*Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

# Fenostad 100

**1. Tên thuốc**
**Fenostad 100**

**2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc**
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

**3. Thành phần công thức thuốc**
*Thành phần hoạt chất:*
Fenofibrate ..... 100 mg
(dưới dạng fenofibrate pellets 66,0%..... 151,52 mg)
*Thành phần tá dược:*
Sugar spheres, sodium lauryl sulphate, macrogol 400, hypromellose, crospovidone, talc.

**4. Dạng bào chế**
Viên nang cứng.
Viên nang cứng số 3, đầu nang màu nâu nhạt, thân nang màu trắng, chứa vi hạt hình cầu màu trắng đến trắng ngà.

**5. Chỉ định**
**Fenostad 100** được chỉ định hỗ trợ chế độ ăn kiêng và chế độ điều trị không dùng thuốc khác (như tập thể dục, giảm cân):
– Điều trị tăng triglycerid huyết nặng có hoặc không có HDL cholesterol thấp.
– Tăng lipid huyết hỗn hợp khi chống chỉ định hoặc không dung nạp với statin.
– Tăng lipid huyết hỗn hợp ở những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao, cần thêm vào một statin khi các triglycerid và HDL cholesterol không được kiểm soát đầy đủ.

**6. Cách dùng, liều dùng**
Vẫn phải tiếp tục chế độ ăn kiêng đã dùng trước khi điều trị. Theo dõi đáp ứng điều trị bằng việc xác định giá trị lipid huyết thanh. Nếu không đạt được đáp ứng thích hợp sau vài tháng (3 tháng) nên xem xét các biện pháp điều trị bổ sung hoặc phương pháp điều trị khác.
***Cách dùng***
**Fenostad 100** nên uống nguyên viên cùng với bữa ăn.
***Liều dùng***
*Người lớn*
Liều khuyến cáo là 200 mg/ngày (1 viên Fenostad 67 x 3 lần/ngày hoặc 1 viên Fenostad 100 x 2 lần/ngày).
Nếu cần, có thể chỉnh liều lên đến 267 mg/ngày (1 viên Fenostad 67 x 4 lần/ngày). Liều này không được khuyến cáo khi phối hợp với statin.
– Nhóm đối tượng đặc biệt:
– *Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)*
Không cần chỉnh liều. Dùng liều khuyến cáo, ngoại trừ bệnh nhân có chức năng thận suy giảm với tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 60 mL/phút/1,73 m².
– *Suy thận*
Không nên dùng fenofibrate ở bệnh nhân suy thận nặng, có eGFR < 30 mL/phút/1,73 m². Liều fenofibrate không vượt quá 100 mg chuẩn hoặc 67 mg micronized x 1 lần/ngày nếu eGFR từ 30 - 59 mL/phút/1,73 m². Ngưng sử dụng fenofibrate nếu trong quá trình điều trị eGFR tiếp tục giảm đến < 30 mL/phút/1,73 m².
– *Suy gan*
Không khuyến cáo dùng Fenostad 100 ở những bệnh nhân suy gan do thiếu dữ liệu.
– *Trẻ em*
Liều khuyến cáo cho trẻ em là 1 viên fenofibrate (67 mg) micronised/ngày/20 kg trọng lượng cơ thể.

**7. Chống chỉ định**
– Quá mẫn với fenofibrate hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
– Suy gan (bao gồm xơ gan ứ mật và bất thường chức năng gan kéo dài không rõ nguyên nhân).
– Tiền sử bệnh túi mật.
– Suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận ước tính < 30 mL/phút/1,73 m²).
– Viêm tụy cấp hoặc mạn tính, trừ viêm tụy cấp do tăng triglycerid huyết nặng.
– Phản ứng dị ứng với ánh sáng hay nhiễm độc ánh sáng khi điều trị với các fibrate hoặc ketoprofen.

**8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**
***Nguyên nhân thứ phát của tăng lipid huyết***
Nguyên nhân thứ phát của tăng lipid huyết, như đái tháo đường tuýp 2 không kiểm soát, suy tuyến giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein huyết, bệnh gan tắc nghẽn, điều trị dược lý, nghiện rượu nên được điều trị dứt điểm trước khi dùng fenofibrate. Nguyên nhân thứ phát của tăng cholesterol huyết liên quan đến điều trị dược lý có thể thấy ở thuốc lợi tiểu, beta blocker, estrogen, progestogen, thuốc tránh thai đường uống dùng phối hợp, thuốc ức chế miễn dịch và protease. Trong những trường hợp này, cần xác định nguyên nhân tăng lipid huyết là nguyên phát hay thứ phát (những tác nhân điều trị này có thể làm tăng giá trị lipid).
***Chức năng gan***
Như các thuốc hạ lipid khác, tăng nồng độ transaminase ở một số bệnh nhân cũng đã được báo cáo. Trong phần lớn các trường hợp, tăng thoáng qua, nhẹ và không có triệu chứng. Khuyến cáo theo dõi nồng độ transaminase mỗi 3 tháng trong 12 tháng đầu điều trị và định kỳ sau đó. Lưu ý đến những bệnh nhân tiến triển tăng nồng độ transaminase và nên ngưng điều trị nếu nồng độ AST (SGOT) và ALT (SGPT) vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Ngưng dùng fenofibrate khi xuất hiện các triệu chứng của viêm gan (như vàng da, ngứa), và đã được chẩn đoán bằng xét nghiệm.
***Tuyến tụy***
Viêm tụy đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng fenofibrate. Điều này có thể đại diện cho sự không hiệu quả của thuốc ở những bệnh nhân tăng triglycerid nặng, cho một tác dụng trực tiếp của thuốc, hoặc cho một hiện tượng thứ phát từ sự hình thành bùn hoặc sỏi đường dẫn mật với sự tắc nghẽn ống mật chủ.
***Bệnh cơ***
– Độc tính cơ, bao gồm các trường hợp hiếm gặp của tiêu cơ vân, có hoặc không có suy thận đã được báo cáo khi dùng các fibrate và các thuốc hạ lipid khác. Tỷ lệ mắc chứng rối loạn này gia tăng trong các trường hợp giảm albumin huyết và suy thận trước đó. Những bệnh nhân có các yếu tố dẫn đến bệnh cơ vân/hoặc tiêu cơ vân, bao gồm trên 70 tuổi, tiền sử bệnh nhân hoặc gia đình có rối loạn cơ di truyền, suy thận, suy giáp và uống nhiều rượu, cũng có thể làm tăng nguy cơ tiến triển tiêu cơ vân. Đối với những bệnh nhân này, cần cân nhắc cẩn thận những lợi ích và rủi ro của liệu pháp fenofibrate.
– Nhiễm độc cơ nghi ngờ ở những bệnh nhân biểu hiện đau cơ, viêm cơ, co cứng cơ và yếu cơ và/hoặc tăng creatine phosphokinase (CPK) rõ rệt (vượt quá 5 lần mức bình thường). Ngưng dùng fenofibrate trong những trường hợp này.
– Nguy cơ nhiễm độc cơ có thể tăng lên nếu thuốc dùng đồng thời với một fibrate khác hoặc một chất ức chế HMG-CoA reductase, đặc biệt khi có bệnh cơ trước đó. Do đó, chỉ định dùng fenofibrate với một chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc một fibrate khác nên được dành riêng cho những bệnh nhân bị rối loạn lipid huyết hỗn hợp nghiêm trọng và nguy cơ tim mạch cao không có bất kỳ tiền sử nào về bệnh cơ và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu độc tính trên cơ.
***Chức năng thận***
– Fenostad 100 chống chỉ định trong suy thận nặng.
– Fenostad 100 nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến vừa. Cần chỉnh liều ở những bệnh nhân có độ lọc cầu thận ước tính từ 30 - 59 mL/phút/1,73 m².
– Tăng creatinine huyết thanh có hồi phục đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng fenofibrate đơn trị hoặc phối hợp với statin. Nồng độ cao creatinine huyết thanh thường ổn định theo thời gian mà không tiếp tục tăng khi điều trị lâu dài và có xu hướng trở lại bình thường khi ngưng điều trị.
– Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ bệnh nhân tăng hơn 30 µmol/L creatinine so với mức ban đầu khi dùng phối hợp fenofibrate và simvastatin là 10% so với khi dùng đơn trị statin là 4,4%. 0,3% bệnh nhân sử dụng đồng thời fenofibrate và statin có creatinine tăng cao, trên 200 µmol/L.
– Ngưng điều trị khi nồng độ creatinine cao hơn 50% giới hạn trên của mức bình thường. Khuyến cáo theo dõi liên tục creatinine trong 3 tháng đầu điều trị và theo dõi định kỳ sau đó.
***Trẻ em***
Chỉ có bệnh di truyền (tăng lipid huyết gia đình) cần điều trị sớm, và bản chất đúng của tăng lipid huyết phải được xác định bởi các nghiên cứu di truyền và phòng thí nghiệm. Nên bắt đầu điều trị bằng các chế độ ăn kiêng có kiểm soát trong thời gian ít nhất 3 tháng. Tiếp tục điều trị bằng thuốc chỉ nên được xem xét sau khi được tư vấn y khoa và các dấu hiệu lâm sàng ở dạng nặng như xơ vữa động mạch và/hoặc u vàng và/hoặc trong trường hợp bệnh nhân bị bệnh xơ vữa động mạch tim trước 40 tuổi.
***Tá dược***
Thuốc có chứa sucrose (sugar spheres). Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt enzym sucrase-isomaltase.

**9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**
***Phụ nữ có thai***
Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng fenofibrate ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã không chứng minh được bất kỳ tác dụng gây quái thai nào. Tác dụng gây độc bào thai đã xuất hiện trong phạm vi liều gây độc cho mẹ. Những nguy cơ tiềm ẩn cho người chưa được biết.
Do đó, Fenostad 100 chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích và nguy cơ.
***Phụ nữ cho con bú***
Chưa biết fenofibrate và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Do đó, không nên dùng fenofibrate cho phụ nữ cho con bú.
***Khả năng sinh sản***
Các ảnh hưởng có hồi phục trên khả năng sinh sản đã được quan sát thấy ở động vật. Chưa có dữ liệu lâm sàng về khả năng sinh sản khi dùng fenofibrate.

**10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**
Fenostad 100 không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

**11. Tương tác, tương kỵ của thuốc**
***Tương tác của thuốc***
– *Thuốc chống đông máu đường uống*
Fenofibrate làm tăng tác dụng của thuốc chống đông đường uống và có thể tăng nguy cơ chảy máu. Nên giảm liều khoảng 1/3 ở những bệnh nhân bắt đầu điều trị với thuốc chống đông đường uống và chỉnh liều nếu cần tùy theo sự kiểm soát INR (tỷ số chuẩn hóa quốc tế).
– *Cyclosporin*
Một số trường hợp nặng của suy giảm chức năng thận có phục hồi đã được báo cáo khi dùng đồng thời fenofibrate và cyclosporin. Do đó, chức năng thận ở những bệnh nhân này phải được theo dõi chặt chẽ và ngưng dùng fenofibrate trong trường hợp thay đổi nghiêm trọng các chỉ số xét nghiệm.
– *Chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc các fibrate khác*
Nguy cơ nhiễm độc cơ nghiêm trọng tăng lên nếu sử dụng đồng thời fenofibrate với các chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc các fibrate khác. Liệu pháp phối hợp này nên được sử dụng thận trọng và bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu nhiễm độc cơ.
Chưa có bằng chứng cho thấy fenofibrate ảnh hưởng đến dược động học của simvastatin.
– *Glitazones*
Một số trường hợp giảm nghịch lý có hồi phục của HDL-cholesterol đã được báo cáo khi dùng đồng thời fenofibrate và glitazones. Do đó, nên theo dõi HDL-cholesterol nếu dùng đồng thời 2 thuốc này và ngưng điều trị một trong hai thuốc nếu HDL-cholesterol quá thấp.
– *Enzym cytochrome P450*
Các nghiên cứu *in vitro* sử dụng microsome gan người cho thấy fenofibrate và fenofibric acid không phải là chất ức chế cytochrome (CYP) P450 dạng CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, hoặc CYP1A2. Chúng là những chất ức chế yếu CYP2C19 và CYP2A6, và ức chế từ nhẹ đến vừa CYP2C9 ở nồng độ điều trị.
Ở những bệnh nhân dùng đồng thời fenofibrate với các thuốc có khoảng trị liệu hẹp chuyển hóa qua CYP2C19, CYP2A6 và đặc biệt là CYP2C9, nên theo dõi cẩn thận và điều chỉnh liều các thuốc này nếu cần.
– *Khác*
Như các fibrate khác nói chung, fenofibrate cảm ứng các enzym microsome oxy hóa có chức năng hỗn hợp liên quan đến quá trình chuyển hóa acid béo ở động vật gặm nhấm và có thể tương tác với các thuốc chuyển hóa bởi các enzym này.
***Tương kỵ của thuốc***
Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

**12. Tác dụng không mong muốn của thuốc**
***Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)***
– *Tiêu hóa:* Các dấu hiệu và triệu chứng đường tiêu hóa (đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đầy hơi).
– *Gan mật:* Tăng transaminase.
– *Các chỉ số xét nghiệm (nghiên cứu):* Nồng độ homocysteine trong máu tăng.
***Ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100)***
– *Thần kinh:* Nhức đầu.
– *Mạch:* Thuyên tắc huyết khối (thuyên tắc phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu).
– *Tiêu hóa:* Viêm tụy.
– *Gan mật:* Sỏi mật.
– *Da và mô dưới da:* Quá mẫn do da (như phát ban, ngứa, mày đay).
– *Cơ xương và mô liên kết:* Rối loạn cơ (như đau cơ, viêm cơ, co thắt cơ và yếu cơ).
– *Sinh sản và vú:* Rối loạn chức năng tình dục.
– *Các chỉ số xét nghiệm (nghiên cứu):* Tăng creatinine huyết.
***Hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000)***
– *Máu và bạch huyết:* Giảm hemoglobin, giảm bạch cầu.
– *Miễn dịch:* Quá mẫn.
– *Gan mật:* Viêm gan.
– *Da và mô dưới da:* Rụng tóc, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.
– *Các chỉ số xét nghiệm (nghiên cứu):* Tăng urê huyết.

**13. Quá liều và cách xử trí**
Chỉ ghi nhận được các trường hợp nghi ngờ quá liều fenofibrate. Trong phần lớn các trường hợp, không có triệu chứng quá liều nào được báo cáo.
Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu nghi ngờ quá liều, điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Fenofibrate không thể được loại bỏ bằng cách thẩm phân máu.

**14. Đặc tính dược lực học**
*Nhóm dược lý:* Thuốc điều chỉnh lipid, đơn thuần; Các fibrate.
*Mã ATC:* C10AB05.
– Fenofibrate là một dẫn chất của fibric acid có tác dụng điều chỉnh lipid ở người qua trung gian hoạt hóa thụ thể PPAR tuýp α (PPARα). Thông qua hoạt hóa PPARα, fenofibrate làm tăng phân giải lipid và đào thải các hạt giàu triglycerid từ huyết tương bằng cách hoạt hóa lipoprotein lipase và giảm sản xuất apoprotein C-III. Hoạt hóa PPARα cũng làm tăng sự tổng hợp các apoprotein A-I và A-II.
– Có bằng chứng cho thấy việc điều trị bằng fibrate có thể làm giảm các yếu tố của bệnh mạch vành như những không cho thấy làm giảm tất cả các nguyên nhân gây tử vong trong phòng ngừa nguyên phát hoặc thứ phát của bệnh tim mạch.
– Các nghiên cứu với fenofibrate luôn cho thấy sự giảm nồng độ của LDL-cholesterol. Mức HDL-cholesterol thường tăng lên. Nồng độ triglycerid cũng giảm. Điều này dẫn đến giảm tỷ lệ của LDL và VLDL so với HDL, tương quan với sự giảm nguy cơ xơ vữa động mạch trong các nghiên cứu dịch tễ học. Mức apoliprotein-A và apoliprotein-B được thay đổi tương ứng với mức nồng độ của HDL và LDL, VLDL.
– Tích tụ cholesterol ngoại mạch (u vàng ở gân và u vàng thể củ) có thể giảm đáng kể hoặc thậm chí loại bỏ hoàn toàn trong khi điều trị bằng fenofibrate.
– Nồng độ acid uric huyết tương tăng lên khoảng 20% ở bệnh nhân tăng lipid huyết, đặc biệt ở những bệnh nhân tuýp IV.
– Bệnh nhân tăng fibrinogen được điều trị bằng fenofibrate đã cho thấy sự giảm đáng kể thông số này, điều này cũng tương tự ở những người tăng Lp(a). Các chất đánh dấu tình trạng viêm khác như protein C phản ứng giảm khi điều trị với fenofibrate.
– Tác dụng tăng acid uric niệu của fenofibrate dẫn đến giảm nồng độ acid uric khoảng 25% có lợi hơn ở những bệnh nhân rối loạn lipid huyết kèm tăng acid uric huyết.
– Fenofibrate có tác dụng chống kết tập tiểu cầu ở động vật và trong một nghiên cứu lâm sàng, điều này cho thấy tác dụng giảm sự tăng kết tập tiểu cầu gây ra bởi ADP, arachidonic acid và epinephrine.
– Dữ liệu ở trẻ em còn hạn chế. Ảnh hưởng của fenofibrate ở trẻ em rối loạn lipid huyết đã được nghiên cứu trong hai thử nghiệm lâm sàng nhỏ và trong một đăng ký giám sát dài hạn với 76 trẻ tăng cholesterol huyết từ 3 - 18 tuổi được dùng fenofibrate từ 1 - 11 năm. Tuy nhiên do dữ liệu còn hạn chế và thiếu phương pháp luận, không có kết quả cuối cùng nào có thể được rút ra về việc sử dụng fenofibrate ở trẻ em rối loạn lipid huyết.
– Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở trẻ em tương tự như ở người lớn: Giảm bạch cầu, xét nghiệm chức năng gan bất thường, tiêu cơ vân, suy thận, suy gan, vàng da, viêm cơ và tiêu cơ vân.

**15. Đặc tính dược động học**
***Hấp thu***
Nồng độ tối đa trong huyết tương ($C_{max}$) đạt được trong vòng 4 - 5 giờ sau khi uống. Nồng độ trong huyết tương ổn định trong quá trình điều trị liên tục ở bất kỳ cá nhân nào.
Sự hấp thu fenofibrate được tăng lên khi dùng chung với thức ăn.
***Phân bố***
Fenofibric acid có liên kết mạnh với albumin huyết tương (hơn 99%).
***Chuyển hóa và thải trừ***
Sau khi uống, fenofibrate nhanh chóng được thủy phân bởi esterases thành chất chuyển hóa có hoạt tính fenofibric acid.
Không phát hiện fenofibrate dạng không đổi trong huyết tương. Fenofibrate không phải là cơ chất của CYP 3A4. Không có sự chuyển hóa microsome gan.
Thuốc được thải trừ chủ yếu trong nước tiểu. Thực tế tất cả thuốc được thải trừ trong vòng 6 ngày. Fenofibrate chủ yếu được thải trừ dưới dạng fenofibric acid và dạng liên hợp glucuronide.
Ở người cao tuổi, độ thanh thải toàn phần của fenofibric acid trong huyết tương không thay đổi.
Các nghiên cứu động học sau khi dùng liều duy nhất và điều trị liên tục đã cho thấy không có sự tích lũy thuốc.
Fenofibric acid không được thải trừ qua thẩm phân máu.
Thời gian bán thải trong huyết tương của fenofibric acid là khoảng 20 giờ.

