да измести антивитамин К съединенията от свързващото им място с протеините, и по този начин да потенцира техния антикоагулантен ефект.

### Плазмен полуживот

Плазменият елиминационен полуживот на фенофибрановата киселина е приблизително 20 часа.

### Биотрансформация и елиминиране

Продуктът се екскретира в урината: 70% за 24 часа и 88% за 6 дни, като общата екскреция в урината и фецеса достига 93%. Фенофибрат се екскретира основно под формата на фенофибранова киселина и нейния глюкуронидов конюгат.

Кинетичните проучвания след многократно приложение са показали, че продуктът не акумулира.

Фенофибрановата киселина не се елиминира посредством хемодиализа.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучванията за хронична токсичност не са дали релевантна информация за специфичната 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 малки гризачи и не са били наблюдавани при други животински видове. Това е без значение за терапевтичната употреба при хора.

Проучванията при мишки, плъхове и зайци не са показали тератогенен ефект. В диапазона на токсични за майката дози са били установени ембротоксични ефекти. Във високи дози е било установено удължаване на гестационния период и затруднено раждане. Не са открити ефекти по отношение на фертилитета.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Нидерландия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Peг. №20100405

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

Дата на първо разрешаване: 26 юни 2010 г.

Дата на последно подновяване: 18 юни 2012 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА