ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lipcor 200 mg-Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 200 mg Fenofibrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Kapsel enthält 101 mg Lactose-Monohydrat
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel Größe 1 mit undurchsichtigem ocker Ober- und Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lipcor 200 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 kardiovaskulären Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können.

Lipcor wird angewendet bei Erwachsenen.

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 Kapsel (entsprechend 200 mg Fenofibrat) täglich.

Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten (ab 65 Jahren):

Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Es wird die übliche Dosis empfohlen, außer bei Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate <60 ml/min/1,73m² (siehe Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Fenofibrat darf bei Vorliegen einer schweren Nierenfunktionsstörung, definiert durch eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von <30 ml/min/1,73 m^2, nicht angewendet werden.

Wenn die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m^2 liegt, darf die Fenofibrat-Dosis 1 x täglich 100 mg Standard-Fenofibrat oder 67 mg mikronisiertes Fenofibrat nicht übersteigen. Hier muss auf ein anderes Präparat mit gleichem Wirkstoff in niedrigerer Dosierung ausgewichen werden. Ist kein Präparat mit gleichem Wirkstoff in niedrigerer Dosierung erhältlich, soll Fenofibrat nicht eingenommen werden.

Wenn bei Kontrolluntersuchungen die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate dauerhaft auf <30 ml/min/1,73 m^2 sinkt, muss Fenofibrat abgesetzt werden.

Patienten mit Lebererkrankungen:
Die Anwendung von Lipcor 200 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 in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen. Die Kapseln unzerkaut mit etwas Flüssigkeit zu einer der Mahlzeiten schlucken.

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 (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m^2)
- Chronische oder akute Pankreatitis mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis aufgrund schwerer Hypertriglyzeridämie
- Bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen unter der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

<u>*Sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie:*</u>
Vor Einleitung der Therapie mit Fenofibrat sollten sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie (d.h. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches

Syndrom, Dysproteinämien, obstruktive Lebererkrankung, andere pharmakologische Therapie, Alkoholismus) angemessen 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 dann periodisch zu überprüfen.
Patienten, bei denen ein erhöhter Transaminasen-Spiegel festgestellt wird, sollten sorgfältig überwacht werden. Steigen AST (SGOT) und ALT (SGPT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes an, ist die Behandlung abzubrechen.
Bei 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 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 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-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 kardiovaskulären Risiko, bei denen bislang noch keine Muskelerkrankungen aufgetreten sind, beschränkt werden. Dabei sind die Patienten hinsichtlich Myotoxizität streng zu überwachen.

Nierenfunktion:
Lipcor 200 mg ist bei schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Lipcor 200 mg ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht anzuwenden. Bei Patienten, deren geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zwischen 30 und 59 ml/min/m^2 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, die Kreatininwerte in den ersten 3 Monaten nach Einleitung der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu messen.

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

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien:
Fenofibrat kann die Wirkung von oralen Antikoagulantien verstärken und folglich ein erhöhtes Blutungsrisiko verursachen. Deshalb sollte zu Beginn der Therapie die Dosis des Antikoagulans um ca. ein Drittel reduziert werden und unter Kontrolle der Gerinnungsparameter (International Normalized Ratio) 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 zusammen mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern oder einem anderen Fibrat 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-Cholesterin Senkung berichtet. Daher wird empfohlen die HDL-Cholesterinspiegel zu überwachen, wenn diese Substanzen kombiniert werden, und eine der Therapien abzubrechen, wenn der HDL-Chlosterinspiegel 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 (Präklinische Untersuchungen siehe Abschnitt 5.3 “Präklinische Daten zur Sicherheit“). 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 sollte Lipcor 200 mg 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 Lipcor 200 mg vor.

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

Lipcor 200 mg-Kapseln haben 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 mit den unten angegebenen Häufigkeiten beobachtet (n=2344).
Zusätzlich zu den während klinischer Studien berichteten Nebenwirkungen, wurde während der Anwendung nach Vermarktung des Produktes Lipcor spontan über die folgenden

Nebenwirkungen* berichtet. Da eine genaue Häufigkeit auf Grund der Datenlage nicht ermittelt werden konnte wurde diese als „nicht bekannt“ eingestuft.

MedDRA Systemorgan-klasse	**Häufig >1/100 bis ≤1/10**	**Gelegentlich >1/1.000 bis ≤1/100**	**Selten >1/10.000 bis ≤1/1.000**	**Sehr selten <1/10.000 inkl. Einzelfälle**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäß-systems			Hämoglobin erniedrigt, Anzahl der weißen Blutkörperchen erniedrigt		
Erkrankungen des Immun-systems			Überempfind-lichkeit		
Erkrankungen des Nerven-systems		Kopfschmerzen			
Gefäßerkran-kungen		Thromboembolie (Lungenembolie, tiefe Venenthrom-bose)*			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:					Interstitielle Lungenerkran-kung*
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Gastrointesti-nale Zeichen und Symptome (abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Flatulenz)	Pankreatitis*			
Leber- und Gallenerkran-kungen	Transami-nasen erhöht (siehe Abschnitt 4.4)	Gallensteine (siehe Abschnitt 4.4)	Hepatitis		Gelbsucht*, Komplikationen bei Gallen-steinleiden* (z.B. Gallen-blasenentzündung, Gallen-gangsentzündung, Gallenkolik)
Sklelettmuskula-tur-, Bindege-webs- und Knochenerkran-kungen					Rhabdomyolyse*
Erkankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Überempfindlich-keit der Haut (z.B. Rash, Pruritus, Urticaria	Alopecia Photosensibilität		Schwere Haut-reaktionen* (z.B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische

					epidermale Nekrolyse)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelerkrankungen (z.B. Myalgie, Myositis, Muskelkrämpfe und Muskelschwäche)			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Sexuelle Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Ermüdung*
Untersuchungen	Homozysteinspiegel im Blut erhöht**	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 den Patienten, die Fenofibrat erhielten, verglichen mit den 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.

** 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 dessen 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 Fenofibratüberdosierung beobachtet. 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: Lipidmodifizierende Mittel/Cholesterin- und Triglyceridsenkende Präparate/Fibrate, ATC-Code: C10AB05

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

Durch die Aktivierung von PPARa 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 PPARa die Synthese der Apolipoproteine AI und AII gesteigert.

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

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

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

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

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

Bei der ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid-Studie handelte es sich um eine randomisierte placebokontrollierte Studie bei 5.518 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die zusätzlich zu Simvastatin mit Fenofibrat behandelt wurden. Bei der Behandlung mit Fenofibrat plus Simvastatin wurden gegenüber der Simvastatin-Monotherapie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts bestehend aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulär bedingtem Tod beobachtet (Hazard Ratio [HR] 0,92; 95%-KI: 0,79 – 1,08; p=0,32; absolute Risikoreduktion: 0,74%). In der vorab festgelegten Untergruppe dyslipidämischer Patienten, definiert als diejenigen Patienten in der untersten Tertile des HDL-C-Werts (≤34mg/dl bzw. 0,88mmol/l) und in der obersten Tertile des TG-Werts (≥204mg/dl bzw. 2,3mmol/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 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

Bei Lipcor 200 mg-Kapseln handelt es sich um die mikronisierte Verarbeitung des Wirkstoffes Fenofibrat, die eine Einmaldosierung mit verbesserter Bioverfügbarkeit ermöglicht. Damit kann die Tagesdosis reduziert werden.
Lipcor 200 mg-Kapseln sind der ursprünglich entwickelten Darreichungsform von dreimal täglich einer Kapsel Lipsin 100 mg-Kapsel bioäquivalent.

Resorption:
Der Wirkstoff Fenofibrat wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel (Cmax) werden 4-5 Stunden nach oraler Gabe erreicht. 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 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

In einer 3-monatigen, nicht klinischen 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 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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke, Natriumdodecylsulfat, Crospovidon, Magnesiumstearat

Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172),

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

30 Stück in Durchdrückpackungen (PVC/Al-Blisterpackung).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Austria GmbH
1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20108

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juli 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig