

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SUPRELIP

Tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Fenofibratum (mikronizovaný) 200 mg v 1 tobolce.

Úplný seznam pomocných látek viz. bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

Popis přípravku:

Tvrdé želatinové tobolky s vrchní částí žlutou, neprůhlednou a spodní částí bezbarvou průhlednou, obsahující bílé kulaté mikrogranule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Suprelip je indikován jako doplněk k dietě a jiné nefarmakologické léčbě (např. cvičení, snižování hmotnosti) v následujících případech:

- Léčba závažné hypertriglyceridémie s nízkým HDL cholesterolem nebo bez něj.
- Smíšená hyperlipidémie, kdy je léčba statiny kontraindikována nebo není tolerována.
- Jako doplněk k léčbě statinem u smíšené hyperlipidémie pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, u nichž triacylglyceroly ani HDL cholesterol nejsou dostatečně kontrolovány.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem SUPRELIP vždy v kombinaci s dietou je dlouhodobá a vyžaduje pravidelné kontroly hladin lipidů v séru.

Doporučená denní dávka je 200 mg (tj. 1 tobolka) denně, která se užívá během hlavního jídla, protože z prázdného žaludku se přípravek SUPRELIP hůře vstřebává. Po zavedení léčby je nadále nezbytné dodržovat dietní režim.

U starých pacientů bez poruchy funkce ledvin není nutné obvyklé dávkování upravovat.

Při léčbě přípravkem SUPRELIP dochází většinou k rychlému poklesu hladin lipidů, ale pokud nedojde k adekvátní odpovědi na léčbu během 3 měsíců, doporučuje se léčbu přerušit.

4.3 Kontraindikace

Přípravek SUPRELIP se nesmí užívat v těchto případech:

- těžké postižení ledvin
- těžké postižení jater
- onemocnění žlučníku
- přecitlivělost na fenofibrát anebo jakoukoli pomocnou látku přípravku
- výskyt fotoalergické reakce během užívání fenofibrátu nebo látek příbuzných.(ketoprofen)
- období těhotenství a laktace
- nedoporučuje se podávání přípravku SUPRELIP dětem
- nedoporučuje se kombinace s inhibitory HMG-CoA reduktázy anebo jinými fibráty.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Účinek na svaly:

V souvislosti s léčbou fibráty byly zaznamenány případy poškození svalů včetně vzácných případů rhabdomyolýzy. Výskyt této poruchy se zvyšuje u pacientů s hypoalbuminemií a ledvinovou nedostatečností. Na toto postižení je nutné myslet při výskytu difuzní myalgie, zvýšené svalové citlivosti provázené bolestmi nebo při zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK) svalového původu na pětinašobek normální hodnoty. Tato situace vyžaduje přerušeni léčby.

Riziko svalového poškození se kromě toho zvyšuje v případech, kdy je přípravek SUPRELIP užíván společně s jiným fibrátem nebo v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy (viz 4.5).

Sérové transaminázy:

U některých pacientů byly zaznamenány během léčby fibráty zvýšené hladiny sérových transamináz.

I když u většiny pacientů jde o zvýšení přechodné, během prvního roku léčby se doporučuje kontrola jejich hladin každé 3 měsíce. Zvýšení hladin ALT a AST nad trojnásobek horní hranice normy je důvodem k přerušeni léčby.

Porucha renálních funkcí:

Při poruše renálních funkcí může být nutné snížit dávku fenofibrátu, a to v závislosti na hodnotě kreatininové clearance.

Jelikož přípravek SUPRELIP obsahuje sacharózu je kontraindikován u pacientů s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy a deficitem izomaltázy sacharózy.

Podobně jako u jiných fibrátů, byl i u pacientů užívajících fenofibrát popsán výskyt pankreatitidy. Tento jev se vysvětluje selháním účinnosti u pacientů s těžkou hypertriacylglyceridemií přímým účinkem léku nebo sekundárním efektem zprostředkovaným kamenem nebo tvořeným „pískem“ ve společném žlučovodu.

U hyperlipidemických pacientů léčených estrogyeny nebo kontraceptivy obsahujícími estrogyeny by mělo být zjištěno, zda-li je hyperlipidémie primární nebo sekundární povahy (možné navýšení hladiny lipidů vyvolané orálními estrogyeny).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace:

jiné fibráty – zvyšují riziko vzniku nežádoucích účinků jako je rhabdomyolýza a farmakodynamicky působí jako antagonisté.

Nevhodné kombinace:

inhibitory HMG-CoA reduktázy – zvyšují riziko vzniku rhabdomyolýzy, zejména v případě již existujícího onemocnění svalů. Proto by měla být kombinovaná léčba fenofibrátem a statiny vyhrazena pouze pro pacienty s těžkou kombinovanou dyslipidemií a vysokým rizikem výskytu kardiovaskulární příhody a bez jakéhokoli předešlého postižení svalů. Možné nežádoucí účinky na svaly musejí být pečlivě monitorovány.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost:

perorální antikoagulancia – zesilují účinek antikoagulancií (vytěsněním antikoagulancia z vazebných míst plazmatických bílkovin) a zvyšují tak riziko krvácení. Proto tato kombinace vyžaduje častější kontroly Quickova testu.

Při zahájení léčby fenofibrátem se doporučuje snížit dávku perorálního antikoagulancia o jednu třetinu a v případě potřeby pak jeho dávku dále přizpůsobit na základě hodnot naměřených dle INR. Takto upravená dávka se podává ještě 8 dní po ukončení terapie přípravkem SUPRELIP.

Obecně se nedoporučuje kombinace fenofibrátu s perorálními antidiabetiky, fenylbutazonem a inhibitory MAO.

Během současného podávání fenofibrátu a cyklosporinu byly zaznamenány závažné případy reverzibilního poškození renálních funkcí. Proto musí být funkce ledvin u těchto pacientů pečlivě monitorována a v případě vážné změny laboratorních parametrů by léčba fenofibrátem měla být ukončena.

4.6 Těhotenství a kojení

Studie na zvířatech neprokázaly žádné teratogenní účinky. Nebyly pozorovány rovněž žádné malformace ani fetotoxické působení fenofibrátu. Údaje o působení přípravku během těhotenství však nejsou dostatečné, a proto je podávání fenofibrátu v těhotenství kontraindikováno.

Vzhledem k nedostatku údajů o vylučování fenofibrátu do mateřského mléka se nedoporučuje podávat tento přípravek ani pokud pacientka kojí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

S

UPRELIP lze považovat za přípravek z tohoto hlediska bezpečný.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky nejsou příliš časté, vyskytují se u 2-4% pacientů a většinou nevyžadují přerušeni léčby.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Projevují se difuzní myalgií, svalovou citlivostí provázenou bolestmi a svalovou slabostí. Po vysazení léku tyto účinky většinou odezní. Vzácně se může, stejně jako po podávání jiných fibrátů, objevit po podávání přípravku SUPRELIP rhabdomyolýza, která si vyžádá přerušeni léčby. (Viz 4.4)

Vzácně se vyskytly tyto nežádoucí účinky:

- *zažívací potíže*: žaludeční nebo střevní potíže dyspeptického rázu
- *zvýšené hladiny transamináz, vzácně hepatitida* (viz 4.4)
- *kožní alergické reakce*, jako je vyrážka, pruritus, urtika, fotosenzitivita, která se může vyvinout dokonce až po několikaměsíční bezproblémové léčbě. Projevuje se erytémem, ekzematoidní erupcí s papulami nebo puchýřky, které se objevují v místech vystavených slunečnímu záření nebo působením umělého UV záření
- *alopecie, sexuální astenie a závratě*
- *mírné zvýšení sérového kreatininu a urey a také mírné snížení hemoglobinu a leukocytů*
- byl popsán výskyt *žlučových kamenů a velmi ojediněle případy intersticiální pneumonie*

4.9 Předávkování

Doposud nebyl zaznamenán žádný případ předávkování. Neexistují specifická antidota a léčba akutního předávkování by proto byla symptomatická. V případě nutnosti může být proveden výplach žaludku spolu s další podpůrnou péčí. Fenofibrát není možné odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Hypolipidemikum/fibrát.

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemikum/fibrát.

ATC kód : C10AB05

Tobolky přípravku SUPRELIP obsahují 200 mg vysoce biologicky dostupného mikronizovaného fenofibrátu v jedné tobolce.

Fenofibrát je derivát kyseliny fibrové. Jeho účinky na úpravu hladiny lipidů u člověka jsou zprostředkovány aktivací receptoru alfa aktivovaného peroxisomovým proliferátorem (PPAR). Fenofibrát je schopen snížit hladinu cholesterolu v séru o 20-25% a hladinu triglyceridů o 40-50% a HDL cholesterol zvýšit o 10 až 30%.

- Podávání fenofibrátu vede ke snížení hladin aterogenních frakcí cholesterolu (VLDL a LDL) a ke zvýšení frakce o vysoké hustotě (HDL). U pacientů s hypercholesterolémií, u nichž byly hladiny LDL cholesterolu sníženy o 20-35%, vedl celkový účinek na cholesterol ke snížení poměru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu a LDL cholesterolu k HDL cholesterolu.

- Byl prokázán vztah mezi hypercholesterolémií a aterosklerózou a mezi aterosklerózou a rizikem vzniku onemocnění koronárních cév. Nízká hladina HDL toto riziko zvyšuje. Vysoká hladina triglyceridů je spojena se zvýšeným rizikem vaskulárních příhod, ale závislost nebyla ještě zcela objasněna. Navíc triglyceridy mohou ovlivňovat proces aterogeneze a také trombogeneze.

Výsledky studie DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) ukázaly, že fenofibrát významně snižuje progresi koronární aterosklerózy u pacientů s diabetem II. typu. V této dvojitě slepé, randomizované, placebem kontrolované studii se 418 pacienty s diabetem II. typu a průměrnou dobou léčby 38 měsíců vyústila léčba fenofibrátem v významné zpomalení progresy ložiskových aterosklerotických lézí o 40% při koronarografickém hodnocení. I když studie DAIS nebyla zaměřena na sledování ovlivnění klinických příhod, ve zkoumané populaci léčba fenofibrátem vyústila v 23% snížení klinických kardiovaskulárních příhod (statisticky nesignifikantní).

●

Existují důkazy, že léčba fibráty může snížit výskyt ischemické choroby srdce, ale nebylo prokázáno snížení mortality z jakékoli příčiny v primární ani sekundární prevenci kardiovaskulárního onemocnění.

Lipidová studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) představovala randomizovanou placebo kontrolovanou studii s 5518 pacienty s diabetem mellitus typu 2 léčených kromě simvastatinu také fenofibrátem. Léčba fenofibrátem společně se simvastatinem nevykázala žádné výrazné rozdíly ve srovnání s monoterapií simvastatinem v primárním kombinovaném výsledku u nefatálního infarktu myokardu, nefatální mozkové mrtvice a kardiovaskulárního úmrtí (relativní riziko – hazard ratio [HR] 0,92, 95 % CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; absolutní snížení rizika: 0,74 %). V předem specifikované podskupině dyslipidemických pacientů, kteří byli definováni jako pacienti v nejnižším tercilu HDL-C (≤ 34 mg/dl nebo 0,88 mmol/l) a v nejvyšším tercilu TG (≥ 204 mg/dl nebo 2,3 mmol/l) u počátečních hodnot, vykázala léčba fenofibrátem společně se simvastatinem relativní snížení o 31 % ve srovnání s monoterapií simvastatinem v primárním kombinovaném výsledku (relativní riziko – hazard ratio [HR] 0,69, 95 % CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; absolutní snížení rizika: 4,95 %). Další analýza předem specifikované podskupiny identifikovala statisticky významnou interakci u léčby dle pohlaví ($p = 0,01$), která naznačovala možný léčebný přínos kombinované léčby u mužů ($p=0,037$), ale také potenciálně vyšší riziko u primárního výsledku u žen léčených kombinovanou léčbou ve srovnání s monoterapií simvastatinem ($p=0,069$). Tato skutečnost nebyla u dříve zmíněné podskupiny pacientů s dyslipidemií pozorována, ale nebyl zaznamenán ani žádný jasný důkaz přínosu u žen s dyslipidemií léčených fenofibrátem společně se simvastatinem, a tak nelze možný škodlivý účinek u této podskupiny vyloučit.

- Při déletrvajícím léčbě fenofibrátem, které je provázeno výrazným snížením hladiny sérového cholesterolu, může dojít ke zmenšení až úplnému vymizení ložisek extravaskulárního ukládání cholesterolu (xanthomata).
- Přibližně u 20% hyperlipidemických pacientů, zejména ve skupině pacientů s dyslipidemií typu IV, dochází ke zvýšení plazmatické hladiny kyseliny močové. Urikosurický efekt fenofibrátu vedoucí ke snížení hladiny kyseliny močové přibližně o 25% přináší těmto pacientům další prospěch.
- Léčba fenofibrátem vede ke zvýšení hladiny apoproteinu A a snížení hladiny apoproteinu B, jejichž poměr je rovněž doporučován k hodnocení míry rizika vzniku aterosklerosy.
- U fenofibrátu byl prokázán u zvířat a následně v průběhu klinických zkoušek i u lidí, antiagregační účinek na krevní destičky. Projevuje se snížením shlukování trombocytů působením ADP, epinefrinu a kyseliny arachidonové
- U pacientů se zvýšenými hladinami fibrinogenu léčených fenofibrátem se ukázalo významné snížení tohoto parametru, jako u pacientů se zvýšenými hladinami Lp(a). Při léčbě fenofibrátem se snižují další zánětlivé markery, jako je např. C-reaktivní protein.
- Aktivací PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor typu α) fenofibrát zvyšuje lipolýzu a eliminaci částic bohatých na triglyceridy z plazmy aktivací lipoprotein-lipázy a redukcí apoproteinu CIII.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hlavním plazmatickým metabolitem je kyselina fenofibrová. Nezměněný přípravek v plazmě zjištěn nebyl. Maximální plazmatické koncentrace je dosahováno průměrně 5 hodin po požití léku. Při podávání 1 tobolky přípravku SUPRELIP denně se průměrná plazmatická koncentrace pohybuje kolem 15 $\mu\text{g/ml}$ a udržuje se na této hladině po celou dobu léčby.

Kyselina fenofibrová se vysoce váže na plazmatický albumin, kde může vytěsnit z vazby na albumin orální antikoagulantia a tím potencovat jejich efekt (viz 4.5).

Plazmatický poločas vylučování kyseliny fenofibrové je asi 20 hodin. Přípravek je vylučován hlavně močí. Během 24 hodin se vyloučí 70%, a po 6 dnech je prakticky vyloučen zcela.

Fenofibrát je vylučován hlavně ve formě kyseliny fenofibrové a jejího glukuronového konjugátu.

Farmakokinetické studie provedené po podání jednotlivé dávky i po kontinuální léčbě prokázaly, že nedochází k hromadění fenofibrátu v organizmu.

Kyselinu fenofibrovou nelze odstranit hemodialýzou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Studie chronické toxicity byly provedeny na potkaních, psech a opicích druhu rhesus. Ve studiích provedených na potkaních bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních enzymů a hmotnosti jater.

Mutagenní účinky nebyly prokázány ani v testech *in vitro*, ani v testech *in vivo*. Stejně tak studie na myších, potkaních a králících neprokázaly teratogenní účinky.

Embryotoxické účinky byly pozorovány při dávkách pohybujících se v oblasti toxicity pro matku. Při vysokých dávkách bylo pozorováno prodloužení těhotenství a problémy při porodu. Nebyly pozorovány žádné případy ovlivnění fertility.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Zrněný cukr, hypromelosa, natrium-lauryl-sulfát, dimetikonová emulze 35%, simetikonová emulze 30%, mastek

Želatinová tobolka: vrchní část - želatina, žlutý oxid železitý, oxid titaničitý
spodní část - želatina

6.2 Inkompatibility

Není relevantní

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávat v původním vnitřním obalu (v suchu).

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 nebo 100 tobolek

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravu a pro zacházení s ním

Perorální podání.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PharmaSwiss Česká republika, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

31/341/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

24.10.2001 / 20.1.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

27.7.2011