

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fenogal Lidose 200 mg capsules, hard.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 200 mg fenofibraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard.

Groene en caramel harde gelatine capsules.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Fenogal Lidose 200 mg is geïndiceerd als een aanvulling op dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (b.v. lichamelijke oefening, gewichtsverlies) voor het volgende:

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De reactie op de behandeling moet gemonitord worden door bepaling van serum lipidenwaarden. Als een adequate repons niet bereikt wordt na enkele maanden (b.v. 3 maanden), moeten bijkomende of andere therapeutische maatregelen overwogen worden.

##### Dosering:

##### Volwassenen:

De aanbevolen startdosis is 200 mg per dag, toegediend onder de vorm van een capsule Fenosup Lidose 200 mg.

De dosis kan tot 267 mg per dag worden getitreerd en wordt toegediend onder de vorm van een capsule Fenogal Lidose 267 mg.

##### Speciale populaties

##### *Oudere patiënten (≥ 65 jaar)*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk. De normale dosis is aanbevolen, met uitzondering in geval van een afgenomen nierfunctie met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (zie *Patiënten met nierschade*).

##### *Patiënten met nierschade*

Fenofibraat mag niet gebruikt worden als een ernstige nierschade, gedefinieerd als eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, aanwezig is. Wanneer de eGFR tussen de 30 and 59 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> gelegen is,

mag de dosis fenofibraat niet hoger zijn dan 100 mg standaard fenofibraat of 67 mg gemicroniseerd fenofibraat eenmaal daags. Wanneer, gedurende de opvolging, de eGFR aanhoudend daalt tot <30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, dient de behandeling met fenofibraat te worden gestaakt.

#### Leverfunctiestoornis

Fenogal Lidose 200 mg is niet aanbevolen voor gebruik door patiënten met een leverfunctiestoornis omwille van een gebrek aan data.

#### Pediatrische populatie

De veiligheid en doeltreffendheid van fenofibraat in kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar werd niet vastgesteld. Er zijn geen data beschikbaar. Daarom is het gebruik van fenofibraat niet aanbevolen bij pediatriese patiënten onder de 18 jaar.

#### Wijze van toediening

Fenogal Lidose 200 mg moet altijd met voedsel worden ingenomen omdat het op een lege maag minder goed wordt geabsorbeerd. Dieetvoorschriften die vóór de therapie zijn ingesteld blijven gelden. De capsule moet in zijn geheel tijdens de maaltijd worden ingeslikt.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- Leverinsufficiëntie (inclusief galcirrose en onverklaarde persistente leverdysfunctie)
- Gekende galblaasziekte
- Ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>),
- Chronische of acute pancreatitis met uitzondering van acute pancreatitis wegens ernstige hypertriglyceridemie,
- Gekende fotoallergie of fototoxische reactie tijdens behandeling met fibraten of ketoprofen,

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Secundaire oorzaak van hypercholesterolemie :

Een secundaire oorzaak van hypercholesterolemie, zoals ongecontroleerde type 2 diabetes mellitus, hypothyroïdie, nefrotisch syndroom, dysproteïnemie, obstructieve leverziekte, farmacologische behandeling of alcoholisme, moet adequaat worden behandeld vóór de fenofibraattherapie wordt overwogen.

Voor hyperlipidemische patiënten die oestrogenen of contraceptiva nemen die oestrogenen bevatten, moet worden bepaald of de hyperlipidemie primair of secundair is (mogelijke stijging van lipidenwaarden veroorzaakt door oraal oestrogeen).

#### Leverfunctie :

Verhogingen in transaminasewaarden werden gerapporteerd in sommige patiënten. Het is aanbevolen de transaminasewaarden om de 3 maanden te monitoren gedurende de eerste 12 behandelingsmaanden en daarna periodiek. Bijzondere aandacht zal worden besteed bij patiënten met verhoogde transaminasewaarden. De therapie moet worden stopgezet als de waarden van aspartaataminotransferase (ASAT, SGOT) en alanineaminotransferase (ALAT, SGPT) de bovengrens van het normale bereik meer dan 3 keer overschrijden. Bij symptomen die wijzen op hepatitis (b.v. geelzucht, pruritus), en wanneer de diagnose door laboratoriumtesten is bevestigd, moet de fenofibraattherapie worden stopgezet.

#### Pancreas :

Pancreatitis is gemeld bij patiënten die fenofibraat nemen (zie rubrieken 4.3. en 4.8.). Dit kan gelieerd zijn aan een gefaalde efficiëntie bij patiënten met ernstige hypertriglyceridemie of aan een direct geneesmiddeffect of aan een secundair fenomeen dat gemedieerd wordt door een galsteen of een slibvorming met obstructie van het galkanaal.

#### Spier :

Spiertoxiciteit, inclusief zeldzame gevallen van rhabdomyolyse met of zonder nierfalen zijn gemeld bij toediening van fibraten en andere lipideverlagende middelen. De incidentie van deze stoornissen stijgt in geval van hypoalbuminemie en reeds bestaande nierinsufficiëntie.

Patiënten met predisponerende factoren voor myopathie en/of rhabdomyolyse, inclusief leeftijd boven 70 jaar oud, persoonlijke of familiale historiek van erfelijke spierstoornissen, nierinsufficiëntie, hypothyroïdie en alcoholisme, kunnen een verhoogd risico hebben op ontwikkeling van rhabdomyolyse. Voor deze patiënten moeten de veronderstelde voordelen en risico's van fenofibraattherapie zorgvuldig worden afgewogen.

Spiertoxiciteit moet worden vermoed bij patiënten met diffuse myalgie, myositis, spierkrampen en –zwakte en/of significant verhoogde CPK waarden (waarden die het normale bereik 5 maal overschrijden). In zulke gevallen moet behandeling met fenofibraat worden stopgezet.

Het risico op spiertoxiciteit kan stijgen als het geneesmiddel wordt toegediend met een ander fibraat of een HMG-CoA reductaseremmer, met name in geval van een reeds bestaande spierziekte. Daarom is combinatie van fenofibraat met een HMG-CoA reductaseremmer (statine) of een ander fibraat voorbehouden aan patiënten met ernstige gecombineerde dyslipidemie en een hoog cardiovasculair risico zonder antecedenten van spierziekte en met een nauwgezette monitoring van potentiële spiertoxiciteit.

#### Nierfunctie :

Fenogal Lidose 200 mg is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornissen (zie sectie 4.3.). Fenogal Lidose 200 mg dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. De dosis dient te worden aangepast bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van 30 tot 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (zie sectie 4.2.).

Reversibele verhogingen in serum creatinine zijn gemeld bij patiënten in behandeling met fenofibraat monotherapie of gelijktijdig toegediend met statines. Verhogingen in serum creatinine waren over het algemeen stabiel in de tijd, met geen enkel bewijs voor verdere stijgingen in serum creatinine bij langdurige behandeling en hadden de neiging om terug te keren naar de uitgangswaarde na het staken van de behandeling.

Tijdens klinische studies had 10 % van de patiënten een creatinine stijging vanaf de basislijn groter dan 30 micromol / l bij gelijktijdig toediening van fenofibraat en simvastatine versus 4,4% bij een statine monotherapie. 0,3% van de patiënten met gelijktijdige toediening had klinisch relevante verhogingen in creatinine met waarden tot > 200 micromol / l .

De behandeling moet worden stopgezet bij creatinewaarden > 50 % van de BGN (bovengrens van normaal). Het is aanbevolen om de creatinine te meten tijdens de eerste drie maanden van de behandeling en daarna periodiek.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Orale stollingsremmers : Fenofibraat versterkt het effect van orale stollingsremmers en kan het bloedingsrisico verhogen. Het is aanbevolen om in het begin van de therapie de dosis stollingsremmers met ongeveer een derde te verlagen en daarna, indien nodig, geleidelijk aan te passen volgens de INR (International Normalised Ratio) monitoring.

Cyclosporine : Er zijn enkele gevallen van reversibele nierinsufficiëntie gemeld tijdens gelijktijdige toediening van fenofibraat en cyclosporine. De nierfunctie van deze patiënten moet daarom nauwlettend worden gemonitord en, als de laboratoriumparameters erg afwijkend zijn, moet de behandeling met fenofibraat worden stopgezet.

HMG-CoA reductaseremmers en andere fibraten : Het risico op ernstige spiertoxiciteit is verhoogd als een fibraat gelijktijdig met HMG-CoA reductaseremmers of andere fibraten wordt gebruikt. Zo'n combinatietherapie moet voorzichtig worden gebruikt en de patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op tekenen van spiertoxiciteit (zie rubriek 4.4.).

