

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fenogal 160 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 160 mg fenofibraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke Fenogal capsule bevat 0,84 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Groene (cap)/oranje (body) capsule (lengte: 21,7 mm – breedte 7,6 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fenogal 160 mg is geïndiceerd als een aanvulling op dieet en andere niet-farmacologische behandeling (bijv. lichamelijke oefening, gewichtsverlies) voor het volgende:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dieetmaatregelen die vóór de therapie zijn gestart moeten worden voortgezet. De respons op de behandeling moet gemonitord worden door bepaling van serum lipide waarden. Als een adequate respons niet bereikt wordt na verschillende maanden (bijv. 3 maanden), moeten complementaire of andere therapeutische maatregelen overwogen worden.

Dosering

Volwassenen:

De aanbevolen dosis is één capsule 160 mg fenofibraat eenmaal per dag.

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 m² (zie *Patiënten met nierfunctiestoornis*).

Patiënten met nierfunctiestoornis:

Fenofibraat mag niet gebruikt worden als een ernstige nierfunctiestoornis, gedefinieerd als eGFR < 30 ml/min/1.73 m², aanwezig is.

Wanneer de eGFR tussen de 30 en 59 mL/min per 1.73 m² gelegen is, mag de dosis fenofibraat niet hoger zijn dan 100 mg standaard fenofibraat of 67 mg gemicroniseerd fenofibraat eenmaal daags.

De aanbevolen dosering voor patiënten met matige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30-59 ml/min/1,73 m²) is niet mogelijk met dit product.

Wanneer, gedurende de opvolging, de eGFR aanhoudend daalt tot < 30 ml/min per 1,73 m², dient de behandeling met fenofibraat te worden gestaakt.

Leverfunctiestoornis:

Fenofibraat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een leveraandoening, omdat het gebruik van fenofibraat bij deze patiënten niet is onderzocht.

Pediatrische patiënten:

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

Wijze van toediening

De capsule moet tijdens een maaltijd in zijn geheel worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (inclusief galcirrose en onverklaarde, persistente, leverdysfunctie)
- Gekende galblaasziekte
- Ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m²)
- Chronische of acute pancreatitis met uitzondering van acute pancreatitis wegens ernstige hypertriglyceridemie.
- Gekende fotoallergische of fototoxische reactie tijdens behandeling met fibraten of ketoprofen.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Secundaire oorzaken van hyperlipidemie:

Een secundaire oorzaak van hypercholesterolemie, zoals ongecontroleerde type 2 diabetes mellitus, hypothyroïdie, nefrotisch syndroom, dysproteinemie, obstructieve leverziekte of alcoholisme, moet adequaat worden behandeld vóór de fenofibraattherapie wordt overwogen. Een secundaire oorzaak van hypercholesterolemie gerelateerd aan farmacologische behandeling kan gezien worden bij diuretica, β -blokkerende stoffen, oestrogenen, progestagenen, gecombineerde orale contraceptiva, immunosuppressieve stoffen en protease inhibitoren. In deze gevallen, moet worden verzekerd of de hyperlipidemie primair of secundair is van aard (mogelijke stijging van lipidenwaarden veroorzaakt door deze therapeutische stoffen).

Leverfunctie:

Zoals met andere lipidenverlagende stoffen, werden bij sommige patiënten toenames in transaminase concentraties gemeld. In de meeste gevallen waren die stijgingen transiënt, matig en asymptomatisch. Het is aanbevolen om de transaminasewaarden om de 3 maanden te monitoren tijdens de eerste 12 maanden van de behandeling en daarna periodiek. Aandacht dient te worden besteed aan patiënten die een stijging in transaminase waarden ontwikkelen en de behandeling moet worden stopgezet als de AST (SGOT) en ALT (SGPT) waarden stijgen tot meer dan 3 maal de bovengrens van het normale bereik. Bij symptomen die wijzen op hepatitis (bijv. geelzucht, pruritus), en wanneer de diagnose door laboratoriumtesten is bevestigd, moet de fenofibraattherapie worden stopgezet.

Pancreatitis:

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

Spielen:

Spiertoxiciteit, inclusief zeldzame gevallen van rhabdomyolyse, met of zonder nierfalen, is gemeld bij toediening van fibraten en andere lipidenverlagende middelen. De incidentie van deze aandoeningen stijgt in geval van hypoalbuminemie of reeds bestaande nierinsufficiëntie. Patiënten met predisponerende factoren voor myopathie en/of rhabdomyolyse, inclusief leeftijd boven 70 jaar oud, persoonlijke of familiale historie van erfelijke spieraandoeningen, nierfunctiestoornis, hypothyroïdie en een hoge alcohol inname, kunnen een verhoogd risico hebben op de 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 meer dan 5 keer overschrijden). In zulke gevallen moet behandeling met fenofibraat worden stopgezet.

Het risico op spiertoxiciteit kan verhoogd zijn als het geneesmiddel wordt toegediend met een ander fibraat of een HMG-CoA reductaseremmer, vooral in geval van een reeds bestaande spierziekte. Daarom is combinatie van fenofibraat met een HMG-CoA reductaseremmer 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 160 mg, capsule, hard is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Fenogal 160 mg, capsule, hard 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 m² (zie rubriek 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 creatinestijging vanaf de basislijn groter dan 30 µmol/l bij gelijktijdig toediening van fenofibraat en simvastatine versus 4,4 % bij statine monotherapie. 0,3 % van de patiënten met gelijktijdige toediening had klinisch relevante verhogingen in creatinine met waarden tot > 200 µmol/l.

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

Natrium:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia:

Fenofibraat versterkt het orale anticoagulantia effect en kan het bloedingsrisico verhogen. Het is aanbevolen de dosis anticoagulantia met ongeveer een derde te verlagen bij de start van de behandeling en dan geleidelijk, naargelang nodig, aan te passen volgens de INR (International Normalised Ratio) waarden.

Ciclosporine:

Enkele ernstige gevallen van reversibele nierfunctiestoornis zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van fenofibraat en cyclosporine. De nierfunctie van deze patiënten moet daarom van nabij worden gevolgd en de behandeling met fenofibraat moet worden gestaakt in geval van ernstig afwijkende laboratoriumparameters.

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 als een van deze componenten aan de andere wordt toegevoegd en om één van beide therapieën stop te zetten als HDL-cholesterol te laag is.

Cytochroom P450 enzymen:

In vitro studies met humane levermicrosomen geven 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 zwakke 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 krijgen, 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 over het gebruik van fenofibraat bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben geen teratogene effecten aangetoond. Embryotoxische effecten zijn waargenomen bij doses binnen het bereik van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële humane risico is onbekend.

Fenogal dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding:

Er zijn geen gegevens over de excretie van fenofibraat en/of zijn metabolieten in moedermelk. Fenofibraat wordt uitgescheiden in melk van ratten.

Daarom mag fenofibraat niet tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid:

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

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

Fenogal 160 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

Volgende ongewenste effecten zijn waargenomen tijdens placebo-gecontroleerde klinische testen (n = 2344) en post-marketing^a met de onderstaande frequenties:

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Hemoglobine gedaald, Witte bloedcellen gedaald	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	

Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn		
Bloedvataandoeningen		Tromboembolie (longembolie, diep veneuze trombose)*		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Interstitiële pneumopathieën ^a
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale tekenen en symptomen (buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, flatulentie)	Pancreatitis*		
Lever- en galaandoeningen	Transaminases verhoogd (zie rubriek 4.4)	Cholelithiase (zie rubriek 4.4)	Hepatitis	Geelzucht, complicaties van cholelithiase (bijv. cholecystitis, cholangitis, galkoliek, enz.) ^a
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huid-overgevoeligheid (bijv. uitslag, pruritus, urticaria)	Alopecia, Fotogevoeligheidsreacties	Ernstige huidreacties (bijv. erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse) ^a
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierstoornis (bijv. myalgie, myositis, spierspasmen en -zwakte)		Rhabdomyolyse ^a
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Seksuele dysfunctie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Fatigue ^a
Onderzoeken	Bloed homocysteïne waarde verhoogd**	Bloed creatinine verhoogd	Bloed ureum verhoogd	

* In de FIELD-studie, een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie op 9.795 patiënten met type 2 diabetes mellitus, is een statistisch significante stijging van pancreatitis waargenomen bij patiënten die fenofibraat kregen versus patiënten die een placebo kregen (0,8 % versus 0,5 %; $p = 0,031$). In dezelfde studie werd in de placebogroep een statistisch significante stijging in de incidentie van longembolie gemeld, (0,7 % versus 1,1 % in de fenofibraatgroep; $p = 0,022$) en een statistisch niet-significante stijging van diep 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-homocysteïnewaarde bij patiënten behandeld met fenofibraat 6,5 $\mu\text{mol/l}$, en was deze reversibel na stopzetting van de fenofibraatbehandeling. Het verhoogd risico op venotrombo-embolische voorvallen kan gerelateerd zijn aan de toegenomen homocysteïnewaarde. De klinische significantie van dit is niet duidelijk.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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 tegengif bekend. Bij vermoeden van een overdosis, 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

Chemische subcategorie: fibraten

ATC code: C10 AB 05

Fenofibraat is een fibrinezuurderivaat waarvan het bij de mens gerapporteerde lipidemodificerende effect wordt gemedieerd via activering van PPAR α (peroxisoomproliferatorgeactiveerd receptortype alfa).

Via activering van PPAR α activeert fenofibraat de productie van lipoproteïnepase en verlaagt fenofibraat de productie van apoproteïne CIII. Activering van PPAR α veroorzaakt ook een toename van de synthese van de apoproteïnen AI en AII.

Studies van het effect van fenofibraat op lipoproteïnefracties tonen dalingen van de spiegels van LDL- en VLDL-cholesterol (VLDL-C). De HDL-C-spiegels zijn vaak verhoogd. LDL- en VLDL-triglyceriden zijn verlaagd. Het totaaleffect is een daling in de verhouding van lipoproteïnen met lage en zeer lage dichtheid tot lipoproteïnen met hoge dichtheid.

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

Bij hypercholesterolemische patiënten wier LDL-cholesterol concentraties met 20 tot 35 % waren gedaald, resulteerde het totale effect op cholesterol in een daling van de volgende verhoudingen: totaal cholesterol op HDL-cholesterol, LDL-cholesterol op HDL-cholesterol of apoproteïne B op Apo AI.

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met fibraten voorvallen van coronaire hartziekte kan verminderen, maar er is niet van 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 (≤ 34 mg/dl of 0,88 mmol/l) en het hoogste tertiel van TG (≥ 204 mg/dl of 2,3 mmol/l) bij de uitgangswaarde, vertoonde behandeling met fenofibraat en simvastatine een relatieve reductie van 31 % vergeleken met simvastatine monotherapie voor het samengestelde primaire resultaat (hazardratio [HR] 0,69, 95% BI 0,49-0,97, $p = 0,03$; absolute risicoreductie: 4,95 %). In een andere vooraf gespecificeerde subgroepanalyse werd een statistisch significante behandeling-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 aanzienlijk gereduceerd of zelfs volledig geëlimineerd worden tijdens de behandeling met fenofibraat.

Patiënten met hoge fibrinogeenwaarden of met hoge Lp(a)-waarden vertoonden na behandeling met fenofibraat significante dalingen van deze parameters. Ook andere ontstekingsmarkers zoals C-reactief proteïne dalen onder behandeling met fenofibraat.

Het uricosurisch effect van fenofibraat dat de urinezuurwaarden met ongeveer 25 % doet dalen, is een bijkomend voordeel bij dislipidemische patiënten met hyperuricemie.

Fenofibraat blijkt de aggregatie van plaatjes tegen te gaan bij dieren en in een klinische studie, dat een afname van de plaatjesaggregatie veroorzaakt door ADP, arachidonzuur en epinefrine liet zien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De piekplasma concentraties (C_{max}) treden op binnen 4 tot 5 uur na orale toediening. Plasmaconcentraties zijn stabiel tijdens continue behandeling bij gelijk welk individu.

De absorptie van fenofibraat is verhoogd bij toediening met voedsel.

Distributie:

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

Biotransformatie en eliminatie:

Na orale toediening, wordt fenofibraat snel gehydrolyseerd door esterases tot de actieve metabooliet fenofibrinezuur. Er kan geen onveranderd fenofibraat gedetecteerd worden in het plasma. Fenofibraat is geen substraat voor CYP 3A4.

Er is geen heptisch microsomaal metabolisme betrokken.

Het geneesmiddel wordt voornamelijk uitgescheiden via de urine. Vrijwel al het geneesmiddel is geëlimineerd in 6 dagen.

Fenofibraat wordt voornamelijk uitgescheiden in de vorm van fenofibrinezuur en zijn glucuronconjugaat.

In oudere patiënten, is de schijnbare totale plasmaklaring van fenofibrinezuur niet gemodificeerd. Kinetische studies volgend op de toediening van een enkele dosis en continue behandeling hebben aangetoond dat het geneesmiddel niet accumuleert. Fenofibrinezuur wordt niet geëlimineerd door hemodialyse.

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fenofibrinezuur is ongeveer 20 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een drie maanden durende, orale niet-klinische studie in de rat met fenofibrinezuur, de actieve metabooliet van fenofibraat, werd toxiciteit voor skeletspieren (voornamelijk deze rijk aan type I-traag oxidatieve-spiervezels) en cardiale degeneratie, anemie en een gedaald lichaamsgewicht gezien. Er werd geen skelettoxiciteit waargenomen bij doses tot 30 mg/kg (ongeveer 17 keer de blootstelling aan de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD)). Er werden geen tekenen van cardiomyotoxiciteit waargenomen bij een blootstelling aan 3 keer de blootstelling aan MRHD. Reversibele zweren en erosies in het maagdarmsstelsel traden op in honden die behandeld werden voor 3 maanden. Er werden geen gastro-intestinale laesies waargenomen in deze studie bij een blootstelling aan ongeveer 5 keer de blootstelling aan de MRHD.

De mutageniciteitsstudies van fenofibraat waren negatief.

Bij ratten en muizen zijn bij hoge doses levertumoren gevonden die zijn toe te schrijven aan proliferatie van peroxisomen. Deze veranderingen zijn specifiek voor kleine knaagdieren en werden niet waargenomen bij andere diersoorten. Dit heeft geen relevantie voor therapeutisch gebruik bij de mens.

Studies bij muizen, ratten en konijnen hebben geen teratogene effecten aangetoond. Embryotoxische effecten werden waargenomen bij doses die maternale toxiciteit veroorzaakten. Verlenging van de drachtperiode en moeilijkheden tijdens de bevalling werden waargenomen bij hoge doses.

Reversibele hypospermie en testiculaire vacuolatie en immaturiteit van de eierstokken werden geobserveerd in een toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering met fenofibrinezuur in jonge honden. Er werden echter geen effecten op de fertiliteit gedetecteerd in niet-klinische reproductietoxiciteitsonderzoek uitgevoerd met fenofibraat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lauryl-macrogolglyceriden
Macrogol 20 000
Hydroxypropylcellulose
Natriumcarboxymethylzetmeel (type A)

Capsule formaat 0:

Gelatine
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide(E172)
Zwart ijzeroxide(E172)
Titaandioxide(E171)
Indigotine I (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC / aluminium blisterverpakking

Verpakkingen van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 of 100 capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Laboratoires S.M.B S.A.

Rue de la Pastorale 26-28

1080 Brussel

België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 127290

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 november 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: <http://www.cbg-meb.nl>