

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fenosup[®] Lidose[®] 160 mg kapseli, kova.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 160 mg fenofibraattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi Fenosup Lidose -kapseli sisältää 8 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Vihreä (yläosa)/oranssi (alaosa), kapselikoko 0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fenosup Lidose 160 mg -valmistetta käytetään ruokavalion ja muiden lääkkeettömien hoitojen (esim. liikunta, laihduttaminen) liitännäishoitona seuraavissa sairauksissa:

- Vaikea hypertriglyseridemia, johon voi liittyä alhainen HDL-kolesteroli
- Kombinoitu hyperlipidemia, kun statiini on vasta-aiheinen tai ei ole siedetty
- Kombinoitu hyperlipidemia potilailla, joilla on suuri kardiovaskulaarinen riski, statiinilääkitykseen lisättyinä, kun triglyseridi- ja HDL-kolesterolipitoisuudet eivät ole tavoitetasolla.

4.2 Annostus ja antotapa

Ennen hoitoa aloitettua ruokavalio-ohjelmaa tulee jatkaa. Hoitovastetta seurataan määrittämällä seerumin lipidiarvoja. Jos useankaan (esim. 3) kuukauden hoidon jälkeen ei riittävää hoitovastetta ilmene, on harkittava muuta hoitoa.

Annostus

Aikuiset: Suositusannos on yksi 160 mg fenofibraattia sisältävä kapseli kerran päivässä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa. Tavanomaista annosta suositellaan, paitsi jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt ja glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on < 60 ml/min/1,73 m² (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

Fenofibraattia ei pidä käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Jos eGFR on 30–59 ml/min/1,73 m², fenofibraattiannos ei saa ylittää 100 mg:aa tavallista tai 67 mg:aa mikronisoitua fenofibraattia kerran vuorokaudessa.

Jos seurannan aikana eGFR laskee pysyvästi tasolle < 30 ml/min/1,73 m², fenofibraattihoito on lopetettava.

Maksan vajaatoiminta:

Fenosup Lidose 160 mg -valmisteen käyttö potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole suositeltavaa, koska tietoja ei ole saatavilla.

Pediatriset potilaat:

Fenofibraatin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tämän vuoksi fenofibraattia ei suositella alle 18-vuotiaille pediatrisille potilaille.

Antotapa:

Kapseli tulee niellä kokonaisena aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

- Maksan vajaatoiminta (myös biliaarinen kirroosi ja selittämättömät jatkuvat maksan toimintahäiriöt)
- Todettu sappirakon sairaus
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus < 30 ml/min/1,73 m²)
- Krooninen tai akuutti haimatulehdus lukuun ottamatta vaikeasta hypertriglyseridemiasta johtuvaa akuuttia haimatulehdusta
- Tunnettu valoallergia tai valtoksiset reaktiot fibraatti- tai ketoprofeenihoidon aikana
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sekundaarinen hyperlipidemia:

Hyperkolesterolemian sekundaarinen syy, esim. tyypin 2 diabetes, jonka hoitotasapaino on huono, hypotyreoosi, nefroottinen oireyhtymä, dysproteinemia, obstruktiivinen maksasairaus tai alkoholismi on hoidettava riittävästi ennen fenofibraattihoiton harkitsemista. Lääkehoidosta johtuva sekundaarinen hyperkolesterolemia voi esiintyä diureettien, beetasalpaajien, estrogeenien, progesteronin, yhdistelmä- ehkäisyvalmisteiden, immunosuppressiivisten aineiden ja proteaasimestäjäien käytön yhteydessä. Näissä tapauksissa pitää selvittää onko hyperlipidemia primaarista vai sekundaarista (mahdollisesti näiden lääkkeiden aiheuttamaa lipidiarvojen nousua).

Maksan toiminta:

Kuten muillakin lipidejä alentavilla aineilla, transaminaasiarvojen nousua on raportoitu joillakin potilailla. Useimmissa tapauksissa nämä nousut ovat olleet ohimeneviä, vähäisiä ja oireettomia. Transaminaasiarvojen tarkkailu on suositeltavaa 3 kuukauden välein hoidon ensimmäisten 12 kuukauden aikana ja tämän jälkeen jaksoittaisesti. Potilaita, joiden transaminaasiarvot kohoavat, on tarkkailtava, ja hoito on keskeytettävä, jos ASAT ja ALAT -arvot kohoavat kolminkertaisiksi viitealueen ylärajaan verrattuna. Jos ilmenee hepatiittien viittaavia oireita (esim. keltaisuus, kutina), ja diagnoosi on vahvistettu laboratoriotutkimuksella, fenofibraattihoito pitää lopettaa.

Haimatulehdus:

Haimatulehdusta on raportoitu fenofibraatteja käyttävillä potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Tulehdus voi johtua lääkkeen huonosta tehosta potilaissa, joilla on vaikea hypertriglyseridemia, suorasta lääkevaikutuksesta tai sapenjohtimen tukkeutumisesta, joka puolestaan on seuraus sappitiekivistä tai

lietteen muodostumisesta.

Lihakset:

Lihastoksisuutta ja harvoin myös rabdomyolyysia, johon on voinut liittyä munuaisten vajaatoimintaa, on raportoitu annettaessa fibraatteja ja muita lipidejä alentavia aineita. Näitä haittoja esiintyy enemmän potilailla, joilla on hypoalbuminemia tai on ollut aikaisemmin munuaisten vajaatoimintaa. Rabdomyolyysiin sairastumisen riski saattaa olla suurentunut potilailla, joilla on myopatialle ja/tai rabdomyolyysille altistavia tekijöitä, kuten yli 70 vuoden ikä, itsellä tai suvussa ilmennyt perinnöllinen lihassairaus, munuaisten vajaatoiminta, hypotyreoosi tai runsas alkoholin käyttö. Näille potilaille fenofibraattihoidon riskit tulee arvioida huolellisesti suhteessa mahdollisiin hyötyihin.

Lihastoksisuutta on epäiltävä, jos potilaalla ilmenee diffuusua myalgiaa, myosiittia, lihaskouristuksia, lihasheikkoutta ja/tai CK-arvojen huomattavaa nousua (viisi kertaa yli viitealueen ylärajan). Näissä tapauksissa fenofibraattihoito on keskeytettävä.

Lihastoksisuuden riski voi suurentua, jos lääkettä käytetään yhdessä toisen fibraatin tai HMG-CoA-reduktaasin estäjän kanssa, erityisesti jos potilaalla jo on lihassairaus. Fenofibraattihoito yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai toisen fibraatin kanssa on siis määrättävä ainoastaan potilaille, joilla on sekä vaikea kombinoitu dyslipidemia että suuri kardiovaskulaarinen riski, mutta ei aikaisemmin todettuja lihassairauksia. Potilaita on seurattava tarkoin lihastoksisuuden oireiden varalta.

Munuaisten toiminta:

Fenosup Lidose 160 mg kovat kapselit ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Fenosup Lidose 160 mg kovia kapseleita on käytettävä varoen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Annosta on sovitettava, jos potilaan glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus on 30–59 ml/min/1,73 m² (ks. kohta 4.2).

Palautuvaa seerumin kreatiinipitoisuuden suurenemista on raportoitu potilailla, jotka saivat fenofibraattia yksinään tai yhdessä statiinien kanssa. Seerumin kreatiniinin suurentunut pitoisuus pysyi yleensä vakaana, eikä pitkäaikaishoidossa havaittu merkkejä pitoisuuden suurenemisesta edelleen. Suurentuneet pitoisuudet palautuivat yleensä lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa 10 %:lla fenofibraattia ja simvastatiinia saaneista potilaista kreatiinipitoisuus suureni yli 30 mikromol/l lähtötasoon verrattuna. Statiinimonoterapiaa saaneessa ryhmässä vastaava osuus oli 4,4 %. 0,3 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista kreatiniiniarvo suureni kliinisesti merkittävästi tasolle > 200 mikromol/l.

Hoito pitää keskeyttää, jos kreatiinipitoisuus on 50 % viitealueen ylärajan yläpuolella. On suositeltavaa, että kreatiniini mitataan kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit:

Fenofibraatti voimistaa suun kautta otetun antikoagulantin vaikutusta ja saattaa lisätä verenvuodon riskiä. Antikoagulanttiannoksen pienentäminen noin kolmanneksella on suositeltavaa hoidon alussa, minkä jälkeen sitä voi vähitellen lisätä, jos se on tarpeellista INR (International Normalised Ratio)-monitoroinnin kannalta.

Siklosporiini:

Joitakin vakavia palautuvia munuaisten vajaatoimintatapauksia on raportoitu annettaessa fenofibraattia ja siklosporiinia samanaikaisesti. Siksi näiden potilaiden munuaistoimintaa täytyy tarkkailla tiiviisti ja fenofibraattihoito lopettaa, jos laboratorioarvot muuttuvat huomattavasti.

HMG-CoA reduktaasin estäjät ja muut fibraatit:

Vakavan lihastoksisuuden riski suurenee, jos fibraattia käytetään samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien tai muiden fibraattien kanssa. Yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen ja potilaita on seurattava tarkoin lihastoksisuuden oireiden varalta (ks. kohta 4.4).

Glitasonit:

Fenofibraatin ja glitasonin samanaikaisen käytön on joissain tapauksissa havaittu pienentävän HDL-kolesterolia odottamattomasti ja palautuvasti. Tästä syystä on suositeltavaa seurata HDL-kolesterolia, jos toinen näistä lääkeaineista lisätään hoitoon, ja lopettaa toisen käyttö jos HDL-kolesteroli on liian pieni.

Sytokromi P450- entsyymit:

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa on todettu, että fenofibraatti ja fenofibriinihappo eivät estä CYP3A4-, CYP2D6-, CYP2E1- tai CYP1A2-isoformeja. Ne estävät heikosti CYP2C19- ja CYP2A6-isoformeja sekä lievästi tai kohtalaisesti CYP2C9-isoformia terapeuttisilla pitoisuuksilla. Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti fenofibraatin kanssa CYP2C19-, CYP2A6- ja erityisesti CYP2C9-entsyymien kautta metaboloituvia, kapean terapeuttisen leveyden lääkkeitä, tulee seurata huolellisesti. Tarvittaessa suositellaan muuttamaan näiden lääkeaineiden annostusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus: Fenofibraatin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeissa ei ole ilmennyt teratogeenisiä vaikutuksia. Alkiotoksisia vaikutuksia ilmeni käytettäessä annoksia, jotka olivat emolle toksisia (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmiseen kohdistuvaa riskiä ei tunneta. Siksi Fenosup Lidose 160 mg -valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, kun hoidon hyöty ja riskit on harkittu huolellisesti.

Imetys: Ei tiedetä, erittyvätkö fenofibraatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sen vuoksi fenofibraattia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys: Eläimillä on havaittu palautuvia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa kliinistä tutkimustietoa Fenosup Lidose 160 mg -valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fenosup Lidose 160 mg -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Fenofibraattihoidon aikana yleisimmin todetut haittavaikutukset ovat ruuansulatukseen, mahalaukuun ja suolistoon liittyviä häiriöitä. Seuraavia haittavaikutuksia (alla mainituin esiintymistiheyksin) on todettu plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (n=2344) ja markkinoille tulon jälkeen:

MedDRA-järjestelmä	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000), mukaan lukien yksittäisraportit	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Veri ja imukudos			Hemoglobiiniarvon lasku Valkosolumäärän lasku		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		
Hermosto		Päänsärky			
Verisuonisto		Tromboembolia (keuhkoembolia, syvä laskimotukos) *			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatuselimistöön liittyvät oireet (vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ilmavaivat)	Haimatulehdus *			
Maksa ja sappi	Transaminaasien nousu (ks. kohta 4.4)	Sappikivitauti (ks. kohta 4.4)	Hepatiitti		Keltaisuus, sappikiviin liittyvät komplikaatiot (esim. kolekystiitti, kolangiitti, sappikoliikki)
Iho ja ihonalainen kudos		Ihon yliherkkyysreaktiot (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma)	Alopecia Valoherkkyysreaktiot		Vaikat ihoreaktiot (esim. monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasten toimintaan liittyvät häiriöt (esim. myalgia,			Rabdomyolyyysi

		myosiitti, lihaskouristukset ja heikkous)			
Sukupuolielimet ja rinnat		Seksuaaliset häiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					Väsytys ^a
Tutkimukset	Homokysteiiniarvon nousu	Kreatiniiniarvon nousu	Urea-arvon nousu		

* Satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa FIELD-tutkimuksessa, johon osallistui 9795 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, havaittiin fenofibraattia saaneilla tilastollisesti merkitsevä haimatulehdustapausten lisääntyminen verrattuna plaseboa saaneisiin (0,8 % vs. 0,5 %; p=0,031). Samassa tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitsevä lisäys keuhkoemboliatapauksissa (0,7 % plaseboryhmässä vs. 1,1 % fenofibraattiryhmässä; p= 0,022) sekä tilastollisesti merkityksetön kasvu syvien laskimotukosten määrässä (plasebo: 1,0 % [48/4900 potilasta] vs. fenofibraatti 1,4 % [67/4895 potilasta]; p=0,074).

** FIELD-tutkimuksessa keskimääräinen homokysteiiniarvon suureneminen potilailla, joita hoidettiin fenofibraatilla, oli 6,5 mikromol/l. Suureneminen oli palautuvaa fenofibraattihoidon lopettamisen jälkeen. Kohonnut riski saada laskimotromboositapahtumia saattaa liittyä kohonneisiin homokysteiinipitoisuuksiin. Tämän kliininen merkitys ei ole selvillä.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Fenofibraatin yliannostustapauksia on raportoitu vain muutamia. Useimmissa tapauksissa yliannostuksen ei todettu aiheuttaneen oireita.

Eriyistä vastalääkettä ei tunneta. Jos epäillään yliannosta, potilasta hoidetaan oireiden mukaan ja aloitetaan tarvittavat tukitoimet. Fenofibraattia ei eliminoidu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet/Fibraatit

ATC-koodi: C10 AB 05

Fenofibraatti on fibriinihapon johdannainen, jonka lipidejä vähentävät vaikutukset ihmisessä perustuvat PPAR α .n (peroksisomiproliferaattorilla aktivoituvan reseptorityypin α) aktivoitumiseen.

Aktivoimalla PPAR α :aa fenofibraatti lisää lipolyysiä ja aterogeenisten runsaasti triglyseridejä sisältävien hiukkasten poistumista plasmasta aktivoimalla lipoproteiinilipaasia ja alentamalla apoproteiini C-III:n tuotantoa. PPAR α :n aktivointi lisää myös apoproteiinien A-I:n ja A-II:n synteesiä.

Edellä mainitut fenofibraatin vaikutukset lipoproteiineihin johtavat apoproteiini B:tä sisältävien, tiheydeltään hyvin alhaisten (VLDL ja LDL) jakeiden vähenemiseen ja tiheydeltään korkeamman (HDL), apoproteiineja A-I ja A-II sisältävän lipoproteiinijakeen lisääntymiseen.

VLDL:n synteesin ja katabolian modulaation avulla fenofibraatti lisää myös LDL-puhdistumaa ja vähentää pieniä, tiheitä LDL-partikkeleita, joiden määrät kohoavat aterogeenisessä lipoproteiinifenotyypissä, joka on yleinen häiriö potilailla, joilla on riski sairastua iskeemiseen sydänsairauteen.

Kliinisissä kokeissa fenofibraatti pienentää kokonaiskolesterolia 20–25 % ja triglyserideja 40–55 % sekä suurentaa HDL-kolesterolia 10–30 %.

Hyperkolesterolemiapotilailla, joilla LDL-kolesterolitasot alenivat 20–35 %, kokonaisvaikutus kolesteroliin johtaa kokonaiskolesterolin vähenemiseen suhteessa HDL-kolesteroliin, LDL-kolesterolin vähenemiseen suhteessa HDL-kolesteroliin tai apoproteiini B:n vähenemiseen suhteessa A:I:een.

Fibraattihoito saattaa vähentää sepelvaltimotautitapahtumia, mutta fibraattien ei ole osoitettu vähentävän kokonaiskuolleisuutta sydän- ja verisuonitautien primaari- tai sekundaaripreventiossa.

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) -rasva-ainetutkimus oli satunnaistettu lumekontrolloitu tutkimus, jossa oli mukana 5 518 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, jotka saivat simvastatiinin lisäksi fenofibraattihoitoa. Fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoidolla ei todettu olevan mitään merkitsevää eroa simvastatiinin monoterapiaan verrattuna, ensisijainen päätetapahtuma oli ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten sekä kardiovaskulaarikuolleisuuden yhdistelmä (riskisuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,79–1,08; $p = 0,32$; absoluuttisen riskin väheneminen 0,74 %). Dyslipidemiapotilaiden ennalta määritetty alaryhmä koostui potilaista, joilla lähtötilanteessa HDL-kolesteroilpitoisuus oli alimmassa tertiilissä (≤ 34 mg/dl tai 0,88 mmol/L) ja triglyseridipitoisuus ylimmässä tertiilissä (≥ 204 mg/dl tai 2,3 mmol/L). Tässä ryhmässä fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoito osoitti simvastatiinin monoterapiaan verrattuna 31 %:n suhteellisen pienemisen ensisijaisessa yhdistetyssä päätetapahtumassa (riskisuhde 0,69; 95 %:n luottamusväli 0,49–0,97; $p = 0,03$; absoluuttisen riskin väheneminen: 4,95 %). Toisessa ennalta määritetyssä alaryhmäanalyysissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä sukupuolen vaikutus hoidosta saatavaan hyötyyn ($p = 0,01$), mikä osoitti mahdollista yhdistelmähoidosta saatua hyötyä miehillä ($p = 0,037$) mutta mahdollisesti suurempaa ensisijaisen päätetapahtuman riskiä naisilla, jotka saivat yhdistelmähoitoa simvastatiinin monoterapian sijasta ($p = 0,069$). Tätä ei havaittu yllä mainitussa dyslipidemiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä, mutta ei myöskään havaittu mitään selviä todisteita siitä, että dyslipidemiaa sairastavat, fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoa saavat naiset hyötyisivät tästä, eikä mahdollista haitallista vaikutusta tässä alaryhmässä voitu sulkea pois.

Ekstravasaaliset kolesterolivarastot (jänne- tai tuberoosinen ksantooma) saattavat fenofibraattihoidolla vähentyä merkittävästi tai jopa hävitä kokonaan.

Potilaissa, joiden fibrinogeenin ja Lp(a):n pitoisuudet ovat suurentuneet, nämä pitoisuudet ovat merkittävästi pienentyneet fenofibraatilla tehtyjen kliinisten tutkimusten aikana. Muiden infektion merkkien, kuten C-reaktiivisen proteiinin, pitoisuudet laskevat fenofibraattihoidolla.

Fenofibraatin urikosuurinen vaikutus alentaa virtsahappotasoa noin 25 %, mikä on lisähyöty niille dyslipidemiapotilaille, joilla on hyperurikemia.

Fenofibraatin on osoitettu estävän verihutaleiden aggregaatiota eläinkokeissa ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa ilmeni ADP:n, arakidonihapon ja adrenaliinin aikaansaamaa verihutaleiden aggregaation vähenemistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen:

Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 4–5 tunnin kuluttua suun kautta otetusta annoksesta. Plasmapitoisuudet ovat vakaita jatkuvassa hoidossa kaikilla yksilöillä.

Fenofibraatin imeytyminen tehostuu ruoan kanssa otettuna.

Jakautuminen:

Fenofibriinihappo sitoutuu voimakkaasti plasman albumiiniin (yli 99 %).

Metabolia ja eliminaatio:

Esteraasit hydrolysoivat suun kautta annetun fenofibraatin nopeasti sen aktiiviseksi metaboliitiksi fenofibriinihappoksi. Plasmassa ei todeta muuttumatonta fenofibraattia. Fenofibraatti ei ole CYP 3A4:n substraatti. Maksan mikrosomeissa ei metaboliaa tapahdu.

Lääke erittyy pääasiassa virtsaan. Käytännössä lääkeaine poistuu elimistöstä kuudessa vuorokaudessa. Fenofibraatti erittyy pääasiassa fenofibriinihappona ja sen glukuronidikonjugaattina. Fenofibriinihapon puhdistuma plasmasta on ikääntyneillä potilailla sama kuin nuoremmilla. Kerta-annosta ja toistuvaa antoa koskevat kineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että lääke ei kerry elimistöön.

Fenofibriinihappo ei poistu hemodialyysissä. Fenofibriinihapon eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 20 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kolme kuukautta kestäneessä prekliinisessä tutkimuksessa, jossa rotille annettiin fenofibriinihappoa (fenofibraatin aktiivista metaboliittia) suun kautta, havaittiin toksinen vaikutus luurankolihaan (erityisesti niihin, joissa on runsaasti tyypin I hitaasti oksidoituvia lihassäikeitä), sydämen rappeutumista, anemiaa ja painon laskua. Luustoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu annoksilla, jotka olivat suurimmillaan 30 mg/kg (noin 17-kertainen altistus suurimpaan ihmiselle suositeltuun annokseen (MRHD) nähden). Sydänlihastoksisuutta ei havaittu altistuksella, joka vastasi noin 3-kertaisesti altistusta suurimmalla ihmiselle suositellulla annoksella (MRHD). Palautuvia haavaumia ja eroosiota mahasuolikanavassa havaittiin koirilla, joita hoidettiin 3 kuukautta. Maha-suolikanavan muutoksia ei havaittu tässä tutkimuksessa altistuksella, joka oli noin 5-kertainen ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden.

Fenofibraatin mutageenisuuden tutkimustulokset ovat olleet negatiivisia.

Rotilla ja hiirillä on esiintynyt maksakasvaimia suurilla annoksilla, jotka aiheutuvat peroksisomien proliferaatiosta. Nämä muutokset ovat ominaisia pienille jyrsijöille, eikä niitä ole havaittu muilla eläinlajeilla. Tällä ei ole merkitystä ihmisten fenofibraattihoidossa.

Tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja kaneilla ei ole ilmennyt teratogeenisiä vaikutuksia. Embryotoksisia vaikutuksia havaittiin annoksilla, jotka olivat toksisia emolle. Raskauden keston pidentymistä ja synnytysvaikeuksia havaittiin suurilla annoksilla.

Palautuvaa hypospermiaa ja kivesten vakuolisaatiota ja munasarjojen epäkypsyyttä havaittiin fenofibriinihapon toistuvan annostelun toksisuuskokeissa nuorilla koirilla. Fenofibraatilla tehdyssä

prekliinisessä lisääntymistutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Lauryylimakrogoliglyseridit
Makrogoli 20 000
Hydroksipropyylise lluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kapselikoko 0:

Liivate
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
Musta rautaoksidi (E 172)
Indigotiini I (E 132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lämpömuovattuja läpipainopakkauksia (ALU/PVC).
30, 50, 60, 90 tai 100 kapselin pakkaukset.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale 26-28
B-1080
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17262

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.04.2018