1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Modalim, tabletten 100 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 100 mg ciprofibraat als werkzaam bestanddeel.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 28 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.
Witte tot gebroken witte ronde tabletten met aan één kant een breukstreep en aan de andere kant de inscriptie “S170”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Modalim is geïndiceerd als aanvulling op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (bijvoorbeeld lichaamsbeweging, gewichtsvermindering) voor de behandeling van:

- ernstige hypertriglyceridemie met of zonder laag HDL cholesterol
- gecombineerde (gemengde) hyperlipedemie indien een statine is gecontra-indiceerd of niet wordt verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen
100 mg (één tablet) per dag

Ouderen
Zoals bovenstaand, met speciale aandacht voor contra-indicaties en waarschuwingen.

Pediatrische patiënten
Aangezien de veiligheid en effectiviteit bij kinderen niet zijn onderzocht, wordt het gebruik van Modalim bij kinderen niet aanbevolen.

Gebruik bij verminderde nierfunctie
Bij patiënten met een matige nierfunctie (creatinineklaring 30-80 ml/min/1.73 m^2) wordt aangeraden de dosis te verminderen (100 mg om de andere dag) onder zorgvuldige bewaking van de nierfunctie.

Modalim dient niet te worden toegepast bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min/1.73 m^2)

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornissen.
- Ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring <30 ml/min/1.73 m^2).
- Gelijktijdig gebruik met een andere fibraat.
- Patiënten met voorafgaande geschiedenis van lichtallergie of fototoxische reactie gedurende behandeling met fibraten.
- Zwangerschap of als zwangerschap wordt vermoed en borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Spieraandoeningen (myalgie/myopathie/rhabdomyolyse)
Myositis, myopathie en duidelijk verhoogde creatinefosfokinase zijn in verband met ciprofibraat gerapporteerd. Ook rhabdomyolyse is zelden gerapporteerd.
Spierbeschadiging dient in overweging genomen te worden bij iedere patiënt met diffuse myalgie, spierzwakte en/of duidelijk verhoogde creatinefosfokinase (CPK) spiegels in de spier (>5x ULN); de behandeling dient gestaakt te worden als dit zich voordoet.

Patiënten dienen geadviseerd te worden om onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte direct te melden. De CPK spiegels dienen direct te worden bepaald in patiënten die deze klachten melden. De behandeling dient gestaakt te worden als myopathie wordt gediagnosticeerd of als de CPK spiegels extreem verhoogd zijn (spiegels hoger dan 5 maal van de normale waarde).

Het optreden van deze klachten is waarschijnlijk dosis-gerelateerd. De dagdosis dient daarom niet boven de 100 mg te zijn.

De kans op myopathie kan verhoogd zijn als één van de volgende risicofactoren aanwezig is:
- nierinsufficiëntie en elke vorm van hypoalbuminemie, zoals nefrotisch syndroom,
- hypothyreoïdie,
- alcoholmisbruik,
- leeftijd hoger dan 70 jaar,
- persoonlijke of familiaire voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten,
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een andere fibraat.

Onbehandelde hypothyreoïdie kan een risicofactor zijn voor het ontstaan van myopathie.

Gelijktijdig gebruik van HMG-CoA-reductaseremmers
Zoals met andere fibraten kan het risico op spierbeschadiging (rhabdomyolyse en myoglobinurie) verhoogd zijn als Modalim in combinatie met andere fibraten of HMG-CoA-reductaseremmers wordt gebruikt (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Een aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.

Het voordeel van verdere veranderingen in de lipidenspiegels door het gecombineerde gebruik van ciprofibraat en HMG-CoA-reductaseremmers dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van zo'n combinatie en klinische controle wordt aanbevolen.

De creatinefosfokinase (CPK) spiegel dient te worden bepaald voordat begonnen wordt met zo'n combinatie bij patiënten die één van de risicofactoren op myopathie hebben.

Leverinsufficiëntie
Modalim dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een verminderde leverfunctie. In enkele gevallen zijn abnormale leverwaarden waargenomen. Daarom wordt aangeraden regelmatig (elke 3 maanden tijdens de eerste 12 maanden van de behandeling) de leverfunctie, inclusief alanine-aminotransferase (ALT) spiegels en aspartaat-aminotransferase (AST)

spiegels, te testen. De behandeling met Modalim moet worden gestaakt als de ALT en AST spiegels hoger zijn dan 3 maal van de normale bovenlimiet of als een cholestatische leveraandoening wordt aangetoond.

Galsteenvorming
Hoewel uit onderzoek is gebleken dat de gal-lithogeniciteit niet significant wordt veranderd door ciprofibraat, dient men, gezien het feit dat dit van andere farmaca uit deze klasse wel het geval is, bedacht te zijn op een licht verhoogde incidentie van galstenen.

Lipidenafwijkingen
Bij patienten met lipidenafwijkingen gekenmerkt door hypertriglyceridemie kan tijdens de behandeling met Modalim een toename van het LDL-cholesterol optreden.

Secundaire oorzaken van dyslipidemie, zoals een onderliggende hypothyreoïdie, dient te worden gediagnosticeerd en behandeld voorafgaand aan iedere behandeling.

Voorzorgen bij gebruik
Gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia: de dosering van orale anticoagulantia dient bij gelijktijdig gebruik met ciprofibraat te worden gereduceerd en aangepast volgens de INR (zie rubriek 4.5).

Patiënten met galactose-intolerantie
Modalim bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Indien na een behandeling van enkele maanden onvoldoende verlaging van de serumlipiden bereikt wordt, dienen aanvullende of andere therapeutische maatregelen te worden overwogen.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinaties
Andere fibraten: Zoals voor alle fibraten geldt, is bij gelijktijdig gebruik van Modalim met andere fibraten een verhoogd risico op rhabdomyolyse en myoglobinurie niet uit te sluiten (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Niet aan te raden combinaties
HMG-CoA-reductaseremmers: Gecombineerd gebruik van ciprofibraat en een statine dient in zijn algemeenheid vermeden te worden (zie rubriek 4.4). Het gebruik van fibraten alleen is zelden in verband gebracht met myopathie. Een toegenomen kans op aan de spieren gerelateerde bijwerkingen waaronder rhabdomyolyse en myoglobinurie, zijn gerapporteerd na gelijktijdige toediening van fibraten en statines.

Combinaties waarbij voorzichtigheid is geboden
Orale anticoagulantia en andere middelen: Omdat ciprofibraat zich sterk aan plasma-eiwitten bindt, is het in staat andere farmaca uit hun eiwitbinding te verdringen. Hierdoor kan het effect van farmaca zoals fenytoïne, tolbutamide en andere sulfonureumderivaten en anticoagulantia van het coumarinetype versterkt worden. Het is aangetoond dat ciprofibraat de werking van warfarine kan versterken. Daarom dient de dosering van orale anticoagulantia bij gelijktijdig gebruik met ciprofibraat te worden gereduceerd en aangepast volgens de INR (zie rubriek 4.4).

Combinaties waarmee rekening dient te worden gehouden

Orale hypoglykemische middelen: Ondanks dat ciprofibraat het effect van orale hypoglykemische middelen kan versterken, wijzen de beschikbare gegevens niet op een klinisch significante interactie.
Oestrogenen: Oestrogenen kunnen het lipidengehalte verhogen. Ondanks dat een farmacodynamische interactie gesuggereerd kan worden, zijn er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar.

Cholesterolverlagers: Gelijktijdig gebruik van cholestyramine of colestipol kan de absorptie van ciprofibraat beïnvloeden. Deze middelen mogen dan ook niet gelijktijdig of vlak na elkaar ingenomen worden.

Cytochroom P450: Aangezien ciprofibraat niet via cytochroom P450 wordt gemetaboliseerd, zijn klinisch significante interacties met geneesmiddelen die via dit systeem worden gemetaboliseerd niet te verwachten.

Overige middelen: Tijdens klinisch onderzoek is ciprofibraat gelijktijdig toegepast met o.a. bètablokkers, calciumantagonisten, diuretica, overige antihypertensiva, digoxine en nitroglycerine zonder aanwijzingen voor klinisch significante interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Alhoewel er geen bewijs is dat ciprofibraat teratogeen is, zijn tekenen van toxiciteit bij hoge doseringen geobserveerd in teratogeniciteitsstudies bij dieren. In dierstudies is neonatale trombose aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico hiervan voor de mens is onbekend. Aangezien er geen gegevens bekend zijn over het gebruik van ciprofibraat tijdens de zwangerschap bij de mens, is Modalim gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding
Ciprofibraat wordt in de moedermelk van ratten uitgescheiden. Aangezien er geen gegevens bekend zijn over het gebruik van ciprofibraat tijdens de borstvoeding bij de mens, is Modalim gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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

Modalim heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid, sufheid en vermoeidheid zijn zelden waargenomen tijdens het gebruik van Modalim. Indien deze bijwerkingen wel optreden, dienen patiënten erop gewezen te worden om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen
Bijwerkingen die waargenomen zijn in klinische studies en gerapporteerd in post-marketing ervaring zijn hieronder gedetailleerd.

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					Trombocyto-penie, leukocyto-penie.
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, Duizeligheid.	Slaperigheid, vertigo.			

Ademhalingsstelsel-borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Pneumonitis, longfibrose.			
Maagdarmstelsel aandoeningen	Misselijk, diarree, buikpijn.	Braken, dyspepsie.			
Lever- en galaandoeningen		Leverfunctie-tests afwijkend, cholestase, cytolyse, cholelithiase, hepatitis.			
Huid- en onderhuidaandoeningen	alopecia.	Urticaria, pruritus, foto-sensibiliteit, eczeem, rash.			
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myopathie, myositis, rhabdo-myolyse, myalgie.			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Impotentie.			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeid-heid.			

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is niet veel informatie beschikbaar met betrekking tot overdosering met ciprofibraat. Enkele gevallen van overdosering zijn bekend, maar in deze gevallen zijn geen bijwerkingen waargenomen die specifiek zijn voor overdosering. In het ernstigste geval werd, na inname van 2800 mg ciprofibraat gedurende 3 dagen, rhabdomyolyse waargenomen.
De behandeling van een eventuele overdosering dient, aangezien er geen antidotum voor Modalim bekend is, symptomatisch te zijn. De gebruikelijke maatregelen dienen te worden genomen om verdere absorptie van het middel uit het maagdarmkanaal te voorkomen. Indien noodzakelijk kunnen maagspoeling en een geschikte ondersteunende behandeling worden toegepast. Dialyse is niet zinvol.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antilipaemica, ATC code: C10AB08

Ciprofibraat is een phenoxyisoboterzuur-derivaat. Het heeft lipiden-verlagende eigenschappen, waarbij totaal-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol en triglyceriden worden verlaagd en HDL-cholesterol wordt verhoogd.

Zoals voor alle fibraten geldt, is het werkingsmechanisme van ciprofibraat niet geheel opgehelderd. Het VLDL-katabolisme is verhoogd door de stimulatie van lipoproteïne-lipase. Een remming van de synthese van VLDL en directe effecten op de LDL-receptor kunnen eveneens van betekenis zijn.

Er is bewijs dat de behandeling met fibraten coronaire hartaandoeningen kunnen verminderen maar het is niet aangetoond dat fibraten de mortaliteit (als gevolg van elke oorzaak) verminderen bij de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie
Ciprofibraat wordt snel en vrijwel volledig in het bloed opgenomen. Na orale toediening wordt de maximum plasmaconcentratie 1 uur na inname bereikt. In aanwezigheid van voedsel is de absorptie 2-3 uur vertraagd.
Bij langdurige behandeling bestaat een lineaire relatie tussen de dosis en de steady-state plasmaspiegel. Er zijn geen aanwijzigingen voor cumulatie.
Ciprofibraat wordt voor 97-99% gebonden aan plasma-eiwitten bij normale therapeutische concentraties.

Biotransformatie en eliminatie
Ciprofibraat wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden, hoofdzakelijk in geconjugeerde vorm.

Plasmahalfwaardetijd
De plasmahalfwaardetijd, bepaald d.m.v. ^{14}C-isotopenonderzoek, bedraagt 88,6 ± 11,5 uur. Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie is deze enigszins verlengd en bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie significant verlengd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies met betrekking tot de reproductie is bij ratten bij doseringen vergelijkbaar met de therapeutische dosering neonatale trombose gezien.
Het potentiele risico hiervan voor de mens is onbekend.
Overige bevindingen voegen niets toe aan de klinische ervaring.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel, lactose, microkristallijne cellulose (E460), methylhydroxypropylcellulose (E464), Sterotex K (gehydrogeneerde plantaardige olie) en natriumlaurylsulfaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 28 tabletten in PVC/Aluminium doordrukstrips.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam

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

RVG 17863

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 1995
Datum van laatste hernieuwing: 28 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 02 mei 2023.