Lipanthyl Nanopartikel 145 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 145 mg Fenofibrat (als Nanopartikel).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

– 132,00 mg Lactosemonohydrat
– 145,00 mg Sucrose
– 0,50 mg Sojalecithin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Filmtabletten, weiß, oblong, mit Prägung „145“ auf einer Seite und „FOURNIER-Logo“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lipanthyl Nanopartikel 145 mg ist angezeigt als unterstützende 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

Vor Therapiebeginn begonnene diätetische Maßnahmen sollten fortgesetzt werden. Das Ansprechen auf die Therapie sollte durch Bestimmung der Serumlipidwerte überprüft 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 Filmtablette (entsprechend 145 mg Fenofibrat) täglich. Patienten, die derzeit mit 200 mg Fenofibrat (1 Kapsel täglich) oder 160 mg Fenofibrat (1 Filmtablette täglich) behandelt werden, können ohne weitere Dosisanpassung auf Lipanthyl Nanopartikel 145 mg (1 Filmtablette täglich) umgestellt werden.

Spezielle Patientengruppen Ältere Patienten:

Für ältere Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion wird die übliche Erwachsenendosis empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion erforderlich. Bei milder bis mäßiger chronischer Nierenfunktionsstörung soll mit 1 Kapsel 100 mg Fenofibrat oder 67 mg mikronisiertes Fenofibrat begonnen werden. Bei Patienten mit schwerer chronischer Nierenfunktionsstörung wird der Wirkstoff Fenofibrat nicht empfohlen.

Lebererkrankungen:

Die Anwendung von Lipanthyl NP 145 mg bei Patienten mit Lebererkrankungen wird nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen.

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung:

Die Einnahme kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette unzerkaut mit einem Glas Wasser einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

– Leberinsuffizienz (einschließlich biliäre Zirrhose und nicht erklärbare andauernde Leberfunktionsstörungen z.B. andauernde Erhöhung der Serumtransaminasen),
– Bekannte Gallenblasenerkrankung,
– Schwere chronische Nierenfunktionsstörung,
– Chronische oder akute Pankreatitis mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis aufgrund schwerer Hypertriglyzeridämie,
– 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.

Weiters sollten Lipanthyl Nanopartikel 145 mg-Filmtabletten wegen des Risikos von Hypersensitivitätsreaktionen nicht von Patienten eingenommen werden, die allergisch gegen Erdnuss, Erdnussöl, Sojalecithin oder verwandte Stoffe sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie:

Vor Einleitung der Therapie mit Fenofibrat sollten sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie wie z.B. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämien, obstruktive Lebererkrankung oder Alkoholismus therapiert werden. 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 sollte geprüft werden, 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 danach periodisch zu überprüfen. Patienten, bei denen ein erhöhter Transaminasen-Spiegel festgestellt wird, sollten sorgfältig überwacht werden. Steigen ASAT (SGOT) und ALAT (SGPT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes an, ist die Behandlung abzubrechen. Wenn Symptome auftreten, die auf eine Hepatitis hinweisen (z.B.: Gelbsucht, Pruritus), müssen Labortests zur Bestätigung durchgeführt werden und eine Beendigung der Fenofibrattherapie sollte überlegt werden.

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 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.

Muskulatur:

Bei der Anwendung von Fibraten und anderen Lipidsenkern wurde über Myotoxizität und in sehr seltenen Fällen über Rhabdomyolyse mit oder ohne Nierenversagen berichtet. Bei Patienten mit Hypoalbuminämie und Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte ist die Inzidenz von Myotoxizität erhöht. Ein erhöhtes Risiko an Rhabdomyolyse zu erkranken besteht bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie oder Rhabdomyolyse, 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-Reduktase-Hemmer kombiniert wird. Dies gilt insbesondere, wenn bereits Muskelerkrankungen bestehen. Daher sollte die Kombination von Fenofibrat mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder anderem Fibrat auf Patienten mit schwerer kombinierter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko beschränk werden, bei denen bislang noch keine Muskelerkrankungen aufgetreten sind. Diese Kombinationstherapie sollte mit Vorsicht eingesetzt werden und die Patienten sollten streng auf eine mögliche Myotoxizität hin überwacht werden.

Nierenfunktion:

Übersteigt der Kreatininwert den oberen Normwert um mehr als 50%, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Es wird empfohlen, den Kreatininwert während der ersten drei Monate nach Therapiebeginn und danach periodisch zu kontrollieren (für Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

Sonstige Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Daher sollten Patienten mit seltener erblicher Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose (Saccharose). Daher sollten Patienten mit seltener erblicher Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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) graduell angepasst werden.

Ciclosporin:

In Einzelfällen wurde über eine erhebliche, wenn auch reversible Einschränkung der Nierenfunktion bei gleichzeitiger Anwendung von Fenofibrat und Ciclosporin 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 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).

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 Arzneimittel therapiert werden, die über das CYP2C19, CYP2A6 und speziell über das CYP2C9 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben, sollten sorgfältig überwacht werden, wenn nötig, sollte die Dosierung dieser Arzneimittel angepasst werden.

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 Abschnitt 5.3). Die mögliche Relevanz für die therapeutische Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt. Daher sollten Lipanthyl Nanopartikel 145 mg-Filmtabletten während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingenommen werden.

Stillzeit:

Es liegen keine Daten darüber vor, ob Fenofibrat und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Folglich sollten Lipanthyl Nanopartikel 145 mg-Filmtabletten nicht von stillenden Müttern eingenommen werden.

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

Lipanthyl Nanopartikel 145 mg-Filmtabletten hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während placebokontrollierten klinischen Studien (n=2344) und nach Markteinführung[a] mit den unten angegebenen Häufigkeiten beobachtet

MedDRA Systemorganklasse	***Häufig ≥1/100, <1/10***	***Gelegentlich ≥1/1.000, <1/100***	***Selten ≥1/10.,000, <1/1.000***	***Sehr selten <1/10.000 inkl. Einzelfälle***	***Häufigkeit unbekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems			Hämoglobin erniedrigt, Anzahl der weißen Blut-		

			körperchen erniedrigt		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen			
Gefäßerkrankungen		Thromboembolie (Lungenembolie, tiefe Venenthrombose)*			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Interstitielle Lungenerkrankung[a]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Zeichen und Symptome (abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Flatulenz)	Pankreatitis*			
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht (siehe Abschnitt 4.4)	Gallensteine (siehe Abschnitt 4.4)	Hepatitis		Gelbsucht, Komplikationen bei Gallensteinleiden[a] (z.B. Gallengangsentzündung, Gallenkolik)
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Überempfindlichkeit der Haut (z.B. Rash, Pruritus, Urticaria	Alopecia Photosensibilität		Schwere Hautreaktionen[a] (z.B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelerkrankungen (z.B. Myalgie, Myositis, Muskelkrämpfe und Muskelschwäche)			Rhabdomyolyse[a]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Sexuelle Dysfunktion			
Untersuchungen		Blutkreatinin erhöht	Blutharnstoff erhöht		

*: In der FIELD-Studie, einer randomisierten placebokontrollierten Studie an 9795 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 der selben 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% [48/4900 Patienten] versus 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es gibt nur einzelne Fälle von Fenofibratüberdosierung. In der Mehrzahl dieser Fälle traten keine Symptome einer Überdosierung 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:

Lipidsenkende Mittel/Cholesterin- und Triglyzeridsenkende Präparate/Fibrate.

ATC-Code: C10AB05

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

Durch die Aktivierung von PPARα 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. Weiters wird durch die Aktivierung von PPARα 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 bis 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 In-

teraktion 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 Fettstoffwechselpatienten mit Hyperurikämie.
Fenofibrat führte in tierexperimentellen sowie in einer klinischen Studie zu einer Hemmung der durch ADP-, Arachidonsäure- und Epinephrin-induzierten Thrombozytenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lipanthyl Nanopartikel 145 mg - Filmtabletten enthalten 145 mg Fenofibrat als Nanopartikel.

Resorption:

Maximale Plasmaspiegel (Cmax) werden 2 – 4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Bei wiederholter Applikation bleiben die Plasmakonzentrationen konstant.
Im Gegensatz zu bisherigen Fenofibrat-Formulierungen sind die maximalen Plasmakonzentrationen und die Gesamtaufnahme bei der vorliegenden Nanotechnologie- Formulierung jedoch unabhängig von der Nahrungsaufnahme, so dass die Einnahme unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen kann.
In einer Studie mit gesunden männlichen und weiblichen Probanden wurde die 145 mg-Fenofibrat-Filmtabletten-Formulierung unter Nüchtern-Bedingungen und zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit verabreicht; dabei zeigte sich kein Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die AUC und C_{max} von Fenofibrinsäure.

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 CYP 3A4. Es ist kein hepatischer mikrosomaler Metabolismus beteiligt.
Der Arzneistoff 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 Arzneistoff nicht kumuliert. Fenofibrinsäure ist nicht hämodialysierbar.
Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fenofibrinsäure beträgt etwa 20 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur chronischen Toxizität ergaben keine relevanten Hinweise auf eine spezifische Toxizität von Fenofibrat.
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. Hinweise auf eine Beeinflussung der Fertilität ergaben sich nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Sucrose
Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose, silikonisiert
Crospovidon
Hypromellose

Natriumdodecylsulfat
Docusat-Natrium
Magnesiumstearat
Filmüberzug:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Talkum
Sojalecithin
Xanthangummi

6.2 Inkompatibilitäten
Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Hitzegeformte Blisterstreifen (aus durchsichtigem PVC/PE/PVDC-Verbund versiegelt mit Aluminium) mit 10 oder 14 Filmtabletten Inhalt.
Schachteln zu 10, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98 und 100 Filmtabletten.
Klinikpackungen: 280 (10x28) und 300 (10x30) Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung
BGP Products Ges.m.b.H.
Perfektastraße 84A
1230 Wien

8. Zulassungsnummer
1–26345

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
13. April 2006 / 9. November 2014

10. Stand der Information
November 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:
30 und 100 Filmtabletten