

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.

Erytispotilasryhmät

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.

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 valtoksiset reaktiot fibraatti- tai ketoprofeenihoitoa 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 fenofibraattihoidon harkitsemista. Lääkehoidosta johtuva sekundaarinen hyperkolesterolemia voi esiintyä diureettien, beetasalpaajien, estrogeenien, progesteronin, yhdistelmä-ehkäisyvalmisteiden, immunosuppressivien aineiden ja proteaasineestäjien 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 jaksoittaisesti. 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 laboratorikokeilla, 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.

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

Rbdomyolyysiin sairastumisen riski saattaa olla suurentunut potilailla, joilla on myopatialle ja/tai rbdomyolyysille 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 diffusia myalgiaa, myosiittia, lihaskouristuksia, lihasheikkoutta 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 pysyy yleensä vakaana ajan kuluessa, eikä pitkäaikaishoidossa ole näyttöä seerumin kreatiniinipitoisuuden jatkuvasta suurenemisesta. 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. Sen vuoksi potilaiden, joilla on harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasin puutosta (Lapp lactase deficiency) tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriöitä, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Sen vuoksi potilaiden, joilla on harvinaista perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia, glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriöitä tai sukraasi-isomaltaasin vajaatoiminta, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

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 sovitetään 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 koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia (alla mainituin esiintymistiheyksin) on todettu plasebokontrolloiduissa

kliniisissä 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 Valkosolumäärän lasku		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		
Hermosto		Päänsärky			
Verisuonisto		Tromboembolia (keuhkoembolia, syvä laskimotukos)*			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Interstitiaalinen keuhkosairaus ^a
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatuselimiin 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 epidermaali

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)
					nen nekrolyysi)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasten toimintaan liittyvät häiriöt (esim. myalgia, myosiitti, lihaskouristukset ja heikkous)			Rabdomyolyyysi ^a
Sukupuolielimet ja rinnat		Seksuaaliset häiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					Väsymys ^a
Tutkimukset	Homokysteiniarvon 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 homokysteiniarvon suureneminen potilailla, joita hoidettiin fenofibraatilla, oli 6,5 mikromol/l. Suureneminen oli palautuvaa fenofibraattihoidon lopettamisen jälkeen. Kohonnut riski saada laskimotromboositapahtumia saattaa liittyä kohonneisiin homokysteiniipitoisuuksiin. Tämän kliininen merkitys ei ole selvillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen.

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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

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 AI:tä ja AII: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 lipoproteiinifenotyyppissä, 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 fenofibraattihoidon aikana.

Fenofibraatin urikosuurinen vaikutus, joka vähentää virtsahappotasoa 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 Farmakokineetiikka

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 %).

Metabolia ja eliminaatio: Esteraasit hydrolysoivat suun kautta annetun fenofibraatin nopeasti sen aktiiviseksi metaboliitiksi fenofibriinihapoksi. Plasmassa ei todeta muuttumatonta fenofibraattia. Fenofibraatti ei ole CYP 3A4: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 poistunut 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 luurankolihaksiin (erityisesti niihin, joissa on runsaasti tyypin 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-kliinisessä lisääntymistutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Sakkarosi
Laktoosimonohydraatti
Silikonisoitu selluloosa, mikrokiteinen
Krospovidoni
Hypromelloosi
Natriumlauryylisulfaatti
Dokusaattinatrium
Magnesiumstearaatti

Päällys:

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Soijalesitiini
Ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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 (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Medical SAS
40-44 rue Washington
75008 Pariisi
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20343

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.8.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.9.2017