

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eulitop 400 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg bezafibraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Witte cilindervormige tabletten met verlengde afgifte (aan één kant gemerkt met D9).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eulitop is geïndiceerd als een aanvulling op dieet en andere niet farmacologische behandeling (vb. lichamelijke oefening, gewichtsverlies) voor het volgende:

- Behandeling van ernstige hypertriglyceridemie met of zonder laag HDL cholesterol.
- Gemengde hyperlipidemie wanneer een statine gecontraïndiceerd is of niet wordt verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering bij volwassenen bedraagt 1 tablet per dag, in te nemen tijdens een maaltijd.

Eulitop tabletten mag niet worden gebruikt bij hypoalbuminemie en nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3. “Contra-indicaties” en 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”). Tabletten van 200 mg bezafibraat gebruiken om de dosering aan te passen aan het serumcreatinine en/of de creatinineklaring. Bezafibraat mag niet worden gegeven aan dialysepatiënten.

Gezien de beperkte gegevens bij kinderen wordt het gebruik van Eulitop bij kinderen afgeraden.

Speciale instructies voor de dosering

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een gevoelige maag kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot de onderhoudsdosering. De dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet worden aangepast naargelang van het serumcreatinine of de creatinineklaring.

Gezien de noodzakelijke verlaging van de dosering bij een verminderde nierfunctie (serumcreatinine > 1,5 mg/100 ml of > 135 µmol/l of een creatinineklaring < 60 ml/min), moet bezafibraat tabletten met verlengde afgifte worden vervangen door bezafibraat 200 mg tabletten en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast.

Serumcreatinine	Creatinineklaring	
Tot 1,5 mg/100 ml of 135 µmol/l	Meer dan 60 ml/min	1 tablet met verlengde afgifte per dag
1,6 - 2,5 mg/100 ml of 136 - 225 µmol/l	60 - 40 ml/min	Gecontra-indiceerd
2,6 - 6 mg/100 ml of 226 - 530 µmol/l	40 - 15 ml/min	Gecontra-indiceerd
Meer dan 6 mg/100 ml of 530 µmol/l	Lager dan 15 ml/min	Gecontra-indiceerd

Er moet rekening mee worden gehouden dat de creatinineklaring een betrouwbaardere parameter is dan het serumcreatinine (vooral bij ouderen). De creatinineklaring kan worden geraamd met de formule van Cockroft en Gault. Die formule mag alleen worden gebruikt bij volwassenen:

Manenn: $Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{age [years]}) \times \text{weight (kg)}}{72 \times CCr \text{ (mg/dl)}}$ (ml/min)

ClCr = creatinine clearance

CCr = serum creatinine

Bij vrouwen moet het resultaat van die vergelijking worden vermenigvuldigd met 0,85.

Bij dialysepatiënten is het gebruik van bezafibraat gecontra-indiceerd. De dosering van bezafibraat moet zorgvuldig worden aangepast volgens de nierfunctie en een zorgvuldige evaluatie van de risico-batenverhouding. Om een overdosering (en dus bv. rhabdomyolyse) te voorkomen, is een regelmatige meting van de plasmaconcentraties van bezafibraat raadzaam.

Oudere patiënten vertonen een fysiologische daling van de nierfunctie met de leeftijd. De dosering van bezafibraat moet worden aangepast volgens het serumcreatinine en de creatinineklaring zoals aangegeven in de bovenstaande tabel. Bezafibraat tabletten met verlengde afgifte mag niet worden gebruikt bij ouderen aangezien de creatinineklaring boven de leeftijd van 70 jaar normaal lager is dan 60 ml/min.

4.3 Contra-indicaties

Bezafibraat mag niet worden gebruikt bij:

- leverziekte (behalve bij leversteatose, wat vaak wordt gezien bij hypertriglyceridemie).
- galblaaslijden met of zonder cholelithiase (aangezien een mogelijke aantasting van de lever niet kan worden uitgesloten).
- Bezafibraat tabletten met verlengde afgifte (400 mg): patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 1,5 mg/100 ml of > 135 µmol/l of een creatinineklaring < 60 ml/min en dialysepatiënten).
- Combinatietherapie met bezafibraat en HMG-coA-reductaseremmers bij patiënten met factoren die predisponeren tot myopathie, zoals verminderde nierfunctie, ernstige infectie, trauma, chirurgie, hormonale afwijkingen of stoornissen van de elektrolytenhuishouding.
- Bekende overgevoeligheid voor bezafibraat, een van de bestanddelen van het product of andere fibraten.
- Bekende fotoallergische of fototoxische reacties op fibraten.
- Tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (zie zwangerschap en borstvoeding, rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het is van het grootste belang het dieet te volgen, evenals de andere maatregelen die lipidenstoornissen verbeteren, zoals lichaamsbeweging, vermagering en een adequate behandeling van andere metabole stoornissen (zoals diabetes, jicht).

- De respons van de patiënt op de behandeling moet op regelmatige tijdstippen worden gemonitord en de behandeling moet worden beëindigd als er na 3-4 maanden geen adequate respons wordt verkregen.
- De indicaties voor het gebruik van bezafibraat bij kinderen moeten zorgvuldig worden afgewogen. Er kan geen definitieve dosisaanbeveling
- Aangezien oestrogenen de serumlipiden kunnen verhogen, moet de beslissing om bezafibraat voor te schrijven bij patiënten die oestrogenen of anticonceptiva met oestrogenen innemen, kritisch op individuele basis worden genomen.
- Bij patiënten met hypoalbuminemie, bv. nefrotisch syndroom, en bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet bezafibraat tabletten met verlengde afgifte (Eulitop 400 mg tabletten met verlengde afgifte) worden vervangen door bezafibraat tabletten in een lagere dosering (Cedur 200 mg filmomhulde tabletten) en moet de nierfunctie regelmatig worden gemonitord. Bij patiënten met een al bestaande nierinsufficiëntie kan een acute nierinsufficiëntie optreden als de aanbevelingen voor de dosering volgens het serumcreatinine of de creatinineklaring niet strikt worden gevolgd.
- Spierzwakte, spierpijn en spierkrampen, vaak met een sterke stijging van het creatinekinase (CK) kunnen optreden. In geïsoleerde gevallen werd een ernstige beschadiging van de spieren (rhabdomyolyse) waargenomen. Dat syndroom was meestal te wijten aan een overdosering van bezafibraat of een ongepast gebruik van bezafibraat tabletten met verlengde afgifte, meestal bij patiënten met een verminderde nierfunctie.
- Gezien het risico op rhabdomyolyse mag bezafibraat slechts uitzonderlijk samen met HMG-coA-reductaseremmers worden toegediend indien strikt geïndiceerd. Patiënten die die combinatietherapie krijgen, moeten zorgvuldig worden ingelicht over de symptomen van myopathie en moeten zorgvuldig worden gemonitord. De combinatietherapie moet onmiddellijk worden stopgezet bij de eerste tekenen van myopathie.
- Bezafibraat verandert de samenstelling van de gal. Er zijn geïsoleerde rapporten van ontwikkeling van galstenen. Het is niet zeker of de incidentie van galstenen toeneemt bij een langdurige behandeling met bezafibraat zoals werd waargenomen met andere geneesmiddelen met een soortgelijk werkingsmechanisme. Het is ook niet bekend of al bestaande galstenen groter worden tijdens behandeling met bezafibraat.
- Aangezien cholelithiase als mogelijke bijwerking van een behandeling met bezafibraat niet kan worden uitgesloten, moeten geschikte diagnostische procedures worden uitgevoerd als er tekenen en symptomen van cholelithiase optreden (zie Bijwerkingen, rubriek 4.8).
- Als bezafibraat wordt gegeven in combinatie met anionuitwisselingsharsen (zoals cholestyramine), moeten de twee geneesmiddelen op minstens 2 uur van elkaar worden ingenomen.

Eulitop bevat lactose

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

Eulitop bevat natrium

Dit middel 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

Als bezafibraat tegelijk met andere geneesmiddelen of substanties wordt gebruikt, moet rekening worden gehouden met de volgende interacties:

- Bezafibraat kan de werking van anticoagulantia van het coumarinetype versterken. Daarom moet de dosering van het anticoagulant met 30-50% worden verlaagd bij het starten van de behandeling met bezafibraat en daarna moet de dosering worden aangepast op geleide van de bloedstollingsparameters.
- Bezafibraat kan de werking van sulfonylureumderivaten en insuline versterken. Dat kan te wijten zijn aan een beter glucoseverbruik met gelijktijdige daling van de insulinebehoefte.
- In geïsoleerde gevallen werd een sterke, maar reversibele daling van de nierfunctie (met een overeenstemmende stijging van het serumcreatininegehalte) gerapporteerd bij patiënten met een overgeplant orgaan die immunosuppressiva kregen samen met bezafibraat. Daarom moet de nierfunctie bij die patiënten strikt worden gemonitord en als er significante veranderingen van laboratoriumparameters optreden, moet bezafibraat indien nodig worden gestaakt.
- Als bezafibraat tegelijk met anionuitwisselingsharsen (zoals cholestyramine) wordt gebruikt, moet er minstens 2 uur tussen de twee geneesmiddelen worden gewacht omdat anders de absorptie van bezafibraat zou verminderen.
- Perhexilinewaterstofmaleaat en MAO-remmers (met hepatotoxisch potentieel) mogen niet samen met bezafibraat worden toegediend.
- De interactie tussen HMG-coA-reductaseremmers (statines) en fibraten kan variëren qua aard en intensiteit naargelang van de combinatie van de toegediende geneesmiddelen. Een farmacodynamische interactie tussen die twee klassen van geneesmiddelen kan in sommige gevallen misschien ook bijdragen tot een hoger risico op myopathie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Bij gebrek aan adequate klinische ervaring is bezafibraat gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (zie Contra-indicaties, rubriek 4.3).

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Het algemene veiligheidsprofiel van bezafibraat is gebaseerd op een combinatie van klinische gegevens van het vroegere Boehringer Mannheim en de postmarketingervaring.

In het totaal werden 3.581 patiënten opgenomen in 48 klinische studies. De bijwerkingen die werden waargenomen tijdens de klinische ontwikkeling en het latere gebruik in de klinische praktijk, waren vooral symptomen van gastro-intestinale stoornissen, die gewoonlijk van voorbijgaande aard waren en zelden leidden tot een stopzetting van het geneesmiddel. Myopathie (rhabdomyolyse) werd meestal waargenomen als de dosering niet werd verlaagd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Geen van die bijwerkingen had een invloed op de veiligheid op lange termijn omdat zij gewoonlijk optraden tijdens de eerste maanden van de behandeling en van voorbijgaande aard waren of verdwenen na stopzetting van het geneesmiddel.

De frequentie van bijwerkingen volgens de MedDRA-systeemorgaanklasse wordt weergegeven in de onderstaande tabel. De frequentie wordt als volgt gerapporteerd: vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), zeer zelden ($<1/10.000$).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: pancytopenie, trombopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische reacties.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, hoofdpijn.

Zelden: perifere neuropathie, paresthesie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: maag-darmstoornissen.

Soms: opzetting van het abdomen, buikpijn, constipatie, diarree, dyspepsie, nausea.

Zelden: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Soms: cholestase.

Zeer zelden: cholelithiase (zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: pruritus, urticaria, fotosensibilisatiereactie, alopecia, rash.

Zeer zelden: trombocytopenische purpura, erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierzwakte, spierpijn, spierkrampen.

Zeer zelden: rhabdomyolyse.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: acute nierinsufficiëntie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: erectiestoornissen NOS.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: interstitieel longlijden.

Psychische stoornissen

Zelden: depressie, insomnia.

Onderzoeken

Soms: Stijging in creatininefosfokinase in het bloed, verhoogde creatininespiegel in het bloed, stijging in alkalische fosfatase in het bloed.

Zeer zelden: Daling in hemoglobine, stijging in bloedplaatjes, daling van het aantal witte bloedcellen, stijging in gamma-glutamyltransferase, stijging in transaminase.

Afwijkende laboratoriumresultaten

De volgende afwijkingen werden waargenomen tijdens klinisch onderzoeken en werden ook gemeld sinds het in de handel brengen:

Soms: Stijging in creatininefosfokinase in het bloed, stijging in bloedplaatjes, daling van hemoglobine, gedaalde hematocriet, verlaagd aantal witte bloedcellen, stijging in transaminase, daling in alkalische

fosfatase. De toetsing van de daling in gamma-glutamyltransferase aan de waarden voor alkalisch fosfatase kan gebruikt worden als indicator voor therapietrouw.

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 het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De symptomatologie van een eventuele overdosering is niet bekend. Er bestaat geen specifiek antidotum. Een overdosering zou dan ook symptomatisch moeten worden behandeld.

Bij rhabdomyolyse (vaak bij patiënten met nierinsufficiëntie) wordt de behandeling met bezafibraat onmiddellijk stopgezet en wordt de nierfunctie van dichtbij gevolgd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypolipidemiërend middel/fibraat.

ATC-code: C10A B02

Bezafibraat verlaagde de lipiden (triglyceriden en cholesterol) in het bloed. Verhoogde VLDL- en LDL-spiegels dalen bij behandeling met bezafibraat, terwijl de HDL-concentratie stijgt. Bezafibraat verhoogt de activiteit van triglyceridenlipasen (lipoproteïnelipase en hepatisch lipoproteïnelipase), die een rol spelen bij het katabolisme van triglyceridenrijke lipoproteïnen. Tijdens de geïntensiveerde afbraak van triglyceridenrijke lipoproteïnen (chylomicronen, VLDL) worden precursoren voor de vorming van HDL gevormd, wat de stijging van HDL uitlegt. Bovendien vermindert bezafibraat de biosynthese van cholesterol, wat gepaard gaat met een stimulering van het door de LDL-receptor gemedieerde lipoproteïnemetabolisme.

Een verhoogd fibrinogeen blijkt naast de lipiden, roken en hypertensie een belangrijke risicofactor te zijn bij de ontwikkeling van atheroomplaten. Fibrinogeen speelt een belangrijke rol bij de viscositeit en dus de bloedstroom en blijkt ook een belangrijke rol te spelen bij de ontwikkeling en de lysis van trombi.

Bezafibraat oefent een effect uit op trombogene factoren. Er kan een significante daling van verhoogde plasmafibrinogeenspiegels worden verkregen. Dat kan onder meer leiden tot een daling van de viscositeit van het bloed en het plasma. Ook werd remming van de plaatjesaggregatie waargenomen.

Een daling van de bloedglucoseconcentratie als gevolg van een verbetering van de glucosetolerantie werd gerapporteerd bij diabetespatiënten. Bij die patiënten verlaagde bezafibraat de nuchtere en de postprandiale concentratie van vrije vetzuren.

Er is bewijs dat behandeling met fibraten de voorvallen van coronaire hartziekte kan verminderen, maar er is niet van aangetoond dat ze de totale mortaliteit bij de primaire of secundaire preventie van hart- en vaataandoening doen afnemen.

Doeltreffendheid / klinische studies:

Geen gegevens beschikbaar

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Bezafibraat wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na inname van de standaard filmomhulde tablet, welke Cedur heet en 200 mg bezafibraat bevat. Een piekplasmaconcentratie van ongeveer 8 mg/l wordt bereikt 1-2 uur na één enkele dosis van 200 mg bij gezonde vrijwilligers. Met bezafibraat 400 mg tabletten met verlengde afgifte, welke Eulitop heet en 400 mg bezafibraat bevat wordt een piekconcentratie van ongeveer 6 mg/l bereikt na 3-4 uur.

De relatieve biologische beschikbaarheid van bezafibraat tabletten met verlengde afgifte in vergelijking met de standaardvorm is ongeveer 70%.

Distributie:

Vierennegentig tot 96% van bezafibraat in humaan serum is gebonden aan eiwitten en het ogenschijnlijke distributievolume is ongeveer 17 l.

Biotransformatie:

Vijftig percent van de toegediende dosis van bezafibraat wordt in onveranderde vorm in de urine teruggevonden en 20% in de vorm van glucuroniden.

Eliminatie:

De eliminatie verloopt snel en vrijwel enkel via de nieren. Vijfennegentig percent van de activiteit van ¹⁴C-gemerkt geneesmiddel wordt binnen 48 uur in de urine teruggevonden en 3% in de feces. Vijftig percent van de toegediende dosis van bezafibraat wordt in onveranderde vorm in de urine teruggevonden en 20% in de vorm van glucuroniden. De renale klaring bedraagt 3,4 tot 6,0 l/uur.

De eliminatiehalfwaardetijd van bezafibraat is 1-2 uur. De ogenschijnlijke halfwaardetijd van bezafibraat tabletten met verlengde afgifte is ongeveer 2-4 uur.

Farmacokinetiek in speciale populaties:

Farmacokinetische onderzoeken bij ouderen wijzen erop dat de eliminatie vertraagd kan zijn als de leverfunctie verminderd is. Leverziekte (met uitzondering van leversteatose) is een contra-indicatie voor het gebruik van bezafibraat (zie 4.3 Contra-indicaties).

Oudere patiënten vertonen een fysiologische daling van de nierfunctie met de leeftijd. De dosering van bezafibraat moet worden aangepast volgens het serumcreatinine en de creatinineklaring zoals aangegeven in de bovenstaande tabel. Bezafibraat tabletten met verlengde afgifte mag niet worden gebruikt bij ouderen omdat de creatinineklaring na de leeftijd van 70 jaar normaal lager is dan 60 ml/min.

De eliminatie van bezafibraat vermindert bij patiënten met een verminderde nierfunctie en de dosering moet worden aangepast om accumulatie van het geneesmiddel en toxische effecten te voorkomen. Het is niet verrassend dat er een correlatie bestaat tussen de creatinineklaring en de eliminatiehalfwaardetijd van bezafibraat: de eliminatiehalfwaardetijd neemt toe naarmate de creatinineklaring daalt.

Gezien de hoge eiwitbinding kan bezafibraat niet worden uitgedialyseerd (cuprofaanfilter). Het gebruik van bezafibraat is gecontra-indiceerd bij dialysepatiënten.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Rat, wijfjes	LD50	442 mg/kg i.p.
		2.163 mg/kg p.o.
Rat, mannetjes	LD50	515 mg/kg i.p.
		2.486 mg/kg p.o.
Muis, wijfjes	LD50	545 mg/kg i.p.
		2.285 mg/kg p.o.
Muis, mannetjes	LD50	534 mg/kg i.p.
		2.136 mg/kg p.o.

Subchronische en chronische toxiciteit

3 maandentoxiciteit

Ratten kregen de substantie via het voedsel in concentraties van 0,2; 0,5 en 1,5%. De hoogste dosis (gemiddelde inname van substantie 1.016 – 1.041 mg/kg/dag) was toxisch. De dieren verdroegen de middelste dosering (gemiddelde inname van substantie 340 - 357 mg/kg/dag). De laagste dosering (gemiddelde inname van substantie 135 - 145 mg/kg/dag) veroorzaakte geen tekenen van toxiciteit (NOEL).

Een dagdosering van 40 mg/kg was toxisch bij honden (beagle). De transaminasen stegen bij die dosering; één dier is gestorven. Bij toediening van een dosering van 20 mg/kg/dag waren er veranderingen (stijging van SGPT, leverceldegeneratie), die verdwenen tijdens de follow-upperiode zonder substantie.

Bij resusapen veroorzaakte een dagdosering van 500 mg/kg toxische reacties (lichte daling van het aantal erythrocyten, daling van de alkalische fosfatasen, stijging van BUN).

6 maandentoxiciteit

Resusapen kregen de substantie gedurende 6 maanden in een dosering tot 350 mg/kg/dag. Die dosering werd nog verdragen. De dosering van 170 mg/kg/dag werd zonder toxische reacties verdragen.

12 maandentoxiciteit

Resusapen kregen doses tot 500 mg/kg/dag gedurende 12 maanden. De hoge dosering van 500 mg/kg was toxisch (verhoogde sterfte, lager lichaamsgewicht, veranderingen van klinisch-chemische en hematologische parameters). Doseringen tot 250 mg/kg/dag werden verdragen.

18 maandentoxiciteit

Groeiende albinoratten kregen bezafbraat gedurende 18 maanden via het voedsel in een dosering van 1.500, 3.500 en 7.000 ppm. De gemiddelde dagelijkse inname bij toediening van de hoogste dosering was 394 mg/kg/dag. Er werd een stijging van serumenzymen en serumsubstraten en van het relatieve gewicht van organen, vooral van de lever, waargenomen. Die bevindingen kunnen worden toegeschreven aan proliferatie van peroxisomen. De mannetjes reageerden gevoeliger dan de wijfjes. Tijdens de follow-upfase zonder substantie bleken de reacties die werden waargenomen tijdens de substantiefase, reversibel te zijn. Bij één dier in de groep met de hoogste dosering werd een hepatoom vastgesteld.

Verdere onderzoeken bij ratten

Bij verder onderzoek bij ratten werden veranderingen van de lever (proliferatie van peroxisomen, hepatomegalie, tumoren) waargenomen met de hoge dosering. Die observaties zijn evenwel specifiek voor kleine knaagdieren en werden niet waargenomen bij andere species (honden, apen).

Bij vergelijkende onderzoeken bij ratten werd aangetoond dat de macroscopische veranderingen van de lever die optreden bij toediening van slechts 3,5-maal de effectieve dosis van clofibraat, ook worden gezien met bezafibraat, maar alleen bij toediening van 24 keer de doeltreffende dosering.

Die veranderingen, die werden waargenomen bij ratten, zijn niet relevant voor het therapeutische gebruik bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: Lactosemonohydraat, polyvidon K25, natriumlaurylsulfaat, hypromellose 100 mPas, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: Hypromellose 3 mPas, dispergeerbaar polymethacrylaat 800.000, lactosemonohydraat, macrogol 10.000, talk, titaniumdioxide (E171), polysorbaat 80, natriumcitraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15 - 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eulitop is beschikbaar in dozen van 30 tabletten bestaande uit 3 blisterverpakkingen (PVC) van 10 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

BE167517

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/12/1994
- B. Datum van laatste verlenging: onbeperkt geldig

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

- Datum van herziening van de tekst: 12/2020.
- Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2021.