

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LIPANTHYL 67 Micronised, 67 mg, harde capsules
LIPANTHYL 200 Micronised, 200 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

LIPANTHYL 67 Micronised

Elke capsule bevat 67 mg fenofibraat (gemicroniseerd).
Hulpstoffen met bekend effect: elke capsule bevat:
- 33,8 mg lactosemonohydraat

LIPANTHYL 200 Micronised

Elke capsule bevat 200 mg fenofibraat (gemicroniseerd).
Hulpstoffen met bekend effect: elke capsule bevat:
- 101,0 mg lactosemonohydraat
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Lipanthyl Micronised wordt voorgeschreven als aanvulling op een geschikt 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 statine niet geschikt is of niet wordt verdragen.
- Gecombineerde hyperlipidemie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico in combinatie met een statine indien triglyceriden en HDL-cholesterol niet adequaat worden gecontroleerd.

4.2. Dosering en wijze van toediening

In combinatie met een dieet vormt dit geneesmiddel een langetermijnbehandeling waarvan de werkzaamheid regelmatig gecontroleerd moet worden.

Het effect van de behandeling moet beoordeeld worden aan de hand van de lipidenspiegel in het bloed (totale cholesterol, LDL-C, triglyceriden). Als na meerdere maanden (bijv. 3 maanden) behandeling geen bevredigend resultaat wordt verkregen, moeten aanvullende of andere behandelingen overwogen worden.

Dosering

Volwassenen:

LIPANTHYL 67 Micronised

Gemiddeld 3 capsules in één inname tijdens één van de hoofdmaaltijden.

Indien de hypercholesterolemie na dieet nog rond de 400 mg/dl blijft, dan is de initiële dosis 4 capsules per dag in één of twee innames. Bij sommige patiënten met hypertriglyceridemie die goed reageren op de behandeling, kan de onderhoudsdosis herleid worden tot 2 capsules per dag in één inname.

LIPANTHYL 200 Micronised

Eén capsule per dag tijdens één van de hoofdmaaltijden.

Oudere mensen (≥ 65 jaar):

De dosering hoeft niet te worden aangepast. De gebruikelijke dosering is aanbevolen, behalve in het geval van nierinsufficiëntie met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min./1,73 m² (zie Patiënten met nierinsufficiëntie).

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Fenofibraat mag niet worden gebruikt in geval van ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min./1,73 m²).

Als de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid tussen 30 en 59 ml/min./1,73 m² bedraagt, dan mag de dosering niet hoger zijn dan 100 mg standaard fenofibraat of 67 mg gemicroniseerd fenofibraat eenmaal per dag.

Als de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid in de loop van de follow-up langdurig daalt tot < 30 ml/min./1,73 m², dan moet de behandeling met fenofibraat worden stopgezet.

Leverinsufficiëntie:

Lipanthyl 67/200 Micronised is niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie wegens een gebrek aan gegevens.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van fenofibraat bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte pediatrie gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1). Daarom is het gebruik van fenofibraat bij pediatrie patiënten jonger dan 18 jaar niet aanbevolen.

Wijze van toediening:

De capsules moeten worden ingeslikt bij één van de hoofdmaaltijden.

4.3. Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (met inbegrip van biliaire cirrose en een onverklaarde en aanhoudende gestoorde leverfunctie),
- Een bekende aandoening van de galblaas,
- Ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min./1,73 m²),
- Chronische of acute pancreatitis met uitzondering van acute pancreatitis als gevolg van ernstige hypertriglyceridemie,
- Bekende fototoxiciteitsreacties of fotoallergie gedurende een behandeling met fenofibraat of met een substantie met een vergelijkbare structuur, in het bijzonder ketoprofen.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Secundaire oorzaken van hyperlipidemie:

De secundaire oorzaken van hyperlipidemie zoals ongecontroleerde type II-diabetes, hypothyreoïdie, nefrotisch syndroom, dysproteïnemie, hepatische cholestase, farmacologische behandeling en alcoholisme moeten adequaat behandeld worden voor een behandeling met fenofibraat wordt gestart.

Bij patiënten met hyperlipidemie die behandeld worden met oestrogenen of contraceptiva die oestrogenen bevatten, moet worden nagegaan of het om een primaire of secundaire hyperlipidemie gaat (mogelijke verhoging van de lipidenwaarden door de toediening van oestrogenen).

Leverfunctie:

Niet zoals met andere lipidenverlagende middelen zijn bij behandeling met fenofibraat verhogingen van de transaminasen waargenomen. In de meeste gevallen waren die verhogingen voorbijgaand, licht en asymptomatisch. Het verdient aanbeveling om de transaminasewaarden om de 3 maanden te controleren tijdens de eerste 12 maanden van de behandeling en later regelmatig. Er moet bijzondere aandacht geschonken worden aan patiënten die verhoogde transaminasespiegels ontwikkelen. De behandeling moet onderbroken moeten worden als de spiegels van alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaat-aminotransferase (ASAT) meer dan 3-maal hoger zijn dan de bovengrens van het normale. Als er symptomen verschijnen die op hepatitis wijzen (bijv. geelzucht en pruritis) en de diagnose wordt bevestigd met laboratoriumtests, dan moet de behandeling met fenofibraat worden stopgezet.

Pancreatitis:

Er zijn gevallen van pancreatitis gerapporteerd bij patiënten die fenofibraat innamen (zie rubrieken contra-indicaties en 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:

Spieraandoeningen, met inbegrip van zeldzame gevallen van rhabdomyolyse, al dan niet met nierfalen, zijn gerapporteerd met fibraten of andere lipidenverlagende middelen. Zij kunnen met een hogere frequentie voorkomen in geval van hypoalbuminemie en een reeds bestaande nierinsufficiëntie.

Het risico op myopathie en/of rhabdomyolyse is hoger bij patiënten die ouder zijn dan 70 jaar, of die persoonlijke of familiale antecedenten hebben van erfelijke spieraandoeningen, of van nierfunctiestoornissen, of met hypothyreoïdie of die veel alcohol drinken. Voor die patiënten moet de risico-batenverhouding van een behandeling met fenofibraat zorgvuldig beoordeeld worden.

Men moet aan een spieraantasting denken bij patiënten die diffuse myalgie, myositis, krampen, een gevoel van zwakte in de spieren en/of een belangrijke verhoging van de CPK (groter dan vijfmaal de normale bovengrens) vertonen. In die gevallen moet de behandeling met fenofibraat worden stopgezet.

Het risico op een spieraandoening kan verhoogd zijn als het geneesmiddel gecombineerd wordt met een ander fibraat of met een HMG-CoA-reductaseremmer (statine), in het bijzonder in geval van een reeds bestaande spierziekte. Bijgevolg zal het samen voorschrijven van fenofibraat met een statine voorbehouden worden aan die patiënten met een ernstige gecombineerde dyslipidemie en een hoog cardiovasculair risico zonder antecedent van een spieraandoening. Deze combinatie moet met voorzichtigheid toegepast worden onder strikte controle van symptomen van spiertoxiciteit.

In geval van een gelijktijdige behandeling met orale anticoagulantia, is een verhoogde controle van de prothrombintijd, uitgedrukt door de INR, geboden (cf. Interacties).

Nierfunctie:

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

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Lipanthyl Micronised bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. De dosering moet worden aangepast bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid tussen 30 en 59 ml/min./1,73 m² (zie rubriek 4.2).

Er is melding gemaakt van reversibele stijgingen van de creatininespiegels in het plasma bij patiënten die fenofibraat kregen in monotherapie of in combinatie met statines. De verhogingen van het serumcreatinine bleven over het algemeen stabiel over verloop van de tijd, zonder bewijs voor een aanhoudende stijging van de spiegels bij een langetermijnbehandeling en meestal daalden de concentraties na stopzetting van de behandeling weer naar de beginwaarde.

Tijdens klinische studies is de creatinewaarde bij 10% van de patiënten meer dan 30 µmol/l gestegen boven de beginwaarde als ze fenofibraat in combinatie met simvastatine kregen, tegenover bij 4,4% van de patiënten die een statine kregen in monotherapie. Van de patiënten die de combinatie kregen heeft 0,3% een klinisch relevante verhoging van de creatinine tot > 200 µmol/l vertoond.

De behandeling moet onderbroken worden als de creatininespiegel meer dan 50% hoger is dan de bovenste limiet van het normale. Het verdient aanbeveling de creatininespiegel te controleren tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling, en vervolgens regelmatig.

Hulpstoffen

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

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia: fenofibraat potentialiseert de werking van de orale anticoagulantia en kan het risico op bloedingen verhogen. Het verdient aanbeveling om de dosering van die anticoagulantia in het begin van de behandeling met één derde te verminderen en de dosis indien nodig geleidelijk aan te passen op geleide van de INR (International Normalised Ratio). Om die reden wordt de combinatie 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 gecontroleerd moeten worden en zal de behandeling gestopt moeten worden in geval van afwijkingen in de biologische parameters.

HMG-CoA-reductaseremmers: het risico op ernstige spiertoxiciteit neemt toe als fenofibraat samen wordt gebruikt met HMG-CoA-reductaseremmers of met andere fibraten. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van die combinatie, met strikte controle op tekenen van spiertoxiciteit (zie rubriek 4.4.).

Glitazonen: er zijn enkele gevallen gemeld van paradoxale en reversibele daling van de HDL-cholesterol bij gelijktijdige toediening van fenofibraat en glitazonen. Daarom is het aanbevolen de HDL-cholesterol te controleren als een van die twee verbindingen aan de andere wordt toegevoegd en om een van beide stop te zetten als de HDL-cholesterol te laag wordt.

Cytochroom P450-enzymen: in-vitrostudies waarbij microsomen uit de menselijke lever werden gebruikt, hebben aangetoond dat fenofibraat en fenofibrinezuur geen remmers zijn van de iso-enzymen CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 of CYP1A2 van cytochroom (CYP) P 450.

In therapeutische concentraties zijn het zwakke remmers van CYP2C19 en CYP2A6 en zwakke tot matig zwakke remmers van CYP2C9.

Patiënten bij wie fenofibraat wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19, CYP2A6 en meer specifiek door CYP2C9 en die een smalle therapeutische index hebben, moeten strikt gecontroleerd worden en indien nodig wordt aanbevolen om de dosis van die geneesmiddelen aan te passen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek zijn reversibele effecten op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van Lipanthyl Micronised op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van fenofibraat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Lipanthyl Micronised mag dan ook niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fenofibraat en/of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Lipanthyl Micronised mag dan ook niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

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

Fenofibraat 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 zijn waargenomen tijdens placebogecontroleerde studies (n=2.344) met de hierna vermelde frequenties:

MedDRA-systeem- orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, <1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000 inclusief de geïsoleerde gevallen)
Bloed- en lymfestelselaandoen- ingen			daling van hemoglobine en van het aantal leukocyten	
Immuunsysteemaan- doeningen			overgevoeligh- eid	
Zenuwstelselaandoe- ningen		Hoofdpijn		
Bloedvataandoening en		thrombo- embolie (longembolie, diepe veneuze thrombose)**		
Maag-darmstelsel- aandoeningen	Gastro- intestinale tekenen en symptomen(bu- ikpijn, misselijkheid, braken, diarree en flatulentie)	Gevallen van pancreatitis*		
Lever- en galaandoeningen	Stijging van de transaminasen	Vorming van galstenen (zie	hepatitis	

	(zie rubriek 4.4)	rubriek 4.4)		
Huid- en onderhuidaandoeningen		overgevoelheidsreactie op de huid (bijv. rash, pruritis, urticaria)	Alopecia fotosensibilisatie-reacties	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierproblemen (bijv. myalgie, myositis, spierspasmen en spierzwakte)		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Seksuele stoornis		
Onderzoeken	Verhoogde homocysteïneconcentratie in het bloed***	Toename van de creatininemie	Toename van de uremie	

* In de Fieldstudie, een dubbelblinde gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij 9.795 patiënten met type 2-diabetes, werd een statistisch significante verhoging van het aantal gevallen van pancreatitis 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% [48/4.900 patiënten] versus fenofibraat: 1,4% [67/4.895 patiënten]; p=0,074).

*** In de FIELD-studie bedroeg de gemiddelde stijging van de homocysteïneconcentratie in het plasma bij patiënten die met fenofibraat werden behandeld 6,5 µmol/l en die stijging was reversibel na stopzetting van de behandeling. Het hogere risico op veneuze trombose houdt mogelijk verband met de stijging van het homocysteïnegehalte. De klinische betekenis van die waarneming is onduidelijk.

Naast deze bijwerkingen die tijdens de klinische studies werden gemeld, werden volgende bijwerkingen spontaan gemeld tijdens het postmarketinggebruik van fenofibraat. De reële frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald en wordt daarom onder 'niet bekend' geklasseerd.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:
interstitiële pneumopathie.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:
rhabdomyolyse.

Lever- en galaandoeningen: geelzucht, complicaties van cholelithiase (bijv. cholecystitis, cholangitis, galkoliek, enz.).

Huid- en onderhuidaandoeningen: ernstige huidreacties (bijv. erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vermoeidheid.

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 wordt 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

Er zijn slechts anekdotische gevallen van overdosering met fenofibraat bekend. In de meeste gevallen gingen die niet gepaard met symptomen.

Er is geen enkel specifiek antidotum bekend. Bij vermoeden van een overdosering moet een symptomatische behandeling worden gegeven en de geschikte ondersteunende maatregelen worden genomen. Fenofibraat kan niet door hemodialyse geëlimineerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Hypolipemiërend geneesmiddel / hypocholesterolemiërend en hypotriglyceridemiërend / Fibraten – ATC-code: C 10 AB 05

LIPANTHYL 67 / 200 Micronised (capsules met een dosis van 67/200 mg) is een hypolipidemiërend middel dat fenofibraat bevat, een biologische precursor van fenofibrinezuur. Het verlaagt het cholesterol- en triglyceridengehalte in het plasma en verhoogt de HDL-cholesterolwaarden.

- De klinisch geobserveerde hypolipidemiërende eigenschappen van fenofibraat, werden verklaard in vivo op transgenetische muizen en op culturen van menselijke hepatocyten, door de activering van de Peroxysome Proliferator Activated Receptor van het α -type (PPAR α). Door dit mechanisme, is er een verminderde productie van apoproteïne C-III en zo bevordert fenofibraat de klaring van LDL via de normale specifieke receptorenweg. De vermindering van Apoproteïne C-III en de activering van het lipoproteïnelypase maken dat fenofibraat eveneens de lipolyse en de eliminatie van triglyceridenrijke deeltjes uit het plasma verhoogt. De activering van PPAR α leidt eveneens tot een verhoging van de synthese van de apoproteïnen A-I en A-II en zo tot een verhoging van het HDL-cholesterol.
- De verlaging van het cholesterolgehalte is te wijten aan een vermindering van de atherogene fracties met lage dichtheid (VLDL en LDL). Het plasmacholesterol wordt beter verdeeld door de daling van de verhouding tot.chol./HDL-cholesterol. Deze verhouding is verhoogd bij de atherogene hyperlipidemieën.

Een belangrijke regressie van de tendineuze en tubereuze xanthomen en ook van de extravasculaire cholesterolafzettingen kan worden vastgesteld bij een behandeling.

- Door het uricosurische effect van fenofibraat daalt de urinezuurconcentratie gemiddeld met 25%, wat mogelijk een aanvullend gunstig effect heeft bij patiënten met dyslipidemie en hyperurikemie.
- Het antiaggregerende effect op de bloedplaatjes van fenofibraat is gebleken uit dieronderzoek en uit een klinische studie die aantoonde dat de plaatjesaggregatie veroorzaakt door ADP, arachidonzuur en adrenaline afnam.
- Er is aangetoond dat een behandeling met fibraten het aantal coronaire evenementen kan verlagen, maar in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen verlagen fibraten de algemene mortaliteit niet.
- Het lipidenonderzoek Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek onder 5.518 patiënten met type-II-diabetes 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 criterium 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, leidde behandeling met fenofibraat en simvastatine tot een relatieve reductie van 31% vergeleken met simvastatine monotherapie voor het samengestelde primaire criterium (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 criterium 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.

Er zijn beperkte pediatrische gegevens beschikbaar. De effecten van fenofibraat bij kinderen met dyslipidemie zijn onderzocht in twee klinische studies en in een open, langdurig surveillanceregister bij 76 kinderen met hypercholesterolemie tussen 3 en 18 jaar die gedurende een periode van 1 tot 11 jaar fenofibraat kregen. Gezien de beperkte

gegevens en de methodologische tekortkomingen is het niet mogelijk om een definitieve conclusie te trekken over het gebruik van fenofibraat bij kinderen met dyslipidemie. De gemelde bijwerkingen bij kinderen zijn dezelfde als die bij volwassenen: leukopenie, abnormale leverfunctietests, rhabdomyolyse, nierinsufficiëntie, hepatitis, geelzucht en myositis. Algemeen genomen zijn de veiligheid en de werkzaamheid van fenofibraat bij kinderen en adolescenten tot dusver niet aangetoond.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De capsule LIPANTHYL 67 Micronised is een vorm van Lipanthyl met een dosis van 67 mg fenofibraat met hoge biologische beschikbaarheid, die overeenkomt met 1 capsule fenofibraat 100 mg standaard.

De capsule LIPANTHYL 200 Micronised is een vorm van Lipanthyl met een dosis van 200 mg fenofibraat met hoge biologische beschikbaarheid, die overeenkomt met 3 capsules fenofibraat 100 mg standaard.

Absorptie

De maximale plasmaconcentraties (C_{max}) worden 4 à 5 uur na orale toediening bereikt. In geval van voortdurende behandeling zijn die concentraties stabiel bij eenzelfde persoon.

De absorptie van fenofibraat neemt toe bij inname van voedsel.

Distributie

Fenofibrinezuur is sterk gebonden aan het albumine in het bloed (meer dan 99%).

Biotransformatie en eliminatie:

Na orale toediening wordt fenofibraat snel gehydrolyseerd door esterasen tot zijn actieve metaboliet, fenofibrinezuur. In het plasma kan geen onveranderd fenofibraat worden aangetoond. Fenofibraat is geen substraat voor CYP 3A4. Het microsomiale levermetabolisme is niet betrokken.

De eliminatie gebeurt hoofdzakelijk via de urine. Nagenoeg al het geneesmiddel wordt binnen 6 dagen uitgescheiden. Fenofibraat wordt vooral uitgescheiden in de vorm van fenofibrinezuur of glucuronzuurconjugaten.

De geschatte totale plasmaklaring van fenofibrinezuur bij ouderen is ongewijzigd. Klinische studies met toediening van een eenmalige dosis en continue behandeling hebben aangetoond dat er geen accumulatie van het middel plaatsvindt.

Fenofibrinezuur wordt door hemodialyse niet verwijderd.

De plasmatische eliminatiehalfwaardetijd van fenofibrinezuur bedraagt ongeveer 20 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

In een niet-klinische studie waarbij ratten gedurende drie maanden oraal fenofibrinezuur, de actieve metaboliet van fenofibraat, kregen, werd toxiciteit op de skeletspieren waargenomen (vooral op de spieren die veel type I-spiervezels bevatten – oxidatieve vezels met trage contractie), evenals hartdegeneratie, anemie en gewichtsverlies. Er werd geen enkele bijwerking op het bot waargenomen met dosissen tot 30 mg/kg (ongeveer 17 keer de maximale aanbevolen dosis bij de mens). Er werd geen enkel teken van cardiomyotoxiciteit waargenomen bij een blootstelling die ongeveer een factor 3 hoger lag dan de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis bij de mens. Bij honden die gedurende 3 maanden werden behandeld, werden reversibele ulcera en erosies in de maag-darmtractus waargenomen. In deze studie werd geen enkel gastro-intestinaal letsel waargenomen bij een blootstelling die ongeveer een factor 5 hoger lag dan de maximale aanbevolen blootstelling bij de mens.

Onderzoeken naar de mutageniciteit van fenofibraat bij ratten zijn negatief gebleken.

Bij ratten en muizen zijn in hoge dosissen tumoren van de lever, de pancreas en de leydigcellen waargenomen en die werden toegeschreven aan een proliferatie van de peroxisomen. Die wijzigingen zijn specifiek voor kleine knaagdieren en zijn niet waargenomen bij andere diersoorten. Ze zijn dan ook niet relevant voor het therapeutische gebruik bij de mens.

Onderzoeken bij muizen, ratten en konijnen hebben geen enkel teratogeen effect aangetoond. Er zijn embryotoxische effecten waargenomen bij dosissen die vergelijkbaar waren met de dosis waarbij toxiciteit bij de moederdieren optreedt. Bij hoge dosissen werden een verlenging van de dracht en problemen bij de worp waargenomen.

In een toxiciteitsstudie waarbij pups herhaalde dosissen fenofibrinezuur kregen, werd een reversibele hypospermie, vacuolevorming in de testes en immaturiteit van de ovaria waargenomen. In het dieronderzoek naar reproductietoxiciteit met fenofibraat werd echter geen enkel effect op de vruchtbaarheid waargenomen. De waargenomen veranderingen worden als klinisch niet relevant voor de mens beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van de hulpstoffen

LIPANTHYL 67 Micronised

Hulpstoffen: lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, gepregelatineerd zetmeel, natriumlaurylsulfaat, crospovidon.

Omhuiling van de capsule: gelatine, titaniumdioxide (E171), chinolinegeel (E104), erythrosine (E127).

LIPANTHYL 200 Micronised

Hulpstoffen: lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, gepregelatineerd zetmeel, natriumlaurylsulfaat, crospovidon.

Omhuiling van de capsule: gelatine, titaniumdioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

LIPANTHYL 67 Micronised

3 jaar

LIPANTHYL 200 Micronised

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking beneden 30°C.

Gelieve de houdbaarheidsdatum te controleren die vermeld staat op de verpakking na "EXP"; de eerste cijfers duiden de maand aan (laatste dag van de maand), de laatste cijfers het jaartal waarin het product vervalst.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

LIPANTHYL 67 Micronised

30 capsules - Alu/PVC-blisterverpakking.

Doosjes van 30 capsules (1 blisterverpakking) en van 90 capsules (3 blisterverpakkingen).

LIPANTHYL 200 Micronised

15 capsules - Alu/PVC-blisterverpakking.

Doosjes van 30 capsules (2 blisterverpakkingen) en van 90 capsules (6 blisterverpakkingen).

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Terhulpesteenweg 6A

B-1560 Hoeilaart

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

Lipanthyl 67 Micronised

BE198256

Lipanthyl 200 Micronised

BE157972

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

LIPANTHYL 200 Micronised: 06-03-1992

LIPANTHYL 67 Micronised: 17-12-1998

Datum van laatste verlenging: 30-05-2005

11. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST / GOEDKEURING VAN DE SKP

01/2023

Datum van goedkeuring: 03/2023