Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xafenor® 145 mg Filmtablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 145 mg Fenofibrat als Nanopartikel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält:

- 132,00 mg Lactose-Monohydrat
- 145,00 mg Sucrose
- 0,50 mg 3-sn-Phosphatidylcholin aus Sojabohnen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Filmtabletten, weiß, oblong, mit Prägung „145" auf einer Seite und dem Logo „F" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xafenor 145 mg 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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Während der Therapie mit diesem Arzneimittel sollte die Diät fortgesetzt werden. Das Ansprechen auf die Behandlung sollte durch die Bestimmung der Serumlipidwerte überwacht 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 (entspr. 145 mg Fenofibrat) täglich.
Patienten, die derzeit einmal täglich mit Fenofibrat 200 mg oder Fenofibrat 160 mg behandelt werden, können ohne weitere Dosisanpassung auf Xafenor 145 mg (1 Filmtablette täglich) umgestellt werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren):
Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig. Die Einnahme der üblichen Dosis wird empfohlen, außer bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer geschätzten (estimated) glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 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 m^2 darf Fenofibrat nicht eingenommen werden.
Bei einer eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m^2 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 m^2 fällt, muss die Einnahme von Fenofibrat abgebrochen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion:
Aufgrund von fehlenden Daten ist die Anwendung von Xafenor 145 mg bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht zu empfehlen.

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

Art der Anwendung:
Die Einnahme kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette sollte unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Leberinsuffizienz (einschließlich biliäre Zirrhose und unerklärbar persistierende Leberfunktionsabnormität)
- bekannte Gallenblasenerkrankungen
- schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 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
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Xafenor 145 mg sollte wegen des Risikos von Hypersensitivitätsreaktionen nicht von Patienten eingenommen werden, die allergisch gegen Erdnuss, Erdnussöl, Sojalecithin (3-sn-Phosphatidylcholin) oder verwandte Stoffe sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sekundäre Ursachen einer Hyperlipidämie:
Vor der Erwägung einer Therapie mit Xafenor 145 mg sollten sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie, wie schlecht eingestellter Typ 2 Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämien, obstruktive Lebererkrankung oder Alkoholismus adäquat therapiert werden. Sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie können durch pharmakologische Therapien mit Diuretika, Betablocker, Estrogene, Gestagene, kombinierte orale Kontrazeptiva, Immunsuppressiva und Proteaseinhibitoren auftreten. In diesen Fällen sollte geprüft werden, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Hyperlipidämie handelt (möglicher Anstieg der Lipidwerte durch diese Arzneimittel).

Leber:
Wie bei anderen lipidsenkenden Arzneimitteln wurde unter der Therapie mit Fenofibrat bei einigen Patienten über einen Anstieg der Transaminasen berichtet. In der Mehrzahl der beobachteten Fälle war der Anstieg vorübergehend, geringfügig und asymptomatisch. Es wird empfohlen, die Transaminase-

Spiegel, in 3-monatigen Intervallen während der ersten 12 Behandlungsmonate und später in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.
Patienten, bei denen ein erhöhter Transaminase-Spiegel festgestellt wird, sollten sorgfältig überwacht werden. Steigen die Spiegel von ASAT (SGOT) und ALAT (SGPT) auf mehr als das Dreifache der oberen Normwerte an, ist die Behandlung abzubrechen. Bei Auftreten von Symptomen, die auf eine Hepatitis hinweisen (z. B. Ikterus, Juckreiz) sowie bestätigte labordiagnostische Untersuchungen ist Fenofibrat abzusetzen.

Bauchspeicheldrüse:
Unter der Behandlung mit Fenofibrat wurde über das Auftreten einer Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 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 Erkrankung steigt im Falle einer Hypoalbuminämie und einer vorausgegangenen Niereninsuffizienz. Ein erhöhtes Risiko, an Rhabdomyolyse zu erkranken, besteht bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie und/oder Rhabdomyolyse einschließlich Patienten über 70 Jahren, Muskelerkrankungen in der Vorgeschichte oder Familienanamnese, Nierenfunktionsstörungen, Hypothyreose und bei hohem Alkoholkonsum. Für diesen Patientenkreis ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses einer Fenofibrat-Therapie erforderlich.

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

Das Risiko einer Myotoxizität kann sich erhöhen, wenn dieses Arzneimittel zusammen mit einem anderen Fibrat oder einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kombiniert wird. Dies gilt insbesondere, wenn bereits Muskelerkrankungen bestehen. Daher sollte die Kombination von Fenofibrat mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem anderen Fibrat auf Patienten mit schwerer kombinierter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen bislang noch keine Muskelerkrankungen aufgetreten sind, beschränkt werden, und diese Patienten sollten streng auf eine mögliche Myotoxizität hin überwacht werden.

Nierenfunktion:
Xafenor 145 mg ist kontraindiziert bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.3).
Xafenor 145 mg sollte bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung ist erforderlich bei Patienten mit einer eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m^2 (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.

Hilfsstoffe:
Da dieses Arzneimittel Lactose enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Da dieses Arzneimittel Sucrose enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Xafenor 145 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, 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) - falls erforderlich - angepasst werden.

Ciclosporin:
In Einzelfällen wurde über eine erhebliche, wenn auch reversible Einschränkung der Nierenfunktion bei gleichzeitiger Anwendung von fibrathaltigen Arzneimitteln und Ciclosporin berichtet. Daher ist bei diesen Patienten die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen, und bei diesbezüglich bedeutsamen Veränderungen der labordiagnostischen Parameter ist Fenofibrat abzusetzen.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und andere Fibrate:
Das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung ist erhöht, wenn ein Fibrat zusammen mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern oder anderen Fibraten kombiniert wird. Eine solche Kombinationstherapie sollte mit Vorsicht eingesetzt und die Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer Muskelschädigung hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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 mäßige Inhibitoren von CYP2C9.

Patienten, die neben Fenofibrat weitere Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite einnehmen, welche über CYP2C19, CYP2A6 und vor allem CYP2C9 metabolisiert werden, sollten sorgfältig überwacht werden. Falls erforderlich, ist die Dosierung dieser Arzneimittel anzupassen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Fenofibrat in der Schwangerschaft vor. Im Tierversuch konnten keine teratogenen Effekte beobachtet werden. Embryotoxische Effekte wurden bei Dosierungen, die im maternaltoxischen Bereich lagen, beobachtet (siehe unter 5.3). Das mögliche

Risiko für den Menschen ist unbekannt. Daher sollte Xafenor 145 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 gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb sollte Xafenor 145 mg nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

Fertilität:
Eine reversible Beeinträchtigung der Zeugungsfähigkeit wurde in Tierversuchen beobachtet (Siehe Abschnitt 5.3).
Es gibt keine klinischen Daten zur Beeinflussung der Fertilität durch Xafenor 145 mg.

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

Xafenor 145 mg hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen Placebo-kontrollierter Studien (n = 2344) und nach Markteinführung[a] mit den unten angegebenen Häufigkeiten beobachtet:

MedDRA System-organklassen	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Häufigkeit unbekannt (nicht aus den vorhandenen Daten ableitbar)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Abnahme von Hämoglobin, Abnahme der Leukozytenzahl	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Gefäßerkrankungen		Thromboembolie (Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose)*		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				Interstitielle Lungenerkrankungen[a]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Anzeichen und Symptome (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen,	Pankreatitis*		

	Diarrhoe, Flatulenz)			
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4)	Cholelithiasis (siehe Abschnitt 4.4)	Hepatitis	Ikterus, Komplikationen einer Cholelithiasis (z. B. Cholezystitis, Cholangitis, Gallenkolik)[a]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Überempfindlichkeit der Haut (z. B. Hautrötungen, Pruritus, Urtikaria)	Alopezie Photosensibilität	Schwere Hautreaktionen (z. B. Erythema multiforme, Steven-Johnson - Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse)[a]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelerkrankungen (z. B. Myalgie, Myositis, Muskelkrämpfe und –schwäche)		Rhabdomyolyse[a]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Sexuelle Funktionsstörung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Fatigue[a]
Untersuchungen	Anstieg des Homocysteinspiegels im Blut**	Anstieg von Kreatinin im Blut	Anstieg von Harnstoff im Blut	

* In der FIELD-Studie, einer randomisierten, 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.

** Der in der FIELD-Studie durchschnittliche Anstieg des Homocysteinspiegels im Blut betrug bei den behandelten Patienten 6,5 µmol/l und war nach Beendigung der Fenofibratbehandlung reversibel. Das erhöhte Risiko eines venös-thrombotischen Ereignisses steht möglicherweise mit dem Anstieg des Homocysteinspiegels in Relation. Die klinische Signifikanz ist ungeklärt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nur vereinzelte Fälle von Fenofibrat-Überdosierungen wurden bisher gemeldet. In der Mehrzahl der Fälle wurden keine Überdosierungssymptome berichtet. Ein spezielles Antidot ist unbekannt. 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 Triglyceridsenkende Präparate/Fibrate

ATC-Code: C10AB05

Fenofibrat ist ein Derivat der Fibrinsäure, dessen 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. Weiterhin 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 - 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 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 Adrenalin-induzierten Thrombozytenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Xafenor 145 mg enthält 145 mg Fenofibrat als Nanopartikel in Form einer Filmtablette.

Resorption:
Maximale Plasmaspiegel (Cmax) werden 2-4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Bei wiederholter Applikation bleiben die Plasmakonzentrationen bei allen Probanden konstant.

Im Gegensatz zu bisherigen Fenofibrat-Formulierungen sind die maximalen Plasmakonzentrationen und die Gesamtaufnahme bei der vorliegenden Nanotechnologie-Formulierung jedoch nicht von der Nahrungsaufnahme abhängig, 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 Cmax 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 unterliegt nicht CYP3A4. 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-Konjugaten 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 dreimonatigen nicht-klinischen Studie an Ratten wurde bei oraler Gabe von Fenofibrinsäure, dem aktiven Metaboliten von Fenofibrat, eine Toxizität für die quergestreifte Muskulatur (insbesondere auf Typ-I-Fasern) sowie Herzinsuffizienz, Anämie und verringertes Körpergewicht festgestellt. Keine Toxizität auf die quergestreifte Muskulatur wurde bis zu einer Dosierung von 30 mg/kg (ungefähr die 17fache Dosis, die zur Anwendung am Menschen empfohlen wird (MRHD)). Kein Anzeichen einer kardialen Toxizität wurde bei einer Dosierung festgestellt, die ungefähr dem dreifachen der MRDH entsprach. Reversible Geschwüre und Erosionen im Magen-Darm-Trakt traten bei Hunden unter einer dreimonatigen Behandlung auf. Bis zu einer Dosierung, die ungefähr der fünffachen MHRD entsprach, wurden in dieser Studie keine gastrointestinalen Läsionen beobachtet. Untersuchungen zur Mutagenität von Fenofibrat verliefen negativ.

Bei Ratten und Mäusen wurden in hohen Dosierungen 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. Reversible Hypospermie, testikuläre Vaskulation und unreife Ovarien wurden in einer „Repeat-dose“-Studie mit Fenofibrinsäure an jungen Hunden beobachtet. Allerdings ergaben sich keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Fertilität in präklinischen Reproduktionsstudien mit Fenofibrat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Sucrose
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose, silikonisiert
Crospovidon
Hypromellose
Natriumdodecylsulfat
Docusat-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talkum
3-sn-Phosphatidylcholin aus Sojabohnen
Xanthangummi

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hitzegeformte Blisterpackungen aus durchsichtigem PVC/PE/PVDC-Verbund verschlossen mit einem Aluminium-Komplex mit 10 Filmtabletten Inhalt.

Originalpackung mit:
- 30 Filmtabletten
- 50 Filmtabletten
- 100 Filmtabletten

Klinikpackung mit:
- 300 (=10x30) Filmtabletten

Unverkäufliches Muster mit:
- 20 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

59177.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Zulassungsdatum: 09. November 2004
Verlängerungsdatum: 05.Februar 2015

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig