

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Fenofibrat STADA® 250 mg Hartkapseln, retardiert

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 250 mg Fenofibrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 48,1 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Hartkapsel, retardiert.
Hartgelatinekapsel der Größe 1 gefüllt mit weißlichen Pellets.
Oberteil: Weiß opak.
Unterteil: Farblos transparent.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Fenofibrat STADA® 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

1 Hartkapsel, retardiert (entsprechend 250 mg Fenofibrat) täglich.

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) < 60 ml/min/1,73 m² (siehe „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. Wenn in Nachuntersuchungen die eGFR dauerhaft unter 30 ml/min/1,73 m² fällt, muss die Einnahme von Fenofibrat abgebrochen werden.

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist diese Darreichungsform nicht geeignet.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fenofibrat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht hinreichend nach-

gewiesen. Es liegen keine Studien vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Fenofibrat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Die Kapseln sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit zum Essen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen unter einer Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen,
- Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber, die häufiges Begleitsymptom bei Hypertriglyceridämie ist),
- schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²),
- Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Als relative Kontraindikation gelten Gallenblasenerkrankungen mit und ohne Cholelithiasis, da die Möglichkeit einer Leberbeteiligung nicht ausgeschlossen werden kann.

Ein erhöhter Lipidspiegel gilt neben Hypertonie und Nikotinabusus als einer der wesentlichen Risikofaktoren für die Entstehung und das Fortschreiten einer Arteriosklerose und ihrer Folgeerkrankungen (koronare Herzkrankheit, zerebrale und periphere Durchblutungsstörungen).

Am Anfang jeder Behandlung einer Hyperlipidämie stehen immer eine Ernährungsberatung und die Identifizierung und Korrektur von Risikofaktoren.

In vielen Fällen sind Fettstoffwechselstörungen durch diätetische Maßnahmen, Gewichtsreduktion, vermehrte körperliche Aktivität und durch ausreichende Behandlung gleichzeitig bestehender anderer Stoffwechselerkrankungen günstig zu beeinflussen. Diese Maßnahmen sind während der Behandlung mit Fenofibrat STADA® beizubehalten.

Bei der Diagnosestellung ist zu berücksichtigen, dass der Blutlipidspiegel von verschiedenen Faktoren wie Tageszeit, Abstand vom Zeitpunkt der Einnahme und Beschaffenheit der letzten Mahlzeit, Alkoholenuss, Stresssituation abhängig ist. 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 Östrogene).

Da die medikamentöse Therapie der Hyperlipidämie meistens eine Langzeitbehandlung bedeutet, muss die Entscheidung zur Einleitung einer solchen Therapie im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Nierenfunktion

Fenofibrat STADA® ist kontraindiziert bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.3).

Fenofibrat STADA® sollte bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosis-

anpassung 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.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fenofibrat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht hinreichend nachgewiesen, daher wird die Anwendung von Fenofibrat in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Fenofibrat STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antikoagulantien

Fenofibrat kann die Wirkung der Antikoagulantien vom Cumarin-Typ verstärken. Deshalb sollte zu Beginn einer Therapie mit Fenofibrat STADA® die Phenprocoumon-Dosis um ca. 30% reduziert und unter Kontrolle der Blutgerinnung neu eingestellt werden. Auch nach Absetzen von Fenofibrat STADA® ist eine Neueinstellung erforderlich.

Antidiabetika

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

Fibrate sollen wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse nicht mit HMG-CoA-Reduktasehemmern kombiniert werden. Eine Kombination von Fenofibrat STADA® mit einem Statin ist nur unter bestimmten Umständen indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

In Einzelfällen wurde bei organtransplantierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie bei gleichzeitiger Anwendung von Fibrat-haltigen Arzneimitteln über eine erhebliche, wenn auch reversible, Einschränkung der Nierenfunktion (mit entsprechendem Anstieg des Serumkreatinins) berichtet. Daher ist bei diesen Patienten die Nierenfunktion

sorgfältig zu überwachen, und bei diesbezüglich bedeutsamen Veränderungen der labordiagnostischen Parameter ist Fenofibrat STADA® gegebenenfalls abzusetzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fenofibrat STADA® darf in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, da keine Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen vorliegen (siehe auch Abschnitt 5.3).

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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 ($< 1/10.000$).

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)*.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gastrointestinale Störungen (wie Völlegefühl, Übelkeit, Obstipation; Diarrhö) sind im Allgemeinen vorübergehend und erfordern kein Absetzen der Medikation.

Gelegentlich: Pankreatitis*.

Leber- und Gallenerkrankungen

In Einzelfällen wurde unter Fenofibrat eine cholestatische Hepatitis beobachtet, die nach Absetzen von Fenofibrat reversibel war. Bei Auftreten von Symptomen (z.B. Ikterus, Juckreiz), die auf eine cholestatische Hepatitis hinweisen, ist die Kontrolle der erforderlichen labordiagnostischen Parameter durchzuführen und Fenofibrat STADA® ggf. abzusetzen.

Infolge der vermehrten Cholesterinausscheidung unter der Behandlung mit Fenofibrat STADA® erhöht sich der lithogene Index (der ein Maß für die Cholesterinsättigung der Galle ist) und damit das mögliche Gallensteinrisiko. Ob unter Langzeitbehandlung vermehrt Gallensteine auftreten oder vorhandene Gallensteine an Größe zunehmen, ist umstritten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich können allergische Reaktionen wie Pruritus, Urtikaria oder andere Hauterscheinungen auftreten, die nach Absetzen von Fenofibrat STADA® verschwinden.

In Einzelfällen kann es – auch nach monatelanger, komplikationsloser Anwendung – zu im Allgemeinen reversiblen photoallergischen oder phototoxischen Reaktionen mit Erythem, Pruritus, Bläschenbildung oder lichenoiden Veränderungen kommen. Fenofibrat STADA® ist in diesem Fall sofort abzusetzen.

In einzelnen Fällen ist über Haarausfall berichtet worden. Diese Nebenwirkung klingt im Allgemeinen nach Absetzen von Fenofibrat STADA® rasch ab.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Eine wichtige, jedoch seltene Nebenwirkung ist eine Myotoxizität mit Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Muskelkrämpfen; in diesem Fall sollte eine Bestimmung der Creatinphosphokinase (CPK) erfolgen. Sehr selten kann ein erheblicher CPK-Anstieg mit dem klinischen Bild einer medikamentös bedingten Rhabdomyolyse auftreten; dem liegt häufig eine zu hohe Dosierung z.B. durch Kumulation bei Niereninsuffizienz, zugrunde (siehe Abschnitt 4.2). Das Arzneimittel ist in diesen Fällen sofort abzusetzen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Anstieg des Serumkreatinins und des Serumharnstoffs.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

In einzelnen Fällen ist über Potenzstörungen berichtet worden. Diese Nebenwirkung klingt im Allgemeinen nach Absetzen von Fenofibrat STADA® rasch ab.

Untersuchungen

Leichte Abnahme von Hämoglobin und Leukozyten, vorübergehender Anstieg bestimmter Leberenzyme (SGOT und SGPT).

* 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.

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

Ein spezielles Antidot besteht nicht.

Bei Verdacht auf Überdosierung und Rhabdomyolyse ist die Medikation abzubrechen. Bei Nierengesunden kann durch forcierte Diurese versucht werden, die Elimination zu beschleunigen. Bei Rhabdomyolyse ist durch ausreichende Flüssigkeitsgabe der Entstehung einer Crushniere vorzubeugen.

Fenofibrat ist nicht dialysierbar.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Lipidsenker

ATC-Code: C10 AB05

Fenofibrat senkt erhöhte Blutlipide (Triglyceride und Cholesterin) und dient deshalb zur Therapie bestimmter Hyperlipoproteinämien. Der Mechanismus der Lipidsenkung beruht überwiegend auf einer Aktivierung lipolytischer Enzyme, insbesondere der Lipoproteinlipase (LPL), wodurch es zu einem beschleunigten Katabolismus triglyceridreicher very-low-density-Lipoproteine (VLDL) und zu einem parallelen Anstieg antiatherogener high-density-Lipoproteine (HDL) kommt.

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 Placebo-kontrollierte 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%-Konfidenzintervall: 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%-Konfidenzintervall: 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Fenofibrat schnell und nahezu vollständig resorbiert und zu Fenofibrinsäure hydrolysiert. Bei gesunden Probanden wird nach Einnahme einer Einzeldosis von 300 mg ein maximaler Plasmaspiegel von 15 mg/l erreicht. Fenofibrinsäure ist im Plasma zu 99% an Proteine, vorwiegend Albumin, gebunden.

Die Ausscheidung von Fenofibrinsäure erfolgt zu ca. 60% mit dem Urin und zu ca. 25% mit den Faeces. Die Elimination ist zweiphasig, die Halbwertszeit der Alpha-Phase beträgt 5 Stunden, die der Beta-Phase 22 Stunden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung reduziert, deshalb muss in diesem Fall die Dosis entsprechend der Serumkreatinin-Clearance verringert werden (siehe Abschnitt 4.2); bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist eine verzögerte Ausscheidung nicht bekannt (Lebererkrankungen siehe Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe 4.9 Überdosierung.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität ergaben keine relevanten Hinweise auf eine spezifische Toxizität von Fenofibrat STADA®.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen zur Mutagenität von Fenofibrat STADA® verliefen negativ.

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

Reproduktionstoxikologie

Untersuchungen an Maus, Ratte und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Embryotoxische Effekte wurden bei Dosierungen beobachtet, die im maternaltoxischen Bereich liegen. In hohen Dosen traten Tragzeitverlängerungen und eine Beeinträchtigung des Geburtsvorgangs auf. Hinweise auf eine Beeinflussung der Fertilität ergaben sich nicht. Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und in der Stillzeit vor.

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 20 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Ergebnisse:

Siehe Tabelle und Abbildung

6. Pharmazeutische Angaben

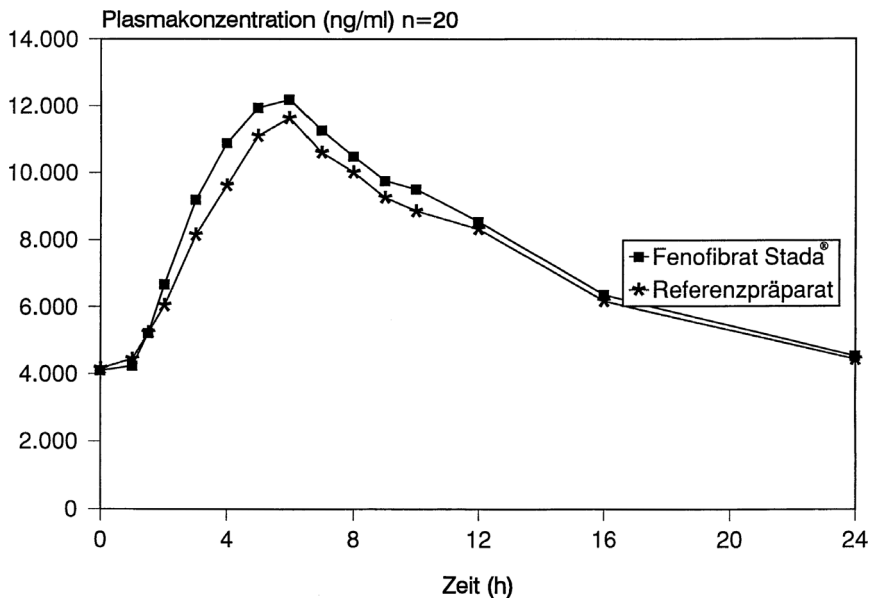
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.), Gelatine, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph.Eur.), Tal-

	Fenofibrat STADA®	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [ng/ml]	13108 ± 3329	12265 ± 3465
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [ng/ml × h]	184677 ± 66215	175914 ± 68133

Angabe der Werte als Mittelwert und der entsprechenden Standardabweichung für n=20.

Abb.: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



kum, Zuckerpellets (Maisstärke und Sucrose), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC Blisterpackung. Originalpackung mit 100 Hartkapseln, retardierte.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

12396.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Mai 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17. Januar 2006

10. Stand der Information

Mai 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin