

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HYPERLIPEN 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule Hyperlipen bevat 100 mg ciprofibrat.
Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hyperlipen is geïndiceerd als een aanvulling op dieet en andere niet-farmacologische behandeling (b.v. 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

Dosering

. **Volwassenen** : Eén capsule (100 mg) per dag. **Deze dagelijkse dosering mag niet overschreden worden.** (cf. rubriek 4.4) Indien na een behandelingsperiode van drie maanden geen bevredigende verlaging van de serumlipidenconcentraties bekomen wordt, dienen bijkomende of andere therapeutische maatregelen (bijv. toediening van een hypocholesterolemiërend hars) te worden getroffen.

. **Bejaarden** : Aangezien er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn aangaande de farmacokinetiek van ciprofibrat bij bejaarden en gelet op het feit dat in deze leeftijdsgroep de nierfunctie vaak verminderd is, dient deze functie onderzocht te worden vóór het starten van de behandeling en dient de posologie aan de eventuele stoornis ervan te worden aangepast.

. Patiënten met nierinsufficiëntie : Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (Glomerular Filtration Rate (GFR) 30 - 80 ml/min/1,73 m²) is het aangeraden de dosis te verminderen (één gelule om de twee dagen) en de nierfunctie zorgvuldig na te gaan. Ciprofibrat zal niet toegediend worden aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

. Pediatriche patiënten : Gezien de veiligheid en de doeltreffendheid bij kinderen niet werd vastgesteld, is het gebruik van dit medicament bij kinderen gecontra-indiceerd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding, of in geval van vermoeden van zwangerschap
- Ernstige leverinsufficiëntie (verhoging van het bilirubinegehalte welke driemaal de normale waarde overstijgt, geassocieerd met verhogingen van het alkalisch fosfatase en van de transaminasen).
- Ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen is tegenaangewezen.
- De gelijktijdige inname van andere fibraten is tegenaangewezen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Myalgia / Myopathie
 - Spieraandoeningen, met inbegrip van uitzonderlijke gevallen van rhabdomyolysis zijn gerapporteerd geweest met fibraten.
 - De patiënten moeten geadviseerd worden om onverklaarde spierpijn, gevoeligheid of zwakte onmiddellijk te melden. De CPK spiegels moeten onmiddellijk geëvalueerd worden bij patiënten die deze symptomen rapporteren. De behandeling moet stopgezet worden indien myopathie wordt gediagnosticeerd of indien sterk gestegen CPK spiegels (meer dan 5-maal de normale waarden) optreden.
 - **Aangezien de incidentie van de effecten op de spieren (cf. rubriek 4.8) dosisgerelateerd lijken te zijn, mag de posologie de 100 mg per dag niet overschrijden.**

- Het risico op myopathie kan verhoogd zijn indien de volgende predisponerende factoren aanwezig zijn:
 - verstoorde nierfunctie en elke situatie van hypo-albuminemie zoals nefrotisch syndroom
 - hypothyroïdie
 - alcoholmisbruik
 - leeftijd > 70 jaar
 - persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten
 - voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een ander fibraat
 - Zoals met andere fibraten kan het risico op spieraandoeningen (rhabdomyolyse en myoglobinerurie) verhoogd zijn als ciprofibrat wordt gebruikt in combinatie met andere fibraten of met HMG-CoA-reductase remmers (cf. rubrieken 4.3 en 4.5).
- Tijdens de klinische studies werden bij sommige patiënten verhogingen van de serumtransaminasen, het creatinine-, het CPK- en het LDH-gehalte opgemerkt, alsook een daling van het gamma-GT-gehalte. Gelijkaardige fenomenen zijn gerapporteerd geweest met andere fenoxisoboterzuurderivaten. Men beschouwt dat ze een verandering voorstellen van de biochemische systemen welke verbonden zijn met het metabolisme van deze groep medicamenten.
 - Ciprofibrat zal met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verstoorde leverfunctie.
 - Regelmatige leverfunctietesten worden aanbevolen (om de 3 maanden tijdens de eerste 12 maanden van de behandeling). De behandeling met Ciprofibrat moet stopgezet worden als de AST en ALT spiegels gestegen zijn tot meer dan 3-maal de bovengrens van de normale waarden of als een cholestatische leveraandoening wordt aangetoond.
 - Hoewel ciprofibrat de biliaire excretie van cholesterol niet blijkt te verhogen, is de mogelijkheid tot ontwikkeling van gallithiase tijdens de behandeling niet uitgesloten.
 - Een onderliggende hypothyreoïdie kan een secundaire dyslipidemie veroorzaken en dient bijgevolg gediagnosticeerd en gecorrigeerd te worden vóór het instellen van een hypolipemiërende behandeling. Bovendien vormt deze pathologie een risicofactor voor het optreden van een myopathie.
 - In geval van een gelijktijdige behandeling met orale anticoagulantia moet de dosering van deze laatste verminderd worden en aangepast worden in functie van de INR. (cf. rubriek 4.5).
 - Indien na een behandelingsperiode van drie maanden geen bevredigende verlaging van de serumlipidenconcentraties bekomen wordt, dienen aanvullende of andere therapeutische maatregelen te worden getroffen.
 - Lactose

SPK

Approved type IB WS excipients guideline

Basis: Type IB WS excipients draft 171220

Omwille van de aanwezigheid van lactose (185 mg/capsule), dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dit geneesmiddel niet te gebruiken.

➤ **Natrium**

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

➤ **Gecontraïndiceerde combinaties :**

Andere fibraten : zoals met andere fibraten kan het risico op rhabdomyolysis en op myoglobulinurie verhoogd zijn wanneer ciprofibrat wordt gebruikt in combinatie met andere fibraten. (cf. rubrieken 4.3 en 4.4)

➤ **Niet aanbevolen combinaties :**

HMG Co-A-reductase remmers : zoals met andere fibraten kan het risico op rhabdomyolysis en op myoglobulinurie verhoogd zijn wanneer ciprofibrat wordt gebruikt in combinatie met HMG Co-A-reductase remmers. (cf. rubriek 4.4)

➤ **Combinaties waarbij voorzichtigheid is geboden :**

Therapiën met orale anticoagulantia : Ciprofibrat is sterk gebonden aan plasma-eiwitten en verdringt bijgevolg wellicht andere geneesmiddelen uit hun eiwitbindingsplaats. Er werd aangetoond dat ciprofibrat het effect van warfarine potentieert, wat erop wijst dat een gelijktijdige behandeling met orale anticoagulantia moet toegediend worden in een lagere dosis en aangepast worden in functie van de INR (zie rubriek 4.4.).

➤ **Associaties waarmee rekening dient te worden gehouden :**

- Orale hypoglycemiërende geneesmiddelen : ofschoon ciprofibrat het effect van de orale hypoglycemiërende geneesmiddelen kan potentiëren, suggereren de beschikbare gegevens niet dat een dergelijke interactie klinisch significant kan zijn.

- Œstrogenen : Œstrogenen kunnen de lipidenspiegels verhogen. Alhoewel een farmacodynamische interactie kan gesugereerd worden, zijn er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen aanwijzingen dat ciprofibrat teratogeen is, maar in teratogenniciteitstesten bij dieren, werden tekens van toxiciteit opgemerkt wanneer hoge doses werden toegediend.

Aangezien er geen gegevens bestaan over zijn gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens, is ciprofibrat gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap

Borstvoeding

SPK

Approved type IB WS excipients guideline

Basis: Type IB WS excipients draft 171220

Ciprofibrat wordt uitgescheiden in de moedermelk van lacterende ratten. Aangezien er geen gegevens bestaan over zijn gebruik tijdens de borstvoeding, is ciprofibrat gecontraïndiceerd bij moeders die borstvoeding geven.

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

Duizeligheid, slaperigheid en vermoeidheid werden zelden gerapporteerd in associatie met ciprofibrat. De patiënten moeten gewaarschuwd worden dat ze geen voertuig mogen besturen en geen machines mogen bedienen als ze deze effecten vertonen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies en gerapporteerd tijdens post-marketing ervaring worden hieronder nauwkeurig beschreven. Post-marketing bijwerkingen worden aangeduid met de frequentie "niet bekend".

De frequentie van de bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens onderstaande conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	vaak	soms	zelden	zeer zelden	niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					Trombocytopenie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid Slaperigheid Vertigo				
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum-aandoeningen					Pneumonitis Longfibrose
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea Braken Diarree Gastralgie Dyspesie Buikpijn				
Lever- en gal-aandoeningen					Abnormale leverfunctie-testen

					Cholestasis Cytolyse Cholelithiasis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash Alopecia				Urticaria Pruritis Fotosensibiliteit Eczeem
Skeletspierstelsel-, en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie				Myopathie Myositis Spierzwakte Rhabdomyolysis
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningn					Erectiele dysfunctie
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

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy –crpv@chru-nancy.fr – Tél.: (+33) 383 656085/87 OF Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél.: (+352) 24785592 – <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Enkele zeldzame gevallen van overdosering met ciprofibrat zijn gerapporteerd geweest, doch geen ongewenste effecten specifiek aan de overdosering gebonden, werden opgemerkt. Er bestaan geen specifieke antidota voor ciprofibrat. De behandeling van een overdosering zal bijgevolg symptomatisch gebeuren.

Een maagspoeling en een aangepaste behandeling zouden indien nodig uitgevoerd kunnen worden. Ciprofibrat is niet dialyseerbaar. Omwille van het lange halfleven van ciprofibrat zal de patiënt gedurende een langdurige periode onder observatie blijven.

SPK

Approved type IB WS excipients guideline

Basis: Type IB WS excipients draft 171220

Bij chronische overdosering (200 mg per dag) werd een verhoogde incidentie van effecten op de spieren gerapporteerd zoals onder andere gevallen van rhabdomyolysis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : hypolipemiërende, hypocholesterolemiërende en hypo-triglyceridemiërende geneesmiddelen, fibraten.

ATC-code : C10AB08

Het actief bestanddeel van Hyperlipen is *ciprofibrat*, een fenoxisoboterzuurderivaat welke een hypolipemiërende werking heeft.

Uit de klinische studies blijkt dat ciprofibrat een efficiënte bijkomende therapie is bij de dieetbehandelingen van hyperlipidemieën geassocieerd met hoge plasmaconcentraties van cholesterol gebonden aan LDL, en van triglyceriden gebonden aan VLDL (types IIa, IIb en IV volgens Frederickson).

Ciprofibrat verlaagt namelijk de cholesterol- en triglyceridenspiegels geassocieerd met de LDL- en VLDL-fracties. Het verhoogt tevens de HDL-cholesterolspiegel.

Eén enkele dosis per dag is voldoende om dit hypolipemiërend effect te bekomen.

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ciprofibrat wordt bij de mens vrij vlug geabsorbeerd. Na inname van een orale dosis worden de maximum plasmaconcentraties in de meeste gevallen bereikt na 1 tot 4 uren.

Bij patiënten onder chronische behandeling werden maximum plasmaconcentraties van 53 tot 165 µg/ml genoteerd.

Ciprofibrat is voor ongeveer 97 % aan de plasmaproteïnen gebonden.

Het terminale eliminatiehalfleven bij patiënten onder langdurige behandeling varieerde van 38 tot 86 uur.

Het eliminatiehalfleven bij patiënten met matige nierinsufficiëntie was verhoogd vergeleken met normale individuen (116,7 uur t.o.v. 81,1 uur). Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie werd een verdere verhoging genoteerd (171,9 uur).

Na toediening van een enkelvoudige dosis aan vrijwilligers werd ongeveer 30 tot 75 % ervan in de urine uitgescheiden binnen de 72 uren, hoofdzakelijk onder de glucuronogeconjugeerde vorm.

Patiënten met matige nierinsufficiëntie scheidde gemiddeld 7 % van een enkelvoudige dosis uit als onveranderd ciprofibrat en dit over 96 uren, vergeleken met 6,9 % bij normale individuen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie was dit slechts 4,7 %.

Ciprofibrat is niet dialyseerbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

SPK

Approved type IB WS excipients guideline

Basis: Type IB WS excipients draft 171220

Er zijn geen andere relevante preklinische veiligheidsgegevens voor de voorschrijver dan deze die reeds in andere rubrieken werden vermeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactosemonohydraat, maïszetmeel, gelatine, titaandioxide, geel ijzeroxide, zwart ijzeroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen van 30 en van 90 capsules in PVC/Aluminium blisterverpakking.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan, 19
1831 Diegem
Tel.: 02 / 710 54 00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

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

SPK
Approved type IB WS excipients guideline
Basis: Type IB WS excipients draft 171220

BE150367

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/03/1990

Datum van laatste verlenging: 10 /11/ 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17/12/2020

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2021