

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lipanthyl, 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 200 mg fenofibraati.

INN. *Fenofibratum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: üks kapsel sisaldab 101 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Oranž želatiinist kõvakapsel suurusega 1.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lipanthyl on näidustatud järgmiste seisundite raviks lisaks dieedile ja teistele mittefarmakoloogilistele ravimeetoditele (nt füüsiline koormus, kehakaalu vähendamine):

- Raske hüpertriglütserideemia ravi ilma või koos madala HDL kolesterooliga.
- Segahüperlipideemia, kui statiinid on vastunäidustatud või neid ei taluta.
- Segahüperlipideemia suure südame-veresoonkonna riskiga patsientidel lisaks statiinile, kui triglütseriidide ja HDL kolesterooli tase ei allu piisavalt kontrollile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravivastuse jälgimiseks tuleb määrata seerumi lipiidide sisaldust. Kui pärast mõne kuu (nt 3 kuu) möödumist puudub piisav ravivastus, tuleb kaaluda täiendavaid või teistsuguseid ravimeetmeid.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on 200 mg ööpäevas, mis manustatakse ühe Lipanthyl 200 mg kapslina.

Patsientide erirühmad

Eakate vanuserühm

Eakatele patsientidele, kellel ei esine neerukahjustust, on soovitatav tavaline täiskasvanute annus.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel peab annust vähendama. Kerge kuni mõõduka kroonilise neeruhaiguse korral tuleb ravi alustada väiksema annusega – 100 mg üks kord ööpäevas. Raske kroonilise neeruhaigusega patsientidele ei ole fenofibraat soovitatav.

Maksakahjustus

Lipanthyl'i ei ole soovitatav kasutada maksakahjustusega patsientidel, sest andmed puuduvad.

Lapsed

Fenofibraadi ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei ole fenofibraadi kasutamine alla 18-aastastel pediaatrilistel patsientidel soovitatav.

Manustamisviis

Kapsel tuleb neelata alla tervelt, söögi ajal.

4.3 Vastunäidustused

- maksapuudulikkus (sh biliaarne tsirroos ja seletamatu püsiv maksafunktsiooni kõrvalekalle);
- teadaolev sapipõie haigus;
- raske krooniline neeruhaigus;
- krooniline või äge pankreatiit, välja arvatud äge pankreatiit raske hüpertriglütserideemia tagajärjel;
- teadaolev valgustundlikkus või fototoksiline reaktsioon ravi ajal fibraatide või ketoprofeeniga;
- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperlipideemia sekundaarsed põhjused

Hüperlipideemia sekundaarne põhjus (nt ravimata II tüüpi diabeet, hüpotüreoidism, nefrootiline sündroom, düsproteineemia, obstruktiivne maksahaigus, alkoholism) peab olema piisavalt kontrolli all, enne kui kaalutakse fenofibraatravi alustamist.

Hüperlipideemiaga patsientidel, kes võtavad östrogeenipreparaate või östrogeeni sisaldavaid rasestumisvastaseid ravimeid, tuleb kindlaks teha, kas hüperlipideemia on loomult primaarne või sekundaarne (võimalik on lipiidide väärtuste suurenemine suukaudse östrogeeni mõjul).

Maksafunktsiooni kahjustus

Sarnaselt teistele lipiididesisaldust vähendavatele ainetele on mõnedel patsientidel teatatud transaminaaside aktiivsuse tõusust. Enamikul juhtudest oli tõus mööduv, minimaalne ja asümptomaatiline. Seerumi transaminaaside aktiivsust on soovitatav mõõta iga 3 kuu järel ravi esimese 12 kuu jooksul ja seejärel perioodiliselt. Patsiente, kellel esineb transaminaaside aktiivsuse tõus, tuleb jälgida ning ravi tuleb katkestada, kui ALAT (SGPT) ja ASAT (SGOT) aktiivsus tõuseb rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri (ULN). Kui tekivad hepatiidile viitavad sümptomid (nt nahakollasus, sügelus) ja diagnoos on laboratoorselt kinnitunud, tuleb fenofibraatravi katkestada.

Pankreatiit

Fenofibraati kasutavatel patsientidel on teatatud pankreatiidi tekkest (vt lõigud 4.3 ja 4.8). See võib viidata ravi ebaefektiivsusele raske hüpertriglütserideemiaga patsientidel, otsesele ravimi toimele või sekundaarsele haigusele sapikividega koos sapiteede sulgusega.

Müopaatia/rabdomüolüüs

Fibraatide ja teiste vere lipiide taset langetavate ainete kasutamisel on teatatud lihastoksilisuse, sh väga harvadel juhtudel rabdomüolüüsi tekkimisest koos neerupuudulikkusega või ilma. Selle kahjustuse tekkesagedus on suurem eelneva neerupuudulikkuse ja hüpoalbumineemia korral. Rabdomüolüüsi tekke risk on suurem patsientidel, kellel on eelsoodumus müopaatia ja/või rabdomüolüüsi tekkeks, kaasa arvatud vanus üle 70 eluaasta, pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis, hüpotüreoidism ja suures koguses alkoholi tarbimine. Neil patsientidel tuleb hoolikalt kaaluda fenofibraadi kasutamise riski/kasu suhet.

Lihaskahjustust tuleb kahtlustada patsientidel, kellel esineb difuusne müalgia, müosiit, lihaskrambid ja -nõrkus ja/või kreatiinfosfokinaasi (CPK) taseme väljendunud tõus (üle 5 korra normist suurem). Sellistel juhtudel tuleb fenofibraatravi katkestada.

Lihastoksilisuse oht suureneb, kui preparaati manustatakse koos teise fibraadi või mõne HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, eriti eelnevalt olemasoleva lihaskahjustuse korral. Seega, fenofibraate tohib kasutada koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või mõne muu fibraadiga ainult nendel patsientidel, kellel on raskekujuline kombineeritud düslipideemia ja suur kardiovaskulaarne risk, kuid kellel ei ole eelnevalt esinenud lihaskahjustust. Neid patsiente tuleb võimaliku lihastoksilisuse suhtes hoolikalt jälgida.

Neerufunktsioon

Kreatiniini taset on soovitatav kontrollida esimese kolme ravikuu jooksul ja edaspidi perioodiliselt. Ravi tuleb katkestada, kui kreatiniini tase tõuseb >50% üle ULN (normi ülemise piiri) (annustamise soovitused vt lõik 4.2).

Abiained

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi vaeguse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid

Fenofibraat tugevdab antikoagulandi toimet ja võib suurendada veritsusohu. Ravi alustamisel fenofibraadiga on soovitatav vähendada antikoagulandi annust kolmandiku võrra ja seejärel annust järk-järgult vajadusel kohandada vastavalt INRi monitooringu tulemusele.

Tsüklosporiin

Fenofibraadi kasutamisel koos tsüklosporiiniga on mõnedel rasketel juhtudel teatatud pöörduvast neerufunktsiooni kahjustusest. Seetõttu tuleb nende patsientide neerufunktsiooni hoolikalt jälgida ning ravi fenofibraadiga lõpetada suurte muutuste esinemisel laboratoorsetes tulemustes .

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid ja teised fibraadid

Fibraadi ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite või teiste fibraatide kooskasutamisel suureneb tõsise lihastoksilisuse oht. Sellist ravimite kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult ja patsiente tuleb lihastoksilisuse võimaluse tõttu tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.4).

Glitasoonid

Fenofibraadi kasutamisel koos glitasoonidega on mõnel juhul teatatud pöörduvast HDL-kolesterooli taseme paradoksaalsest langusest. Seetõttu on soovitatav jälgida HDL-kolesterooli taset, kui ühele neist ravimitest lisatakse teine ning üks kahest ravist tuleb lõpetada, kui HDL-kolesterooli tase on liiga madal.

Tsütokroom P450 ensüümid

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et fenofibraat ja fenofibriinhape ei ole tsütokroom (CYP) P450 isovormide CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ega CYP1A2 inhibiitorid. Nad inhibeervad vähesel määral CYP2C19 ja CYP2A6 ja kergelt kuni mõõdukalt CYP2C9 terapeutilistes annustes.

Patsiendid, kellele fenofibraadiga samaaegselt manustatakse ravimeid, mis metaboliseeruvad CYP2C19, CYP2A6 ja eriti kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C9 vahendusel, tuleb hoolikalt jälgida ja vajadusel kohandada nende ravimite annust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Fenofibraadi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes ei ilmnenud teratogeenset toimet, kuid emasloomale toksiliste annuste kasutamisel ilmnas embrüotoksiline toime (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Seetõttu tohib Lipanthyl'i kasutada raseduse ajal ainult pärast hoolikat kasu/riski suhte hindamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas fenofibraat või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski imikule ei saa välistada. Seetõttu ei tohi imetamise ajal fenofibraati kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lipanthyl'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Fenofibraatravi ajal on kõige sagedamini täheldatud seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid.

Platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes (n=2344) on esinenud järgnevad kõrvaltoimed allpool nimetatud esinemissagedusega:

MedDRA Organsüsteemi klass	Sage >1/100, <1/10	Aeg-ajalt >1/1000, <1/100	Harv >1/10000, <1/1000
Vere ja lümfisüsteemi häired			Hemoglobiini taseme langus Leukotsüütide arvu vähenemine
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired		Peavalu	Väsimus ja vertiigo
Vaskulaarsed häired		Trombemboolia (kopsuemboolia, süvaveenitromboos)*	
Seedetrakti häired	Seedetrakti nähud ja sümptomid (kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, diarröa, kõhupuhitus)	Pankreatiit*	
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4)	Kolelitiaas (vt lõik 4.4)	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Naha ülitundlikkus (nt lööve, sügelus, urtikaaria)	Alopeetsia Valgustundlikkus- reaktsioonid
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Lihashäired (nt müalgia, müosiit, lihasspasmid ja nõrkus)	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Seksuaalne düsfunktsioon	
Uuringud		Kreatiniini taseme suurenemine veres	Uurea taseme suurenemine veres

* Topeltpimedas, platseebokontrolliga FIELD – uuringus randomiseeriti 9795 II tüüpi diabeediga patsienti kahte gruppi, kus fenofibraadigrupis täheldati märkimisväärset pankreatiidijuhtude sagenemist võrreldes platseebogrupi patsientidega (0,8% *versus* 0,5%; $p = 0,031$). Samas uuringus täheldati statistiliselt olulist pulmonaalse embolismi juhtude kasvu (0,7% platseeborühmas *versus* 1,1% fenofibraadirühmas; $p = 0,022$) ja statistiliselt mitteolulist suurenemist süvaveenide tromboosi

osas (platseeborühmas 1,0% [48/4900 patsiendist] *versus* fenofibraadirühmas 1,4%[67/4895 patsiendil]; $p = 0.074$).

Lisaks neile kõrvaltoimetele, millest on teatatud kliinilistes uuringutes, on Lipanthyl'i turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Kuna kõrvaltoimete täpset esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel, on nende kõrvaltoimete esinemissagedus klassifitseeritud kui „teadmata“.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: interstitsiaalne kopsuhaigus.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused: rabdomüolüüs.

Maksa ja sapiteede häired: ikterus, kolelitiit, kolelitiit, kolelitiit, kolelitiit, kolelitiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: rasked nahareaktsioonid (nt mitmekujuline erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Fenofibraadi üleannustamisest on teatatud ainult üksikjuhtudel. Enamikul juhtudest ei täheldatud üleannustamise sümptomeid. Spetsiifiline antidoot fenofibraadile puudub. Üleannustamise kahtluse korral on ravi sümptomaatiline ja vastavalt vajadusele rakendatakse abistavaid meetmeid. Fenofibraat ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Seerumi lipiidide sisaldust vähendavad ained/kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust vähendavad ained/fibraadid.
ATC-kood: C10AB05.

Fenofibraat on fibriinhappe derivaat, mille lipiide modifitseerivat toimet inimestel vahendatakse peroksisoom proliferatsioon-aktiveeritud alfa retseptor (PPAR α) kaudu.

Aktiveerides PPAR α , suurendab fenofibraat lipolüüsi ja aterogeensete triglütseriidide osakeste eliminatsiooni plasmast, aktiveerides lipoproteiini lipaasi ja vähendades apoproteiin CIII teket. PPAR α aktiveerimine indutseerib ka apoproteiinide AI ja AII sünteesi suurenemist.

Eelpoolmainitud fenofibraadi toime lipoproteiinidele põhjustab apoproteiin B-d sisaldavate madala ja väga madala tihedusega (LDL- ja VLDL) fraktsioonide sisalduse vähenemist ning suurendab apoproteiin AI ja AII sisaldava lipoproteiini suure tihedusega (HDL) fraktsiooni sisalduse suurenemist.

Lisaks suurendab fenofibraat LDL fraktsiooni kliirensit, moduleerides VLDL fraktsiooni sünteesi ja katabolismi ning vähendab madala tihedusega LDL sisaldust, mille tase on tõusnud aterogeense lipoproteiini fenotüübi puhul, mis on südamehaiguse riskiga patsientidel sageli esinev häire.

Fenofibraadi kliinilistes uuringutes vähenes üldkolesterooli tase 20...25%, triglütseriidide tase 40...55% ja HDL kolesterooli tase suurenes 10...30%.

Hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kellel LDL kolesterooli tase väheneb 20...35%, väljendub üldine toime kolesteroolile lõpuks üldkolesterooli/HDL kolesterooli, LDL kolesterooli/HDL kolesterooli ning Apo B / Apo AI suhte vähenemisena; kõik need on ateroogeense riski markerid.

On andmeid, et ravi fibraatidega võib vähendada südamepõrgarterite haigusi, kuid üldise suremuse langust primaarse ja sekundaarse kardiovaskulaarse haiguse ennetamisel ei ole näidatud. ACCORD Lipid (meetmed südame-veresoonkonnaga seotud riskide vähendamiseks suhkruhaigetel) uuring oli randomiseeritud, platseebo-kontrolliga uuring, milles kasutati 5518 patsiendil, kellel oli II tüüpi suhkurtõbi, fenofibraati lisaks simvastatiinravile. Fenofibraadi lisamine simvastatiinravile ei mõjutanud oluliselt simvastatiinravi monoteraapiaga võrreldes surmaga mittelõppenud müokardiinfarkti, surmaga mittelõppenud insuldi ja südame-veresoonkonna haiguse tagajärjel esinenud surmajuhtumite esmast koondtulemusnäitajat (riskisuhe [HR] 0,92, 95% CI 0,79...1,08, $p = 0,32$; riski absoluutne vähenemine: 0,74%). Eelnevalt määratletud düslipideemiaga patsientide alamrühmas, kellel ravi algul HDL-C kuulus alumisse tertsiili (≤ 34 mg/dl või 0,88 mmol/l) ja TG ülemisse tertsiili (≥ 204 mg/dl või 2,3 mmol/l), vähendas fenofibraadi kasutamine lisaks simvastatiinravile esmast koondtulemusnäitajat 31% võrreldes simvastatiini monoteraapiaga (riskisuhe [HR] 0,69, 95% CI 0,49...0,97, $p = 0,03$; riski absoluutne vähenemine: 4,95%). Teine eelnevalt määratletud alamrühma analüüs tõi välja ravi statistiliselt olulise seose sooga ($p = 0,01$), näidates kombineeritud ravi võimalikku suuremat kasulikkust meestele ($p = 0,037$), kuid potentsiaalselt suuremat riski esmasele tulemusnäitajale naistel, kes said kombineeritud ravi, võrreldes simvastatiini monoteraapiaga ($p = 0,069$). Seda eespool mainitud düslipideemiaga patsientide alamrühmas ei täheldatud, kuid puudusid ka tõendid fenofibraadi ja simvastatiini kombineeritud ravi selge kasulikkuse kohta düslipideemiaga naistel ning võimalikku kahjulikku toimet sellele alamrühmale ei saa välistada.

Ekstravaskulaarsed kolesterooli ladestused (tendinoosne ja tuberoose ksantoom) võivad märkimisväärselt väheneda või isegi täielikult kaduda.

Suurenenud fibrinogeeni tasemega patsientidel, kes said raviks fenofibraati, on see tase oluliselt langenud, samuti nagu suurenenud Lp(a) tasemega patsientidel. Teised põletikumarkerid, nt C-reaktiivne valk vähenevad fenofibraatravi ajal.

Fenofibraadi urikosuuriline toime põhjustab ligikaudu 25%-list kusihappe taseme langust, millest saavad täiendavat kasu hüperurikeemia ja düslipideemiaga patsiendid.

Loomkatsetes ja kliiniliste uuringute ajal avaldas fenofibraat antiagregatsioonilist toimet trombotsüütidele, vähendades trombotsüütide agregatsiooni, mis on seotud ADP, arahhidoonhappe ja epinefriiniga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) saabub 4...5 tundi pärast suukaudset manustamist. Plasmakontsentratsioon on igal üksikisikul kestva ravi korral stabiilne.

Manustamine koos toiduga suurendas fenofibraadi imendumist.

Jaotumine

Fenofibriinhape seondub tugevasti plasma albumiinile (rohkem kui 99%).

Metabolism ja eritumine

Pärast suukaudset manustamist hüdrolyüsub fenofibraat esteraaside vahendusel kiiresti aktiivseks metaboliidiks fenofibriinhappeks. Plasmas ei ole leitud muutumatut fenofibraati. Fenofibraat ei ole CYP3A4 substraat. Maksa mikrosomaalne metabolism ei ole kaasatud.

Ravim eritub peamiselt uriiniga. Peaaegu kogu ravim eritub 6 päeva jooksul. Fenofibraat eritub peamiselt fenofibriinhappena ja viimase glükuroonkonjugaadina. Fenofibriinhappe näiv plasma kogukliirens jääb eakatel patsientidel muutumatuks.

Kineetilised uuringud pärast üksikannuse manustamist ja pidevat ravi näitavad kumulatsiooni puudumist. Fenofibriinhape ei ole hemodialüüsitav.

Fenofibriinhappe plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 20 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringud ei ole viidanud fenofibraadi spetsiifilisele toksilisusele.

Fenofibraadi mutageensuse uuringute tulemused on olnud negatiivsed.

Peroksisoomi proliferatsioonist tingituna on suurte annuste korral leitud rottidel ja hiirtel maksakasvajaid. Need muutused on iseloomulikud väikestele närilistele ja neid ei ole täheldatud teistel loomaliikidel. Puudub seos kliinilise kasutamisega inimestel.

Uuringutes hiirte, rottide ja jänestega ei ilmnenud teratogeenset toimet. Embrüotoksiline toime ilmnas emasloomadele toksilise annusevahemiku puhul. Suurte annuste korral pikenes tiinuseaeg ja oli raskendatud sünnitusekulg. Toimet fertiilsusele ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Abiained:

Naatriumlaaurüülsulfaat,
Laktoosmonohüdraat
Eelželatineeritud maisitärklis,
Krospovidoon
Magneesiumstearaat.

Kapsli kest:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Raudoksiid, punane (E172)
Erütrosiin (E127).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/PVC blistrid.

Pakendis on 30 kapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Abbott Products S.A.S.
42 Rue Rouget de Lisle
92150 Suresnes
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

210298

9. ESIMESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4.09.1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 7.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015