

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel, retardiert, enthält 250 mg Fenofibrat.

Sonstiger Bestandteil:
Sucrose (Saccharose)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Kapselhülle: Farbloses, durchsichtiges Unterteil mit weißer Kappe, Kapselinhalt: Weißes, kugelförmiges Mikrogranulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:

- schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte
- gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird
- bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können.

Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Das Ansprechen auf die Behandlung sollte durch die Bestimmung der Serumlipidwerte überwacht werden.

Wird nach mehrmonatiger Behandlung mit Fenofibrat (z. B. 3 Monate) keine ausreichende lipidsenkende Wirkung erreicht, sind ergänzende oder andere therapeutische Maßnahmen in Betracht zu ziehen.

Dosierung:

Erwachsene

Empfohlene Tagesdosis: 1 Hartkapsel, retardiert, (entspr. 250 mg Fenofibrat) täglich.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es wird die übliche Dosis empfohlen, außer bei eingeschränkter Nierenfunktion mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² (siehe Abschnitt *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*)

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² darf Fenofibrat nicht eingenommen werden.

Bei einer eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m² sollte die tägliche Dosis 100 mg Fenofibrat (Standard) oder 67 mg mikronisiert nicht überschreiten. Hier ist die Anwendung von Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt zu empfehlen.

Wenn im weiteren Verlauf der Behandlung die eGFR dauerhaft auf Werte < 30 ml/min/1,73 m² abfällt, muss Fenofibrat abgesetzt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Aufgrund von fehlenden Daten ist die Anwendung von Fenofibrat Ethypharm 250 mg bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht zu empfehlen.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fenofibrat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht hinreichend nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Fenofibrat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Hartkapsel, retardiert, ist unzerkaut zu einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Leberinsuffizienz (einschließlich biliäre Zirrhose und unerklärbar persistierende Leberfunktionsabnormalität)
- bekannte Gallenblasenerkrankungen
- schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²)
- chronische oder akute Pankreatitis mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis aufgrund schwerer Hypertriglyceridämie
- Bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen unter der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sekundäre Ursachen einer Hyperlipidämie:

Vor Einleitung der Therapie mit *Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln* sollten sekundäre Ursachen einer Hypercholesterolämie (d. h. schlecht eingestellter Typ-2-Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämien, obstruktive Lebererkrankung, andere pharmakologische Therapie, Alkoholismus) ausgeschlossen werden.

Bei hyperlipämischen Patienten, die Östrogene oder östrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, sollte geprüft werden, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Hyperlipidämie handelt (möglicher Anstieg der Lipidwerte durch orale Östrogene).

Leber

Bei einigen Patienten wurde über einen Anstieg der Transaminasen berichtet. Es wird empfohlen, die Transaminasen-Spiegel während der ersten 12 Behandlungsmonate in 3-monatigen Intervallen und später in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Patienten, bei denen ein erhöhter Transaminase-Spiegel festgestellt wird, sollten sorgfältig überwacht werden. Steigen die Spiegel von ASAT (SGOT) und ALAT (SGPT) auf mehr als das Dreifache der oberen Normwerte an, ist die Behandlung abzubrechen. Bei Auftreten von Symptomen, die auf eine Hepatitis hinweisen (z. B. Ikterus, Juckreiz) sowie bestätigte labordiagnostische Untersuchungen ist Fenofibrat abzusetzen.

Bauchspeicheldrüse

Unter der Behandlung mit Fenofibrat wurde über das Auftreten von Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8). Bei Patienten mit einer schweren Hypertriglyceridämie kann dies auf eine nicht ausreichende Wirksamkeit des Arzneimittels, eine direkte Arzneimittelwirkung, oder auf einen Sekundäreffekt zurückzuführen sein, der über eine Cholelithiasis mit Verschluss des Ductus choledochus vermittelt wird.

Muskulatur

Bei der Anwendung von Fibraten und anderen Lipidsenkern wurde über Myotoxizität und in sehr seltenen Fällen über Rhabdomyolyse – mit oder ohne Nierenversagen - berichtet. Die Inzidenz dieser Erkrankung steigt im Falle einer Hypoalbuminämie und einer vorausgegangenen Niereninsuffizienz.

Ein erhöhtes Risiko, an Rhabdomyolyse zu erkranken, besteht bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie oder Rhabdomyolyse einschließlich. Patienten über 70 Jahren, Muskelerkrankungen in der Vorgeschichte oder Familienanamnese, Nierenfunktionsstörungen, Hypothyreose und bei hohem Alkoholkonsum. Für diesen Patientenkreis ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses einer Fenofibrat-Therapie erforderlich.

Diffuse Myalgien, Myositis, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche und/oder ein erheblicher Anstieg der Kreatinphosphokinase (CPK) (Anstieg über das 5fache des oberen Normwertes) deuten auf eine Myotoxizität hin. Das Arzneimittel ist in diesen Fällen abzusetzen.

Das Risiko einer Myotoxizität kann sich erhöhen, wenn dieses Arzneimittel zusammen mit einem anderen Fibrat oder einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) kombiniert wird. Dies gilt insbesondere, wenn bereits Muskelerkrankungen bestehen. Daher sollte die Kombination von Fenofibrat mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer auf Patienten mit schwerer kombinierter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen bislang noch keine Muskelerkrankungen aufgetreten sind, beschränkt werden, und diese Patienten sollten streng auf eine mögliche Myotoxizität hin überwacht werden.

Nierenfunktion

Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln ist kontraindiziert bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.3)

Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz. Die Dosis sollte bei Patienten mit einer eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m² angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Reversible Kreatininwerterhöhungen im Blut wurden bei Patienten, die eine Fenofibrat-Monotherapie oder eine Kombination mit Statinen erhalten haben, beobachtet.

Die Kreatininwerterhöhung war im Allgemeinen über die Zeit stabil, Anzeichen eines weiteren Anstiegs wurden bei einer Langzeittherapie nicht beobachtet. Nach Beendigung der Behandlung wurde ein Rückgang auf die Ausgangswerte beobachtet.

In klinischen Studien hatten 10 % der Patienten bei der Kombinationsbehandlung von Fenofibrat und Simvastatin einen auf die Ausgangswerte bezogenen Kreatininanstieg um mehr als 30 µmol/l im Vergleich zu 4,4 % der Patienten bei der Statin-Monotherapie. 0,3 % der Patienten, die die Kombinationsbehandlung erhielten, hatten klinisch relevante Anstiege von Kreatinin auf Werte größer 200 µmol/l.

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn der Kreatininwert den oberen Normwert um 50 % übersteigt. Es wird empfohlen, den Kreatininwert während der ersten drei Monate nach Therapiebeginn und danach in periodischen Abständen zu kontrollieren.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten *Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln* nicht einnehmen.

Fenofibrat Ethypharm enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardkapsel, d.h., es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien

Fenofibrat kann die Wirkung von oralen Antikoagulantien verstärken und folglich ein erhöhtes Blutungsrisiko verursachen. Deshalb sollte zu Beginn der Therapie die Dosis des Antikoagulans um ca. ein Drittel reduziert werden und unter Kontrolle der Gerinnungsparameter (International Normalized Ratio) - falls erforderlich - angepasst werden.

Ciclosporin

In Einzelfällen wurde über eine erhebliche, wenn auch reversible Einschränkung der Nierenfunktion bei gleichzeitiger Anwendung von fibrathaltigen Arzneimitteln und Ciclosporin berichtet. Daher ist bei diesen Patienten die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen und bei diesbezüglich bedeutsamen Veränderungen der labordiagnostischen Parameter ist Fenofibrat ggf. abzusetzen.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und andere Fibrate

Das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung ist erhöht, wenn Fenofibrat zusammen mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern oder anderen Fibraten kombiniert wird. Eine solche Kombinationstherapie sollte mit Vorsicht eingesetzt und die Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer Muskelschädigung hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antidiabetika

Die Wirkung von oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und Insulin kann durch Fenofibrat verstärkt werden.

Glitazone:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Fenofibrat und Glitazon sind einige Fälle reversibler paradoxer HDL-Cholesterol Senkung beobachtet worden. Aus diesem Grund sollte das HDL-Cholesterol überwacht werden, wenn einer dieser genannten Wirkstoffe mit dem anderen kombiniert wird. Sollte das HDL-Cholesterol zu niedrig sein, wird empfohlen, eine der beiden Therapien zu beenden.

Cytochrom P450-Enzyme

In-vitro-Studien an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Fenofibrat und Fenofibrinsäure die Cytochrom(CYP)-P450-Isoformen CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 oder

CYP1A2 nicht inhibieren. Sie sind in therapeutischen Konzentrationen schwache Inhibitoren von CYP2C19 sowie CYP2A6 und mäßige Inhibitoren von CYP2C9. Patienten, die neben Fenofibrat weitere Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite einnehmen, welche über CYP2C19, CYP2A6 und vor allem CYP2C9 metabolisiert werden, sollten sorgfältig überwacht werden. Falls erforderlich, ist die Dosierung dieser Arzneimittel anzupassen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Fenofibrat in der Schwangerschaft vor. Im Tierversuch konnten keine teratogenen Effekte beobachtet werden. Embryotoxische Effekte wurden bei Dosierungen, die im maternaltoxischen Bereich lagen, beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt. Daher sollten *Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln* während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingenommen werden.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Fenofibrat und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb sollte *Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln* nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

Fertilität:

Eine reversible Beeinträchtigung der Fertilität wurde in tierexperimentellen Studien beobachtet (Siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine klinischen Daten zur Beeinflussung der Fertilität durch *Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln*.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln hat keinen oder einen zu vernachlässigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen unter einer Fenofibrat-Behandlung sind Verdauungsstörungen bzw. gastrointestinale Beschwerden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeiten werden definiert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA SystemOrganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Abnahme von Hämoglobin, Abnahme der Leukozytenzahl		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen			

Gefäßerkrankungen		Thromboembolie (Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose)*			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Anzeichen und Symptome (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz)			Pankreatitis*	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4)	Cholelithiasis (siehe Abschnitt 4.4)	Hepatitis.		Ikterus, Komplikationen einer Cholelithiasis (z. B. Cholezystitis, Cholangitis, Gallenkolik)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Überempfindlichkeit der Haut (z. B. Hautrötungen, Pruritus, Urtikaria)	Alopezie, Photosensibilität		Schwere Hautreaktionen (z. B. Erythema multiforme, Steven-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelerkrankungen (z. B. Myalgie, Myositis, Muskelkrämpfe und -schwäche)		Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		sexuelle Funktionsstörungen			
Psychiatrische Erkrankungen			Potenzstörungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Interstitielle Lungenerkrankungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Fatigue
Untersuchungen	Anstieg des Homocysteinspiegels im Blut**	Anstieg von Kreatinin im Blut	Anstieg von Harnstoff im Blut		

* In der FIELD-Studie, einer randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Untersuchung an 9795 Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus, wurde bei Patienten, die Fenofibrat erhalten haben, im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhalten haben, ein statistisch signifikanter Anstieg an Pankreatitisfällen beobachtet (0,8 % zu 0,5 %; $p = 0,031$). In derselben Studie wurde von einem statistisch signifikanten Anstieg beim Auftreten von Lungenembolien (0,7 % in der Placebogruppe zu 1,1 % in der Fenofibratgruppe; $p = 0,022$) und einem statistisch nicht signifikanten Anstieg von Fällen mit tiefer Beinvenenthrombose [Placebo 1 % (48/4900 Patienten) gegenüber Fenofibrat 1,4 % (67/4895 Patienten); $p = 0,074$] berichtet.

** Der in der FIELD-Studie durchschnittliche Anstieg des Homocysteinspiegels im Blut betrug bei den behandelten Patienten $6,5 \mu\text{mol/l}$ und war nach Beendigung der Fenofibratbehandlung

reversibel. Das erhöhte Risiko eines venös-thrombotischen Ereignisses steht möglicherweise mit dem Anstieg des Homocysteinspiegels in Relation. Die klinische Signifikanz ist ungeklärt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nur vereinzelte Fälle von Fenofibrat-Überdosierungen wurden bisher gemeldet. In der Mehrzahl der Fälle wurden keine Überdosierungssymptome berichtet. Ein spezielles Antidot ist unbekannt. Bei Verdacht auf Überdosierung ist symptomatisch zu behandeln und geeignete unterstützende Maßnahmen sind zu ergreifen. Fenofibrat ist nicht hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lipid-senkendes Mittel/Cholesterin- und Triglycerid-senkende Präparate/Fibrate
ATC-Code: C10AB05

Fenofibrat ist ein Derivat der Fibrinsäure, deren lipidregulierende Effekte beim Menschen auf einer Aktivierung der PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Type Alpha) beruhen.

Durch Aktivierung von PPAR α wird die Aktivität der Lipoproteinlipase erhöht und die Bildung von Apolipoprotein CIII vermindert. Über diesen Mechanismus steigert Fenofibrat die Lipolyse und Elimination atherogener, triglyceridreicher Partikel aus dem Plasma. Weiterhin wird durch die Aktivierung von PPAR α die Synthese der Apolipoproteine AI und AII gesteigert.

Die oben aufgeführten Wirkungen von Fenofibrat führen zu einer Reduktion der very-low-density- und der low-density-Lipoproteine (VLDL und LDL), die Apolipoprotein B enthalten, und über eine vermehrte Bildung von Apo AI und Apo AII zu einem Anstieg der high-density-Lipoproteine (HDL).

Patienten mit erhöhtem KHK-Risiko weisen häufig einen atherogenen Lipoprotein-Phänotyp auf, der durch einen erhöhten Anteil an small-dense-LDL-Partikeln charakterisiert ist. Durch Regulierung der Synthese und des Katabolismus von VLDL senkt Fenofibrat den small-dense-LDL-Spiegel und erhöht die LDL-Clearance.

In klinischen Studien mit Fenofibrat wurde das Gesamtcholesterin um bis zu 20-25 %, die Triglyceride um 40-55 % gesenkt und HDL-Cholesterin um 10-30 % erhöht.

Bei Patienten mit Hypercholesterinämie, bei denen LDL-Senkungen von 20-35 % beobachtet wurden, führt der Gesamteffekt auf Cholesterin (LDL, HDL) zu einer Senkung des Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-, des LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin- bzw. des Apo B/Apo AI-Quotienten. Die genannten Quotienten gelten als Marker für das atherogene Risiko.

Es liegen Belege dafür vor, dass die Behandlung mit Fibraten die Häufigkeit von Ereignissen bei koronaren Herzerkrankungen reduziert. Es liegen jedoch keine Hinweise für einen positiven Effekt im Hinblick auf die Gesamtmortalität in der primären oder sekundären Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen vor.

Bei der ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid-Studie handelte es sich um eine randomisierte placebokontrollierte Studie bei 5.518 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die zusätzlich zu Simvastatin mit Fenofibrat behandelt wurden. Bei der Behandlung mit Fenofibrat plus Simvastatin wurden gegenüber der Simvastatin-Monotherapie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts bestehend aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulär bedingtem Tod beobachtet (Hazard Ratio [HR] 0,92; 95 %-KI: 0,79 – 1,08; $p = 0,32$; absolute Risikoreduktion: 0,74 %). In der vorab festgelegten Untergruppe dyslipidämischer Patienten, definiert als diejenigen Patienten in der untersten Tertile des HDL-C-Werts (≤ 34 mg/dl bzw. 0,88 mmol/l) und in der obersten Tertile des TG-Werts (≥ 204 mg/dl bzw. 2,3 mmol/l), wurde bei der Behandlung mit Fenofibrat plus Simvastatin gegenüber der Simvastatin-Monotherapie eine relative Risikoreduktion von 31 % in Bezug auf das kombinierte primäre Zielkriterium beobachtet (Hazard Ratio [HR] 0,69; 95 %-KI: 0,49 – 0,97; $p = 0,03$; absolute Risikoreduktion: 4,95 %). Eine weitere vorab festgelegte Untergruppenanalyse ergab eine statistisch signifikante geschlechtsspezifische Interaktion bei der Behandlung ($p = 0,01$), die auf einen möglichen Behandlungsnutzen der Kombinationstherapie bei Männern hinweist ($p = 0,037$), während bei Frauen für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie ein potentiell höheres Risiko für das Erreichen des primären Endpunkts bestand ($p = 0,069$). In der bereits genannten Untergruppe dyslipidämischer Patienten wurde eine solche Interaktion nicht beobachtet, es gab jedoch keine klaren Belege für den Nutzen einer Behandlung dyslipidämischer Frauen mit Fenofibrat plus Simvastatin; ferner konnte in dieser Untergruppe eine mögliche nachteilige Wirkung nicht ausgeschlossen werden.

Ergebnisse der DAI-Studie (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)) zeigten, dass Fenofibrat bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperlipoproteinämie signifikant das angiographische Fortschreiten einer fokalen koronaren Artherosklerose verringert. Bei der DAI Studie handelte es sich um eine doppelblind, randomisierte placebokontrollierte Studie mit 418 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperlipoproteinämie (durchschnittliche Gesamtcholesterol 5,57 mmol/l, Triglyceride 2,54 mmol/l, LDL-Cholesterol 3,37 mmol/l, HDL-Cholesterol 1,03 mmol/l). Eine Behandlung mit Fenofibrat über eine Behandlungsdauer von durchschnittlich 38 Monaten führte zu einer signifikanten Reduktion des Fortschreitens der fokalen koronaren Läsionen um 40 % (bestimmt durch quantitativen Koronarangiografie).

Extravaskuläre Cholesterinablagerungen (Sehnenxanthome und tuberöse Xanthome) können sich während einer Fenofibrat-Therapie teilweise oder vollständig zurückbilden.

Bei Patienten mit erhöhten Lp(a)- bzw. Fibrinogen-Ausgangswerten zeigte sich unter der Behandlung mit Fenofibrat eine signifikante Senkung der Lp(a)- bzw. Fibrinogen-Spiegel. Andere Marker einer Entzündung, wie z. B. C-reaktives Protein, werden unter Fenofibrat ebenfalls reduziert.

Fenofibrat bewirkt eine Reduktion des Harnsäure-Spiegels um etwa 25 %. Dies ist von zusätzlichem Nutzen für Fettstoffwechsellpatienten mit Hyperurikämie.

Fenofibrat führte in tierexperimentellen sowie in einer klinischen Studie zu einer Hemmung der durch ADP-, Arachidonsäure- und Adrenalin-induzierten Thrombozytenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Plasmaspiegel (C_{\max}) werden 4-5 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Bei wiederholter Applikation bleiben die Plasmakonzentrationen konstant.

Die Resorption von Fenofibrat wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme verbessert.

Verteilung

Fenofibrinsäure liegt in hohem Maße (> 99 %) an Albumin gebunden vor.

Metabolismus und Ausscheidung

Nach oraler Gabe wird Fenofibrat schnell durch Esterasen zu dem aktiven Metaboliten Fenofibrinsäure hydrolysiert.

Unverändertes Fenofibrat lässt sich im Plasma nicht nachweisen. Fenofibrat ist kein Substrat für CYP3A4. Es ist kein mikrosomaler Metabolismus beteiligt. Als aktiver Hauptmetabolit tritt im Plasma Fenofibrinsäure auf. Der Arzneistoff wird vorwiegend renal und innerhalb von 6 Tagen nahezu vollständig ausgeschieden. Fenofibrat wird hauptsächlich in Form von Fenofibrinsäure und deren Glukoronid eliminiert. Bei älteren Patienten ist die Plasmaausscheidung von Fenofibrinsäure nicht verändert. Pharmakokinetische Studien mit Einmal- und wiederholter Gabe belegten, dass der Arzneistoff nicht kumuliert. Fenofibrinsäure ist nicht hämodialysierbar. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fenofibrinsäure beträgt etwa 20 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer nicht-klinischen 3-Monatsstudie an Ratten wurde bei oraler Gabe von Fenofibrinsäure, dem aktiven Metaboliten von Fenofibrat, eine Toxizität auf die Skelettmuskulatur (insbesondere solche reich an langsamen, oxidativen Typ-I-Muskelfasern), sowie kardiale Degeneration, Anämie und verringertes Körpergewicht, festgestellt. Keine Toxizität auf die Skelettmuskulatur wurde bis zu einer Dosierung von 30 mg/kg (ungefähr das 17-Fache der Exposition bei der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD)) beobachtet. Keine Anzeichen einer Kardiomyotoxizität wurden bei einer Exposition festgestellt, die ungefähr dem Dreifachen der Exposition bei der MRHD entsprach. Reversible Ulcera und Erosionen im Gastrointestinaltrakt traten bei Hunden auf, die über drei Monate behandelt wurden. Keine gastrointestinales Läsionen wurden in dieser Studie bei einer Exposition von etwa dem Fünffachen der Exposition bei der MRHD beobachtet.

Untersuchungen zur Mutagenität von Fenofibrat verliefen negativ.

Bei Ratten und Mäusen wurden in hohen Dosierungen Lebertumoren gefunden, die auf Peroxisomenproliferation zurückzuführen sind. Diese Veränderungen sind spezifisch für kleine Nager und wurden bei anderen Tierarten nicht beobachtet. Eine Relevanz für die therapeutische Anwendung beim Menschen ergibt sich daraus nicht.

Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Embryotoxische Effekte wurden bei Dosierungen, die im maternaltoxischen Bereich lagen, beobachtet. In hohen Dosen traten Tragzeitverlängerungen und eine Beeinträchtigung des Geburtsvorganges auf.

Reversible Hypospermie, testikuläre Vakuolisierung und unreife Ovarien wurden in einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe mit Fenofibrinsäure an jungen Hunden beobachtet. Allerdings ergaben sich keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Fertilität in präklinischen Reproduktionsstudien mit Fenofibrat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose (Saccharose), Maisstärke, Talkum, Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.) , Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) , Gelatine, Gereinigtes Wasser, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 30 Hartkapseln, retardiert
Packung mit 100 Hartkapseln, retardiert

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ETHYPHARM
194 Bureaux de la Colline, Bâtiment D
92213 Saint Cloud cedex
Frankreich

Mitvertrieb:
Ethypharm GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

12379.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Oktober 1995
Datum der Verlängerung der Zulassung: 30. Oktober 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig