

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fenofibraat EG 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 200 mg fenofibraat (onder gemicroniseerde vorm).

Hulpstof met bekend effect: Elke capsule bevat 50 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

Oranje capsules met wit granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fenofibraat EG is geïndiceerd als een aanvulling op dieet en andere niet-farmacologische behandeling (b.v. lichamelijke oefening, gewichtsverlies) voor het volgende:

- Behandeling van ernstige hypertriglyceridemie met of zonder lage HDL cholesterol.
- Gemengde hyperlipidemie wanneer een statine gecontraïndiceerd is of niet wordt verdragen.
- Gecombineerde hyperlipidemie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico naast een cholesterol-syntheseremmer indien triglyceriden en HDL-cholesterol niet adequaat worden gecontroleerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén capsule per dag tijdens één van de hoofdmaaltijden.

In combinatie met een dieet vormt dit geneesmiddel een langetermijnbehandeling waarvan de werkzaamheid regelmatig gecontroleerd moet worden. Het effect van de behandeling moet beoordeeld worden aan de hand van de lipidenspiegel in het bloed (totale cholesterol, LDL-C, triglyceriden). Als na meerdere maanden (bijv. 3 maanden) behandeling geen bevredigend resultaat wordt verkregen, moeten aanvullende of andere behandelingen overwogen worden.

Bejaarde patiënten (≥ 65 jaar)

Een dosisaanpassing is niet nodig. De gewoonlijke dosering wordt aanbevolen, behalve in geval van een verminderde nierfunctie met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van < 60 ml/min/1,73 m² (zie *Patiënten met nierinsufficiëntie*).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Fenofibraat mag niet worden gebruikt in geval van ernstige nierinsufficiëntie, gedefinieerd als eGFR < 30 ml/min per 1,73 m².

Indien de eGFR tussen 30 en 59 ml/min per 1,73 m² ligt, mag de dosis fenofibraat niet meer bedragen dan 100 mg standaard of 67 mg gemicroniseerd eenmaal daags.

Indien de eGFR tijdens de opvolging blijft zakken tot < 30 ml/min per 1,73 m², moet fenofibraat worden stopgezet.

Leverinsufficiëntie:

Fenofibraat EG is niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie wegens een gebrek aan gegevens.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van fenofibraat bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte pediatriese gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1). Daarom is het gebruik van fenofibraat bij pediatriese patiënten jonger dan 18 jaar niet aanbevolen.

Wijze van toediening:

De capsules moeten worden ingeslikt bij één van de hoofdmaaltijden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Leverinsufficiëntie (met inbegrip van biliaire cirrose en een onverklaarde en aanhoudende gestoorde leverfunctie)
- Ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m²)
- Voorgeschiedenis van galblaasaandoening
- Gekende fototoxiciteitsreacties of fotoallergie gedurende een behandeling met fenofibraat of met een substantie met een gelijkaardige structuur, in het bijzonder ketoprofen.
- Chronische of acute pancreatitis met uitzondering van acute pancreatitis als gevolg van ernstige hypertriglyceridemie,

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Secundaire oorzaken van hyperlipidemie:

De secundaire oorzaken van hyperlipidemie zoals ongecontroleerde type II-diabetes, hypothyreoïdie, nefrotisch syndroom, dysproteïnemie, hepatische cholestase, farmacologische behandeling en alcoholisme moeten adequaat behandeld worden voor een behandeling met fenofibraat wordt gestart.

Bij patiënten met hyperlipidemie die behandeld worden met oestrogenen of contraceptiva die oestrogenen bevatten, moet worden nagegaan of het om een primaire of secundaire hyperlipidemie gaat (mogelijke verhoging van de lipidenwaarden door de toediening van oestrogenen).

Leverfunctie

Net zoals met andere lipidenverlagende middelen zijn bij behandeling met fenofibraat verhogingen van de transaminasen (GOT en GPT) waargenomen. In de meeste gevallen waren die verhogingen voorbijgaand, licht en asymptomatisch. Het verdient aanbeveling om de transaminasewaarden om de 3 maanden te controleren tijdens de eerste 12 maanden van de behandeling en later regelmatig. Er moet bijzondere aandacht geschonken worden aan patiënten die verhoogde transaminasespiegels ontwikkelen. De behandeling moet onderbroken moeten worden als de spiegels van alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) meer dan 3-maal hoger zijn dan de bovengrens van het normale. Als er symptomen verschijnen die op hepatitis wijzen (bijv. geelzucht en pruritis) en de diagnose wordt bevestigd met laboratoriumtests, dan moet de behandeling met fenofibraat worden stopgezet.

Nierfunctie

Fenofibraat EG is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Fenofibraat EG dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten van wie de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 30 tot 59 ml/min/1,73 m² bedraagt, dient de dosis te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die fenofibraat in monotherapie of samen met statines toegediend kregen, werden reversibele verhogingen van het serumcreatinine gerapporteerd. Na verloop van tijd waren de verhogingen van het serumcreatinine over het algemeen stabiel en verdere stijgingen van het serumcreatinine bij langetermijntherapie konden niet worden aangetoond. Na stopzetting van de behandeling had het serumcreatinine de neiging terug te dalen naar de uitgangswaarde.

Tijdens klinische studies steeg bij 10 % van de patiënten het creatinine met meer dan 30 µmol/l ten opzichte van de uitgangswaarde bij gelijktijdige toediening van fenofibraat en simvastatine versus 4,4 % van de

patiënten die alleen met een statine behandeld werden. Bij 0,3 % van de patiënten die de combinatie toegediend kregen, traden klinisch relevante stijgingen op van het creatinine tot waarden > 200 µmol/l.

Wanneer het creatininegehalte 50 % meer bedraagt dan de bovenste limiet van de normale waarde, dient de behandeling te worden onderbroken. Het wordt aanbevolen het creatinine te meten tijdens de eerste 3 maanden na de start van de behandeling en regelmatig daarna.

Spieren

Spieraandoeningen, inclusief uitzonderlijke gevallen van rhabdomyolyse, al dan niet met nierfalen, werden met fibraten of andere lipidenverlagende middelen gerapporteerd. Zij kunnen met een hogere frequentie voorkomen in geval van hypoalbuminemie en een reeds bestaande nierinsufficiëntie.

Het risico op myopathie en/of rhabdomyolyse is hoger bij patiënten die ouder zijn dan 70 jaar, of die persoonlijke of familiale antecedenten hebben van erfelijke spieraandoeningen, of van nierfunctiestoornissen, of met hypothyreoïdie of die veel alcohol drinken. Voor die patiënten moet de risicobatenverhouding van een behandeling met fenofibraat zorgvuldig beoordeeld worden.

Men moet aan een spieraantasting denken bij patiënten die diffuse myalgie, myositis, krampen, een pijnlijk gevoel in de spieren en/of een belangrijke verhoging van de CPK van musculaire oorsprong (groter dan vijfmaal de normale bovengrens) vertonen. In die gevallen moet de behandeling worden gestopt. Bovendien kan het risico van een spieraandoening verhoogd worden in geval van associatie met een ander fibraat of met een HMG-CoA-reductase inhibitor (statine), in het bijzonder in geval van een reeds bestaande spierziekte. Bijgevolg zal het samen voorschrijven van fenofibraat met een statine voorbehouden worden aan die patiënten met een ernstige gecombineerde dyslipidemie en een hoog cardiovasculair risico zonder antecedent van een spieraandoening. Deze combinatie moet met voorzichtigheid toegepast worden onder strikte navolging van symptomen van spiertoxiciteit (zie rubriek 4.5).

In geval van een gelijktijdige behandeling met orale anticoagulantia, is een verhoogde controle van de prothrombinetijd, uitgedrukt door de INR, geboden (zie rubriek 4.5).

Pancreatitis

Er zijn gevallen van pancreatitis gerapporteerd bij patiënten die fenofibraat innamen (zie rubrieken contraindicaties en bijwerkingen). Dit effect kan wijzen op een gebrek aan werkzaamheid in geval van een ernstige hypertriglyceridemie, een direct effect van het geneesmiddel of een secundair fenomeen veroorzaakt door een galsteen of door de vorming van aggregaten die leiden tot de obstructie van het gemeenschappelijke galblaaskanaal.

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

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

Orale anticoagulantia

Fenofibraat potentialiseert de werking van de orale anticoagulantia en kan het risico op bloedingen verhogen. Hier verdient aanbeveling om de dosering van die anticoagulantia in het begin van de behandeling met één derde te verminderen en de dosis indien nodig geleidelijk aan te passen op geleide van de INR (International Normalised Ratio). Om die reden wordt de combinatie niet aanbevolen.

Ciclosporine

Er werden bij de gelijktijdige toediening van een fibraat met ciclosporine ernstige maar reversibele gevallen van aantasting van de nierfunctie gerapporteerd.

Bij deze patiënten zal de nierfunctie nauwkeurig gecontroleerd moeten worden en zal de behandeling gestopt moeten worden in geval van afwijkingen in de biologische parameters.

HMG-CoA-reductaseremmers

Het risico op ernstige spiertoxiciteit neemt toe als fenofibraat samen wordt gebruikt met HMG-CoA-reductaseremmers of met andere fibraten. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van die combinatie, met strikte controle op tekenen van spiertoxiciteit (zie rubriek 4.4.).

Glitazonen

Er zijn enkele gevallen gemeld van paradoxale en reversibele daling van de HDL-cholesterol bij gelijktijdige toediening van fenofibraat en glitazonen. Daarom is het aanbevolen de HDL-cholesterol te controleren als een van die twee verbindingen aan de andere wordt toegevoegd en om een van beide stop te zetten als de HDL-cholesterol te laag wordt.

Cytochroom P450-enzymen

In-vitrostudies waarbij microsomen uit de menselijke lever werden gebruikt, hebben aangetoond dat fenofibraat en fenofibrinezuur geen remmers zijn van de iso-enzymen CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 of CYP1A2 van cytochroom (CYP) P 450.

In therapeutische concentraties zijn het zwakke remmers van CYP2C19 en CYP2A6 en zwakke tot matig zwakke remmers van CYP2C9.

Patiënten bij wie fenofibraat wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19, CYP2A6 en meer specifiek door CYP2C9 en die een smalle therapeutische index hebben, moeten strikt gecontroleerd worden en indien nodig wordt aanbevolen om de dosis van die geneesmiddelen aan te passen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek zijn reversibele effecten op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van Fenofibraat EG op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van fenofibraat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Fenofibraat EG mag dan ook niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fenofibraat en/of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Fenofibraat EG mag dan ook niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

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

Fenofibraat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen opgesomd volgens systeem/orgaanklasse. Frequenties worden gedefinieerd met gebruik van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: daling van hemoglobine en van het aantal leukocyten

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheid

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: hoofdpijn

Hart- en bloedvataandoeningen:

Soms: trombo-embolie (longembolie, diepe veneuze trombose)**

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Niet bekend: interstitiële pneumopathie

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: gastro-intestinale tekenen en symptomen (buikpijn, misselijkheid, braken, diarree en flatulentie)

Soms: gevallen van pancreatitis*

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: stijging van de transaminasen (zie rubriek 4.4)

Soms: vorming van galstenen (zie rubriek 4.4)

Zelden: hepatitis

Niet bekend: geelzucht, complicaties van cholelithiase (bijv. cholecystitis, cholangitis, galkoliek, enz.).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: overgevoeligheidsreacties op de huid (vb: rash, pruritis, urticaria)

Zelden: alopecie, fotosensibilisatiereacties

Niet bekend: ernstige huidreacties (bijv. erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse).

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Soms: spierproblemen (vb: myalgie, myositis, spierkrampen en spierzwakte)

Niet bekend: rabdomyolyse

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: seksuele stoornis (impotentie)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Niet bekend: vermoeidheid.

Onderzoeken:

Vaak: verhoogde homocysteïneconcentratie in het bloed***

Soms: verhoging van de creatininemie

Zelden: verhoging van de uremie

* In de Fieldstudie, een dubbelblinde gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij 9.795 patiënten met type 2-diabetes, werd een statistisch significante verhoging van het aantal gevallen van pancreatitis waargenomen bij patiënten die fenofibraat kregen versus patiënten die een placebo toegediend kregen (0,8% versus 0,5%; p=0,031).

** In dezelfde studie werd een statistisch significante verhoging gerapporteerd van de incidentie van longembolie (0,7% in de placebogroep versus 1,1% in de fenofibraatgroep; p=0,022%) en een niet-significante verhoging van diep-veneuze trombose (placebo: 1,0% [48/4.900 patiënten] versus fenofibraat: 1,4% [67/4.895 patiënten]; p=0,074).

*** In de FIELD-studie bedroeg de gemiddelde stijging van de homocysteïneconcentratie in het plasma bij patiënten die met fenofibraat werden behandeld 6,5 µmol/l en die stijging was reversibel na stopzetting van de behandeling. Het hogere risico op veneuze trombose houdt mogelijk verband met de stijging van het homocysteïnegehalte. De klinische betekenis van die waarneming is onduidelijk.

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 via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+33) 3 83 65 61 33
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tel.: (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Overdosering

Er zijn slechts anekdotische gevallen van overdosering met fenofibraat bekend. In de meeste gevallen gingen die niet gepaard met symptomen.

Er is geen enkel specifiek antidotum bekend. Bij vermoeden van een overdosering moet een symptomatische behandeling worden gegeven en de geschikte ondersteunende maatregelen worden genomen. Fenofibraat kan niet door hemodialyse geëlimineerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypolipemiërende middelen / cholesterol- en triglyceridenverlagende fibraten, ATC-code: C10AB05

Fenofibraat EG 200 mg is een hypolipidemiërende geneesmiddel dat fenofibraat bevat, een biologische precursor van fenofibrinezuur. Het bevordert de daling van het cholesterol- en het triglyceridengehalte in het plasma en verhoogt de HDL-cholesterolwaarden.

De klinisch geobserveerde hypolipidemiërende eigenschappen van fenofibraat, werden verklaard in vivo op transgenetische muizen en op culturen van menselijke hepatocyten, door de activering van de Peroxysome Proliferator Activated Receptor van het α -type (PPAR α). Door dit mechanisme, is er een verminderde productie van apoproteïne C-III en zo bevordert fenofibraat de klaring van LDL via de normale specifieke receptorenweg. De vermindering van Apoproteïne C-III en de activering van het lipoproteïnolipase maken dat fenofibraat eveneens de lipolyse en de eliminatie van triglyceridenrijke deeltjes uit het plasma verhoogt. De activering van PPAR α leidt eveneens tot een verhoging van de synthese van de apoproteïnen A-I en A-II en zo tot een verhoging van het HDL-cholesterol.

Het verlagen van het cholesterolgehalte is te wijten aan een vermindering van de atherogene fracties met lage densiteit (VLDL en LDL). Het plasmacholesterol wordt beter verdeeld door de daling van de verhouding tot.chol./HDL-chol. Deze verhouding is verhoogd bij de atherogene hyperlipidemieën.

Een belangrijke regressie van de tendineuze en tubereuze xanthomen en ook van de extravasculaire cholesterolafzettingen kan worden vastgesteld bij een behandeling.

Een uricosurisch effect wordt waargenomen bij de behandelde patiënten, met een gemiddelde daling van het urinezuurgehalte van 25 %, wat mogelijk een aanvullend gunstig effect heeft bij patiënten met dyslipidemie en hyperurikemie.

Het antiaggregerende effect op de bloedplaatjes van fenofibraat is gebleken uit dieronderzoek en uit een klinische studie die aantoonde dat de plaatjesaggregatie veroorzaakt door ADP, arachidonzuur en adrenaline afnam.

Er is bewijs dat behandeling met fibraten de voorvallen van coronaire hartziekte kan verminderen, maar er is niet aangetoond dat ze de totale mortaliteit bij de primaire of secundaire preventie van hart- en vaataandoening doen afnemen.

Het lipidenonderzoek Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek onder 5518 patiënten met type 2 diabetes mellitus die gelijktijdig werden behandeld met fenofibraat en simvastatine.

Behandeling met fenofibraat en simvastatine liet geen significante verschillen zien vergeleken met simvastatine monotherapie in het samengestelde primaire resultaat van niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale CVA en cardiovasculaire mortaliteit (hazardratio [HR] 0,92, 95% BI 0,79-1,08, $p = 0,32$; absolute risicoreductie: 0,74%).

In de vooraf gespecificeerde subgroep van dyslipidemische patiënten, gedefinieerd als die patiënten in het laagste tertiel van HDL-C (≤ 34 mg/dl of 0,88 mmol/L) en het hoogste tertiel van TG (≥ 204 mg/dl of 2,3 mmol/L) bij de uitgangswaarde, vertoonde behandeling met fenofibraat en simvastatine een relatieve reductie van 31% vergeleken met simvastatine monotherapie voor het samengestelde primaire resultaat (hazardratio [HR] 0,69, 95% BI 0,49-0,97, $p = 0,03$; absolute risicoreductie: 4,95%).

In een andere vooraf gespecificeerde subgroepanalyse werd een statistisch significante behandeling-pergeslacht-interactie geïdentificeerd ($p = 0,01$), die duidde op een mogelijk behandelvoordeel van combinatietherapie bij mannen ($p = 0,037$) maar een mogelijk hoger risico voor het primaire resultaat bij vrouwen die werden behandeld met combinatietherapie vergeleken met simvastatine monotherapie ($p = 0,069$). Dit was in de hiervoor vermelde subgroep van patiënten met dyslipidemie niet waargenomen, maar er waren bovendien geen duidelijke aanwijzingen van een voordeel voor dyslipidemische vrouwen die werden behandeld met fenofibraat en simvastatine, en een mogelijk schadelijk effect in deze subgroep kon niet worden uitgesloten.

Er zijn beperkte pediatrische gegevens beschikbaar. De effecten van fenofibraat bij kinderen met dyslipidemie zijn onderzocht in twee klinische studies en in een open, langdurig surveillanceregister bij 76 kinderen met hypercholesterolemie tussen 3 en 18 jaar die gedurende een periode van 1 tot 11 jaar fenofibraat kregen. Gezien de beperkte gegevens en de methodologische tekortkomingen is het niet mogelijk om een definitieve conclusie te trekken over het gebruik van fenofibraat bij kinderen met dyslipidemie. De gemelde bijwerkingen bij kinderen zijn dezelfde als die bij volwassenen: leukopenie, abnormale leverfunctietests, rhabdomyolyse, nierinsufficiëntie, hepatitis, geelzucht en myositis. Algemeen genomen zijn de veiligheid en de werkzaamheid van fenofibraat bij kinderen en adolescenten tot dusver niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De capsule Fenofibraat EG 200 mg is een vorm gedoseerd aan 200 mg fenofibraat met hoge biologische beschikbaarheid, die overeenkomt met 3 capsules fenofibraat 100 mg standaard.

Absorptie

De maximale plasmaconcentraties (C_{max}) worden 4 à 5 uur na orale toediening bereikt. In geval van voortdurende behandeling zijn die concentraties stabiel bij eenzelfde persoon.

De absorptie van fenofibraat neemt toe bij inname van voedsel.

Distributie

Fenofibrinezuur is sterk gebonden aan het albumine in het bloed (meer dan 99%).

Biotransformatie en eliminatie

Na orale toediening wordt fenofibraat snel gehydrolyseerd door esterasen tot zijn actieve metaboliet, fenofibrinezuur. In het plasma kan geen onveranderd fenofibraat worden aangetoond. Fenofibraat is geen substraat voor CYP 3A4. Het microsomiale levermetabolisme is niet betrokken.

De eliminatie gebeurt hoofdzakelijk via de urine. Nagenoeg al het geneesmiddel wordt binnen 6 dagen uitgescheiden. Fenofibraat wordt vooral uitgescheiden in de vorm van fenofibrinezuur of glucuronzuurconjugaten.

De geschatte totale plasmaklaring van fenofibrinezuur bij ouderen is ongewijzigd.

Klinische studies met toediening van een eenmalige dosis en continue behandeling hebben aangetoond dat er geen accumulatie van het middel plaatsvindt.

Fenofibrinezuur wordt door hemodialyse niet verwijderd.

De plasmatische eliminatiehalfwaardetijd van fenofibrinezuur bedraagt ongeveer 20 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een niet-klinische studie waarbij ratten gedurende drie maanden oraal fenofibrinezuur, de actieve metaboliet van fenofibraat, kregen, werd toxiciteit op de skeletspieren waargenomen (vooral op de spieren die veel type I-spiervezels bevatten – oxidatieve vezels met trage contractie), evenals hartdegeneratie, anemie en gewichtsverlies. Er werd geen enkele bijwerking op het bot waargenomen met dosissen tot 30 mg/kg (ongeveer 17 keer de maximale aanbevolen dosis bij de mens). Er werd geen enkel teken van cardiomyotoxiciteit waargenomen bij een blootstelling die ongeveer een factor 3 hoger lag dan de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis bij de mens. Bij honden die gedurende 3 maanden werden behandeld, werden reversibele ulcera en erosies in de maag-darmtractus waargenomen. In deze studie werd geen enkel gastro-intestinaal letsel waargenomen bij een blootstelling die ongeveer een factor 5 hoger lag dan de maximale aanbevolen blootstelling bij de mens.

Onderzoeken naar de mutageniciteit van fenofibraat bij ratten zijn negatief gebleken.

Bij ratten en muizen zijn in hoge dosissen tumoren van de lever, de pancreas en de leydigcellen waargenomen en die werden toegeschreven aan een proliferatie van de peroxisomen. Die wijzigingen zijn specifiek voor kleine knaagdieren en zijn niet waargenomen bij andere diersoorten. Ze zijn dan ook niet relevant voor het therapeutische gebruik bij de mens.

Onderzoeken bij muizen, ratten en konijnen hebben geen enkel teratogeen effect aangetoond. Er zijn embryotoxische effecten waargenomen bij dosissen die vergelijkbaar waren met de dosis waarbij toxiciteit bij de moederdieren optreedt. Bij hoge dosissen werden een verlenging van de dracht en problemen bij de worp waargenomen.

In een toxiciteitsstudie waarbij pups herhaalde dosissen fenofibrinezuur kregen, werd een reversibele hypospermie, vacuolevorming in de testes en immaturiteit van de ovaria waargenomen. In het dieronderzoek naar reproductietoxiciteit met fenofibraat werd echter geen enkel effect op de vruchtbaarheid waargenomen. De waargenomen veranderingen worden als klinisch niet relevant voor de mens beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Gepregelatineerd zetmeel

Samenvatting van de productkenmerken

Natriumlaurylsulfaat
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal silicium

Capsule:
Gelatine
Geel ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Erythrosine (E127)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Al blisterverpakking met 30, 90 en 98 capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b 22
1020 Brussel

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

BE237465

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30/07/2001
Datum van laatste verlening: 24/10/2013

10. DATUM VAN GOEDEKURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2021

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van herziening van de tekst: 02/2021