Glitazonen : Er zijn enkele gevallen van reversibele, paradoxale daling van HDL-cholesterol gemeld bij gelijktijdige toediening van fenofibraat en glitazonen. Daarom wordt aanbevolen om HDL-cholesterol te monitoren wanneer een van deze componenten aan de andere wordt toegevoegd en om beide therapieën stop te zetten indien HDL-cholesterol te laag wordt.

Cytochroom P450 enzymen : In vitro studies met humane levermicrosomen tonen aan dat fenofibraat en fenofibrinezuur geen inhibitoren zijn van cytochroom (CYP) P450 isovormen CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, of CYP1A2. Ze zijn zwakke inhibitoren van CYP2C19 en CYP2A6 en lichte tot matige inhibitoren van CYP2C9 bij therapeutische concentraties.

Patiënten die naast fenofibraat ook CYP2C19, CYP2A6, en in het bijzonder CYP2C9 gemetaboliseerde geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index gebruiken, moeten nauwlettend worden gemonitord en, indien nodig, moet de dosis van deze geneesmiddelen worden aangepast.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van fenofibraat bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben embryotoxische effecten aangetoond bij dosissen in het bereik van matige toxiciteit (zie sectie 5.3). Het potentiële risico voor vrouwen is onbekend.

Daarom mag Fenogal Lidose 200 mg tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt na een zorgvuldige baten/risico evaluatie.

##### Borstvoeding

Het is onbekend of fenofibraat en/of zijn metabolieten in de humane moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Daarom mag fenofibraat niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

##### Vruchtbaarheid

Reversibele effecten op de vruchtbaarheid werden waargenomen bij dieren (zie sectie 5.3). Er zijn geen klinische data over de vruchtbaarheid bij gebruik van Fenogal Lidose 200 mg.

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

Fenogal Lidose 200 mg heeft geen of een te verwaarlozen invloed op de rijvaardigheid en op het gebruik van machines.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest courant gemelde bijwerkingen tijdens fenofibraattherapie zijn spijsverterings-, maag- of darmstoornissen.

Volgende ongewenste effecten zijn waargenomen tijdens placebo-gecontroleerde klinische studies (n=2344) met de onderstaande frequenties:

<b>MedDRA Systeemorgaanklasse</b>	<b>Vaak ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥ 1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Zelden ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			Daling hemoglobine, Daling witte bloedcellen
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Overgevoeligheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Hoofdpijn	Vermoeidheid en duizeligheid
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Trombo-embolie (longembolie, diepe veneuze trombose)*	

<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Gastrointestinale tekens en symptomen (buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, flatulentie) van matige ernst	Pancreatitis*	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Transaminases verhoogd (zie rubriek 4.4)	Cholelithiasis (zie rubriek 4.4)	Hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Huidovergevoeligheid (b.v. uitslag, pruritus, urticaria)	Alopecia Lichtgevoeligheidsreacties
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>		Spierstoornis (b.v. myalgie, myositis, spierspasmen en -zwakte)	
<b>Voortplantingsstelsel- en borststoornissen</b>		Seksuele dysfunctie	
<b>Onderzoeken</b>	Bloed homocysteïne verhoogd**	Verhoogde creatininemie	Verhoogde uremie

\* In de FIELD-studie, een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie op 9795 patiënten met type 2 diabetes mellitus, is een statistisch significante stijging van pancreatitis waargenomen bij patiënten die fenofibraat kregen ten opzichte van patiënten die een placebo kregen (0.8% versus 0.5%; p = 0.031). In dezelfde studie werd een statistisch significante stijging gemeld in de incidentie van longembolie (0.7% in de placebogroep versus 1.1% in de fenofibraatgroep; p = 0.022) en een statistisch niet-significante stijging van diepe veneuze trombose (placebo: 1.0% [48/4900 patiënten] versus fenofibraat 1.4% [67/4895 patiënten]; p = 0.074).

\*\*In de FIELD-studie was de gemiddelde toename in bloed homocysteïne waarde in patiënten behandeld met fenofibraat 6.5 µmol/L, en was deze reversibel na stopzetting van de fenofibraat behandeling. Het verhoogd risico op veneus thrombotische events kan gerelateerd zijn met de toegenomen homocysteïne waarde. De klinische significantie van dit is niet duidelijk.

Naast events die tijdens klinische studies zijn gemeld, zijn volgende bijwerkingen spontaan gemeld tijdens post-marketing gebruik van fenofibraat. Op basis van de beschikbare gegevens kan geen precieze frequentie worden geschat; vandaar de aanduiding “niet bekend”:

- Luchtwegen-, thoracale en mediastinale stoornissen: interstitiële longziekte
- Musculoskeletale, bindweefsel- en botstoornissen: rhabdomyolyse
- Lever/galstoornissen: geelzucht, complicaties van cholelithiasis (b.v. cholecystitis, cholangitisgalkoliek, enz.)
- Huid- en onderhuidaandoeningen: ernstige huidreacties (b.v. erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse)

### **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 het nationale meldsysteem.

## België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Er zijn slechts sporadisch gevallen van fenofibraatoverdosering gemeld. In de meeste gevallen zijn geen symptomen van overdosering gemeld.

Er is geen specifiek antidotum bekend. Bij vermoeden van een overdosis, de patiënt symptomatisch behandelen en gepaste ondersteunende maatregelen instellen. Fenofibraat kan niet door hemodialyse worden geëlimineerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Serumlipidenverlagende middelen / Cholesterol- en triglyceridenverlagers / Fibraten.

ATC code: C10 AB 05

#### Werkingsmechanisme

Fenofibraat is een derivaat van fibrinezuur, waarvan de bij mensen gerapporteerde lipidenmodifiërende effecten gemedieerd worden via activatie van Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha (PPAR $\alpha$ ).

Door activatie van PPAR $\alpha$  verhoogt fenofibraat de lipolyse en eliminatie van atherogene triglyceride-rijke partikels uit plasma, door activatie van lipoproteïnelyase en productieremming van apoproteïne CIII. Activatie van PPAR $\alpha$  induceert ook een verhoogde synthese van apoproteïnen AI en AII.

#### Farmacodynamische effecten

Hogergenoemde effecten van fenofibraat op lipoproteïnen leiden tot een daling van de very low- en low density fracties (VLDL en LDL) die apoproteïne B bevatten en een stijging van de high density lipoproteïne fractie (HDL) die apoproteïne AI en AII bevat.

Bovendien verhoogt fenofibraat door modulatie van de synthese en de afbraak van VLDL fracties de LDL klaring en reduceert het kleine, dense LDL waarvan de waarden verhoogd zijn in het atherogene lipoproteïne fenotype, een vaak voorkomende stoornis bij patiënten die risico lopen op een coronaire hartziekte.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tijdens klinische studies met fenofibraat daalde het totaal cholesterol met 20 tot 25%, de triglyceriden met 40 tot 55 % en steeg het HDL cholesterol met 10 tot 30 %.

Bij patiënten met hypercholesterolemie, die 20 tot 35 % lagere LDL cholesterolwaarden hebben, resulteerde het globale effect op de cholesterolwaarden in een daling van de verhoudingen totaal cholesterol / HDL cholesterol, LDL cholesterol / HDL cholesterol of Apo B / Apo AI, allen atherogene risicomarkers.

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-II-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 ( $\leq 34$  mg/dl of 0,88 mmol/L) en het hoogste tertiel van TG ( $\geq 204$  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-per-geslacht-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.

Extravasculaire afzettingen van cholesterol (tendineus en tubereus xanthoom) kunnen significant verminderen of zelfs volledig verdwijnen tijdens fenofibraattherapie.

Patiënten met verhoogde fibrinogeenwaarden vertoonden onder behandeling met fenofibraat significante reducties van deze parameter, evenals patiënten met verhoogde Lp(a) waarden. Andere ontstekingsmarkers zoals C-reactief proteïne dalen onder fenofibraatbehandeling.

Het uricosurisch effect van fenofibraat, dat leidt tot een daling van urinezuurwaarden met ongeveer 25 %, zou een bijkomend voordeel zijn voor dyslipidemische patiënten met hyperuricemie.

Een anti-aggregantie effect van fenofibraat werd geobserveerd bij dieren en in een klinische studie waarbij een verlaging van de plaatjesaggregatie werd geïnduceerd door ADP, arachidonzuur en epinefrine.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Fenogal Lidose 200 mg is een capsule die 200 mg fenofibraat bevat.

### Absorptie

Plasmaconcentraties pieken ( $C_{max}$ ) 4 tot 5 uur na orale toediening. Plasmaconcentraties zijn tijdens continue behandeling stabiel bij elk individu.

De absorptie van fenofibraat verhoogt bij toediening met voedsel.

### Distributie

Fenofibrinezuur bindt sterk aan plasma-albumine (meer dan 99 %).

### Biotransformatie:

Na orale toediening, wordt fenofibraat snel gehydrolyseerd door esterases tot de actieve metaboliet fenofibrinezuur.

Er kan geen onveranderd fenofibraat gedetecteerd worden in het plasma. Fenofibraat is geen substraat voor CYP 3A4.

Er is geen hepatisch microsomaal metabolisme betrokken.

### Eliminatie

Het geneesmiddel wordt voornamelijk geëxcreteerd in de urine. Fenofibraat wordt voornamelijk geëxcreteerd in de vorm van fenofibrinezuur en zijn glucuronzuurconjugaat. De plasma-

eliminatiehalfwaardetijd van fenofibrinezuur is ongeveer 20 uur. Praktisch alle geneesmiddel is geëlimineerd in 6 dagen.

#### Lineariteit

Kinetische studies volgend op de toediening van een enkele dosis en continue behandeling hebben aangetoond dat het geneesmiddel niet accumuleert.

#### Speciale populaties

##### Ouderen

In oudere patiënten, is de schijnbare totale plasma klaring van fenofibrinezuur ongewijzigd. Fenofibrinezuur wordt niet geëlimineerd door hemodialyse.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In een oraal, niet-klinisch onderzoek van drie maanden bij ratten met fenofibrinezuur, de actieve metaboliet van fenofibraat, zijn toxiciteit voor de skeletspieren (met name spieren rijk aan type I – langzaam oxiderende – spiervezels) en cardiale degeneratie, bloedarmoede en verminderd lichaamsgewicht waargenomen bij blootstellingsniveaus van  $\geq 50$  maal de blootstelling bij de mens voor de skelettoxiciteit en  $>15$  maal voor de cardiomyotoxiciteit.

Bij honden die gedurende 3 maanden zijn behandeld bij blootstellingen van ongeveer 7 maal de klinische AUC, kwamen reversibele zweren en erosies in het maagdarkanaal voor.

De mutageniteitsstudies van fenofibraat waren negatief.

Bij ratten en muizen zijn bij hoge doseringen levertumoren aangetroffen die vermoedelijk te wijten zijn aan peroxisoomproliferatie. Deze veranderingen zijn specifiek voor kleine knaagdieren en zijn bij andere diersoorten niet waargenomen. Ze zijn dus niet relevant voor therapeutisch gebruik bij mensen.

Studies op muizen, ratten en konijnen toonden geen teratogeen effect aan. Embryotoxische effecten werden waargenomen bij dosissen in het bereik van maternale toxiciteit. Verlenging van de dracht en moeilijkheden tijdens de bevalling werden waargenomen bij hoge dosissen.

Reversibele hypospermia en testiculaire vacuolatie en immaturiteit van de eierstokken werden geobserveerd in een herhaalde-dosis toxiciteit studie met fenofibrinezuur in jonge honden. Hoewel, geen effecten op de fertiliteit werden gedetecteerd in non-klinische reproductieve toxiciteitsstudies uitgevoerd met fenofibraat.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hulpstoffen:

- Lauroyl macrogolglycerides
- Macrogol 20.000
- Hydroxypropylcellulose

Samenstelling van de capsulehuls:

- Gelatine
- Rood ijzeroxide (E172)
- Geel ijzeroxide (E172)
- Zwart ijzeroxide (E172)
- Titaniumdioxide (E171)
- Indigotine (E132)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**



Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Container van 30, 98 capsules en unit-dose (98 capsules) in blisters (PVC/aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Laboratoires SMB N.V.

Herdersliedstraat 26-28

1080 Brussel

Tel.: +32 2 411 48 28

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

BE195386

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24.08.1998

Datum van laatste verlenging: 23.02.2004

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

10/2024

Goedkeuringsdatum: 11/2024.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website FAGG: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be>