



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Normalip® pro
200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 200 mg Fenofibrat (mikronisiert).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, hellblau-weiß, opak

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Normalip® pro ist angezeigt als unterstützende Behandlung einer Diät oder anderer nicht-medikamentöser Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen

- schwere Hypertriglyceridämie
- gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Während der Therapie sollte die Diät fortgesetzt werden, und die Serumspiegel an Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden sollten während der Behandlung in regelmäßigen Abständen ermittelt 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 Hartkapsel (entspr. 200 mg Fenofibrat) täglich.

Ältere Patienten:

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion erforderlich. Hier ist die Anwendung von einer Darreichungsform mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (Hartkapsel mit 100 mg Fenofibrat) zu empfehlen.

Kinder:

Die Anwendung der Darreichungsform zu 200 mg ist bei Kindern kontraindiziert.

Lebererkrankungen:

Zu Patienten mit Lebererkrankungen liegen keine klinischen Studien vor.

Art der Anwendung:

Die Hartkapsel unzerkaut mit einem Glas Wasser zu den Mahlzeiten einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Niereninsuffizienz,
- Leberinsuffizienz (einschließlich biliäre Zirrhose und unerklärbar persistierende Leberfunktionsabnormalität),
- Gallenblasenerkrankungen,

- chronische und akute Pankreatitis mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis aufgrund schwerer Hypertriglyceridämie,
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels,
- bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen unter der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen,
- Kinder.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Einleitung der Therapie mit Normalip® pro sollten sekundäre Ursachen einer Hypercholesterolämie (d. h. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämien, obstruktive Lebererkrankung, andere pharmakologische Therapie, Alkoholismus) ausgeschlossen bzw. therapiert werden.

Bei hyperlipämischen Patienten, die Estrogene oder estrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, sollte geprüft werden, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Hyperlipidämie handelt (möglicher Anstieg der Lipidwerte durch orale Estrogene).

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 Transaminasen-Spiegel während des ersten Behandlungsjahres in 3-monatigen Intervallen und später in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

Patienten, bei denen ein erhöhter Transaminasen-Spiegel festgestellt wird, sollten sorgfältig überwacht werden. Steigen die Spiegel von ASAT (SGOT) und ALAT (SGPT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes an, ist die Behandlung abzubrechen. Bei Auftreten von Symptomen, die auf eine Hepatitis hinweisen (z. B. Ikterus, Juckreiz), ist die Kontrolle der erforderlichen labor diagnostischen Parameter durchzuführen und Fenofibrat ggf. 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 sehr seltenen Fällen über Rhabdomyolyse berichtet. Bei Patienten mit Hypalbuminämie und Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte ist die Inzidenz von Myotoxizität erhöht. Diffuse Myalgien, Myositis, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche oder ein erheblicher Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (Anstieg über das Fünffache des oberen Normwertes) deuten auf eine Myotoxizität

hin. Das Arzneimittel ist in diesen Fällen abzusetzen.

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, Hypalbuminämie, Hypothyreose und bei hohem Alkoholkonsum. Für diesen Patientengruppe ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses einer Fenofibrat-Therapie erforderlich.

Das Risiko einer Myotoxizität kann sich erhöhen, wenn dieses Arzneimittel zusammen mit einem anderen Fibrat oder einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) kombiniert wird. Dies gilt insbesondere, wenn bereits Muskelerkrankungen bestehen. Daher sollte die Kombination von Fenofibrat mit einem Statin auf Patienten beschränkt werden mit schwerer kombinierter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko, 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 in periodischen Abständen zu kontrollieren (für Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Normalip® pro 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) – falls erforderlich – angepasst werden. Diese Kombination wird daher nicht empfohlen.

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 labor diagnostischen Parameter ist Fenofibrat ggf. abzusetzen.

MedDRA Systemorganklassen	Häufig (≥ 1 % – < 10 %)	Gelegentlich (≥ 0,1 % – < 1 %)	Selten (≥ 0,01 % – < 0,1 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Abnahme von Hämoglobin Abnahme der Leukozytenzahl
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Gefäßerkrankungen		Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Anzeichen und Symptome (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Blähungen)	Pankreatitis*	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Transaminasen	Cholelithiasis	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Überempfindlichkeit der Haut (z. B. Hautrötungen, Pruritus, Urtikaria)	Alopezie Photosensibilität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelerkrankungen (z. B. Myalgie, Myositis, Muskelkrämpfe und -schwäche)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Potenzstörungen	
Untersuchungen		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.

HM-CoA-Reduktase-Hemmer und andere Fibrate:

Das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung ist erhöht, wenn Fenofibrat zusammen mit HM-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).

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 Schwangerschaft und Stillzeit

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). Die mögliche Relevanz für die therapeutische Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt. Daher sollte Normalip® pro während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingenommen werden.

Es liegen keine Daten darüber vor, ob Fenofibrat und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten. Folglich sollte Normalip® pro nicht von stillenden Müttern eingenommen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

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 ($n = 2344$) mit den unten angegebenen Häufigkeiten beobachtet:

Siehe Tabelle oben

Neben den Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind seit Markteinführung von Fenofibrat folgende Nebenwirkungen berichtet worden. Häufigkeitsangaben lassen sich aus den vorhandenen Daten nicht ableiten und werden deshalb als „nicht bekannt“ klassifiziert.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Interstitielle Lungenerkrankungen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Rhabdomyolyse

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 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 Triglyceridsenkende Präparate/Fibrate.

ATC-Code: C10AB05

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

Durch die Aktivierung von PPAR α 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 PPAR α 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 A-I-Quotienten. Die genannten Quotienten gelten als Marker für das atherogene Risiko.

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

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

Resorption:

Maximale Plasmaspiegel (C_{max}) werden 4–5 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Bei wiederholter Applikation bleiben die Plasmakonzentrationen konstant.

Die Resorption von Fenofibrat wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme verbessert.

Verteilung:

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

Plasmahalbwertszeit

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fenofibrinsäure beträgt etwa 20 Stunden.

Metabolismus und Ausscheidung

Unverändertes Fenofibrat lässt sich im Plasma nicht nachweisen. Als aktiver Hauptmetabolit tritt im Plasma Fenofibrinsäure auf.

Der Arzneistoff wird vorwiegend renal und innerhalb von 6 Tagen nahezu vollständig ausgeschieden. Fenofibrat wird hauptsächlich in Form von Fenofibrinsäure und deren Glukoronid eliminiert. Bei älteren Patienten ist die Plasmaausscheidung von Fenofibrin-

säure nicht verändert. Pharmakokinetische Studien mit Einmal- und wiederholter Gabe belegen, dass der Arzneistoff nicht kumuliert. Fenofibrinsäure ist nicht hämodialysierbar.

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 Maus, Ratte 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

Kapselinhalt: Crospovidon (mikropulverisiert), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Natriumdodecylsulfat, vorverkleisterte Stärke (aus Mais).

Kapselhülle: Indigocarmin (E 132), Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Normalip® pro beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel sollte nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Thermisch geformte Blisterpackungen aus PVC-Aluminiumfolie.

Originalpackung mit:

- 28 Hartkapseln N 1
- 98 Hartkapseln N 3

Klinikpackung mit

- 28 Hartkapseln
- 280 (10 × 28) Hartkapseln

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen

8. ZULASSUNGSNUMMER

12524.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.05.1992/12.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin