



Fenofibrat HEXAL® 160 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Fenofibrat HEXAL® 160 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 160 mg Fenofibrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 31,79 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Größe 2, Hartkapseln mit undurchsichtiger orangefarbener Kappe und durchsichtigem Körper.

Inhalt: weißes, kugelförmiges Mikrogranulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fenofibrat HEXAL 160 mg ist angezeigt zur unterstützenden Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:

- schwere Hypertriglyzeridämie 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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Empfohlene Tagesdosis: 1 Hartkapsel (entsprechend 160 mg Fenofibrat) täglich.

Patienten, die derzeit eine Einzeldosis von 200 mg mikronisiertem Fenofibrat einnehmen, können ohne weitere Dosisanpassung auf 1 Kapsel zu 160 mg umgestellt werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig. Die Einnahme der üblichen Dosis wird empfohlen, außer bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer geschätzten (estimated) glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 60 ml/min/1,73 m² (siehe „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit einer eGFR von weniger als 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.

Wenn in Nachuntersuchungen die eGFR dauerhaft unter 30 ml/min/1,73 m² fällt, muss die Einnahme von Fenofibrat abgebrochen werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Aufgrund von fehlenden Daten wird die Anwendung von Fenofibrat bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

Art der Anwendung

Die Kapseln sind unzerkaut zu einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Leberinsuffizienz (einschließlich biliäre Zirrhose und unerklärbar persistierende Leberfunktionsabnormalität)
- schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von weniger als 30 ml/min/1,73 m²)
- bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen unter der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen
- bekannte Gallenblasenerkrankungen

- chronische oder akute Pankreatitis mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis aufgrund schwerer Hypertriglyzeridämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sekundäre Ursachen einer Hyperlipidämie

Vor der Erwägung einer Therapie mit Fenofibrat sollten sekundäre Ursachen einer Hyperlipidämie wie schlecht eingestellter Typ-2-Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämien, obstruktive Lebererkrankung, andere pharmakologische Therapien oder Alkoholisismus adäquat therapiert werden.

Sekundäre Ursachen einer Hyperlipidämie können durch pharmakologische Therapien mit Diuretika, Betablockern, Estrogenen, Gestagenen, kombinierten oralen Kontrazeptiva, Immunsuppressiva und Proteaseinhibitoren auftreten. In diesen Fällen sollte geprüft werden, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Hyperlipidämie handelt (möglicher Anstieg der Lipidwerte durch diese Arzneimittel).

Leber

Wie bei anderen lipidsenkenden Arzneimitteln wurde unter der Therapie mit Fenofibrat bei einigen Patienten über einen Anstieg der Transaminasen berichtet. In der Mehrzahl der beobachteten Fälle war der Anstieg vorübergehend, geringfügig und asymptomatisch. Es wird empfohlen, die Transaminase-Spiegel, in 3-monatigen Intervallen während der ersten 12 Behandlungsmonate 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 3-fache der oberen Normwerte an, ist die Behandlung abzubrechen. Bei Auftreten von Symptomen, die auf eine Hepatitis hinweisen (z. B. Ikterus, Juckreiz), ist die Kontrolle der erforderlichen labor diagnostischen Parameter durchzuführen und Fenofibrat ggf. abzusetzen.

Bauchspeicheldrüse

Unter der Behandlung mit Fenofibrat wurde über das Auftreten von Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Bei Patienten mit einer schweren Hypertriglyzeridämie 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.



Fenofibrat HEXAL® 160 mg Hartkapseln

Muskulatur

Bei der Anwendung von Fibraten und anderen Lipidsenkern wurde über Myotoxizität und in seltenen Fällen über Rhabdomyolyse – mit oder ohne Nierenversagen – berichtet. Bei Patienten mit Hypoalbuminämie und Niereninsuffizienz in der Vorgesichte, ist die Inzidenz dieser Erkrankung erhöht.

Ein erhöhtes Risiko an Rhabdomyolyse zu erkranken, besteht bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie und/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 Fünffache 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 kombiniert wird. Dies gilt insbesondere, wenn bereits Muskelerkrankungen bestehen. Daher sollte die Kombination von Fenofibrat mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem anderen Fibrat auf Patienten mit schwerer kombinierter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen bislang noch keine Muskelerkrankungen aufgetreten sind, beschränkt werden. Diese Patienten sollten streng auf eine mögliche Myotoxizität hin überwacht werden.

Nierenfunktion

Fenofibrat HEXAL 160 mg ist kontraindiziert bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.3).

Fenofibrat HEXAL 160 mg sollte bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung ist erforderlich bei Patienten mit einer eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m² (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.

Fenofibrat HEXAL enthält Sucrose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulanzen

Fenofibrat kann die Wirkung von oralen Antikoagulanzen verstärken und folglich ein erhöhtes Blutungsrisiko verursachen. Deshalb sollte zu Beginn der Therapie die Dosis der Antikoagulanzen 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 labor diagnostischen Parameter, Fenofibrat abzusetzen.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und andere Fibrate

Das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung ist erhöht, wenn ein Fibrat 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).

Cytochrom P450-Enzyme

In-vitro-Studien an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Fenofibrat und Fenofibrinsäure die Cytochrom (CYP) P450-Isomere 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.

Glitazone

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

4.6 Fertilität, 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 unter 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher sollte Fenofibrat 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 übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sollte Fenofibrat während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Eine reversible Beeinträchtigung der Zeugungsfähigkeit wurde in Tierversuchen beobachtet (Siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine klinischen Daten zur Beeinflussung der Fertilität durch Fenofibrat.

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

Fenofibrat HEXAL 160 mg hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.



Fenofibrat HEXAL® 160 mg Hartkapseln

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen placebokontrollierter Studien (n = 2.344) und nach Markteinführung^a mit den unten angegebenen Häufigkeiten beobachtet:

MedDRA Systemorganklassen	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Abnahme von Hämoglobin, Abnahme der Leukozytenzahl	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Gefäßkrankungen		Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)*		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				interstitielle Lungenerkrankungen ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gastrointestinale Anzeichen und Symptome (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, 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) ^a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Überempfindlichkeit der Haut (z. B. Hautrötungen, Pruritus, Urtikaria)	Alopezie, Photosensibilität	schwere Hautreaktionen (z. B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) ^a
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelerkrankungen (z. B. Myalgie, Myositis, Muskelkrämpfe und -schwäche)		Rhabdomyolyse ^a
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		sexuelle Funktionsstörung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Fatigue ^a
Untersuchungen	Anstieg des Homocysteinspiegels im Blut**	Anstieg von Kreatinin im Blut	Anstieg von Harnstoff im Blut	

* In der FIELD-Studie, einer randomisierten, placebokontrollierten klinischen Untersuchung an 9.795 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 % (48/4.900 Patienten) gegenüber Fenofibrat 1,4 % (67/4.895 Patienten); p = 0,074] berichtet.

**Der in der FIELD-Studie durchschnittliche Anstieg des Homocysteinspiegels im Blut betrug bei den behandelten Patienten 6,5 µmol/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.

^a Nebenwirkung nach Markteinführung beobachtet.



Fenofibrat HEXAL® 160 mg Hartkapseln

4.8 Nebenwirkungen

siehe Tabelle auf Seite 3

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

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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 nicht bekannt. 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: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein Fibrate

ATC-Code: C10A B05

Fenofibrat ist ein Derivat der Fibrinsäure, dessen lipidregulierende Effekte beim Menschen auf einer Aktivierung des „Peroxisome Proliferator Activated-Rezeptors Typ Alpha“ (PPAR α) beruhen.

Durch die 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 Elimina-

tion atherogener, triglyzeridreicher 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, sowie zu einem Anstieg der high-density-Lipoproteine (HDL), die Apo AI und Apo AII enthalten.

Durch Regulierung der Synthese und des Katabolismus von VLDL steigert Fenofibrat außerdem die LDL-Clearance und senkt die Konzentration von small-dense-LDL, die bei dem atherogenen Lipoprotein-Phänotyp, einer typischen Störung bei Patienten mit erhöhtem KHK-Risiko, erhöht ist.

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

Bei Patienten mit Hypercholesterinämie, bei denen die Konzentration von LDL um 20-35 % gesenkt wurde, führt die Gesamtwirkung auf Cholesterin zu einer Senkung der Verhältniswerte von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin, von LDL-Cholesterin zu HDL-Cholesterin, bzw. von Apo B zu Apo AI, die alle als Marker für das atherogene Risiko gelten.

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 an 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 potenziell 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.

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

Fenofibrat HEXAL 160 mg ist eine Hartkapsel, die 160 mg mikronisiertes Fenofibrat enthält, und ist im Vergleich zu bisherigen Darreichungsformen suprabioverfügbar (erhöhte Bioverfügbarkeit).

Resorption

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



Fenofibrat HEXAL® 160 mg Hartkapseln

Die Resorption von Fenofibrat wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme verbessert.

Verteilung

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

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 CYP3A4 Substrat. Es ist kein hepatischer mikrosomaler Metabolismus involviert.

Der Arzneistoff wird vorwiegend renal und innerhalb von 6 Tagen nahezu vollständig ausgeschieden. Fenofibrat wird hauptsächlich in Form von Fenofibrinsäure und deren Glukuronid-Konjugaten eliminiert. Bei älteren Patienten ist die Gesamtplasmapclearance von Fenofibrinsäure nicht verändert.

Pharmakokinetische Studien mit Einmal- und wiederholter Gabe belegten, dass es zu keiner Kumulation des Arzneistoffes kommt. Fenofibrinsäure ist nicht hämodialysierbar.

Plasma-Halbwertszeit

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fenofibrinsäure beträgt etwa 20 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer dreimonatigen nicht-klinischen Studie an Ratten wurde bei oraler Gabe von Fenofibrinsäure, dem aktiven Metaboliten von Fenofibrat, eine Toxizität auf die quergestreifte Muskulatur (insbesondere Typ-I-Fasern) sowie Herzinsuffizienz, Anämie und verringertes Körpergewicht festgestellt. Keine Toxizität auf die quergestreifte Muskulatur wurde beobachtet bis zu einer Dosierung von 30 mg/kg (ungefähr die 17-fache Dosis, die zur Anwendung am Menschen empfohlen wird (MRHD)). Kein Anzeichen einer kardialen Toxizität wurde bei einer Dosierung festgestellt, die ungefähr dem dreifachen der MRHD entsprach. Reversible Geschwüre und Erosionen im Magen-Darm-Trakt traten bei Hunden unter einer dreimonatigen Behandlung auf. Bis zu einer Dosierung, die ungefähr der fünf-fachen MHRD entsprach, wurden in dieser Studie keine gastrointestinalen Läsionen beobachtet.

Untersuchungen zur Mutagenität von Fenofibrat verliefen negativ.

Bei Ratten und Mäusen wurden in hohen Dosierungen Lebertumore 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 Vas-kulation und unreife Ovarien wurden in einer „Repeat-dose“-Studie mit Fenofibrinsäure an jungen Hunden beobachtet. Allerdings ergaben sich keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Fertilität in prä-klinischen Reproduktionsstudien mit Fenofibrat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

- Sucrose*
 - Maisstärke*
 - Hypromellose
 - Natriumdodecylsulfat
 - Dimeticon (35 % Emulsion) enthält: Dimeticon (350 cST), (t-octylphenoxy)Polyethoxyethanol, Poly(oxyethylen)-sorbitanmonododecanoat, Propylenglycol, Natriumbenzoat, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Sorbinsäure (Ph.Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
 - Simeticon (30 % Emulsion) enthält: Simeticon, Polyethylenglycolstearat, Poly(oxyethylen)-sorbitantristearat, Methylcellulose, Glyceride, Xanthangummi, Benzoesäure, Sorbinsäure (Ph.Eur.), Schwefelsäure
 - Talkum
- * In Form von Sucrose- und Maisstärke-mikrogranulat

Kapselhülle

- Gelatine
- Titandioxid
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
- Eisen(III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kapseln in Blisterpackungen (PVC/Aluminium) zu 20, 28, 30, 49, 50, 98 und 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

52778.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
 02. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

19. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig