

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fenofibrate AB 145 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 145,0 mg fenofibraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elk tablet bevat 145 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde tabletten bedrukt met '145' aan de ene zijde en effen aan de andere zijde. De tabletten kunnen enigszins geblaard lijken. De grootte is 18,3 mm x 8,7 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Fenofibrate AB 145 mg wordt voorgeschreven als aanvulling op dieet en andere niet- farmacologische maatregelen (bijv. lichaamsbeweging, gewichtsverlies) bij:

- Behandeling van ernstige hypertriglyceridemie, al dan niet met een laag HDL-cholesterol.
- Gecombineerde hyperlipidemie indien een statine gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen.
- Gecombineerde hyperlipidemie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico naast een statine indien triglyceriden en HDL-cholesterol niet adequaat gecontroleerd zijn.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dieetmaatregelen geïnitieerd voorafgaand aan de therapie dienen voortgezet te worden. Het antwoord op de therapie moet geëvalueerd worden door de bepaling van serum lipidewaarden. Indien na meerdere maanden (bv. 3 maanden) behandeling geen bevredigend resultaat bekomen wordt, moeten complementaire of verschillende therapeutische maatregelen overwogen worden.

#### Dosering

*Volwassenen :*

De aanbevolen dosis bedraagt één tablet met 145 mg fenofibraat eenmaal daags. De patiënten die één capsule van 200 mg of één tablet van 160 mg toegediend krijgen, mogen overschakelen op één tablet fenofibraat 145 mg zonder verdere aanpassing van de dosering.

## Bijzondere patiënten

### *Oudere patiënten (≥ 65 jaar)*

Er is geen dosisaanpassing vereist. De gebruikelijke dosis wordt aanbevolen, behalve bij een verminderde nierfunctie met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zie *Patiënten met nierinsufficiëntie*).

### *Nierinsufficiëntie:*

Fenofibraat dient niet te worden gebruikt bij ernstige nierinsufficiëntie, gedefinieerd als eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Als de eGFR 30 tot 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bedraagt, mag de dosis fenofibraat niet hoger zijn dan 100 mg standaard fenofibraat of 67 mg gemicroniseerd fenofibraat, eenmaal per dag.

Als de eGFR tijdens de follow-up voortdurend daalt tot <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dient de toediening van fenofibraat te worden gestopt.

### *Leverinsufficiëntie:*

Fenofibrate AB 145 mg wordt niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie omwille van het gebrek aan gegevens.

### *Pediatrische patiënten:*

De veiligheid en werkzaamheid van fenofibraat bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar werd niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Om die reden wordt het gebruik van fenofibraat bij pediatrische patiënten onder 18 jaar niet aanbevolen.

### Wijze van toediening

Fenofibrate AB mag op gelijk welk moment van de dag ingenomen worden met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2.). De tablet dient in zijn geheel te worden ingeslikt met een glas water.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- Leverinsufficiëntie (inclusief biliaire cirrose en een onverklaarbare persisterende afwijking van de leverfunctie),
- Gekende aandoening van de galblaas,
- Ernstige nierinsufficiëntie (berekende glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Chronische of acute pancreatitis met uitzondering van een acute pancreatitis veroorzaakt door een ernstige hypertriglyceridemie.
- Gekende fotoallergische of fototoxische reactie tijdens de behandeling met fibraten of met ketoprofen.

Aanvullend mag Fenofibrate AB 145 mg niet ingenomen worden door patiënten die allergisch zijn voor pindanootjes, voor arachideolie of voor sojalecithine of voor analoge producten ten gevolge van het risico van overgevoeligheidsreacties.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Secundaire oorzaken van hyperlipidemie:

De secundaire oorzaken van hypercholesterolemie zoals een ongecontroleerde type II diabetes, hypothyroïdie, nefrotisch syndroom, dysproteïnemie, obstructieve leverziekte of alcoholisme dienen systematisch behandeld te worden alvorens een behandeling met fenofibraat te overwegen. Een secundaire oorzaak van hypercholesterolemie die te wijten is aan een farmacologische behandeling kan waargenomen worden met diuretica, β-blokkers, oestrogenen, progestativa, orale gecombineerde contraceptiva, immunosuppressiva en protease-inhibitoren. In die gevallen, zou men zich moeten vergewissen of de hyperlipidemie van primaire of secundaire oorsprong is (mogelijke toename van de

lipidenwaarden veroorzaakt door dezetherapeutische producten).

#### Leverfunctie:

Zoals met andere hypolipidemiërende geneesmiddelen, werden bij sommige patiënten verhogingen van de transaminasen waargenomen. In de meeste gevallen waren deze verhogingen van voorbijgaande aard, mineur en asymptomatisch. Het wordt aangeraden de transaminasenconcentraties om de 3 maanden te controleren gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling en nadien periodiek. Een bijzondere aandacht zal geschonken worden aan de patiënten die een verhoging van de transaminasespiegels vertonen en de behandeling zal onderbroken worden in geval van een verhoging van de spiegels van AST (SGOT) en ALT (SGPT) tot meer dan driemaal de normale bovengrens. Indien indicatieve symptomen van hepatitis verschijnen (bv. geelzucht, pruritis) en de diagnose door laboratoriumtesten wordt bevestigd dan moet de behandeling met fenofibraat stopgezet worden.

#### Pancreas:

Pancreatitis werd gerapporteerd bij patiënten onder fenofibraat (zie rubrieken 4.3 contra-indicaties en 4.8 bijwerkingen). Dit effect kan wijzen op een gebrek aan werkzaamheid bij patiënten met 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 gemeenschappelijk galblaaskanaal.

#### Spieren:

Spiertoxiciteit met daarbij zeer zeldzame gevallen van rhabdomyolyse, met of zonder nierfalen, werd gerapporteerd gedurende de toediening van fibraten of andere hypolipidemiërende geneesmiddelen. De incidentie van deze stoornis neemt toe in geval van hypoalbuminemie en een eerder bestaande nierinsufficiëntie. De patiënten met een risico op myopathie en/of rhabdomyolyse, inbegrepen diegene ouder dan 70 jaar, diegene met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen, een aangetaste nierfunctie, een hypothyroïdie en met een hoog alcoholverbruik stellen zich mogelijk bloot aan een verhoogd risico op rhabdomyolyse. Voor die patiënten moet de risico/baten balans van een behandeling met fenofibraat zorgvuldig geëvalueerd worden.

Aan spiertoxiciteit moet gedacht worden bij patiënten welke volgende symptomen vertonen: diffuse myalgie, myositis, spierkrampen en -zwakte en/of belangrijke verhogingen van CPK (spiegels groter dan vijfmaal de normale bovengrens). In deze gevallen moet de behandeling met fenofibraat gestopt worden.

Het risico van spiertoxiciteit kan verhoogd zijn wanneer het geneesmiddel toegediend wordt samen met een ander fibraat of een inhibitor van het HMG-CoA-reductase, in het bijzonder bij een voorafbestaande spierziekte. Bijgevolg zal het simultaan voorschrijven van fenofibraat met een HMG-CoA-reductase inhibitor of een ander fibraat voorbehouden moeten worden aan patiënten met een ernstige gecombineerde dyslipidemie en een verhoogd cardiovasculair risico zonder antecedenten van een spieraandoening en die onder strikte monitoring van een potentiële spiertoxiciteit staan.

#### Nierfunctie:

Fenofibrate AB is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Fenofibrate AB dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. De dosis dient te worden aangepast bij patiënten bij wie de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 30 tot 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bedraagt (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die fenofibraat als monotherapie of gelijktijdig met statines toegediend kregen, zijn reversibele verhogingen van serumcreatinine gemeld. Verhogingen in serumcreatinine waren over het algemeen stabiel in de tijd, zonder aanwijzingen voor verdere stijging van het serumcreatinine bij langdurige behandeling, en keerden na het stoppen van de behandeling over het algemeen terug naar de uitgangswaarde.

