



## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### *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 МНО (международного нормализованного отношения).

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

При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань.

### *Правастатин*

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 снижением средней  $C_{max}$  правастатина на 36% (диапазон изменений: от снижения на 69% до увеличения на 321%), а также снижением средней величины AUC правастатина на 28% (диапазон изменений: от снижения на 54% до увеличения на 128%).

При одновременном применении с фенофибратом также отмечалось увеличение средней  $C_{max}$  основного метаболита правастатина (3-альфа-гидрокси-изо-правастатина) на 55% (диапазон изменений: от снижения на 32% до увеличения на 314%), а также 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. В день 10 к фенофибрату был добавлен симвастатин в дозе 40 мг. Средняя величина AUC основного активного метаболита симвастатина на фоне приема фенофибрата снижалась на 42% (диапазон изменений: от снижения на 77% до увеличения на 50%). Фенофибрат не влиял на среднюю величину  $C_{max}$  основного активного метаболита симвастатина (среднее изменение 0%; диапазон изменений: от снижения на 67% до увеличения на 92%). Средняя минимальная концентрация ( $C_{min}$ ) фенофибровой кислоты после применения симвастатина увеличивалась на 14% (диапазон изменений: от снижения на 7% до увеличения на 48%), 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 1 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%). Средняя  $C_{max}$  аторвастатина не изменялась (диапазон изменений: от снижения на 60% до увеличения на 136%). При многократном совместном приеме фенофибрата и аторвастатина не выявлены значимые изменения средней величины AUC (снижение на 2,3%; диапазон изменений: от снижения на 39% до увеличения на 40 %) и  $C_{max}$  (снижение на 3,8%; 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*

При одновременном применении с фенофибратом концентрация общего эзетимиба увеличивается примерно в 1,5 раз. Данное повышение расценивается как клинически незначимое.

### *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.

### *Производные тиазолидиниона (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 средства отменить.

### *Изоферменты цитохрома P450*

Исследования микросом из печени человека *in vitro* показали, что фенофибрат и фенофибровая кислота не являются ингибиторами следующих изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 или CYP1A2). В терапевтических концентрациях эти соединения являются слабыми ингибиторами изоферментов CYP2C19 и CYP2A6 и слабыми или умеренными ингибиторами CYP2C9. Пациенты, принимающие фенофибрат совместно с лекарственными средствами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9, с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, рекомендуется корректировать дозы этих средств.

### *Секвестранты желчных кислот*

Поскольку полимерные ионообменные смолы могут связываться с другими принимаемыми одновременно лекарственными средствами, следует принимать фенофибрат не менее чем за 1 час до или через 6 часов после приема секвестрантов желчных кислот, чтобы избежать нарушения всасывания.

### **Особые указания**

Перед тем как приступить к лечению фенофибратом, следует провести соответствующее лечение для устранения причины вторичной гиперхолестеринемии, например, при таких заболеваниях как неконтролируемый сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, нефротический синдром, диспротеинемия, обструктивные заболевания печени, последствия медикаментозной терапии, алкоголизм.

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

### *Функция печени*

При приеме фенофибрата и других средств, 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 средства 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 фенофибратом. Возможными причинами панкреатита в этих случаях были: недостаточная эффективность средства у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией, прямое воздействие средства, а также вторичные явления, связанные с наличием камней или образованием осадка в желчных протоках, сопровождающихся непроходимостью общего желчного протока.

### *Скелетные мышцы*

При приеме фенофибрата и других лекарственных средств,

снижающих концентрацию липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота таких нарушений повышается в случае гипоальбуминемии и почечной недостаточности 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 средство 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 тяжелой смешанной дислипидемии и высокого сердечнососудистого риска, при отсутствии заболевания мышц в анамнезе и в условиях пристального контроля, направленного на выявление признаков развития токсического влияния на мышечную ткань.

### *Функция почек*

При применении фенофибрата в качестве монотерапии или в сочетании со статинами, у некоторых пациентов было отмечено обратимое повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. В клинических исследованиях повышение креатинина более чем на 30 мкмоль/л от исходного значения было выявлено у 10% пациентов, получавших комбинированную терапию фенофибратом и симвастатином и у 4,4% пациентов, получавших монотерапию симвастатином. У 0,3% пациентов на фоне комбинированной терапии отмечалось клинически значимое повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (более 200 мкмоль/л). Повышение концентрации креатинина, обычно оставалось стабильным с течением времени без признаков дальнейшего увеличения концентрации креатинина в сыворотке крови при длительной терапии и с тенденцией к возврату концентрации креатинина к исходным значениям после отмены лечения. Клиническое значение данных изменений не установлено.

Рекомендуется определять концентрацию креатинина в первые три месяца терапии и периодически в течение дальнейшего лечения. Особенно тщательный контроль функции почек необходимо осуществлять у пациентов с риском развития почечной недостаточности, а именно у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом. В случае повышения концентрации креатинина более чем на 50 % относительно верхней границы нормы прием препарата следует прекратить.

### *Венозная тромбоземболия*

В клиническом исследовании отмечена более высокая частота тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ) в группе фенофибрата по сравнению с группой плацебо. Доля пациентов с ТГВ составляла 1,3% (67/4895) в группе фенофибрата и 0,97% (48/4900) в группе плацебо ( $p = 0,074$ ). ТЭЛА отмечалась у 53 (1,0%) пациентов в группе фенофибрата и у 32 (0,7%) пациентов в группе плацебо ( $p = 0,022$ ).

### *Парадоксальное снижение содержания холестерина ЛПВП*

В клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении описаны случаи выраженного снижения содержания холестерина ЛПВП (менее 2 мг/дл [0,052 ммоль/л]) после начала терапии фибратами у пациентов с сахарным диабетом и без диабета. Снижение содержания холестерина ЛПВП сопровождалось уменьшением содержания аполипопротеина AI. Такое снижение обычно развивалось в период от 2 недель до 1 года после начала применения фибратов. Содержание холестерина ЛПВП оставалось низким до тех пор, пока продолжалась терапия фибратами. После прекращения терапии фибратами отмечался быстрый и устойчивый ответ (повышение содержания холестерина ЛПВП).

Клиническое значение такого снижения содержания холестерина ЛПВП не установлено. Рекомендуется контролировать содержание холестерина ЛПВП в течение первых нескольких месяцев после начала терапии фибратами. При выраженном снижении содержания холестерина ЛПВП следует отменить препарат и продолжить контроль содержания холестерина ЛПВП до его возвращения к исходным значениям. Повторно назначать фибраты таким пациентам не следует.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами**

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

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 145 мг.

По 7, 10, 14 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ, или пленки ПВХ/ПХТФЭ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 4, 12, 14 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 2, 6, 7 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, или по 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

### **Производитель**

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.  
141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.  
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.  
[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.  
141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.  
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

### **Информация об организациях, в которые могут быть направлены претензии по качеству лекарственных препаратов**

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.  
141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.  
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.  
Электронный адрес: [safety@canonpharma.ru](mailto:safety@canonpharma.ru)

*Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа)*

или на сайте [www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

в разделе «Политика в области качества» -

«Безопасность препаратов».