

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lipivim 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține fenofibrat micronizat 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule gelatinoase tari, mărimea 0, cu corpul de culoare crem opac și capul de culoare violet opac, conținând o pulbere de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lipivim este indicat ca supliment al dietei și al altor tratamente nefarmacologice (de exemplu, activitate fizică, scădere ponderală) pentru următoarele:

- Tratatamentul hipertrigliceridemie severe, cu sau fără valori mici ale HDL-colesterolului.
- Tratatamentul hiperlipidemie mixte, în cazul în care statinele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.
- Tratatamentul hiperlipidemie mixte la pacienți cu risc cardiovascular crescut, în asociere cu o statină, în cazul în care valorile trigliceridelor și HDL-colesterolului nu sunt controlate în mod adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Răspunsul terapeutic trebuie monitorizat prin determinări periodice ale concentrațiilor plasmatice ale lipidelor. În cazul în care nu s-a obținut un răspuns adecvat după câteva luni (de exemplu 3 luni), trebuie luate în considerare măsuri terapeutice complementare sau diferite.

Doze

Adulți:

Doza recomandată este de 200 mg fenofibrat (o capsulă Lipivim) administrată o dată pe zi.

Populație specială

Pacienți vârstnici:

La pacienții vârstnici se recomandă administrarea dozelor de adult.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală este necesară reducerea dozei în funcție de creatinin clearance, de exemplu:

Creatinine clearance	Doza
< 60	Două capsule de 67 mg
< 20	O capsulă de 67 mg

Insuficiență hepatică

Lipivim 200 mg nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică din cauza lipsei datelor relevante pentru acești pacienți.

Populația pediatrică

Siguranța și eficacitatea fenofibratului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile în acest sens.

Prin urmare, utilizarea fenofibratului nu este recomandat la copii și adolescenți sub 18 ani.

Mod de administrare

Capsulele trebuie înghițite întregi, în timpul mesei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la fenofibrat sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Insuficiență hepatică (inclusiv ciroză biliară și anomalii persistente ale funcției hepatice);
- Afeccțiuni cunoscute ale vezicii biliare;
- Insuficiență renală severă;
- Pancreatită acută sau cronică, cu excepția pancreatitei acute determinate de hipertrigliceridemie severă;
- Antecedente de reacții fotoalergice sau fototoxice în timpul tratamentului cu fibrați sau ketoprofen.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cauze secundare ale hiperlipidemiei:

Înainte de începerea tratamentului cu fenofibrat, trebuie luată în considerare tratarea cauzelor secundare ale hiperlipidemiei: diabet zaharat tip 2 necontrolat, hipotiroidism, sindrom nefrotic, disproteinemie, boală hepatică obstructivă, tratament farmacologic, alcoolism. În cazul pacienților cu hiperlipidemie care utilizează estrogeni sau contraceptive care conțin estrogeni, trebuie stabilit dacă hiperlipidemia este primară sau secundară (creștere posibilă a valorilor lipidelor determinată de estrogenii administrați pe cale orală).

Funcția hepatică

Similar altor medicamente hipolipemice, la unii pacienți au fost raportate creșteri ale valorilor transaminazelor. În majoritatea cazurilor, aceste creșteri au fost tranzitorii, minore și asimptomatice. Se recomandă monitorizarea valorilor serice ale transaminazelor la fiecare 3 luni în timpul primului an de tratament și apoi periodic. Trebuie acordată atenție pacienților care prezintă creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor și tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile AST (SGOT) și ALT (SGPT) cresc de 3 ori peste limita superioară a valorilor normale. La apariția simptomelor specifice hepatitei (de exemplu, icter, prurit), vor fi efectuate teste de laborator pentru confirmare și poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului cu fenofibrat.

Pancreas

Pancreatita a fost raportată la pacienți cărora li se administrează fenofibrat (vezi pct. 4.3 „Contraindicații” și 4.8 „Reacții adverse”). Aceasta poate reprezenta un semn de lipsă de eficacitate la pacienții cu hipertrigliceridemie severă, un efect direct al medicamentului sau un fenomen secundar mediat prin formarea de calculi sau noroi biliar, în tractul biliar, ducând la obstrucția canalului biliar

comun.

Sistemul muscular

În timpul administrării fibraților sau altor medicamente hipolipemice s-au raportat cazuri de toxicitate musculară, inclusiv cazuri foarte rare de rabdomioliză, cu sau fără afectare renală. Incidența acestor tulburări crește în caz de hipoalbuminemie și insuficiență renală în antecedente.

Pacienții care prezintă factori predispozanți pentru miopatie și/sau rabdomioliză, incluzând vârsta peste 70 de ani, antecedente personale sau familiale de afecțiuni ereditare musculare, insuficiență renală, hipotiroidism și consum excesiv de alcool etilic, pot avea un risc crescut de apariție a rabdomiolizei. În cazul acestor pacienți trebuie evaluat atent raportul beneficiu - risc al tratamentului cu fenofibrat.

Trebuie suspectată apariția afectării musculare la pacienții care prezintă mialgie difuză, miozită, crampe musculare, stare de slăbiciune musculară și /sau creșteri importante ale concentrației CPK (valori de peste 5 ori mai mari decât valoarea normală). În aceste cazuri, tratamentul cu fenofibrat trebuie întrerupt.

Riscul de afectare musculară poate fi crescut dacă medicamentul este administrat în asociere cu un alt fibrat sau un inhibitor de HMG-CoA reductază, mai ales în cazul pre-existenței unei boli musculare. În consecință, asocierea fenofibratului cu un inhibitor de HMG-CoA reductază sau alt fenofibrat trebuie rezervată pacienților cu dislipidemie mixtă severă și risc crescut pentru evenimente cardiovasculare, fără istoric de boală musculară. Această modalitate de tratament asociat trebuie utilizată cu precauție, iar pacienții trebuie cu atenție monitorizați pentru observarea promptă a semnelor de afectare musculară.

Funcția renală

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul creșterii creatininemiei > 50% limita superioară a valorilor normale.

Se recomandă determinarea creatininemiei în primele 3 luni după inițierea tratamentului iar apoi periodic (pentru recomandări referitoare la doză, a se vedea pct. 4.2. „Doze și mod de administrare”).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Fenofibratul potențează efectul anticoagulantelor orale și poate determina creșterea riscului de sângerare. La pacienții care efectuează tratament cu anticoagulante orale, trebuie scăzută doza de anticoagulant cu aproximativ $\frac{1}{3}$ la începutul tratamentului și apoi trebuie ajustată treptat, dacă este necesar, în funcție de monitorizarea valorilor INR (International Normalized Ratio).

Prin urmare această asociere nu este recomandată.

Ciclosporină

S-au raportat câteva cazuri severe de insuficiență renală reversibilă în timpul administrării concomitente de fenofibrat și ciclosporină. De aceea, funcția renală a acestor pacienți trebuie monitorizată cu atenție și tratamentul cu fenofibrat trebuie întrerupt în caz de alterare severă a parametrilor de laborator.

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau alți fibrați

Riscul de apariție a toxicității musculare grave este crescut în cazul în care un fibrat este utilizat concomitent cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau alți fibrați. Această modalitate de tratament asociat trebuie utilizată cu precauție, iar pacienții trebuie atent monitorizați pentru observarea promptă a semnelor de afectare musculară (vezi și pct. 4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Glitazone:

S-au raportat câteva cazuri de reducere reversibilă paradoxală a HDL-colesterolului, în timpul administrării concomitente a fenofibratului și glitazonelor. Prin urmare, se recomandă monitorizarea HDL-colesterolului în cazul în care una din aceste componente se adaugă schemei de tratament, precum și întreruperea tratamentului în cazul în care valoarea HDL-colesterolului este prea scăzută.

Enzimele citocromului P450

Studiile in vitro folosind microzomi hepatici umani au indicat faptul că fenofibratul și acidul fenofibric nu sunt inhibitori ai citocromului (CYP) P450 izoformele CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP1A2. Aceștia sunt inhibitori slabi ai CYP2C19 și CYP2A6 și inhibitori slabi până la moderați ai CYP2C9 la concentrații terapeutice.

Pacienți cărora li se administrează concomitent fenofibrat și medicamente cu indice terapeutic îngust metabolizate prin CYP2C19, CYP2A6 și în special CYP2C9 trebuie atent monitorizați și dacă este necesar se recomandă ajustarea dozei acestor medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea fenofibratului la femeile gravide. Studiile la animale nu au demonstrat apariția vreunui efect teratogen. S-au evidențiat efecte embriotoxice în cazul administrării dozelor cuprinse în intervalul celor care determină toxicitate maternă (vezi pct. 5.3. "Date preclinice de siguranță"). Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, Lipivim 200 mg trebuie utilizat în timpul sarcinii numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Alăptarea

Nu există date despre excreția fenofibratului în laptele matern. De aceea fenofibratul nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lipivim 200 mg nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu fenofibrat sunt tulburările digestive, gastrice sau intestinale.

Clasa MedDRA de sisteme și organe	Frecvente >1/100, <1/10	Mai puțin frecvente >1/1000, <1/100	Rare >1/10000, <1/1000	Foarte rare <1/10000 incluzând cazuri izolate
Tulburări hematologice și limfatice			Scăderea hemoglobinei Scăderea numărului de leucocite	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee		
Tulburări vasculare		Tromboembolism (embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă)*		
Tulburări gastro-intestinale	Semne și simptome gastro-intestinale (durere abdominală, grețuri, vărsături,	Pancreatită*		

	diaree și flatulență) moderate ca severitate			
Tulburări hepatobiliare	Transaminaze crescute (vezi pct. 4.4.)	Colelitiază (vezi pct.4.4.)	Hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hipersensibilitate cutanată (de ex. rash, prurit, urticarie)	Alopecie, reacții de fotosensibilitate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Tulburări musculare (de ex. mialgie, miozită, spasme musculare și slăbiciune)		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		Disfuncție sexuală		
Investigații diagnostice		Creșterea creatininei serice	Creșterea ureei serice	

* În studiul FIELD, studiu randomizat placebo-controlat efectuat la 9795 pacienți cu diabet zaharat de tip II, s-a observat o creștere semnificativă statistic a cazurilor de pancreatită la pacienții la care s-a administrat fenofibrat comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (0,8% versus 0,5%; $p = 0,031$). În același studiu, a fost observată o creștere semnificativă statistic a incidenței embolismului pulmonar (0,7% în grupul placebo versus 1,1% în grupul cu fenofibrat; $p = 0,022$) și o creștere nesemnificativă statistic a incidenței trombozei venoase profunde (placebo: 1,0% [48/4900 pacienți] versus fenofibrat 1,4% [67/4895 pacienți]; $p = 0,074$).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu s-a raportat nici un caz de supradozaj. Nu se cunoaște un antidot specific.

Dacă se suspectează un supradozaj, se administrează tratament simptomatic și se instituie măsurile adecvate de susținere a funcțiilor vitale. Fenofibratul nu se poate elimina prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipocolesterolemiant și hipotrigliceridemiante, codul ATC: C10AB05

Mecanism de acțiune

Fenofibratul este un derivat de acid fibric ale cărui efecte de modificare a profilului lipidic raportat la om sunt mediate prin acțiuni asupra PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α).

Prin acest mecanism, fenofibratul intensifică lipoliza și eliminarea din plasmă a particulelor aterogene bogate în trigliceride prin activarea lipoproteinlipazei și prin diminuarea sintezei de apoproteină CIII. De asemenea, activarea PPAR α induce o creștere a sintezei apoproteinelor AI, AII.

Efecte farmacodinamice

Efectele menționate mai sus ale fenofibratului asupra lipoproteinelor determină o scădere a fracțiilor lipidice cu densitate foarte mică și mică (VLDL și LDL) care conțin apoproteina B și o creștere a fracțiunii de lipoproteine cu densitate mare (HDL), care conține apoproteinele AI și AII.

În plus, prin modularea sintezei și catabolismului fracției lipidice VLDL, fenofibratul determină creșterea clearance-ului LDL și determină scăderea particulelor LDL mici și dense, ale căror concentrații sunt crescute la fenotipul lipoproteinic aterogen, tulburare frecvent întâlnită la pacienții care prezintă risc de boală coronariană.

Eficacitate și siguranță clinică

În timpul studiilor clinice efectuate cu fenofibrat, valoarea colesterolului total a fost redusă cu 20-25%, a trigliceridelor cu 40-55%, iar cea a HDL-colesterolului a crescut cu 10-30%.

La pacienții cu hipercolesterolemie, la care concentrația de LDL-colesterol este scăzută cu 20-35%, efectul general asupra colesterolului constă în scăderea raportului dintre colesterolul total și HDL-colesterol, al celui dintre LDL-colesterol și HDL-colesterol și al celui dintre Apo B și Apo AI, toate acestea fiind markeri ai riscului aterogen.

Datorită efectului său asupra LDL colesterolului și trigliceridelor, tratamentul cu fenofibrat trebuie să fie benefic la pacienții cu hipercolesterolemie cu sau fără hipertrigliceridemie, inclusiv hiperlipoproteinemie secundară cum este de exemplu diabetul zaharat de tip 2.

Pacienții cu fibrinogenemie crescută și nivel ridicat al Lp(a) au prezentat scăderi semnificative ale acestor parametrii în timpul studiilor cu fenofibrat.

Există dovezi privind faptul că tratamentul cu fibrati poate reduce evenimentele de cardiopatie coronariană, dar nu s-a demonstrat că fibrati scad mortalitatea de orice cauză în cadrul prevenției primare sau secundare a bolilor cardiovasculare.

Studiul asupra lipidelor „Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în diabetul zaharat” (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)) a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, care a cuprins 5518 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cărora li s-a administrat fenofibrat în asociere cu simvastatină. Tratamentul cu fenofibrat și simvastatină nu a prezentat nicio diferență semnificativă comparativ cu monoterapia cu simvastatină, în ceea ce privește rezultatul principal compus, infarctul miocardic fără evoluție letală, accidentul vascular cerebral fără evoluție letală și decesul de cauze cardiovasculare (risc relativ [RR] 0,92, Î 95% 0,79-1,08, $p = 0,32$; reducerea riscului absolut: 0,74%). În grupul prespecificat de pacienți cu dislipidemie, definit ca acel grup aflat în terțila cu cele mai mici valori ale HDL-C (≤ 34 mg/dl sau 0,88 mmol/l) și în terțila cu cele mai mari valori ale trigliceridelor (TG) (≥ 204 mg/dl sau 2,3 mmol/l) la momentul inițial, tratamentul cu fenofibrat și simvastatină a demonstrat o scădere relativă de 31% comparativ cu monoterapia cu simvastatină, în ceea ce privește rezultatul principal compus (risc relativ [RR] 0,69, Î 95% 0,49-0,97, $p = 0,03$; scăderea riscului absolut: 4,95%). O altă analiză de subgrup prespecificat a identificat o interacțiune, semnificativă din punct de vedere statistic, a tratamentului în funcție de sex ($p = 0,01$) indicând un beneficiu terapeutic posibil al terapiei asociate la bărbați ($p=0,037$), dar un risc potențial mai mare în ceea ce privește rezultatul principal la femeile cărora li s-a administrat terapie asociată, comparativ cu monoterapia cu simvastatină ($p=0,069$).

Acest lucru nu a fost observat la subgrupul menționat mai sus, care a inclus pacienți cu dislipidemie; de asemenea, nu a existat o dovadă clară a beneficiului terapeutic la femeile cu dislipidemie cărora li s-a administrat fenofibrat și simvastatină și nu poate fi exclus un posibil efect nociv la acest subgrup.

Depozitele extravasculare de colesterol (xantoame tendinoase sau tuberoase) pot fi reduse sau eliminate după terapia cu fenofibrat.

Pacienții cu valori crescute ale fibrinogenului, tratați cu fenofibrat au manifestat reduceri semnificative ale acestui parametru, precum și cei cu nivele ridicate de Lp(a).

Alți markeri ai inflamației precum proteina C reactivă, sunt reduși în urma tratamentului cu fenofibrat.

Efectul uricouric al fenofibratului determină scăderea cu aproximativ 25% a concentrațiilor plasmatice de acid uric, ceea ce poate fi un beneficiu adițional pentru pacienții dislipidemici cu hiperuricemie.

Fenofibratul a demonstrat în studiile la animale și într-un studiu clinic, un efect antiagregant plachetar, care a determinat o reducere a agregării plachetare indusă de ADP, acid arahidonic și epinefrină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) sunt atinse după 4-5 ore de la administrarea orală. Pe durata tratamentului continuu, nu există variații intraindividuale ale concentrației plasmatice.

Absorbția fenofibratului din tractul gastro-intestinal este crescută în cazul administrării cu alimente.

Distribuție

Acidul fenofibric se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (peste 99%).

Metabolizare

După administrare orală, fenofibratul este hidrolizat rapid de către esteraze rezultând acidul fenofibric, metabolitul său activ.

Forma nemodificată a fenofibratului nu se regăsește în plasmă.

Fenofibratul nu este substrat pentru CYP3A4, nefiind implicat metabolismul hepatic microzomial.

Eliminare

Fenofibratul se excretă în principal pe cale urinară: majoritatea produșilor de degradare sunt eliminați în 6 zile. Fenofibratul este în principal excretat sub formă de acid fenofibric și de derivat glucuronoconjugat. La pacienții vârstnici, clearance-ul plasmatic total aparent nu este modificat. Studiile de farmacocinetică, după administrarea dozei unice și dozelor repetate au evidențiat lipsa acumulării medicamentului. Acidul fenofibric nu se elimină prin hemodializă.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acidului fenofibric este de aproximativ 20 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cronică nu au furnizat informații relevante despre toxicitatea specifică a fenofibratului.

Studiile referitoare la mutagenitatea fenofibratului au furnizat rezultate negative.

La șobolani și șoareci, s-a observat apariția tumorilor hepatice în cazul administrării de doze mari, apariția acestora fiind atribuită proliferării peroxizomale. Aceste modificări sunt specifice rozătoarelor mici și nu au fost observate la alte specii de animale. Acest lucru nu are relevanță pentru utilizarea terapeutică la om.

Studiile efectuate la șoareci, șobolani și iepuri nu au evidențiat vreun efect teratogen. S-au observat efecte embriotoxice în cazul administrării dozelor cuprinse în intervalul de doze care determină efect maternotoxic. În cazul administrării dozelor mari s-a observat prelungirea perioadei de gestație și

dificultăți la naștere. Nu s-au observat semne ale vreunui efect asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Prosolv HD 90 (celuloză microcristalină 98% și dioxid de siliciu coloidal 2%)

Stearat de magneziu

Laurilsulfat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Capul capsulei:

Dioxid de titan (E 171)

Eritrozină (E 127)

Indigo carmin (E 132)

Oxid negru de fer (E 172)

Gelatină

Corpul capsulei:

Dioxid de titan (E 171)

Negru de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid roșu de fer (E 172)

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. VIM SPECTRUM S.R.L.

547367 Corunca nr. 409, jud. Mureș,

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9079/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .