

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fenolip retard 250 mg-Kapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 250 mg Fenofibrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Kapsel enthält 48,125 mg Saccharose (entsprechend 0,004 BE).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln, retardiert

Transparente Hartgelatinekapseln mit beigefarbenen Pellets im Inneren

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Fenolip retard 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 Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können.

Fenolip retard wird angewendet bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Therapiebeginn begonnene diätetische Maßnahmen sind fortzusetzen.

Das Ansprechen auf die Therapie ist durch Bestimmung der Serumlipidwerte zu überprüfen. Wird nach mehrmonatiger Behandlung mit Fenofibrat (ca. 3 Monate) keine ausreichende lipidsenkende Wirkung erreicht, sind ergänzende oder andere therapeutische Maßnahmen in Betracht zu ziehen.

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Kapsel (entsprechend 250 mg Fenofibrat) täglich.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wird die übliche Dosis empfohlen, außer bei Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (siehe *Nierenfunktionsstörungen*).

##### *Nierenfunktionsstörungen*

Fenofibrat darf bei Vorliegen einer schweren Nierenfunktionsstörung, definiert durch eine eGFR von  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn die eGFR zwischen 30 und  $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  liegt, darf die Tageshöchstdosis von einmal 100 mg Standard-Fenofibrat oder 67 mg mikronisiertem Fenofibrat nicht überschritten werden. Hier muss auf ein anderes Arzneimittel mit gleichem Wirkstoff in niedrigerer Dosierung ausgewichen werden. Ist kein Arzneimittel mit gleichem Wirkstoff in niedrigerer Dosierung erhältlich, soll Fenofibrat nicht eingenommen werden.

Wenn bei Kontrolluntersuchungen die eGFR dauerhaft auf  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  sinkt, muss Fenofibrat abgesetzt werden.

#### *Lebererkrankungen*

Die Anwendung von Fenolip retard bei Patienten mit Lebererkrankungen wird nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen. Fenofibrat darf bei Vorliegen einer Leberinsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fenofibrat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar. Daher wird die Anwendung von Fenofibrat in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Leberinsuffizienz (einschließlich biliäre Zirrhose und nicht erklärbare andauernde Leberfunktionsstörungen, z.B. andauernde Erhöhung der Serumtransaminasen)
- bekannte Gallenblasenerkrankung
- schwere Niereninsuffizienz ( $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ )
- chronische oder akute Pankreatitis mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis aufgrund schwerer Hypertriglyceridämie.
- bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen unter der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Beim Auftreten allergischer Reaktionen, wie Juckreiz oder Hautreaktionen, ist Fenofibrat sofort abzusetzen.

#### *Sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie*

Vor Einleitung der Therapie mit Fenofibrat sind sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie (d.h. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämien, obstruktive Lebererkrankung, andere pharmakologische Therapie, Alkoholismus) angemessen zu therapieren bzw. einzustellen.

Sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie im Zusammenhang mit anderen pharmakologischen Therapien sieht man mit Diuretika, Betablockern, Östrogenen, Gestagenen, kombinierten oralen Kontrazeptiva, Immunsuppressiva und Proteaseinhibitoren. In diesen Fällen ist zu prüfen, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Hyperlipidämie handelt (möglicher Anstieg der Lipidwerte durch diese Arzneimittel).

#### *Leberfunktion*

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 Transaminasen-Spiegel während der ersten 12 Behandlungsmonate in

3-monatigen Intervallen und dann periodisch zu überprüfen.

Patienten, bei denen ein erhöhter Transaminasen-Spiegel festgestellt wird, sind sorgfältig zu überwachen. Steigen AST (SGOT) und ALT (SGPT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes an, ist die Behandlung abzubrechen.

Beim Auftreten von Symptomen (z.B. Ikterus, Juckreiz), die auf eine Hepatitis hinweisen, und wenn sich die Diagnose nach einer Laboruntersuchung bestätigt, ist die Fenofibrat-Behandlung abzusetzen.

