

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lipanthylnano 145 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 145,0 mg fenofibraat (nanopartikels).

Hulpstoffen met bekend effect: iedere tablet bevat:

- 132,00 mg lactose monohydraat,
- 145,00 mg saccharose
- 0,50 mg sojalecithine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, langwerpige filmomhulde tablet, gegraveerd: "145" op de ene zijde en « logo Fournier » op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lipanthylnano 145 mg wordt voorgeschreven als aanvulling op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (bijv. lichaamsbeweging, gewichtsverlies) bij:

- Behandeling van ernstige hypertriglyceridemie, al dan niet met een laag HDL-cholesterol.
- Gecombineerde hyperlipidemie indien een cholesterolsyntheseremmer niet geschikt is of niet wordt verdragen.
- Gecombineerde hyperlipidemie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico naast een cholesterolsyntheseremmer indien triglyceriden en HDL-cholesterol niet adequaat worden gecontroleerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dieetmaatregelen geïntieerd voorafgaand aan de therapie dienen verder gezet te worden. Het antwoord op de therapie moet geëvalueerd worden door de bepaling van de. Indien na meerdere maanden (bv. 3 maanden) behandeling geen bevredigend resultaat bekomen wordt, moeten complementaire of verschillende therapeutische maatregelen vooropgesteld worden.

Dosering :

Volwassenen : de aanbevolen dagelijkse dosis bedraagt 1 tablet bevattend 145 mg fenofibraat. De patiënten die één capsule Lipanthyl 200 Micronised of één tablet Lipanthyl Supra 160 mg toegediend krijgen, mogen overschakelen op één tablet Lipanthylnano 145 mg zonder aanpassing van de dosering.

Bijzondere patiënten

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing vereist. De gebruikelijke dosis wordt aanbevolen, behalve bij een verminderde nierfunctie met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² (zie *Patiënten met nierinsufficiëntie*).

Patiënten met nierinsufficiëntie :

Fenofibraat dient niet te worden gebruikt bij ernstige nierinsufficiëntie, gedefinieerd als eGFR <30 ml/min/1,73 m².

Als de eGFR 30 tot 59 ml/min/1,73 m² bedraagt, mag de dosis fenofibraat niet hoger zijn dan 100 mg standaard fenofibraat of 67 mg gemicroniseerd fenofibraat eenmaal per dag.

Als de eGFR tijdens de follow-up voortdurend daalt tot <30 ml/min/1,73 m², dient de toediening van fenofibraat te worden gestopt.

Patiënten met leverinsufficiëntie :

Lipanthylnano 145 mg wordt niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie omwille van het gebrek aan gegevens.

Pediatrische patiënten :

De veiligheid en werkzaamheid van fenofibraat bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar werd niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Om die reden wordt het gebruik van fenofibraat bij pediatrische patiënten onder 18 jaar niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Lipanthylnano 145 mg mag op gelijk welk moment van de dag ingenomen worden met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2.). De tablet in zijn geheel inslikken met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (biliaire cirrhose inbegrepen en een persisterende en onverklaarde afwijking van de leverfunctie),
- Gekende aandoening van de galblaas,
- Ernstige nierinsufficiëntie (berekende glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m²)
- Chronische of acute pancreatitis met uitzondering van een acute pancreatitis veroorzaakt door een ernstige hypertriglyceridemie.
- Gekende fotoallergische of fototoxische reactie tijdens de behandeling met fibraten of met ketoprofeen.
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Aanvullend mag Lipanthylnano 145 mg niet ingenomen worden door patiënten die allergisch zijn aan pindanootjes, aan arachideolie of aan sojalecithine of aan analoge producten tengevolge het risico van overgevoelighedsreacties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Secundaire oorzaken van hyperlipidemie:

De secundaire oorzaken van hypercholesterolemie zoals een niet gecontroleerde type II diabetes, hypothyroïdie, nefrotisch syndroom, dysproteïnemie, leverinsufficiëntie of alcoholisme dienen systematisch behandeld te worden alvorens een behandeling met fenofibraat te overwegen.

Een secundaire oorzaak van hypercholesterolemie die te wijten is aan een farmacologische behandeling kan waargenomen worden met diuretica, β-blokkers, oestrogenen, progestativa, orale gecombineerde contraceptiva, immunosuppressiva en proteaseinhibitoren.

In die gevallen, zou men zich moeten vergewissen of de hyperlipidemie van primaire of secundaire oorsprong is (mogelijke toename van de lipidenwaarden veroorzaakt door deze therapeutische producten).

Leverfunctie : Zoals met andere hypolipidemiërende geneesmiddelen, werd een verhoging van de transaminasen waargenomen tijdens de behandeling met fenofibraat. In de meeste gevallen was deze verhoging van voorbijgaande aard, mineur en asymptomatisch. Het wordt aangeraden de transaminasen om de 3 maanden te controleren gedurende de 12 eerste maanden van de behandeling en nadien periodiek. Een bijzondere aandacht zal geschonken worden aan de patiënten die een verhoging van de transaminasespiegels vertonen. De behandeling zal onderbroken worden in geval van een verhoging van de spiegels van ASAT (SGOT) en ALAT (SGPT) groter dan driemaal de normale bovengrens.

Indien indicatieve symptomen van hepatitis verschijnen (bv. geelzucht, pruritis) en de diagnose door laboratoriumtesten wordt bevestigd dan moet de behandeling met fenofibraat stopgezet worden.

Pancreas: Pancreatitis werd gerapporteerd bij patiënten onder fenofibraat (zie rubrieken 4.3 contra-indicaties en 4.8 bijwerkingen). Dit effect kan wijzen op een gebrek aan werkzaamheid in geval van een ernstige hypertriglyceridemie, een direct effect van het geneesmiddel of een secundair fenomeen veroorzaakt door een galsteen of door de vorming van aggregaten die leiden tot de obstructie van het gemeenschappelijk galblaaskanaal.

Spieren : Spiertoxiciteit met daarbij zeer zeldzame gevallen van rhabdomyolyse, met of zonder nierfalen, werd gerapporteerd gedurende de toediening van fibraten of andere hypolipidemiërende geneesmiddelen. De incidentie van deze stoornis neemt toe in geval van hypoalbuminemie of een eerder bestaande nierinsufficiëntie. De patiënten met een risico op myopathie of rhabdomyolyse, inbegrepen diegene ouder dan 70 jaar of diegene met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen of een aangetaste nierfunctie of een hypothyroïdie of met een hoog alcoholverbruik stellen zich bloot aan een verhoogd risico op rhabdomyolyse. Voor die patiënten moet de risico/baten balans van een behandeling met fenofibraat zorgvuldig geëvalueerd worden.

Aan spiertoxiciteit moet gedacht worden bij patiënten welke volgende symptomen vertonen: diffuse myalgie, myositis, spierkrampen en -zwakte en/of belangrijke verhogingen van CPK (groter dan vijfmaal de normale bovengrens). In deze gevallen zal de behandeling met fenofibraat gestopt moeten worden.

Het risico van spiertoxiciteit kan verhoogd zijn wanneer het geneesmiddel toegediend wordt samen met een ander fibraat of een inhibitor van het HMG-CoA-reductase, in het bijzonder bij een voorafbestaande spierziekte. Bijgevolg zal het simultaan voorschrijven van fenofibraat met een HMG-CoA-reductase inhibitor of een ander fibraat voorbehouden moeten worden aan patiënten met een ernstige gecombineerde dyslipidemie en een verhoogd cardiovasculair risico zonder antecedenten van een spieraandoening. Deze associatie moet voorzichtig aangewend worden onder strikte monitoring van een potentiële spiertoxiciteit.

Nierfunctie:

Lipanthylnano is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Lipanthylnano dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. De dosis dient te worden aangepast bij patiënten bij wie de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 30 tot 59 ml/min/1,73 m² bedraagt (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die fenofibraat als monotherapie of gelijktijdig met statines toegediend kregen, zijn reversibele verhogingen van serumcreatinine gemeld. Verhogingen in serumcreatinine waren over het algemeen stabiel in de tijd, zonder aanwijzingen voor verdere stijging bij langdurige behandeling, en keerden na het stoppen van de behandeling over het algemeen terug naar de uitgangswaarde.

In klinische onderzoeken steeg bij 10% van de patiënten die gelijktijdig fenofibraat en simvastatine toegediend kregen het creatinine meer dan 30 µmol/l boven de uitgangswaarde. Dit gebeurde bij slechts 4,4% van de patiënten die statine als monotherapie kregen. 0,3% van de patiënten met gelijktijdige toediening vertoonde een klinisch relevante stijging van de creatininespiegels tot > 200 µmol/l. De behandeling dient te worden onderbroken wanneer de creatininespiegel meer dan 50% hoger is dan de bovengrens van de normaalwaarde. Het wordt aanbevolen om creatinine te meten tijdens de eerste 3 maanden na aanvang van de behandeling en daarna periodiek.

Excipientia:

Aangezien dit geneesmiddel lactose bevat, dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Aangezien dit geneesmiddel saccharose bevat, dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie, dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia : fenofibraat potentialiseert het effect van orale anticoagulantia en kan het risico van bloedingen verhogen. Het wordt aangeraden de dosering van deze anticoagulantia met één derde te verminderen vanaf het instellen van de behandeling en zonodig de dosis trapsgewijs opnieuw aan te passen in functie van de INR (International Normalised Ratio). Om die reden wordt deze associatie niet aanbevolen.

Ciclosporine : Er werden bij de gelijktijdige toediening van een fibraat met ciclosporine ernstige maar reversibele gevallen van aantasting van de nierfunctie gerapporteerd.

Bij deze patiënten zal de nierfunctie nauwkeurig moeten gecontroleerd worden en zal de behandeling gestopt moeten worden in geval van afwijkingen in de biologische parameters.

Inhibitoren van de HMG-CoA reductase en andere fibraten : de kans op een ernstige spiertoxiciteit wordt verhoogd wanneer fenofibraat samen met inhibitoren van het HMG CoA-reductase of met andere fibraten gebruikt wordt. Deze associatie dient met voorzichtigheid gebruikt te worden onder strikt toezicht van tekenen van spiertoxiciteit (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Glitazonen : enkele gevallen van paradoxale en reveribele vermindering van HDL-cholesterol werden gerapporteerd tijdens de gelijktijdige toediening van fenofibraat met glitazonen. Derhalve wordt het aangeraden de HDL-cholesterol te monitoren wanneer een van deze bestanddelen aan de andere wordt toegevoegd en te stoppen met één van de 2 therapieën wanneer de HDL-cholesterol te laag wordt.

Cytochroom P450 enzymen: In vitro studies op humane levermicrosomen tonen aan dat fenofibraat en fenofibrinezuur geen inhibitoren zijn van de isovormen CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 of CYP1A2 van cytochroom (CYP) P450.

Het zijn, bij therapeutische concentraties, zwakke inhibitoren van CYP2C19 en CYP2A6 en zwakke tot matige inhibitoren van CYP2C9.

Patiënten aan wie men fenofibraat toedient samen met geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2C19, CYP2A6 en meer specifiek door CYP2C9 met een nauwe therapeutische index, moeten nauwlettend opgevolgd worden en indien nodig wordt het aanbevolen om de dosis van deze geneesmiddelen aan te passen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van fenofibraat bij de zwangere vrouw. De resultaten van klinische studies uitgevoerd op dieren hebben geen teratogene effecten aangetoond. Embryotoxische effecten werden waargenomen aan doses die grenzen aan de doses die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentieel risico bij de mens is onbekend.

Om die reden zal Lipanthylnano 145 mg enkel en alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap na een grondige evaluatie van de risico/baten balans.

Borstvoeding

Het is niet gekend of fenofibraat uitgescheiden wordt in de moedermelk. Het risico voor pasgeborenen/baby's kan niet uitgesloten worden. Bijgevolg zal fenofibraat niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij dieren werden omkeerbare effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens over de fertiliteit tijdens gebruik van Lipanthylnano 145 mg.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lipanthylnano 145 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die het meest gerapporteerd worden tijdens een behandeling met fenofibraat zijn spijsverterings-, maag- en darmstoornissen.

