

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lipanthyl Penta 145 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 145,0 mg fenofibraattia (nanopartikkeleina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää:

- 132,00 mg laktoosimonohydraattia
- 145,00 mg sakkaroosia
- 0,50 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pitkulainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella numero 145 ja toisella puolella Fournierin logo.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lipanthyl Penta 145 mg -valmistetta käytetään ruokavalion ja muiden lääkkeettömien hoitojen (esim. liikunta, laihduttaminen) liitännäishoitona seuraavissa sairauksissa:

- Vaikea hypertriglyseridemia, johon voi liittyä alhainen HDL-kolesteroli
- Kombinoitu hyperlipidemia, kun statiini on vasta-aiheinen tai ei ole siedetty
- Kombinoitu hyperlipidemia potilailla, joilla on suuri kardiovaskulaarinen riski, statiinilääkitykseen lisättyinä, kun triglyseridi- ja HDL-kolesterolipitoisuudet eivät ole tavoitetasolla.

4.2 Annostus ja antotapa

Ennen hoitoa aloitettua ruokavalio-ohjelmaa tulee jatkaa. Hoitovastetta seurataan määrittämällä seerumin lipidiarvoja. Jos useankaan (esim. 3) kuukauden hoidon jälkeen ei riittävää hoitovastetta ilmene, on harkittava muuta hoitoa.

Annostus

Aikuiset

Suositusannos on yksi 145 mg fenofibraattia sisältävä tabletti kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joiden hoitona jo on yksi 200 mg:n fenofibraattikapseli tai yksi 160 mg:n fenofibraattitabletti, voivat siirtyä käyttämään Lipanthyl Penta 145 mg:n tablettia annostusta muuttamatta.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Normaaliannosta suositellaan, paitsi niille potilaille, joilla on munuaisen vajaatoiminta, jossa glomerulusten estimoitu suodosnopeus on < 60 ml/min/1,73 m² (ks.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Fenofibraattia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta määritettynä eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Jos eGFR on välillä 30 ja 59 ml/min/1,73 m², fenofibraatin annos ei saa ylittää 100 mg tavallisena tai 67 mg mikronoituna kerran päivässä.

Mikäli seurannan aikana eGFR pienenee pysyvästi < 30 ml/min/1,73 m², fenofibraatin käyttö tulee lopettaa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Lipanthyl Penta 145 mg -valmisteen käyttö potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole suositeltavaa, koska tietoja ei ole saatavilla.

Pediatriset potilaat

Fenofibraatin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tämän vuoksi fenofibraattia ei suositella alle 18-vuotiaille pediatrisille potilaille.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa ja aterioista riippumatta (ks. kohta 5.2). Tabletit niellään kokonaisina yhden vesilasillisen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- maksan vajaatoiminta (myös biliaarinen kirroosi ja selittämättömät jatkuvat maksan toimintahäiriöt)
- todettu sappirakon sairaus
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten estimoitu suodosnopeus < 30 ml/min/1,73 m²)
- krooninen tai akuutti haimatulehdus lukuun ottamatta vaikeasta hypertriglyseridemiasta johtuvaa akuuttia haimatulehdusta
- todettu valoallergia tai valotoksiset reaktiot fibraatti- tai ketoprofeenihoitoon aikana
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valmisteen kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Lisäksi, potilaiden, jotka ovat allergisia maapähkinäöljylle tai soijalesitiinille tai vastaaville tuotteille ei pidä ottaa Lipanthyl Penta 145 mg -valmistetta yliherkkyysreaktoriskin vuoksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sekundaarinen hyperlipidemia

Hyperkolesterolemian sekundaarinen syy, esim. tyypin 2 diabetes, jonka hoitotasapaino on huono, hypotyreoosi, nefroottinen oireyhtymä, dysproteinemia, obstruktiivinen maksasairaus tai alkoholismi, on hoidettava riittävästi ennen fenofibraattihoitoon harkitsemista. Lääkehoidosta johtuva sekundaarinen hyperkolesterolemia voi esiintyä diureettien, beetasalpaajien, estrogeenien, progesteronin, yhdistelmä- ehkäisyvalmisteiden, immunosuppressiivisten aineiden ja proteaasimestäjien käytön yhteydessä. Näissä tapauksissa tulisi selvittää onko hyperlipidemia primaarista vai sekundaarista (mahdollisesti näiden lääkkeiden aiheuttamaa lipidiarvojen nousua).

Maksan toiminta: Kuten muidenkin lipidejä vähentävien aineiden vaikutuksesta, joillakin potilailla on raportoitu transaminaasipitoisuuksien suurenemista. Useimmissa tapauksissa pitoisuuksien suureneminen on ollut tilapäistä, vähäistä ja oireetonta. Suositellaan, että transaminaasipitoisuuksia seurataan kolmen kuukauden välein hoidon ensimmäisten kahdentoista kuukauden aikana ja tämän jälkeen jaksottaisesti. Potilaita, joiden transaminaasipitoisuudet suurenevät, on tarkkailtava, ja hoito

on keskeytettävä, jos ASAT (SGOT)- tai ALAT (SGPT)-arvot kohoavat yli kolminkertaisiksi viitealueen ylärajaan verrattuna. Jos ilmenee hepatiittiin viittaavia oireita (esim. keltaisuus, kutina), ja diagnoosi on vahvistettu laboratoriotutkimuksella, fenofibraattihoito tulisi lopettaa.

Haima: Fenofibraatin on raportoitu aiheuttavan haimatulehdusta (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Tulehdus voi johtua lääkkeen huonosta tehosta potilaissa, joilla on vaikea hypertriglyseridemia, suorasta lääkevaikutuksesta, tai sapenjohtimen tukkeutumisesta, joka puolestaan on seuraus sappikivistä tai lietteen muodostumisesta.

Lihaks: Fibraattihoidon ja muiden lipidejä vähentävien lääkehoitojen aikana on esiintynyt lihastoksisuutta, mukaan lukien joitakin harvinaisia rhabdomyolysisitapauksia joihin on voinut liittyä munuaisten vajaatoimintaa. Lihastoksisuutta esiintyy enemmän potilailla, joilla on hypoalbuminemia tai on ollut aikaisemmin munuaisten vajaatoimintaa.

Rhabdomyolysiin sairastumisen riski saattaa olla suurentunut potilailla, joilla on myopatialle ja/tai rhabdomyolysille altistavia tekijöitä, kuten yli 70 vuoden ikä, itsellä tai suvussa ilmennyt perinnöllinen lihassairaus, munuaisten vajaatoiminta, hypotyreoosi tai runsas alkoholin käyttö. Näille potilaille fenofibraattihoidon riskit tulee arvioida huolellisesti suhteessa mahdollisiin hyötyihin.

Lihastoksisuutta on epäiltävä, jos potilaalla ilmenee diffuusia myalgiaa, myosiittia, lihaskouristuksia, lihassheikkoutta ja/tai CK-arvojen huomattavaa nousua (viisi kertaa yli viitealueen ylärajan). Näissä tapauksissa fenofibraattihoito on keskeytettävä.

Lihastoksisuuden riski voi suurentua, jos lääkettä käytetään yhdessä toisen fibraatin tai HMG-CoA-reduktaasin estäjän kanssa, erityisesti jos potilaalla jo on lihassairaus. Fenofibraattihoito yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai toisen fibraatin kanssa on siis määrättävä ainoastaan potilaille, joilla on sekä vaikea dyslipidemia että suuri kardiovaskulaarinen riski, mutta ei aikaisemmin todettuja lihassairauksia. Potilaita on seurattava tarkoin lihastoksisuuden oireiden varalta.

Munuaisten toiminta: Lipanthyl Penta 145 mg -valmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lipanthyl Penta 145 -valmistetta pitää käyttää varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Annosta pitää muuttaa potilaille, joiden glomerulusten estimoitu suodosnopeus on 30-59 ml/min/1,73m² (ks. kohta 4.2).

Potilailla, jotka saivat fenofibraattia yksinään tai yhdistettynä statiiniin, on raportoitu seerumin kreatiniinipitoisuuden palautuvaa suurenemista. Suurentunut seerumin kreatiniinipitoisuus pysyi yleensä vakaana ajan kuluessa, eikä pitkäaikaishoidossa ole näyttöä seerumin kreatiniinipitoisuuden jatkuvasta suurenemisestä. Hoidon loputtua seerumin kreatiniinipitoisuus yleisesti palasi lähtötasolle.

Kliinisissä tutkimuksissa 10 %:lla potilaista kreatiniinipitoisuus suureni enemmän kuin 30 mikromol/l lähtötasosta, kun fenofibraattia annettiin yhdessä statiinin kanssa. Potilailla, jotka saivat statiinia yksinään, vastaava suureneminen tapahtui 4,4 %:lla potilaista. 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitoa, oli kliinisesti merkittäviä, arvoon >200 mikromol/l, suurentuneita kreatiniinipitoisuuksia.

Hoito täytyy keskeyttää, jos kreatiniinipitoisuus on 50 % normaalin ylärajan yläpuolella. Kreatiniinipitoisuuden mittaamista suositellaan ensimmäisen kolmen kuukauden aikana hoidon aloittamisesta ja säännöllisesti sen jälkeen.

Apuaineet:

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit: Fenofibraatti tehostaa suun kautta otettavan antikoagulantin vaikutusta ja voi siten lisätä verenvuotoriskiä. Antikoagulanttiannosta suositellaan vähennettäväksi noin kolmanneksella fenofibraattihoidon alkaessa, minkä jälkeen annos sovitetaan INR-seurannan mukaan (International Normalised Ratio).

Siklosporiini: Fenofibraatin ja siklosporiinin yhteiskäytössä on esiintynyt joitakin vakavia reversiibelin munuaisten vajaatoiminnan tapauksia. Näiden potilaiden munuaistoimintaa on siis seurattava huolellisesti, ja fenofibraattihoito on keskeytettävä, jos laboratoriotuloksissa esiintyy huomattavia muutoksia.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät ja muut fibraatit: Vakavan lihastoksisuuden riski suurenee, jos fibraattia käytetään samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien tai muiden fibraattien kanssa. Yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen ja potilaita on seurattava tarkoin lihastoksisuuden oireiden varalta (ks. kohta 4.4).

Glitasonit: Fenofibraatin ja glitasonin samanaikaisen käytön on joissain tapauksissa havaittu pienentävän HDL-kolesterolia. Tästä syystä on suositeltavaa seurata HDL-kolesterolia, jos toinen näistä lääkeaineista lisätään ja lopettaa toisen käyttö, jos HDL-kolesteroli on liian pieni.

Sytokromi P450-entsyymit: Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa on todettu, että fenofibraatti ja fenofibriinihappo eivät estä CYP3A4-, CYP2D6-, CYP2E1- tai CYP1A2-isoformeja. Ne estävät heikosti CYP2C19- ja CYP2A6-isoformeja sekä lievästi tai kohtalaisesti CYP2C9-isoformia terapeuttisilla pitoisuuksilla. Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti fenofibraatin kanssa CYP2C19-, CYP2A6- ja erityisesti CYP2C9-entsyymien kautta metaboloituvia, kapean terapeuttisen leveyden lääkkeitä, tulee seurata huolellisesti. Tarvittaessa suositellaan muuttamaan näiden lääkeaineiden annostusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Fenofibraatin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole ilmennyt teratogeenisiä vaikutuksia. Embryotoksisia vaikutuksia ilmeni käytettäessä annoksia, jotka olivat emolle toksisia (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmiseen kohdistuvaa riskiä ei tunneta. Siksi Lipanthyl Penta 145 mg kalvopäällysteisiä tabletteja saa käyttää raskauden aikana vain, kun hoidon hyöty ja riskit on harkittu huolellisesti.

Imetys

Fenofibraatin ja/tai sen metaboliittien erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Imeväiseen lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sen vuoksi fenofibraattia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläimillä on havaittu palautuvia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa kliinistä tutkimustietoa Lipanthyl Penta 145 mg -valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lipanthyl Penta 145 mg -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Fenofibraattihoidon aikana yleisimmin todetut haittavaikutukset ovat ruuansulatukseen, mahalaukkuun ja suolistoon liittyviä häiriöitä.

Seuraavia haittavaikutuksia (alla mainituin esiintymistiheyksin) on todettu plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (n=2344) ja markkinoille tulon jälkeen^a:

MedDRA-järjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäisraportit	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos			Hemoglobiiniarvon lasku Valkosolun määrä lasku		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		
Hermosto		Päänsärky			
Verisuonisto		Tromboembolia (keuhkoembolia, syvä laskimotukos)*			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Interstitiaalinen keuhkosairaus ^a
Ruuansulatuselementit	Ruuansulatuselementtien liittyvät oireet (vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ilmavaivat).	Haimatulehdus*			
Maksa ja sappi	Transaminaasien nousu (ks. kohta 4.4)	Sappikivitauti (ks. kohta 4.4)	Hepatiitti		Keltaisuus, sappikiviin liittyvät komplikaatiot ^a (esim. kolekystiitti, kolangiitti, sappikoliikki)
Iho ja ihonalainen kudos		Ihon yliherkkyysreaktiot (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma)	Alopecia Valoherkkyysreaktiot		Vaikeat ihoreaktiot ^a (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, monimuotoinen punavihoittuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasten toimintaan liittyvät häiriöt (esim.			Rabdomyolyyssi ^a

MedDRA-järjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäisraportit	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		myalgia, myosiitti, lihaskouristukset ja heikkous)			
Sukupuolielimet ja rinnat		Seksuaaliset häiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					Väsymys ^a
Tutkimukset	Homokysteiiniarvon nousu**	Kreatiniiniarvon nousu	Urea-arvon nousu		

* Satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa FIELD-tutkimuksessa, johon osallistui 9795 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, havaittiin fenofibraattia saaneilla tilastollisesti merkitsevä haimatulehdustapausten lisääntyminen verrattuna plaseboa saaneisiin (0,8 % vs. 0,5 %; $p=0,031$). Samassa tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitsevä lisäys keuhkoemboliatapauksissa (0,7 % plaseboryhmässä vs. 1,1 % fenofibraattiryhmässä; $p=0,022$) sekä tilastollisesti merkityksetön kasvu syvien laskimotukosten määrässä (plasebo: 1,0 % [48/4900 potilasta] vs. fenofibraatti 1,4 % [67/4895 potilasta]; $p=0,074$).

** FIELD tutkimuksessa keskimääräinen homokysteiiniarvon suureneminen potilailla, joita hoidettiin fenofibraatilla, oli 6,5 mikromol/l. Suureneminen oli palautuvaa fenofibraattihoidon lopettamisen jälkeen. Kohonnut riski saada laskimotromboositapahtumia saattaa liittyä kohonneisiin homokysteiinipitoisuuksiin. Tämän kliininen merkitys ei ole selvillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen.

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Fenofibraatin yliannostustapauksia on raportoitu vain muutamia. Useimmissa tapauksissa yliannostuksen ei todettu aiheuttaneen oireita. Spesifistä vastaläkettä ei tunneta. Jos otaksut potilaan ottaneen yliannoksen, hoida potilasta oireenmukaisesti ja ryhdy tarvittaviin tukitoimiin. Fenofibraattia ei voida eliminoida hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Seerumin lipidejä vähentävä aine / kolesteroli- ja triglyseridisynteesin estäjä / fibraatti, ATC-koodi: C10AB05

Fenofibraatti on fibriinihapon johdannainen, jonka lipidejä vähentävät vaikutukset ihmisessä aiheutuvat PPAR α :n (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha) -aktivoitumisesta. PPAR α :n aktivoitumisen kautta fenofibraatti tehostaa lipolyysiä ja aterogeenisten triglyseridipitoisten hiukkasten poistumista plasmasta aktivoimalla lipoproteiinilipaasia ja vähentämällä apoproteiini CIII:n tuotantoa. PPAR α :n aktivaatio tehostaa myös apoproteiinien A-I ja A-II synteesiä. Edellä mainitut fenofibraatin lipoproteiineihin kohdistuvat vaikutukset johtavat apoproteiini B:tä sisältävien VLDL- ja LDL-fraktioiden vähenemiseen ja apoproteiini A-I:tä ja A-II:ta sisältävän HDL-fraktion lisääntymiseen.

VLDL-fraktioiden synteesiin ja kataboliaan vaikuttamalla fenofibraatti lisää myös LDL-puhdistumaa ja vähentää pieniä tiheitä LDL-hiukkasia, joiden määrät kohoavat aterogeenisessä lipoproteiinifenotyypissä, joka on yleinen häiriö iskeemiseen sydänsairauteen altteilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa fenofibraatti on vähentänyt kokonaiskolesterolia 20–25 % ja triglyseridejä 40–55 % sekä lisännyt HDL-kolesterolia 10–30 %.

Hyperkolesterolemiapotilailla, joiden LDL-kolesterolipitoisuudet pienenevät 20–35 %, kokonaisvaikutus kolesteroliin aiheuttaa kokonaiskolesterolin vähenemisen suhteessa HDL-kolesteroliin, LDL-kolesterolin vähenemisen suhteessa HDL-kolesteroliin tai apoproteiini B:n vähenemisen suhteessa apoproteiini A-I:een, jotka kaikki liittyvä aterogeeniseen riskiin.

Fibraattihoito saattaa vähentää sepelvaltimotautitapahtumia, mutta fibraattien ei ole osoitettu vähentävän kokonaiskuolleisuutta sydän- ja verisuonitautien primaari- tai sekundaaripreventiossa.

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) -rasva-ainetutkimus oli satunnaistettu lumekontrolloitu tutkimus, jossa oli mukana 5 518 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, jotka saivat simvastatiinin lisäksi fenofibraattihoitoa. Fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoidolla ei todettu olevan mitään merkitsevää eroa simvastatiinin monoterapiaan verrattuna, ensisijainen päätetapahtuma oli ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten sekä kardiovaskulaarikuolleisuuden yhdistelmä (riskisuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,79–1,08; p=0,32; absoluuttisen riskin väheneminen 0,74 %).

Dyslipidemiapotilaiden ennalta määritetty alaryhmä koostui potilaista, joilla lähtötilanteessa HDL-kolesterolipitoisuus oli alimmassa tertiilissä (≤ 34 mg/dl tai 0,88 mmol/l) ja triglyseridipitoisuus ylimmässä tertiilissä (≥ 204 mg/dl tai 2,3 mmol/l). Tässä ryhmässä fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoito osoitti simvastatiinin monoterapiaan verrattuna 31 %:n suhteellisen pienemisen ensisijaisessa yhdistetyssä päätetapahtumassa (riskisuhde 0,69; 95 %:n luottamusväli 0,49–0,97; p=0,03; absoluuttisen riskin väheneminen: 4,95 %). Toisessa ennalta määritetyssä alaryhmäanalyysissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä sukupuolen vaikutus hoidosta saatavaan hyötyyn (p=0,01), mikä osoitti mahdollista yhdistelmähoidosta saatua hyötyä miehillä (p=0,037), mutta mahdollisesti suurempaa ensisijaisen päätetapahtuman riskiä naisilla, jotka saivat yhdistelmähoitoa simvastatiinin monoterapian sijasta (p=0,069). Tätä ei havaittu yllä mainitussa dyslipidemiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä, mutta ei myöskään havaittu mitään selviä todisteita siitä, että dyslipidemiaa sairastavat, fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoa saavat naiset hyötyisivät tästä, eikä mahdollista haitallista vaikutusta tässä alaryhmässä voitu sulkea pois.

Ekstravaskulaariset kolesterolivarastot (jänne- ja tuberoosinen ksantooma) voivat vähentyä huomattavasti tai jopa hävitä kokonaan fenofibraattihoitoa aikana.

Potilailla, joiden fibrinogeenitasot ovat koholla, fenofibraattihoito on alentanut tasoja huomattavasti, samoin kuin potilailla, joiden Lp(a)-tasot ovat koholla. Muiden infektion merkkien, kuten C-reaktiivisen proteiinin, pitoisuudet pienenevät fenofibraattihoitoa aikana.

Fenofibraatin urikosuurinen vaikutus, joka vähentää virtsahappotasoja noin 25 %, on lisähyödyksi hyperurikemiaa sairastavia dyslipidemiapotilaita hoidettaessa.

Fenofibraatin on todettu estävän trombosyyttien aggregaatiota eläinkokeissa ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa ilmeni ADP:n, arakidonihapon ja adrenaliinin indusoiman verihutaleiden aggregaation vähenemistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Kalvopäällysteinen Lipanthyl Penta 145 mg tabletti sisältää 145 mg fenofibraattia (nanopartikkeleina).

Imeytyminen

Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta suun kautta. Pitoisuus pysyy tasaisena jatkuvassa hoidossa.

Toisin kuin aikaisempien fenofibraattivalmisteiden, nanopartikkelivalmisteen suurin pitoisuus plasmassa ja kokonaisaltistus eivät ole riippuvaisia ateriointista. Lipanthyl Penta 145 mg:n kalvopäällysteinen tabletti voidaan siksi ottaa ateria-ajoista riippumatta.

Kun uuden 145 mg fenofibraattitabletin käyttöä tutkittiin ateriointin vaikutukseen kohdistuvassa tutkimuksessa terveillä mies- ja naispuolisilla tutkimushenkilöillä sekä heidän paastotessaan että syödessään runsasrasvaisia aterioita, todettiin, ettei ateriointi vaikuta fenofibriinihapon AUC- eikä C_{max} -arvoihin.

Jakautuminen

Fenofibriinihappo sitoutuu voimakkaasti plasman albumiiniin (yli 99 %).

Biotransformaatio ja eliminaatio

Esteraasit hydrolysoivat suun kautta annetun fenofibraatin nopeasti sen aktiiviseksi metaboliitiksi fenofibriinihapoksi. Plasmassa ei todeta muuttumatonta fenofibraattia. Fenofibraatti ei ole CYP3A4:n substraatti. Maksan mikrosomeissa ei metaboliaa tapahdu.

Lääke erittyy lähinnä virtsaan. Lääkeaine poistuu elimistöstä kuudessa päivässä. Fenofibraatti erittyy pääasiassa fenofibriinihappona ja sen glukuronidikonjugaattina. Iäkkäiden potilaiden elimistössä fenofibraatin puhdistuma plasmasta on sama kuin nuorten potilaiden elimistössä.

Kineettiset tutkimukset, joissa tutkittiin kerta-annosta ja jatkuvaa hoitoa, osoittivat, että lääkeaine ei kerry elimistöön. Fenofibriinihappo ei poistu hemodialyysissä.

Fenofibriinihapon eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 20 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kolme kuukautta kestäneessä, non-kliinisessä, rotilla toteutetussa ja suun kautta annostelussa fenofibriinihappo (fenofibraatin aktiivinen metaboliitti) -tutkimuksessa havaittiin toksinen vaikutus luurankoliaksiin (erityisesti niihin, joissa on runsaasti tyyppi I hitaasti oksidoituvia lihassäikeitä), sydämen rappeutumista, anemiaa ja painon laskua. Luustoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu annoksilla, jotka olivat suurimmillaan 30 mg/kg (noin 17-kertainen altistus suurimpaan ihmiselle suositeltuun annokseen (MRHD) nähden). Sydänlihastoksisuutta ei havaittu altistuksella, joka vastasi noin 3-kertaisesti altistusta suurimmalla ihmiselle suositellulla annoksella (MRHD). Palautuvia haavaumia ja eroosiota mahasuolikanavassa havaittiin koirilla, joita hoidettiin 3 kuukautta. Mahasuolikanavan muutoksia ei havaittu tässä tutkimuksessa altistuksella, joka oli noin 5-kertainen ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden.

Fenofibraatin mutageenisuuden tutkimustulokset ovat olleet negatiivisia.

Rotilla ja hiirillä on esiintynyt suurten annosten käytön yhteydessä maksatumoreita, jotka aiheutuvat peroksisomien proliferaatiosta. Nämä muutokset ovat spesifisiä pienille jyrsijöille eikä niitä ole todettu muilla eläinlajeilla. Tällä ei ole merkitystä ihmisen fenofibraattihoidossa.

Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä kokeissa ei ole ilmennyt teratogeenisiä vaikutuksia. Embryotoksisia vaikutuksia ilmeni käytettäessä annoksia, jotka olivat emolle toksisia. Raskauden kesto piteni, ja synnytysvaikeuksia esiintyi suurten annosten jälkeen.

Palautuvaa hypospermiaa ja kivesten vakuolisaatiota ja munasarjojen epäkypsyyttä havaittiin fenofibriinihapon toistuvan annostelun toksisuuskokeissa nuorilla koirilla. Fenofibraatilla suoritettussa non-klinisessä lisääntymistutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Sakkarooosi
Laktoosimonohydraatti
Silikonisoitu selluloosa, mikrokiteinen
Krospovidoni
Hypromelloosi
Natriumlauryylisulfaatti
Dokusaattinatrium
Magnesiumstearaatti

Päällys:

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Soijalesitiini
Ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Lämpömuovattut 10 tai 14 tabletin läpipainoliuskat (väritön PVC/PE/PVDC, tiivistetty alumiiniyhdisteellä).

10, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98 ja 100 tabletin pakkaukset.

Sairaalapakkaukset: 280 (10 x 28) ja 300 (10 x 30) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatrix Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20343

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.8.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.11.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lipanthyl Penta 145 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 145,0 mg fenofibrat (som nanopartiklar).

Hjälpämnen med känd effekt

En tablett innehåller:

- 132,00 mg laktosmonohydrat
- 145,00 mg sackaros
- 0,50 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Vit, avlång, filmdragerad tablett med nummer 145 på ena sidan och Fournier logo på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lipanthyl Penta 145 mg används som komplement till diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktminskning) i följande fall:

- Allvarlig hypertriglyceridemi med eller utan lågt HDL-kolesterol
- Blandad hyperlipidemi då statin är kontraindicerat eller inte tolereras
- Blandad hyperlipidemi hos patienter med hög kardiovaskulär risk som tillägg till en statin när triglycerider och HDL-kolesterol inte kontrolleras adekvat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Patienten ska fortsätta med före behandlingen påbörjad specialkost. Terapisvaret följs genom kontroll av serumlipidnivåerna. Om adekvat svar inte erhållits efter flera (t.ex. 3) månader, ska annan behandling övervägas.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen är en tablett med 145 mg fenofibrat dagligen.

Patienter som redan behandlas med en kapsel med 200 mg fenofibrat eller en tablett med 160 mg fenofibrat kan övergå till Lipanthyl Penta 145 mg tablett utan dosjustering.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig. Den vanliga dosen rekommenderas förutom vid nedsatt njurfunktion med en uppskattad glomerulär filtrationshastighet på $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (se Patienter med nedsatt

njurfunktion).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Fenofibrat får inte användas vid svårt nedsatt njurfunktion definierad som eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Om eGFR är mellan 30 och 59 ml/min/1,73 m² får fenofibratdosen inte överstiga 100 mg standard eller 67 mg mikroniserad fenofibrat en gång dagligen. Om eGFR minskar till ett stabilt värde av < 30 ml/min/1,73 m² under uppföljning ska fenofibrat utsättas.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Lipanthyl Penta 145 mg rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion p.g.a. brist på data.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten för fenofibrat hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Det finns inga data tillgängliga. Användning av fenofibrat rekommenderas därför inte hos pediatrika patienter yngre än 18 år.

Administreringsätt

De filmdragerade tabletterna kan tas vid valfri tidpunkt oberoende av måltider (se avsnitt 5.2). Tabletterna sväljes hela med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- leverinsufficiens (inklusive biliär cirros och oförklarlig, kvarstående abnorm leverfunktion)
- känd sjukdom i gallblåsan
- svår njurinsufficiens (uppskattad glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m²)
- kronisk eller akut pankreatit med undantag av akut pankreatit på grund av allvarlig hypertriglyceridemi
- känd fotoallergisk eller fototoxisk reaktion vid behandling med fibrater eller ketoprofen
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Dessutom ska patienter som är allergiska mot jordnötsolja eller sojalecitin eller motsvarande produkter inte använda Lipanthyl Penta 145 mg p.g.a. risken för överkänslighetsreaktioner.

4.4 Varningar och försiktighet

Sekundär hyperlipidemi

Sekundära orsaker till hyperlipidemi såsom okontrollerad typ 2-diabetes mellitus, hypotyreos, nefrotiskt syndrom, dysproteinemi, obstruktiv leversjukdom eller alkoholism ska behandlas adekvat innan behandling med fenofibrat övervägs. Läkemedelsorsakad sekundär hyperkolesterolemi kan förekomma i samband med användning av diuretika, betablockerare, östrogen, progesteron, kombinerade preventivmedel, immunsuppressiva medel och proteashämmare. I dessa fall bör det fastställas om patienten har primär eller sekundär hyperlipidemi (möjligen förhöjd halt av blodfetter orsakad av ovanstående läkemedel).

Leverfunktion: Som med andra lipidsänkande medel har förhöjda transaminasvärden rapporterats hos vissa patienter. I de flesta fall har förhöjningen varit tillfällig, begränsad och symtomfri. Det rekommenderas att transaminaser kontrolleras var tredje månad under de första tolv månaderna av behandlingen och därefter periodmässigt. Uppmärksamhet ska iaktas för patienter som får förhöjda transaminasvärden och behandlingen ska avbrytas om värdena för ASAT (SGOT) eller ALAT (SGPT) ökar till mer än tre gånger det övre gränsvärdet av referensintervallet. När symtom som tyder på hepatit uppträder (t.ex. gulsot, klåda), och diagnosen bekräftas av laborietester, bör behandlingen med fenofibrat avbrytas.

Bukspottkörteln: Pankreatit har rapporterats som en följd av användning av fenofibrat (se avsnitt 4.3 och 4.8). Orsaken till detta kan vara bristande effekt hos patienter med svår hypertriglyceridemi, en direkt läkemedelseffekt, eller obstruktion i den gemensamma gallgången, ett sekundärt fenomen orsakat av gallsten eller gallstenssediment.

Muskler: Muskeltoxicitet, inkluderande sällsynta fall av rabdomyolys med eller utan njursvikt, har rapporterats vid behandling med fibrater och andra lipidsänkande medel. Incidensen av denna sjukdom ökar vid hypoalbuminemi och tidigare njurinsufficiens.

Patienter med predisponerande faktorer för myopati och/eller rabdomyolys, inklusive ålder över 70 år, egen anamnes av ärftlig muskelsjukdom eller ärftlig muskelsjukdom inom familjen, nedsatt njurfunktion, hypotyreos och högt alkoholintag kan medföra ökad risk för utveckling av rabdomyolys. För dessa patienter ska förmodad nytta och risk av fenofibratbehandling nogga bedömas.

Muskeltoxicitet ska misstänkas hos patienter med diffus myalgi, myosit, muskeltkramp och muskelsvaghet och/eller kraftigt förhöjda CK-värden (fem gånger högre än övre gränsvärdet för referensintervallet). Behandlingen med fenofibrat ska i sådana fall avslutas.

Risken för muskeltoxicitet kan öka om läkemedlet ges tillsammans med en annan fibrat eller en HMG-CoA-reduktashämmare, speciellt i de fall där tidigare muskelsjukdom föreligger. Samtidig behandling med fenofibrat och HMG-CoA-reduktashämmare eller en annan fibrat ska därför endast ske till patienter med allvarlig kombination av dyslipidemi och hög kardiovaskulär risk utan någon muskulär sjukdom i anamnesen. Patienterna ska kontrolleras noggrant avseende tecken på muskeltoxicitet.

Njurfunktion: Lipanthyl Penta 145 mg är kontraindicerat vid svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.3). Lipanthyl Penta 145 mg ska användas med försiktighet till patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens. Dosen ska justeras hos patienter med glomerulär filtrationshastighet på 30–59 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.2).

Reversibla öknings i serumkreatinin har rapporterats hos patienter som fått fenofibrat som monoterapi eller i kombination med statiner. Ökningarna av serumkreatinin var i regel stabila över tid utan bevis för fortsatta öknings av serumkreatinin vid långtidsbehandling. Nivåerna tenderade att återgå till baslinjen efter att behandlingen satts ut.

I kliniska prövningar hade 10 % av patienterna en kreatininökning från baslinjen som var större än 30 µmol/l vid kombinationsbehandling av fenofibrat och en statin. Med statin som monoterapi inträffade motsvarande ökning hos 4,4 % av patienterna. 0,3 % av patienterna som fick kombinationsbehandling hade kliniskt relevanta öknings av kreatinin till värden på > 200 µmol/l. Behandlingen ska avbrytas när kreatininnivåerna är 50 % över det övre gränsvärdet för normalvärdet. Det rekommenderas att kreatinin mäts under de första tre månaderna efter påbörjad behandling och med jämna mellanrum därefter.

Hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Perorala antikoagulantia: Fenofibrat ökar effekten av perorala antikoagulantia och kan därmed öka blödningsrisken. Det rekommenderas att dosen av antikoagulantia minskas med ca en tredjedel i

början av fenofibratbehandlingen och sedan gradvis anpassas vid behov enligt INR (International Normalised Ratio)-värdet.

Ciklosporin: Några allvarliga fall av reversibel nedsatt njurfunktion har rapporterats i samband med samtidig administrering av fenofibrat och ciklosporin. Njurfunktionen hos dessa patienter ska därför kontrolleras noggrant och behandlingen med fenofibrat avbrytas vid allvarliga förändringar av laboratorievärdena.

HMG-CoA-reduktashämmare och andra fibrater: Risken för allvarlig muskeltoxicitet ökar om en fibrat används i kombination med HMG-CoA-reduktashämmare eller andra fibrater. Sådan kombinationsbehandling ska användas med försiktighet och patienterna ska kontrolleras noggrant avseende tecken på muskeltoxicitet (se avsnitt 4.4).

Glitazoner: Några fall av minskning av HDL-kolesterol har rapporterats vid samtidig administrering av fenofibrat och glitazoner. Det rekommenderas därför att följa HDL-kolesterolet vid samtidig administrering. Om HDL-kolesterolet är för lågt ska behandlingen med ena preparatet avbrytas.

Cytokrom P450 enzymer: *In vitro*-prövningar med humana levermikrosomer tyder på att fenofibrat och fenofibrinsyra inte hämmar isoformer CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP1A2. De är svaga hämmare av isoformerna CYP2C19 och CYP2A6, och milda till måttliga hämmare av CYP2C9 vid terapeutiska koncentrationer.

Patienter som samtidigt behandlas med fenofibrat och läkemedel med smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras av CYP2C19, CYP2A6 och i synnerhet CYP2C9 ska övervakas noggrant. Det rekommenderas att vid behov justera dosen av dessa läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med kliniska data om användningen av fenofibrat hos gravida kvinnor. Djurprövningar har inte visat några teratogena effekter. Embryotoxiska effekter har påvisats vid maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Lipanthyl Penta 145 mg filmdragerade tabletter ska därför endast användas under graviditet efter noggrann utvärdering av risk och nytta.

Amning

Det är okänt om fenofibrat och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Fenofibrat ska därför inte användas under amning.

Fertilitet

Reversibla effekter på fertilitet har observerats hos djur (se avsnitt 5.3). Det finns inga kliniska data om fertilitet från användningen av Lipanthyl Penta 145 mg.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lipanthyl Penta 145 mg har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna under fenofibratbehandling är matsmältnings-, magsäcks- och tarmbesvär.

Följande biverkningar (med nedan angivna frekvenser) har observerats i placebokontrollerade kliniska prövningar (n = 2344) och efter marknadsintroduktion^a:

Organklass enligt MedDRA	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enstaka rapporter	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			Sänkning av hemoglobin Minskat antal av leukocyter		
Immunsystemet			Överkänslighet		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk			
Blodkärl		Tromboembolism (pulmonär embolism, djup ventrombos)*			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Interstitiell lungsjukdom ^a
Magtarmkanalen	Gastrointestinala symtom (buksmärtor, illamående, kräkning, diarré och flatulens).	Pankreatit*			
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminasvärden (se avsnitt 4.4).	Gallstenssjukdom (se avsnitt 4.4)	Hepatit		Gulsot, gallstenskomplikationer ^a (t.ex. kolecystit, kolangit, gallkolik)
Hud och subkutan vävnad		Överkänslighetsreaktioner i huden (t.ex. utslag, klåda, urtikaria)	Alopeci Fotosensibilitetsreaktioner		Svåra hudreaktioner ^a (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys)
Muskuloskeletal a systemet och bindväv		Muskelstörningar (t.ex. myalgi, myosit, muskelspasmer och svaghet)			Rabdomyolys ^a
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Sexuell dysfunktion			
Allmänna symtom och/eller					Trötthet ^a

Organklass enligt MedDRA	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enstaka rapporter	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
symtom vid administreringsstället					
Undersökningar	Förhöjd homocysteinnivå**	Förhöjd kreatininnivå	Förhöjd ureanivå		

* I FIELD-prövningen, en randomiserad placebokontrollerad prövning utförd med 9 795 patienter med typ-2-diabetes mellitus, observerades en statistiskt signifikant ökning av pankreatit hos patienter som behandlades med fenofibrat jämfört med patienter som fick placebo (0,8 % jämfört med 0,5 %; $p=0,031$). I samma prövning rapporterades en statistisk signifikant ökning av incidensen av pulmonär embolism (0,7 % i placebogruppen jämfört med 1,1 % i fenofibratgruppen; $P=0,022$) samt en icke statistiskt signifikant ökning av djup ventrombos (placebo: 1,0 % [48/4 900 patienter] jämfört med fenofibrat 1,4 % [67/4 895 patienter]; $P=0,074$).

** I FIELD-prövningen var den genomsnittliga ökningen av homocysteinnivån hos patienter som behandlades med fenofibrat 6,5 $\mu\text{mol/l}$. Ökningen var reversibel vid utsättning av fenofibratbehandlingen. Den ökade risken för venösa trombotiska händelser kan ha samband med den ökade homocysteinnivån. Den kliniska betydelsen av detta är inte fastställt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Endast ett fåtal fall av överdosering av fenofibrat har rapporterats. I de flesta av dessa rapporterades inga överdoseringssymtom.

Ingen specifik antidot är känd. Vid misstanke om överdosering, behandla symtomatiskt och sätt in lämpliga stödjande åtgärder som krävs. Fenofibrat kan inte elimineras med hjälp av hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Serumlipidsänkande medel / kolesterol- och triglyceridhämmare / fibrater, ATC-kod: C10AB05

Fenofibrat är ett fibrinsyraderivat vars lipidmodifierande effekter medieras i människa genom aktivering av PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha).

Genom aktivering av PPAR α ökar fenofibrat lipolys och eliminering av aterogena triglyceridrika partiklar från plasma genom aktivering av lipoproteinlipas och genom minskning av produktionen av

apoprotein C-III. Aktivering av PPAR α inducerar också en ökning av syntesen av apoproteinerna A-I och A-II.

Ovan angivna effekter av fenofibrat på lipoproteiner leder till en minskning av de VLDL- och LDL-fraktioner som innehåller apoprotein B och en ökning av den HDL-fraktion som innehåller apoprotein A-I och A-II.

Genom regleringen av syntesen och katabolismen av VLDL-fraktionerna ökar fenofibrat dessutom clearance av LDL och reducerar antalet små täta LDL-partiklar, vars nivåer är förhöjda i den aterogena lipoproteinfenotypen, vanlig hos patienter som befinner sig i riskzonen för kranskärslsjukdom.

I kliniska prövningar med fenofibrat reduceras total kolesterol med 20 till 25 %, triglycerider med 40 till 55 % och HDL-kolesterol ökas med 10 till 30 %.

Hos patienter med förhöjda kolesterolvärden, där LDL-kolesterolnivåerna reduceras med 20 till 35 %, resulterar den totala effekten på kolesterolet i en minskning av proportionerna total kolesterol / HDL-kolesterol, LDL-kolesterol / HDL-kolesterol och apoprotein B / apoprotein A-I, vilka alla är markörer för aterogen risk.

Det finns bevis för att behandling med fibrater kan minska kranskärslsjukdomar men fibrater har inte visat på minskad totalmortalitet i primär eller sekundär prevention av hjärt-kärlsjukdom.

ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) -studiens lipiddel var en randomiserad placebokontrollerad studie av 5 518 patienter med typ 2-diabetes mellitus som behandlades med fenofibrat som tillägg till simvastatin. Behandling med fenofibrat plus simvastatin visade inga signifikanta skillnader jämfört med simvastatin som monoterapi. Det primära effektmåttet var det sammansatta resultatet för icke-dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke och kardiovaskulär död (riskkvot 0,92; 95 % KI 0,79–1,08; $p=0,32$; absolut riskreduktion: 0,74 %).

I en förspecificerad undergrupp med dyslipidemipatienter ingick patienter i den lägsta HDL-kolesteroltertilen (≤ 34 mg/dl eller 0,88 mmol/l) och den högsta triglyceridtertilen (≥ 204 mg/dl eller 2,3 mmol/l) vid baslinje. I denna undergrupp visade behandling med fenofibrat plus simvastatin en relativ reduktion på 31 % jämfört med simvastatin som monoterapi avseende det sammansatta primära effektmåttet (riskkvot 0,69; 95 % KI 0,49–0,97; $p=0,03$; absolut riskreduktion: 4,95 %). I en annan förspecificerad undergruppsanalys identifierades en statistiskt signifikant interaktion avseende behandling enligt kön ($p=0,01$), vilket tyder på en möjlig behandlingsfördel med kombinationsbehandling hos män ($p=0,037$), men en potentiellt högre risk för det primära resultatet hos kvinnor som behandlades med kombinationsbehandling jämfört med simvastatin som monoterapi ($p=0,069$). Detta kunde inte ses i den förutnämnda undergruppen av patienter med dyslipidemi, men det fanns inte heller några tydliga belägg för fördelar hos kvinnor med dyslipidemi som behandlades med fenofibrat plus simvastatin, och en möjlig skadlig effekt i den här undergruppen kunde inte uteslutas.

Extravaskulära ansamlingar av kolesterol (tandinösa och tuberösa xantom) kan minskas eller elimineras under fenofibratbehandling.

Patienter med förhöjda nivåer av fibrinogen och Lp(a) har visat signifikanta minskningar av dessa värden under behandling med fenofibrat. Andra inflammatoriska markörer såsom C-reaktivt protein reduceras med fenofibratbehandling.

Fenofibrat har en urikosurisk effekt som ger en genomsnittlig minskning av urinsyranivåerna med ca 25 %, vilket är särskilt nyttigt vid behandling av dyslipidemipatienter med hyperurikemi.

Fenofibrat har visat ha en antiaggregerande effekt på trombocyter hos djur och i en klinisk prövning där det sågs en minskning i trombocyttaggregationen inducerad av ADP, arakidonsyra och adrenalin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En filmdragerad Lipanthyl Penta 145 mg tablett innehåller 145 mg fenofibrat (som nanopartiklar).

Absorption

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) erhålls inom 2–4 timmar efter peroralt intag. Koncentrationen håller sig stabil vid kontinuerlig behandling.

Till skillnad från tidigare fenofibratpreparat är maximala plasmakoncentrationen och totalexponeringen vid användning av nanopartikelpreparatet oberoende av födointag. Lipanthyl Penta 145 mg filmdragerad tablett kan därför tas oberoende av måltid.

I en prövning av effekten av den nya 145 mg fenofibrattabletten på måltider sågs ingen effekt av födointag på fenofibrinsyras AUC eller C_{max} hos friska manliga eller kvinnliga prövningsdeltagare oavsett om prövningsdeltagarna fastade eller intog måltider med hög fetthalt.

Distribution

Fenofibrinsyra är i hög grad bunden till plasmaalbumin (mer än 99 %).

Metabolism och eliminering

Efter peroral administrering hydrolyseras fenofibrat snabbt av esteraser till den aktiva metaboliten fenofibrinsyra. Fenofibrat i oförändrad form återfinns inte i plasma. Fenofibrat är inte ett substrat för CYP3A4. Ingen mikrosomal metabolism i levern är involverad.

Läkemedlet utsöndras huvudsakligen genom urinen. Läkemedlet elimineras inom sex dagar.

Fenofibrat utsöndras i huvudsak såsom fenofibrinsyra och dess glukuronidkonjugat. Äldre patienter har samma plasmaclearance för fenofibrat som yngre patienter.

Kinetiska prövningar visar att läkemedlet inte ackumuleras vid en dos eller vid upprepad administration. Fenofibrinsyra elimineras inte under hemodialys.

Halveringstiden för elimination av fenofibrinsyra i plasma är cirka 20 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en preklinisk oral tremånadersprövning på råttor med fenofibrinsyra, den aktiva metaboliten av fenofibrat, observerades toxicitet för degeneration av skelettmuskulaturen (särskilt hos dem med hög nivå av långsamt oxidativa typ I-myofibrer), hjärtdegeneration, anemi och minskad kroppsvikt. Ingen skelettoxicitet noterades vid doser upp till 30 mg/kg (ca 17 gånger exponeringen av den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD)). Inga tecken på kardiomyotoxicitet noterades vid en exponeringsnivå på ungefär 3 gånger MRHD. Reversibla sår och erosioner i mag-tarmkanalen förekom hos hundar som behandlades under 3 månader. Inga gastrointestinala förändringar noterades i prövningen vid en exponeringsnivå på ungefär 5 gånger MRHD.

Prövningar avseende mutagen effekt av fenofibrat har varit negativa.

Levertumörer har konstaterats hos råttor och möss vid höga doser vilket kan hänföras till peroxisomproliferation. Dessa förändringar är specifika för små gnagare och har inte observerats för andra djurarter. Detta är inte relevant vid terapeutisk användning av fenofibrat hos människa.

Prövningar på möss, råttor och kaniner visade inga teratogena effekter. Embryotoxiska effekter har påvisats vid maternellt toxiska doser. Förlängd dräktighet och svårigheter vid förlossningen konstaterades vid höga doser.

Reversibel hypospermi och testikulär vakuolisering och omogna äggstockar observerades i en toxicitetsprövning med upprepad dosering av fenofibrinsyra hos unga hundar. Det upptäcktes dock inga effekter på fertiliteten i prekliniska prövningar avseende reproduktionseffekter utförda med fenofibrat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Sackaros
Laktosmonohydrat
Silikoniserad mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Hypromellos
Natriumlaurilsulfat
Dokusatnatrium
Magnesiumstearat

Dragering:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talk
Sojalecitin
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Värmeformade blisterkartor med 10 eller 14 tabletter (färglös PCV/PE/PVDC med aluminiumföreningstätning).

Förpackningar med 10, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98 respektive 100 tabletter.

Förpackningar för sjukhus: 280 (10 x 28) respektive 300 (10 x 30) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix Oy
Vaisalavägen 2–8
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20343

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.8.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 9.11.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.10.2021