#### *Bauchspeicheldrüsenentzündung*

Unter der Behandlung mit Fenofibrat wurde über das Auftreten von Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitte 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 seltenen Fällen über Rhabdomyolyse, mit oder ohne Nierenversagen, berichtet. Die Inzidenz dieser Störung steigt bei Vorliegen von Hypoalbuminämie und Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte.

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

Diffuse Myalgien, Myositis, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche oder ein erheblicher Anstieg der CPK (Anstieg über das Fünffache des oberen Normwertes) deuten auf eine Myotoxizität hin. Fenofibrat ist in diesen Fällen abzusetzen.

Das Risiko einer Myotoxizität kann sich erhöhen, wenn dieses Arzneimittel zusammen mit einem anderen Fibrat oder einem HMG-CoA-Reduktasehemmer kombiniert wird. Dies gilt insbesondere, wenn bereits Muskelerkrankungen bestehen. Daher ist die Kombination von Fenofibrat mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer oder einem anderen Fibrat auf Patienten mit schwerer kombinierter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko zu beschränken, bei denen bislang noch keine Muskelerkrankungen aufgetreten sind. Dabei sind die Patienten hinsichtlich Myotoxizität streng zu überwachen.

#### *Nierenfunktion*

Fenofibrat ist kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3).

Fenofibrat ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden. Bei Patienten, deren eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> liegt, muss die Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Reversible Erhöhungen des Serum-Kreatinins wurden bei Patienten berichtet, die Fenofibrat als Monotherapie oder in Kombination mit Statinen erhielten. Die Erhöhungen des Kreatinins im Serum waren im Allgemeinen über den zeitlichen Verlauf stabil und es lagen keine Belege für einen weiteren Anstieg bei Langzeitbehandlung vor. Nach Absetzen der Behandlung neigten die Werte dazu, auf die Ausgangsspiegel zurückzukehren.

In klinischen Studien trat bei 10% der Patienten, die gleichzeitig mit Fenofibrat und Simvastatin behandelt wurden, ein Anstieg des Kreatinins gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 30 µmol/l auf, verglichen mit 4,4% der Patienten unter Statin-Monotherapie. Unter den Patienten mit Kombinationstherapie kam es bei 0,3% zu einem klinisch relevanten Anstieg des Kreatinins auf Werte von > 200 µmol/l.

Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn der Kreatininspiegel 50% über dem oberen Normwert liegt. Es wird empfohlen, den Kreatininwert während der ersten drei Monate nach Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

### *Sonstige Bestandteile*

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. 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 soll zu Beginn der Therapie die Dosis des Antikoagulans um ca. ein Drittel reduziert und unter Kontrolle der Gerinnungsparameter (INR) allmählich angepasst werden.

### *Ciclosporin*

Einige Fälle einer erheblichen, wenn auch reversiblen Einschränkung der Nierenfunktion bei gleichzeitiger Anwendung von fibrathaltigen Arzneimitteln und Ciclosporin wurden berichtet. Daher ist bei diesen Patienten die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen, und bei diesbezüglich bedeutsamen Veränderungen der labordiagnostischen Parameter ist Fenofibrat gegebenenfalls abzusetzen.

### *HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und andere Fibrate*

Das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung ist erhöht, wenn ein Fibrat mit HMG-CoA-Reduktasehemmern oder einem anderen Fibrat kombiniert wird. Eine solche Kombinationstherapie ist mit Vorsicht einzusetzen, und die Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen einer Muskelschädigung hin zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Glitazone*

Während gleichzeitiger Anwendung von Fenofibrat und Glitazonen wurden einige Fälle von reversibler, paradoxer HDL-Cholesterinsenkung berichtet. Daher wird empfohlen die HDL-Cholesterinspiegel zu überwachen, wenn diese Substanzen kombiniert werden, und eine der Therapien abzubrechen, wenn der HDL-Cholesterinspiegel zu niedrig ist.

### *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 schwache bis mäßige Inhibitoren von CYP2C9.

Patienten, die gleichzeitig mit Fenofibrat und mit Arzneimitteln therapiert werden, die über das CYP2C19, CYP2A6 und speziell über das CYP2C9 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben, sind sorgfältig zu überwachen, und wenn nötig, ist die Dosierung dieser Arzneimittel anzupassen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Fenofibrat in der Schwangerschaft vor (präklinische Untersuchungen siehe Abschnitt 5.3). Im Tierversuch konnten keine teratogenen Effekte beobachtet werden. Embryotoxische Effekte wurden bei Dosierungen, die im maternaltoxischen Bereich lagen, beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die mögliche Relevanz für die therapeutische Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt. Daher darf Fenolip retard 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 Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll Fenofibrat während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### Fertilität

Bei Tieren wurden reversible Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen zur Fertilität bei der Anwendung von Fenolip retard vor.

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

Fenolip retard hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während einer Fenofibrat-Therapie sind Verdauungs-, Magen- oder Darmstörungen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während placebokontrollierter klinischer Studien mit den unten angegebenen Häufigkeiten beobachtet (n = 2.344). Zusätzlich zu den während klinischer Studien berichteten Nebenwirkungen, wurde während der Anwendung nach Vermarktung von Fenofibrat spontan über folgende Nebenwirkungen<sup>†</sup> berichtet.

<b>Häufig</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> (≥ 1/1.000, < 1/100)	<b>Selten</b> (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	<b>Sehr selten</b> (< 1/10.000)	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				
		Hämoglobin erniedrigt, Anzahl der weißen Blutkörperchen erniedrigt		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
		Überempfindlichkeit		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
	Kopfschmerzen			
<i>Gefäßerkrankungen</i>				
	Thromboembolie (Lungenembolie, tiefe Venenthrombose)*			
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
				Interstitielle Lungenerkrankung <sup>†</sup>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Gastrointestinale Symptome (abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Flatulenz)	Pankreatitis*			
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				

<b>Häufig</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> (≥ 1/1.000, < 1/100)	<b>Selten</b> (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	<b>Sehr selten</b> (< 1/10.000)	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Transaminasen erhöht (siehe Abschnitt 4.4)	Gallensteine	Hepatitis		Gelbsucht <sup>†</sup> , Komplikationen bei Gallensteinleiden <sup>†</sup> (z.B. Gallenblasen- entzündung, Gallengangs- entzündung, Gallenkolik)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
	Überempfindlichkeit der Haut (z.B. Rash, Pruritus, Urtikaria)	Alopezie, Photosensibilität		Schwere Hautreaktionen <sup>†</sup> (z.B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
	Muskelerkrankungen (z.B. Myalgie, Myositis, Muskelkrämpfe und Muskelschwäche)			Rhabdomyolyse <sup>†</sup>
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
	Sexuelle Dysfunktion			
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
				Fatigue <sup>†</sup>
<i>Untersuchungen</i>				
Homozysteinspiegel im Blut erhöht**	Blutkreatinin erhöht	Blutharnstoff erhöht		

\* In der FIELD-Studie, einer randomisierten placebokontrollierten Studie an 9.795 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, wurde ein statistisch signifikanter Anstieg von Pankreatitisfällen bei Patienten, die Fenofibrat erhielten, verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten, beobachtet (0,8% versus 0,5%; p = 0,031). In derselben Studie wurde über einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz für eine Lungenembolie (0,7% in der Placebogruppe versus 1,1% in der Fenofibratgruppe; p = 0,022) und über einen statistisch nicht signifikanten Anstieg tiefer Venenthrombosen (Placebo 1,0% [48/4.900 Patienten] versus Fenofibrat 1,4% [67/4.895 Patienten]; p = 0,074) berichtet.

\*\* In der FIELD-Studie betrug der durchschnittliche Anstieg des Homozysteinspiegels im Blut der Patienten, die mit Fenofibrat behandelt wurden, 6,5 µmol/l und ging nach Absetzen der Fenofibrat-Behandlung wieder zurück. Das erhöhte Risiko für venöse thrombotische Ereignisse kann mit einem erhöhten Homozysteinspiegel in Zusammenhang stehen. Die klinische Bedeutung ist unklar.

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Es wurden nur Einzelfälle von Fenofibrat-Überdosierung beobachtet. In der Mehrzahl dieser Fälle traten keine Symptome auf.

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: C10AB05

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

Durch die Aktivierung von PPAR $\alpha$  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. Des Weiteren wird durch die Aktivierung von PPAR $\alpha$  die Synthese der Apolipoproteine AI und AII gesteigert.

Die oben angeführten 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 wurden das Gesamtcholesterin um bis zu 20-25%, die Triglyceride um 40-55% gesenkt und das 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 Terzile des HDL-C-Werts ( $\leq 34$  mg/dl bzw. 0,88 mmol/l) und in der obersten Terzile des TG-Werts ( $\geq 204$  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.

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 Tierexperimenten sowie in einer klinischen Studie zu einer Hemmung der ADP-, Arachidonsäure- und Epinephrin-induzierten Thrombozytenaggregation.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Der Wirkstoff Fenofibrat wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Durch die Retardierung der 250 mg-Einmaltagesdosis kommt es zu einer protrahierten Freisetzung des Wirkstoffes im Gastrointestinaltrakt, wodurch ein allzu rasches Anfluten verhindert wird. Bei wiederholter Applikation bleiben die Plasmakonzentrationen konstant. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme positiv beeinflusst.

### Verteilung

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

### Biotransformation und Elimination

Fenofibrat wird nach oraler Gabe 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 hepatischer mikrosomaler Metabolismus beteiligt.

Der Wirkstoff wird vorwiegend renal und innerhalb von 6 Tagen nahezu vollständig ausgeschieden. Fenofibrat wird hauptsächlich in Form von Fenofibrinsäure und deren Glukuronid eliminiert.

Bei älteren Patienten ist die Plasmaausscheidung von Fenofibrinsäure nicht verändert.

Pharmakokinetische Studien mit Einmal- und wiederholter Gabe belegten, dass der Wirkstoff nicht kumuliert.

Fenofibrinsäure ist nicht hämodialysierbar.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fenofibrinsäure beträgt etwa 20 Stunden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In einer 3-monatigen, nichtklinischen Studie zur oralen Anwendung von Fenofibrinsäure, dem aktiven Metaboliten von Fenofibrat, an Rattenspezies wurde über Skelettmuskeltoxizität (insbesondere bei Muskeln mit vielen Typ-1-Muskelfasern bzw. langsamen oxidativen Fasern) und Degeneration des Herzens, Anämie und Verringerung des Körpergewichts berichtet.

Bei Dosierungen bis zu 30 mg/kg (Exposition von ungefähr dem 17-Fachen der empfohlenen maximalen humantherapeutischen Dosis) wurde keine Skelettmuskeltoxizität bemerkt. Am Herzmuskel wurde bei einer Exposition des 3-Fachen der empfohlenen maximalen humantherapeutischen Dosis keine Toxizität bemerkt.

Bei Hunden, die über 3 Monate behandelt wurden, traten reversible Ulzera und Erosionen im Gastrointestinaltrakt auf. In dieser Studie wurden bei einer Exposition des 5-Fachen der empfohlenen maximalen humantherapeutischen Dosis keine gastrointestinalen Läsionen bemerkt.

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 bei 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 Tragezeitverlängerungen und eine Beeinträchtigung des Geburtsvorganges auf.

Bei Studien zur Toxizität mit wiederholter Anwendung von Fenofibrinsäure an jungen Hunden wurden reversible Hypospermie, testikuläre Vakuolisierung sowie unreife Ovarien beobachtet. In nichtklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Fenofibrat wurden jedoch keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Saccharose

Maisstärke

Polymethacrylsäureester

Talkum

Gelatine

Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

30 Kapseln in PVC/Aluminium-Blisterpackung

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-20483

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Mai 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. April 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2021

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.