De volgende bijwerkingen werden geobserveerd gedurende placebo gecontroleerde studies (n = 2344) en post-marketing^a met frequenties zoals vermeld hieronder:

MedDRA gegevensbank van de klassen van orgaansystemen	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1000, <1/100	Zelden ≥1/10 000, <1/1000	Ze er zelden <1/10 000 inclusief geïsoleer de gevallen	Niet gekende frequentie (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbar e gegevens
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Daling van de hemoglobine en van het aantal witte bloedcellen		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelighed		
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn			
Bloedvataandoeningen		Thromboembolie			

		(longembolie, diepe veneuze thrombose)*			
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen					Interstitiële pneumopathieën ^a
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastrointestinale tekenen en symptomen (pijn in het abdomen, nausea, overgeven, diarree en flatulentie) gematigd in ernst.	Pancreatitis*			
Lever- en galaandoeningen	Stijging van de transaminasen (zie rubriek 4.4)	Cholelithiasis (zie rubriek 4.4)	Hepatitis		geelzucht, complicaties van cholelithiasis (bv cholecystitis, cholangitis, galcolieken, enz.) ^a
Huid- en onderhuidaandoeningen		Cutane overgevoeligheid zoals rash, pruritis, urticaria	Alopecie en fotosensibilisatie-reacties		Ernstige huidreacties ^a (bv multiform erytheem, Stevens-Johnson syndroom, toxische huidnecrolyse)
Skeletspierstelsel en bindweefsel-aandoeningen		Spieraandoeningen (bv. myalgie, myositis, spier-spasmen en spierzwakte)			Rhabdomyolyse ^a
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Sexuele dysfunctie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatssto					Moeheid ^a

ornissen					
Onderzoeken	Gestegen homocysteïnespiegel in het bloed**	Toename van de creatinine	Toename van de uremie		

* In de Field studie, een dubbelblinde gerandomiseerde en placebo gecontroleerde studie uitgevoerd bij 9795 patiënten met type 2 diabetes mellitus, werd een statistisch significante verhoging van het aantal pancreatitis gevallen waargenomen bij patiënten die fenofibraat kregen versus patiënten die een placebo toegediend kregen (0,8% versus 0,5%; p=0,031). In dezelfde studie werd een statistisch significante verhoging gerapporteerd van de incidentie van longembolie (0,7% in de placebogroep versus 1,1% in de fenofibraatgroep; p=0,022%) en een niet significante verhoging van diep-veneuze trombose (placebo: 1,0% [48/4900 patiënten] versus fenofibraat: 1,4% [67/4895 patiënten]; p=0,074).

** In de FIELD studie was de gemiddelde stijging van de homocysteïnebloedspiegel bij patiënten die behandeld werden met fenofibraat 6,5 µmol/l. Deze stijging was omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling met fenofibraat. Het hoger risico op veneuze trombose kan verband houden met de gestegen homocysteïnespiegel. Het klinisch belang daarvan is onduidelijk.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Alleen anecdotische gevallen van overdosering met fenofibraat werden ontvangen. In de meeste gevallen werden geen symptomen van overdosering gerapporteerd.

Geen enkel specifiek antidotum is gekend. Indien een overdosering wordt vermoed, moet men een symptomatische behandeling starten en de geschikte ondersteunde maatregelen nemen. Fenofibraat is niet hemodialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypolipidemiërende producten / Hypocholesterolemiërende en hypotriglyceridemiërende producten / Fibraten.

ATC-code : C10 AB 05

Fenofibraat is een derivaat van fenofibrinezuur waarvan de werking op de lipidenparameters bij de mens verklaard wordt door de activatie van de Peroxysome Proliferator Activated Receptor van het α -(alfa) type.

Door activatie van de PPAR α , verhoogt fenofibraat de lipolyse en de eliminatie van triglyceridenrijke partikels uit het plasma door de activatie van het lipoproteïne lipase en de reductie van de productie van Apoproteïne C-III. De activatie van PPAR α leidt eveneens tot een verhoging van de synthese van de Apoproteïnen A-I en A-II.

De bovenvernoemde effecten van fenofibraat op de lipoproteïnen leiden tot een daling van de fracties met lage densiteit (VLDL en LDL) welke het apoproteïne B bevatten en een verhoging van de fracties met hoge densiteit (HDL) welke de apoproteïnen AI en AII bevatten.

Meer nog, door de modulering van de synthese en het katabolisme van de VLDL-fracties, verhoogt fenofibraat de klaring van LDL en vermindert de kleine en dense LDL. Het gehalte van kleine en dense LDL is frequent verhoogd bij patiënten met risico op coronaire ziekte (Atherogenic Lipid Profile).

In klinische studies met fenofibraat, ligt de daling van het totaal cholesterol tussen 20 à 25%, deze van de triglyceriden tussen 40 à 45% en het gehalte aan HDL-cholesterol stijgt met 10 tot 30%.

Bij hypercholesterolemiepatiënten observeert men een daling van het LDL-cholesterol van 20 tot 35% . Het globaal effect op het cholesterolgehalte veroorzaakt een vermindering van de verhouding totaal cholesterol op HDL-cholesterol, LDL-cholesterol op HDL-cholesterol of Apo B op Apo AI die allen markers zijn van het atheroogeen risico.

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met fibraten de frequentie van HVZ-gebeurtenissen kan verlagen, maar er is niet bewezen dat zij de mortaliteit door alle oorzaken in de primaire of secundaire preventie van HVZ verlagen.

Het lipidenonderzoek Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek onder 5518 patiënten met type-II-diabetes mellitus die gelijktijdig werden behandeld met fenofibraat en simvastatine. Behandeling met fenofibraat en simvastatine liet geen significante verschillen zien vergeleken met simvastatine monotherapie in het samengestelde primaire resultaat van niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale CVA en cardiovasculaire mortaliteit (hazardratio [HR] 0,92, 95% BI 0,79-1,08, p = 0,32 ; absolute risicoreductie: 0,74%).

In de vooraf gespecificeerde subgroep van dyslipidemische patiënten, gedefinieerd als die patiënten in het laagste tertiel van HDL-C (≤ 34 mg/dl of 0,88 mmol/L) en het hoogste tertiel van TG (≥ 204 mg/dl of 2,3 mmol/L) bij de uitgangswaarde, vertoonde behandeling met fenofibraat en simvastatine een relatieve reductie van 31% vergeleken met simvastatine monotherapie voor het samengestelde primaire resultaat (hazardratio [HR] 0,69, 95% BI 0,49-0,97, p = 0,03 ; absolute risicoreductie: 4,95%).

In een andere vooraf gespecificeerde subgroepanalyse werd een statistisch significante behandeling-per-geslacht-interactie geïdentificeerd (p = 0,01), die duidde op een mogelijk behandelvoordeel van combinatietherapie bij mannen (p = 0,037) maar een mogelijk hoger risico voor het primaire resultaat bij vrouwen die werden behandeld met combinatietherapie vergeleken met simvastatine monotherapie (p = 0,069). Dit was in de hiervoor vermelde subgroep van patiënten met dyslipidemie niet waargenomen, maar er waren bovendien geen duidelijke aanwijzingen van een voordeel voor dyslipidemische vrouwen die werden behandeld met fenofibraat en simvastatine, en een mogelijk schadelijk effect in deze subgroep kon niet worden uitgesloten.

De extravasculaire cholesterolafzettingen (tendineuze en tubereuze xanthomen) kunnen duidelijk afnemen of zelfs totaal verdwijnen gedurende een behandeling met fenofibraat.

Bij patiënten met hoge fibrinogeenspiegels behandeld met fenofibraat werd een significante daling van deze parameter waargenomen. Dit werd ook vastgesteld bij die patiënten met hoge

Lp(a)-waarden. Ook andere inflammatiemarkers zoals het C-Reactief Proteïne worden verminderd gedurende een behandeling met fenofibraat.

Het uricosurisch effect van fenofibraat waardoor het urinezuur gemiddeld met 25% daalt, zou een bijkomend voordeel moeten vormen bij dyslipidemiepatiënten lijdend aan hyperuricemie.

Een plaatjesantiaggregerend effect van fenofibraat werd aangetoond bij dieren en in een klinische studie. Deze studie heeft de daling van de plaquettaire aggregatie veroorzaakt door ADP, arachidonzuur en epinefrine aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lipanthylnano 145 mg is een filmomhulde tablet welke 145 mg fenofibraat onder vorm van nanopartikels bevat.

Absorptie : na orale toediening worden de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) bereikt na 2 à 4 uren. In geval van continue behandeling zijn deze concentraties stabiel voor één en dezelfde persoon.

In tegenstelling tot de vorige formulaties van fenofibraat is de maximale plasmaconcentratie van en de blootstelling aan de formulering op basis van nanopartikels onafhankelijk van de inname van voedsel. Om die reden mag Lipanthylnano 145 mg ingenomen worden zonder rekening te houden met de maaltijden.

Een studie waarbij de nieuwe tabletformulatie van Lipanthylnano 145 mg aan gezonde vrijwilligers (mannen en vrouwen), in nuchtere toestand of na een vetrijke maaltijd toegediend werd, heeft bewezen dat de blootstelling (AUC en C_{max}) aan fenofibrinezuur niet beïnvloed wordt door voedselinname.

Distributie :

Fenofibrinezuur is sterk serumalbumine-gebonden (meer dan 99%).

Biotransformatie en eliminatie:

Na orale toediening wordt fenofibraat door de esterasen snel gehydrolyseerd tot zijn actieve metaboliet, fenofibrinezuur. Het is onmogelijk om ongewijzigd fenofibraat terug te vinden in het serum. Fenofibraat is geen substraat van het CYP 3A4. Er is geen hepatisch microsomaal metabolisme.

Het geneesmiddel wordt voornamelijk uitgescheiden via urinaire weg. De eliminatie van het geneesmiddel is quasi volledig na 6 dagen. Fenofibraat wordt voornamelijk onder vorm van fenofibrinezuur en zijn glucuronogeconjugeerde vorm uitgescheiden.

Bij oudere patiënten wordt de totale plasmaklaring niet gewijzigd.

Farmacokinetische studies hebben bewezen dat er geen opstapeling van het geneesmiddel is, noch na éénmalige toediening, noch na herhaalde toediening. Fenofibrinezuur wordt niet geëlimineerd door hemodialyse.

De plasmatische eliminatiehalfwaardetijd van fenofibrinezuur bedraagt ongeveer 20 uren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een drie maanden durende, niet-klinische studie met oraal fenofibrinezuur, de actieve metaboliet van fenofibraat, bij ratten werden toxiciteit voor de skeletspieren (in het bijzonder deze rijk aan type I -traag oxidatieve- spiervezels) en hartdegeneratie, anemie en daling van het

lichaamsgewicht gezien. Er werd geen skelettoxiciteit vastgesteld aan dosis van maximum 30 mg/kg (ongeveer 17 keer de blootstelling aan de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD)). Er werden geen tekenen van cardiomyotoxiciteit vastgesteld bij een blootstelling van ongeveer driemaal de blootstelling aan de MRHD. Reversibele ulcera en erosies van het spijsverteringsstelsel kwamen voor bij honden die gedurende 3 maanden behandeld werden. Er werden in die studie geen gastro-intestinale letsels opgemerkt bij een blootstelling van ongeveer 5 keer de blootstelling aan de MRHD.

Mutageniciteitsstudies met fenofibraat waren negatief.

Bij hoge doseringen werden bij de rat en muis levertumoren vastgesteld die werden toegeschreven aan de proliferatie van peroxysomen. Deze symptomen zijn specifiek voor kleine knaagdieren en werden bij andere diersoorten niet geobserveerd. Dit is zonder gevolg voor het therapeutisch gebruik bij de mens.

Studies bij muizen, ratten en konijnen hebben geen enkel teratogeen effect aan het licht gebracht. De embryotoxische effecten werden geobserveerd bij doses die grenzen aan de doses die toxisch zijn voor de moeder. Een verlenging van de zwangerschapsperiode en moeilijkheden bij de bevalling werden bij hoge doses geobserveerd.

Er werden omkeerbare hypospermie, testikelvacuolisatie en immaturiteit van de ovaria waargenomen in een toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering met fenofibrinezuur bij jonge honden. Er werden echter geen effecten op de fertiliteit vastgesteld in niet-klinisch reproductietoxiciteitsonderzoek met fenofibraat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Saccharose,
Lactose monohydraat,
Gesiliconeerd microkristallijne cellulose,
Crospovidone,
Hydroxypropylmethylcellulose,
Natrium laurylsulfaat,
Natriumdocusaat,
Magnesiumstearaat.

Tabletcoating :

Polyvinylalcohol,
Titaandioxide (E171),
Talk,
Sojalecithine,
Xanthaangom.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 of 14 tabletten in blisterverpakking (PVC/PE/PVDC transparant geseald met een aluminiumcomplex).

Dozen van 10, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98 en 100 tabletten.

Hospitaalverpakking: 280 (10 x 28) en 300 (10 x 30) tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE280716

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning : 06/03/2006

Datum van laatste verlenging : 23/11/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2023

Datum van goedkeuring: 02/2023