

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fenosup<sup>®</sup> Lidose<sup>®</sup> 160 mg kapseli, kova.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 160 mg fenofibraattia.  
Yksi Fenosup -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 lisättynä, kun triglyseridi- ja HDL-kolesterolipitoisuudet eivät ole tavoitetasolla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

#### 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 m<sup>2</sup> (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

#### Munuaisten vajaatoiminta:

Fenofibraattia ei pidä käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Jos eGFR on 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>, fenofibraattihoito on lopetettava.

Lapset: 160 mg:n vahvuus ei sovi lapsille.

Maksan vajaatoiminta: Potilaita, joilla on maksasairauksia, ei ole tutkittu. Ennen lääkehoitoa aloitettua ruokavaliota on jatkettava.

Jos seerumin lipidiarvot eivät ole laskeneet tyydyttävästi useiden kuukausien fenofibraattihoidon jälkeen (esim. 3 kuukautta), on harkittava täydentävää tai muuta lääkehoitoa.

**Antotapa:**

Kapseli tulee niellä kokonaisena aterian yhteydessä.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Maksan vajaatoiminta (myös biliaarinen kirroosi)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Lapset
- Yliherkkyys fenofibraatille tai apuaineille
- Tunnettu valoallergia tai valotoksiset reaktiot fibraatti- tai ketoprofeenihoidon aikana
- Sappirakon sairaus.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

**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. Potilaita, joiden aminotransferaasiarvot kohoavat, on tarkkailtava, ja hoito on keskeytettävä, jos ASAT ja ALAT -arvot kohoavat yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan.

**Lihakset:**

Lihastoksisuutta ja harvoin myös rabdomyolyyssia on raportoitu annettaessa fibraatteja ja muita lipidejä alentavia aineita. Lihashaittoja esiintyy enemmän potilailla, joilla on hypoalbuminemia tai on ollut munuaisten vajaatoimintaa. Lihastoksisuutta on epäiltävä, jos potilaalla on diffuusua myalgiaa, myosiittia, lihaskouristuksia, lihasheikkoutta ja/tai sekä CK-arvojen huomattavaa nousua (viisi kertaa yli normaalin ylärajan). Näissä tapauksissa fenofibraattihoidon tulisi lopettaa. Lihastoksisuuden riski voi kasvaa, jos lääkettä käytetään yhdessä muiden fibraattien tai HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa, erityisesti jos potilaalla on lihassairaus. Tämän johdosta fenofibraattia yhdessä statiinien kanssa tulisi määrätä vain potilaille, joilla on vakava dyslipidemia yhdessä suuren sydänverisuonitautieihin sairastumisriskin kanssa, mutta ei aikaisempia lihassairauksia. Tätä yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen, ja potilaita tulee tarkkailla tiiviisti lihassairauden merkkien varalta.

Estrogeenejä tai estroneejejä sisältäviä ehkäisyvalmisteita käyttävillä potilailla tulee varmistaa, onko hyperlipidemia luonteeltaan primaarinen vai sekundaarinen (lipidiarvojen nousun voi aiheuttaa suun kautta otettu estrogeeni).

Myopatian tai rabdomyolyyysin riski on suurin iäkkäillä (yli 70-vuotiailla) sekä potilailla joilla esiintyy itsellä tai suvussa lihassairauksia, munuaisten toimintahäiriöitä, kilpirauhasen vajaatoimintaa tai runsasta alkoholin käyttöä. Näiden potilaiden kohdalla on tehtävä huolellinen hyöty/riski -suhteen arviointi.

**Haimatulehdus:**

Haimatulehdusta on raportoitu fenofibraatteja käyttävillä potilailla. Tulehdus voi johtua lääkkeen huonosta tehosta potilaissa, joilla on vaikea hypertriglyseridemia, suorasta lääkevaikutuksesta, tai

sapenjohtimen tukkeutumisesta, joka puolestaan on seuraus sappitiekivistä tai lietteen muodostumisesta.

### **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 m<sup>2</sup> (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. Näiden lääkkeiden yhdistämistä ei suositella.

#### **Syklosporiini:**

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

#### **HMG-CoA reduktaasin estäjät ja muut fibraatit:**

Ks. kohta 4.4

Käytettäessä fenofibraattia yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjien tai muiden fibraattien kanssa lihastoksisuuden riski kasvaa. Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta lihastoksisuuden merkkejä tarkkaillen.

### **4.6 Raskaus ja imetys**

Fenofibraatin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittäviä tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Sikiötoksisia vaikutuksia on havaittu käytettäessä annoksia, jotka olivat emolle toksisia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Fenofibraattia on tämän vuoksi käytettävä raskauden aikana vain huolellisen hyöty/riski -arvioinnin jälkeen.

Fenofibraatin ja/tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja.

Siksi fenofibraatteja ei saa käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ei ole havaittu.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti:

- hyvin yleinen ( $>1/10$ )
- yleinen ( $>1/100$ ,  $<1/10$ )
- melko harvinainen ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ )
- harvinainen ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ )
- hyvin harvinainen ( $<1/10000$ )

##### Veri ja imukudos

*Harvinainen:* alentuneet hemoglobiini- ja leukosyyttiarvot.

##### Hermosto

*Harvinainen:* seksuaalinen toimintahäiriö.

##### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

*Hyvin harvinainen:* interstitiaalinen pneumopatia.

##### Ruuansulatuselimistö

*Yleinen:* keskivaikeat ruuansulatukseen, mahaan tai suolistoon liittyvät häiriöt (vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ilmavaivat).

*Hyvin harvinainen:* haimatulehduksia on raportoitu fenofibraattihoidon aikana.

##### Maksa ja sappi

*Yleinen:* seerumin transaminaasien lievä nousu (ks. kohta 4.4.).

*Melko harvinainen:* sappikivet.

*Hyvin harvinainen:* maksatulehdus. Jos maksatulehdukseen viittaavia oireita esiintyy (esim. keltaisuutta tai kutinaa), diagnoosi on varmistettava laboratoriotutkimuksella ja fenofibraattihoidon tarvittaessa keskeytettävä (ks. kohta 4.4.).

##### Iho ja ihonalainen kudokset

*Melko harvinainen:* ihottumaa, kutinaa, nokkosrokkoa ja valoyliherkkyyttä.

*Harvinainen:* hiustenlähtö.

*Hyvin harvinainen:* yksittäisissä tapauksissa (jopa usean kuukauden ongelmattoman hoidon jälkeen) auringonvalo tai keinotekoinen UV-säteily (esim. solarium) voi aiheuttaa ihon valoherkistyneisyyttä, joka ilmenee punoituksena, rakkoina tai kyhmyinä altistuneilla ihoalueilla.

##### Luusto, lihakset ja sidekudos

*Harvinainen:* diffuusi myalgia, myosiitti, lihaskouristukset ja lihasheikkous.

*Hyvin harvinainen:* rabdomyolyysi.

##### Tutkimukset

*Melko harvinainen:* seerumin kreatiniini- ja urea-arvojen nousu.

#### 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Erityistä vastalääkettä ei tunneta. Jos epäillään yliannosta, potilasta hoidetaan oireiden mukaan ja aloitetaan tarvittaessa tukihoido. 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 $\alpha$ :n (peroksisomiproliferaattorilla aktivoituvan reseptorityypin  $\alpha$ ) aktivoitumiseen.

Aktivoimalla PPAR $\alpha$ :aa fenofibraatti lisää lipolyysiä ja aterogeenisten runsaasti triglyseridejä sisältävien hiukkasten poistumista plasmasta aktivoimalla lipoproteiinilipaasia ja alentamalla apoproteiini C-III:n tuotantoa. PPAR $\alpha$ :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 AI:een.

Koska fenofibraattihoito vaikuttaa merkittävästi LDL-kolesteroliin ja triglyserideihin, hoidosta pitäisi olla hyötyä hyperkolesterolemiapotilaille riippumatta siitä, onko heillä hypertriglyseridemia tai sekundaarinen hyperlipoproteinemia, esim tyypin 2 diabetes.

Tällä hetkellä ei ole saatavissa pitkäaikaisista, kontrolloiduista kliinisistä kokeista tuloksia, jotka osoittaisivat fenofibraatin tehon aterokleroosin komplikaatioiden primaarisessa tai sekundaarisessa ehkäisyssä.

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 ( $\leq 34$  mg/dl tai 0,88 mmol/L) ja triglyseridipitoisuus ylimmässä tertiilissä ( $\geq 204$  mg/dl tai 2,3 mmol/L). Tässä ryhmässä fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoito osoitti simvastatiinin monoterapiaan verrattuna 31 %:n suhteellisen pienenemisen 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 virtsahappotasoja noin 25 %, mikä on lisähyöty niille dyslipidemiapotilaille, joilla on hyperurikemia.

Fenofibraatin on osoitettu estävän verihiiutaleiden aggregaatiota eläinkokeissa ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa ilmeni ADP:n, arakidonihapon ja adrenaliinin aikaansaamaa verihiiutaleiden 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 %).

### **Puoliintumisaika plasmassa:**

Fenofibriinihapon puoliintumisaika plasmassa on noin 20 tuntia.

### **Metabolia ja eliminaatio:**

Muuttumatonta fenofibraattia ei esiinny plasmassa, jossa päämetaboliitti on fenofibriinihappo. Lääke erittyy pääasiassa virtsaan.

Käytännössä lääkeaine poistuu elimistöstä 6 vuorokaudessa. Fenofibraatti erittyy pääasiassa fenofibriinihappona ja sen johdannaisena glukuronidikonjugaattina. Fenofibraatin puhdistuma plasmasta on ikääntyneillä potilailla sama kuin nuoremmilla.

Kerta-annosta ja toistuvaa antoa koskevat kineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että lääke ei kerry elimistöön. Fenofibriinihappoa ei eliminoidu hemodialyysissä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kroonisen toksisuuden tutkimuksissa ei ole ilmennyt merkittävää tietoa fenofibraatin spesifisestä toksisuudesta.

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. Vaikutusta fertiiliteettiin ei ole todettu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Lauryylimakrogoliglyseridit  
Makrogoli 20 000  
Hydroksiipropyyliseelluloosa  
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**

06.06.2017