In klinische onderzoeken steeg bij 10% van de patiënten die gelijktijdig fenofibraat en simvastatine toegediend kregen het creatinine meer dan 30 µmol/l boven de uitgangswaarde. Dit gebeurde bij slechts 4,4% van de patiënten die statine als monotherapie kregen. 0,3% van de patiënten met

gelijktijdige toediening vertoonde een klinisch relevante stijging van de creatiniewaarden tot > 200 µmol/l.

De behandeling dient te worden onderbroken wanneer de creatininespiegel meer dan 50% hoger is dan de bovengrens van de normaalwaarde. Het wordt aanbevolen om creatinine te meten tijdens de eerste 3 maanden na aanvang van de behandeling en daarna periodiek.

### **Hulpstoffen:**

#### **Sucrose**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **Natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 145 mg filmomhulde tabletten, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

### Orale anticoagulantia:

Fenofibraat potentialeert het effect van orale anticoagulantia en kan het risico van bloedingen verhogen. Het wordt aangeraden de dosering van deze anticoagulantia met één derde te verminderen vanaf het instellen van de behandeling en zo nodig de dosis trapsgewijs opnieuw aan te passen in functie van de INR (International Normalised Ratio).

### 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 moeten gecontroleerd worden en zal de behandeling met fenofibraat gestopt moeten worden in geval van afwijkingen in de biologische parameters.

### HMG-CoA reductase-inhibitoren en andere fibraten:

Het risico op een ernstige spiertoxiciteit wordt verhoogd wanneer fenofibraat samen met inhibitoren van het HMG CoA– reductase of met andere fibraten gebruikt wordt. Deze associatie dient met voorzichtigheid gebruikt te worden en patiënten dienen onder strikt toezicht te staan betreffende tekenen van spiertoxiciteit (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

### Glitazonen:

Enkele gevallen van reversibele paradoxale vermindering van HDL-cholesterol werden gerapporteerd tijdens de gelijktijdige toediening van fenofibraat met glitazonen. Derhalve wordt het aangeraden de HDL-cholesterol te monitoren wanneer een van deze bestanddelen aan de andere wordt toegevoegd en te stoppen met één van de 2 therapieën wanneer de HDL-cholesterol te laag wordt.

### Cytochroom P450-enzymen:

*In-vitro* studies op humane levermicrosomen tonen aan dat fenofibraat en fenofibrinezuur geen inhibitoren zijn van de isovormen CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 of CYP1A2 van cytochroom (CYP) P450. Het zijn, bij therapeutische concentraties, zwakke inhibitoren van CYP2C19 en CYP2A6 en zwakke tot matige inhibitoren van CYP2C9.

Patiënten aan wie men fenofibraat toedient samen met geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2C19, CYP2A6 en meer specifiek door CYP2C9 met een nauwe therapeutische index, moeten nauwlettend opgevolgd worden en indien nodig wordt het aanbevolen de dosis van deze geneesmiddelen aan te passen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap:

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van fenofibraat bij de zwangere vrouw. De resultaten van klinische studies uitgevoerd op dieren hebben geen teratogene effecten aangetoond. Embryotoxische effecten werden waargenomen aan doses die grenzen aan de doses die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentieel risico bij de mens is onbekend.

Om die reden zal Fenofibrate AB 145 mg enkel en alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap na een grondige evaluatie van de risico/baten balans.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of fenofibraat en/of zijn metabolieten uitgescheiden worden in de moedermelk. Het risico voor pasgeborenen/baby's kan niet uitgesloten worden. Bijgevolg zal fenofibraat niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid:

Bij dieren werden reversibele effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens over de fertiliteit tijdens gebruik van Fenofibrate AB 145 mg.

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

Fenofibrate AB 145 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

**4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen die het meest gerapporteerd worden tijdens een behandeling met fenofibraat zijn spijsverterings-, maag- of darmstoornissen.

De volgende bijwerkingen werden geobserveerd gedurende placebogecontroleerde klinische studies (n= 2344) en postmarketing<sup>a</sup> met frequenties zoals vermeld hieronder:

<b>Systeem/orgaan- klassen volgens gegevensbank MedDRA</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>Zeer zelden &lt;1/10.000 inclusief geïsoleerde gevallen</b>	<b>Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>			Daling van de hemoglobine en van het aantal witte bloedcellen		
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>			Overgevoelig- heid		
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>		Hoofdpijn			
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>		Thrombo- embolie			

		(longembolie , diepe veneuze thrombose) *			
<b>Ademhalingsstelsel -, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>					Interstitiële pneumopathie <sup>a</sup>
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>	Maagdarmsstelsel tekenen en -symptomen (pijn in het abdomen, nausea, braken, diarree en flatulentie)	Pancreatitis*			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Stijging van de transaminase n (zie rubriek 4.4)	Cholelithiasis (zie rubriek 4.4)	Hepatitis		Geelzucht, complicaties van cholelithiasis <sup>a</sup> (bv. cholecystitis, cholangitis, galkoliek)
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Cutane overgevoeligheid (bv. rash, pruritis, urticaria)	Alopecie, fotosensibiliteitsreacties		Ernstige huidreacties <sup>a</sup> (bv. multiform erytheem, stevens-johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse)
<b>Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen</b>		Spieraandoeningen (bv. myalgie, myositis, spier-spasmen en spierzwakte)			Rhabdomyolyse <sup>a</sup>
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		Seksuele dysfunctie			
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>					Moeheid <sup>a</sup>

<b>Onderzoeken</b>	Gestegen homocysteïne-spiegel in het bloed**	Toename van creatinine in het bloed	Toename van de uremie		
--------------------	--	-------------------------------------	-----------------------	--	--

\*: In de Field-studie, een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij 9.795 patiënten met type 2 diabetes mellitus, werd een statistisch significante verhoging van het aantal pancreatitisgevallen 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 diepveneuze trombose (placebo: 1,0% [48/4.900 patiënten] versus fenofibraat: 1,4% [67/4.895 patiënten]; p=0,074).

\*\**: In de FIELD-studie was de gemiddelde stijging van de homocysteïnebloedspiegel bij patiënten die behandeld werden met fenofibraat 6,5 µmol/l. Deze stijging was omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling met fenofibraat. Het verhoogde risico op veneuze trombose houdt mogelijk verband met de gestegen homocysteïnespiegel. Het klinische belang daarvan 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL; Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be); e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

### **4.9 Overdosering**

Alleen anecdotische gevallen van overdosering met fenofibraat werden ontvangen. In de meeste gevallen werden geen symptomen van overdosering gerapporteerd.

Geen enkel specifiek antidotum is gekend. Indien een overdosering wordt vermoed, moet men een symptomatische behandeling starten en de geschikte ondersteunde maatregelen nemen die nodig zijn. Fenofibraat is niet hemodialyseerbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

**Farmacotherapeutische categorie:** Hypolipidemiërende producten / Hypocholesterolemiërende en hypotriglyceridemiërende producten / Fibraten.  
ATC-code : C10 AB 05

Fenofibraat is een derivaat van fenofibrinezuur waarvan de werking op de lipidenparameters bij de mens verklaard wordt door de activatie van de Peroxysome Proliferator Activated Receptor type alpha (PPAR $\alpha$ ).

Door activatie van de PPAR $\alpha$  verhoogt fenofibraat de lipolyse en de eliminatie van atherogene triglyceridenrijke partikels uit het plasma door de activatie van het lipoproteïnolipase en de reductie van de productie van Apoproteïne C-III. De activatie van PPAR $\alpha$  leidt eveneens tot een verhoging van de synthese van de Apoproteïnen A-I en A-II.

De bovenvernoemde effecten van fenofibraat op de lipoproteïnen leiden tot een daling van de fracties met zeer lage en lage dichtheid (VLDL en LDL) welke het apoproteïne B bevatten en een verhoging van de fracties met hoge dichtheid (HDL) welke de apoproteïnen AI en AII bevatten.

Meer nog, door de modulering van de synthese en het katabolisme van de VLDL-fracties, verhoogt fenofibraat de klaring van LDL en vermindert de kleine en dichte LDL, waarvan de niveaus verhoogd zijn in het atherogene lipoproteïne fenotype, een veel voorkomende aandoening bij patiënten met een risico op coronaire hartziekten.

In klinische studies met fenofibraat, ligt de daling van het totaal cholesterol tussen 20 à 25%, deze van de triglyceriden tussen 40 à 55% en het gehalte aan HDL-cholesterol stijgt met 10 tot 30%.

Bij hypercholesterolemiepatiënten observeert men een daling van het LDL-cholesterol van 20 tot 35%. Het globale effect op het cholesterolgehalte veroorzaakt een vermindering van de verhouding totaal cholesterol op HDL-cholesterol, LDL-cholesterol op HDL-cholesterol of Apo B op Apo AI die allen markers zijn van het atherogeen risico.

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met fibraten mogelijk zorgt voor een afname van coronaire hartziektegebeurtenissen, maar er is niet bewezen dat zij de mortaliteit door alle oorzaken in de primaire of secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen verlagen.

Het lipidenonderzoek Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek onder 5.518 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 (hazard ratio [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 behandelingsvoordeel 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.

De extravasculaire cholesterolafzettingen (tendineuze en tubereuze xanthomen) kunnen duidelijk afnemen of zelfs totaal verdwijnen gedurende een behandeling met fenofibraat.

Bij patiënten met hoge fibrinogeenspiegels behandeld met fenofibraat werd significante dalingen van deze parameter waargenomen. Dit werd ook vastgesteld bij die patiënten met verhoogde Lp(a)-waarden. Ook andere inflammatiemarkers zoals het C-Reactief Proteïne verminderen gedurende een behandeling met fenofibraat.

Het uricosurische effect van fenofibraat waardoor het urinezuur gemiddeld met 25% daalt, zou een bijkomend voordeel moeten vormen bij dyslipidemiepatiënten lijdend aan hyperuricemie.

Een antiaggregerend effect van fenofibraat op de bloedplaatjes werd aangetoond bij dieren en in een klinische studie. Deze studie heeft een daling van de plaquettaire aggregatie veroorzaakt door ADP, arachidonzuur en epinefrine aangetoond.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fenofibrate AB 145 mg filmomhulde tablet bevat 145 mg fenofibraat nanopartikels.

### Absorptie:

Na orale toediening worden de maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) bereikt binnen 2 à 4 uren. Tijdens continue behandeling zijn de plasmaconcentraties stabiel voor één en dezelfde persoon.

In tegenstelling tot de vorige formuleringen van fenofibraat is de maximale plasmaconcentratie van en de blootstelling aan de formulering op basis van nanopartikels onafhankelijk van de inname van voedsel. Om die reden mag Fenofibrate AB 145 mg ingenomen worden zonder rekening te houden met de maaltijden.

Een studie over het effect van voedsel waarbij de nieuwe tabletformulering van fenofibraat 145 mg aan gezonde vrijwilligers (mannen en vrouwen), in nuchtere toestand of na een vetrijke maaltijd toegediend werd, heeft bewezen dat de blootstelling (AUC en  $C_{max}$ ) aan fenofibrinezuur niet beïnvloed wordt door voedselinname.

### Distributie :

Fenofibrinezuur is sterk plasma albuminegebonden (meer dan 99%).

### Biotransformatie en eliminatie:

Na orale toediening wordt fenofibraat door de esterasen snel gehydrolyseerd tot zijn actieve metaboliet, fenofibrinezuur. Het is onmogelijk om ongewijzigd fenofibraat terug te vinden in het plasma. Fenofibraat is geen substraat van het CYP3A4. Er is geen hepatisch microsomaal metabolisme bij betrokken.

Het geneesmiddel wordt voornamelijk uitgescheiden via urinaire weg. De eliminatie van het geneesmiddel is quasi volledig binnen 6 dagen. Fenofibraat wordt voornamelijk onder vorm van fenofibrinezuur en zijn glucuronideconjugaat uitgescheiden. Bij oudere patiënten wordt de schijnbare totale plasmaklaring van fenofibrinezuur niet gewijzigd.

Farmacokinetische studies hebben bewezen dat er geen opstapeling van het geneesmiddel is, noch na eenmalige toediening, noch na herhaalde toediening. Fenofibrinezuur wordt niet geëlimineerd door hemodialyse. De plasma eliminatiehalfwaardetijd van fenofibrinezuur bedraagt ongeveer 20 uren.

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

In een drie maanden durende, niet-klinische studie met oraal fenofibrinezuur, de actieve metaboliet van fenofibraat, werden bij ratten, toxiciteit voor de skeletspieren (in het bijzonder deze rijk aan type I -traag oxidatieve- spiervezels) en hartdegeneratie, anemie en een daling van het lichaamsgewicht gezien. Er werd geen skelettoxiciteit vastgesteld aan doses van maximum 30 mg/kg (ongeveer 17 keer de blootstelling aan de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD)). Er werden geen tekenen van cardiomyotoxiciteit vastgesteld bij een blootstelling van ongeveer driemaal de blootstelling aan de MRHD. Reversibele ulcera en erosies van het gastro-intestinale stelsel kwamen voor bij honden die gedurende 3 maanden behandeld werden. Er werden in die studie geen gastro-intestinale letsels opgemerkt bij een blootstelling van ongeveer 5 keer de blootstelling aan de MRHD.

Mutageniciteitsstudies met fenofibraat waren negatief.

Bij hoge doseringen werden bij de rat en muis levertumoren vastgesteld die werden toegeschreven aan de proliferatie van peroxysomen. Deze veranderingen zijn specifiek voor kleine knaagdieren en werden bij andere diersoorten niet geobserveerd. Dit is zonder gevolg voor het therapeutisch gebruik bij de mens.

Studies bij muizen, ratten en konijnen hebben geen enkel teratogeen effect aan het licht gebracht. De embryotoxische effecten werden geobserveerd bij doses die grenzen aan de doses die toxisch zijn voor de moeder. Een verlenging van de zwangerschapsperiode en moeilijkheden bij de bevalling werden bij hoge doses geobserveerd.

Er werden omkeerbare hypospermie, testikelvacuolisatie en immaturiteit van de ovaria waargenomen in een toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering met fenofibrinezuur bij jonge honden. Er werden echter geen effecten op de fertiliteit vastgesteld in niet-klinisch reproductietoxiciteitsonderzoek met fenofibraat.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Microkristallijn cellulose, (graad 101)

Poloxameer (type 407)

Hypromellose type 2910 [E464]

Sucrose

Crospovidon (Type-A) [E1202]

Natriumlaurylsulfaat  
Gesilicificeerde microkristallijn cellulose (graad-90)  
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling :

Hypromellose type 2910 [E464]  
Macrogol 400  
Titaandioxide [E171]

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De Fenofibrate AB-tabletten zijn beschikbaar in heldere PVC/PE/PVdC-Aluminiumfolie blisterverpakkingen.

**Verpakkingsgrootten:**

Blisterverpakkingen: 20, 30, 50, 90 and 100 filmomhulde tabletten.

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

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 bus 8, 1090 Brussel

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

BE660835

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : XX/XXXX

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

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2022.