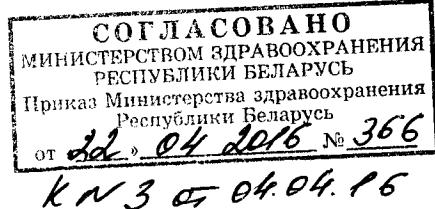


ИНСТРУКЦИЯ  
по применению лекарственного средства

ФЕНОФИБРАТ



**Торговое название:** Фенофибрат

**Международное непатентованное название:** Fenofibrate.

**Описание:** Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе – почти белого цвета.

**Состав:**

*Активное вещество:* фенофибрат - 145 мг.

*Вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, кроскарбмеллоза натрия, маннитол, магния стеарат, повидон К-30, целлюлоза микрокристаллическая;

*Пленочная оболочка:* Опадрай II белый, в том числе: поливиниловый спирт, макрогол (полиэтиленгликоль 4000), тальк, титана диоксид.

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 145 мг.

**Фармакотерапевтическая группа:** Гиполипидемические средства. Фибраты.

**Код АТХ:** C10AB05.

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

Активируя РАПП-альфа (альфа-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), фенофибрат усиливает липолиз и выведение из плазмы крови атерогенных липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза апопротеинов СIII. Активация РАПП-альфа также приводит к усилинию синтеза апопротеинов AI и AIІ.

Фенофибрат является производным фиброевой кислоты, способность которой изменять содержание липидов в организме человека, опосредована активацией РАПП-альфа. Описанные выше эффекты фенофибрата на липопротеины приводят к уменьшению содержания фракции липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), к числу которых относится апопротеин В, и увеличению содержания фракции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), к числу которых относятся апопротеины AI и AIІ.

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 % при повышении концен-

трации ЛПВП-холестерина на 10 – 30 %. У пациентов с гиперхолестеринемией, у которых концентрация ЛПНП-холестерина снижается на 20 – 35 % использование фенофибрата приводило к снижению соотношений: «общий холестерин/ЛПВП-холестерин», «ЛПНП-холестерин/ЛПВП-холестерин» и «A по В/A по AI», являющихся маркерами атерогенного риска.

Учитывая значимый эффект на концентрацию ЛПНП-холестерина и триглицеридов, применение препарата 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 фенофибратором могут значительно уменьшиться и даже полностью исчезнуть внесосудистые отложения холестерина (сухожильные и туберозные ксантомы). У пациентов с повышенным уровнем фибриногена, получивших лечение фенофибратором, отмечено значительное снижение данного показателя, так же как и у пациентов с повышенным уровнем липопротеинов. Другие маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок, также уменьшаются при лечении фенофибратором.

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

В ходе клинического исследования и в экспериментах на животных было показано, что фенофибратор снижает агрегацию тромбоцитов, вызванную аденоzinифосфатом, арахидоновой кислотой и эpineфрином.

### **Фармакокинетика**

Фенофибратор, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг содержат 145 мг микронизированного фенофибрата.

Препарат Фенофибратор в виде микронизированного фенофибрата обладает более высокой биодоступностью.

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

Всасывание: максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{\text{max}}$ ) достигается через 2-4 часа после приема внутрь. При длительном применении концентрация препарата в плазме крови остается стабильной. Прием пищи не влияет на максимальную концентрацию в плазме крови и уровень общего воздействия препарата, поэтому Фенофибратор можно применять независимо от приема пищи.

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

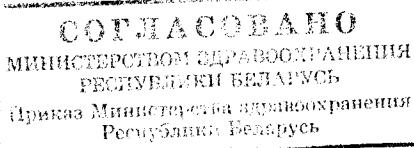
Период полувыведения: период полувыведения фенофиброевой кислоты ( $T_{1/2}$ ) - около 20 часов.

Метabolизм и выведение: в плазме крови обнаруживается только основной метаболит фенофибрата - фенофиброевая кислота. Фенофибратор не является субстратом для изофермента CYP3A4. Не принимает участия в микросомальном метаболизме.

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

Препарат не кумулируется после однократного приема и при длительном применении. При гемодиализе не выводится.

### **Показания к применению**



Лекарственное средство Фенофибрат назначается как дополнение к диете и другим немедикаментозным методам лечения (например, физическим упражнениям, снижению массы тела) при следующих состояниях:

- тяжелая гипертриглицеридемия, с или без низкого уровня холестерина ЛПВП;
- смешанная гиперлипидемия, при наличии противопоказаний к применению статинов или непереносимости статинов;
- смешанная гиперлипидемия, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, дополнительно к статину, при отсутствии адекватного контроля уровня триглицеридов и холестерина ЛПВП.

### **Способ применения и дозы**

Эффективность терапии следует контролировать путем определения уровня липидов в сыворотке крови. Если после нескольких месяцев терапии (например 3 месяца), адекватный эффект не достигнут, следует рассмотреть возможность назначения дополнительных или других методов лечения.

Таблетки следует проглатывать целиком, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая стаканом воды.

Взрослые. По одной таблетке один раз в сутки. Пациенты, принимающие по одной капсуле фенофибрата 200 мг, могут перейти на прием одной таблетки препарата Фенофибрат, 145 мг без дополнительной корректировки дозы. Максимальная суточная доза 145 мг.

Пожилые пациенты. Рекомендуется принимать 1 таблетку по 145 мг для взрослых (по одной таблетке один раз в сутки).

Применение у детей. Безопасность применения фенофибрата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена из-за отсутствия данных. Поэтому применение фенофибрата не рекомендуется у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек следует назначать более низкую дозу. При легкой и умеренной почечной недостаточности лечение рекомендуется начать с одной капсулы стандартного фенофибрата 100 мг или 67 мг микронизированного 1 раз в сутки. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется использование фенофибрата.

Нарушение функции печени. Применение препарата у пациентов с заболеваниями печени не изучено.

Препарат следует принимать длительное время, одновременно продолжая соблюдать диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Фенофибрат.

В случае пропуска очередной дозы, следующую дозу следует принять в обычное время на следующий день. Нельзя принимать двойную дозу с целью компенсации пропущенной.

### **Побочное действие**

Побочные эффекты для терапевтических доз приведены с распределением по частоте и системно-органным классам согласно классификации ВОЗ:

очень часто - ≥1/10 назначений (>10 %)

часто - от ≥1/100 до <1/10 назначений (>1 % и <10 %)

нечасто - от ≥1/1000 до <1/100 назначений (>0,1 % и <1 %)

редко - от ≥1/10000 до <1/1000 назначений (>0,01 % и <0,1 %)

очень редко - <1/10000 назначений (<0,01%)

частота не известна - не может быть оценена на основании имеющихся данных.

#### **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:**

часто – боль в животе, тошнота, рвота, диарея и метеоризм умеренной тяжести.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

*нечасто* – случаи панкреатита.

**Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:**

*часто* – умеренное повышение концентрации сывороточных трансаминаз.

*нечасто* – образование желчных камней.

*очень редко* – гепатит. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения гепатита, отменить фенофибрат (см. раздел «Меры предосторожности»).

*частота неизвестна* – иктеричность, осложнения желчекаменной болезни (холецистит, холангит, желчная колика).

**Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:**

*нечасто* – диффузная миалгия, миозит, спазм мышц и слабость.

*очень редко* – рабдомиолиз, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК).

**Нарушения со стороны сосудов:**

*нечасто* – венозная тромбоэмболия (легочная эмболия, тромбоз глубоких вен).

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:**

*редко* – повышение гемоглобина и лейкоцитов.

**Нарушения со стороны иммунной системы:**

*редко* – гиперчувствительность.

**Нарушения со стороны нервной системы:**

*нечасто* – головная боль.

*редко* – усталость, головокружения.

**Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:**

*частота неизвестна* – интерстициальные пневмонии.

**Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:**

*нечасто* – кожные реакции гиперчувствительности: например, сыпь, зуд, крапивница.

*редко* – алопеция, реакции фоточувствительности.

*частота неизвестна* – тяжелые кожные реакции (мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный токсический некроз).

**Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:**

*нечасто* – сексуальная дисфункция.

**Лабораторные исследования:**

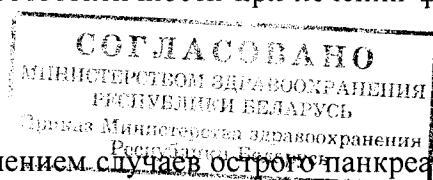
*нечасто* – повышение уровня креатинина в крови.

*редко* – повышение уровня мочевины в крови.

**Противопоказания**

Препарат строго противопоказан в следующих случаях:

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



Фенофибрат не следует назначать пациентам с аллергией на арахис, арахисовое масло, лецитин сои или его производных из-за риска возникновения реакций гиперчувствительности.

### **Передозировка**

Получены лишь единичные сообщения о передозировке фенофибрата. Специфичный антитот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение.

Гемодиализ неэффективен.

### **Меры предосторожности**

Перед тем как приступить к лечению препаратом Фенофибрат, 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.

Эффективность терапии следует оценивать по содержанию 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.

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

**Функция печени:** при приеме фенофибрата и других препаратов, снижающих концентрации липидов, у некоторых пациентов описано повышение активности «печеночных» трансамина. В большинстве случаев такое повышение было временным, незначительным и бессимптомным. В течение первых 12 месяцев лечения рекомендуется контролировать активность трансамина (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) через каждые 3 месяца. Пациенты, у которых на фоне лечения повысились концентрации трансамина, требуют внимания, и в случае повышения концентрации АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают.

**Панкреатит:** были описаны случаи развития панкреатита в период лечения фенофибратором. 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 желчном пузыре, сопровождающихся непроходимостью общего желчного протока.

**Мышцы:** при приеме фенофибрата и других лекарственных препаратов, снижающих концентрации липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипоальбуминемии и почечной недостаточности в анамнезе. Возможность возникновения данного осложнения увеличивается в случаях гипоальбуминемии и почечной недостаточности.

Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозлено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфоркиназы (КФК) (более чем в 5 раз по

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение фенофибратором необходимо прекратить.

Риск развития рабдомиолиза может повышаться у пациентов с предрасположенностью к миопатии и/или рабдомиолизу, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнезом по наследственным мышечным заболеваниям, нарушение функции почек, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем. Таким пациентам следует назначать препарат только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск развития рабдомиолиза. При приеме препарата Фенофибратор одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибраторами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна особенно если пациент до начала лечения страдал заболеванием мышц. В связи с этим, совместное назначение препарата Фенофибратор и статина допустимо только при наличии у пациента тяжелой 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:** при применении препарата Фенофибратор в качестве монотерапии или в сочетании со статинами, у пациентов было отмечено обратимое повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Повышение концентрации креатинина, в целом, было стабильным в течение времени без признаков дальнейшего увеличения концентрации креатинина в сыворотке крови при длительной терапии, с тенденцией к возврату к начальным значениям после отмены лечения. Клиническое значение данных наблюдений не установлено. У пациентов с почечной недостаточностью при приеме препарата Фенофибратор рекомендуется проводить контроль почечной функции. Контроль почечной функции необходимо проводить пациентам с риском развития почечной недостаточности, а именно пациентам пожилого возраста и пациентам с сахарным диабетом. Лечение должно быть отменено в случае увеличения концентрации креатинина > 50% от верхней границы нормы. Рекомендуется определять концентрацию креатинина на протяжении первых 3 месяцев после начала лечения, а также периодически после его окончания.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### **Пероральные антикоагулянты**

Фенофибратор усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови.

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

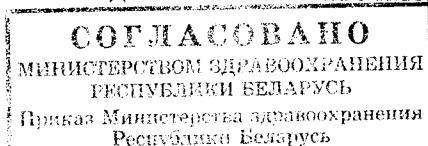
#### **Циклоспорин**

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

#### **Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и другие фибраторы**

При приеме фенофибратора одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибраторами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### **Глитазоны**



При сопутствующем применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о случаях обратимого парадоксального снижения уровня холестерина ЛПВП. Поэтому рекомендуется контролировать уровень холестерина ЛПВП при комбинированном применении этих препаратов и прекратить терапию, если уровень холестерина ЛПВП слишком низкий.

#### **Изоферменты системы 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.

#### **Применение во время беременности и лактации**

##### ***Беременность***

Имеются немногочисленные данные о применении фенофибрата беременными женщинами. В экспериментах на животных тератогенный эффект фенофибрата не наблюдался. Эмбриотоксичность отмечалась при назначении в ходе доклинических испытаний доз, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен. Поэтому во время беременности препарат Фенофибрат может применяться только после тщательной оценки соотношения риска и пользы.

##### ***Период грудного вскармливания***

Препарат Фенофибрат противопоказан к применению в период грудного вскармливания (недостаточно данных о применении препарата в данный период).

#### **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

При применении препарата не было отмечено влияния на способность к управлению автомобилем и другими механизмами.

#### **Условия хранения**

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

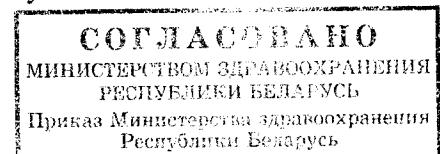
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Упаковка**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

#### **Отпуск из аптек**

По рецепту врача.



#### **Производитель**

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия 141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Расфасовано и упаковано: Иностранные производственные унитарные предприятия «Мед-Интерпласт»

по адресу: 222603 Республика Беларусь, г. Несвиж, ул. Ленинская, 115, каб.204.  
Тел/факс 8(01770)-2-30-72.