**16. Quy cách đóng gói**
Vỉ 10 viên. Hộp 3 vỉ.
Vỉ 10 viên. Hộp 6 vỉ.

**17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**
**17.1. Điều kiện bảo quản**
Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.
**17.2. Hạn dùng**
24 tháng kể từ ngày sản xuất.
**17.3. Tiêu chuẩn chất lượng**
USP.

**18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc**



STELLA
Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

***Rx Prescription only***

# Fenostad 100

**1. Name of the medicinal product**
**Fenostad 100**

**2. Special notice and recommendation**
Keep out of reach of children
Read the package insert carefully before use

**3. Qualitative and quantitative composition**
*Active ingredient:*
– Fenofibrate ..... 100 mg
(as fenofibrate pellets 66.0% ..... 151.52 mg)
*Excipient ingredients:*
Sugar spheres, sodium lauryl sulphate, macrogol 400, hypromellose, crospovidone, talc.

**4. Pharmaceutical form**
– Hard gelatin capsule.
Hard gelatin capsule size No.3 with light brown cap and white body, containing white to off-white spherical pellets.

**5. Indications**
**Fenostad 100** is indicated as an adjunct to diet and other non-pharmacological treatment (e.g. exercise, weight reduction) for the following:
– Treatment of severe hypertriglyceridaemia with or without low HDL cholesterol.
– Mixed hyperlipidaemia when a statin is contraindicated or not tolerated.
– Mixed hyperlipidaemia in patients at high cardiovascular risk in addition to a statin when triglycerides and HDL cholesterol are not adequately controlled.

**6. Administration and dosage**
Dietary measures initiated before therapy should be continued. Response to therapy should be monitored by determination of serum lipid values. If an adequate response has not been achieved after several months (e.g. 3 months), complementary or different therapeutic measures should be considered.
***Administration***
**Fenostad 100** should be swallowed whole during a meal.
***Dosage***
*Adults*
The recommended dose is 200 mg daily administered as 1 capsule of Fenostad 67 TID or 1 capsule of Fenostad 100 BID.
The dose can be titrated up to 267 mg daily administered as 1 capsule of Fenostad 67 QID, if required. This maximum dose is not recommended in addition to a statin.
Special populations
– *Elderly patients (≥ 65 years old)*
No dose adjustment is necessary. The usual dose is recommended, except for decreased renal function with estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 mL/min/1.73 m².
– *Renal impairment*
Fenofibrate should not be used if severe renal impairment, defined as eGFR < 30 mL/min per 1.73 m², is present. If eGFR is between 30 and 59 mL/min per 1.73 m², the dose of fenofibrate should not exceed 100 mg standard or 67 mg micronized once daily. If, during follow-up, the eGFR decreases persistently to < 30 mL/min per 1.73 m², fenofibrate should be discontinued.
– *Hepatic impairment*
Fenostad 100 is not recommended for use in patients with hepatic impairment due to the lack of data.
– *Paediatric population*
In children, the recommended dose is one capsule (67 mg) micronised fenofibrate/day/20 kg body weight.

**7. Contraindications**
– Hypersensitivity to fenofibrate or to any of the excipients.
– Hepatic insufficiency (including biliary cirrhosis and unexplained persistent liver function abnormality).
– Known gallbladder disease.
– Severe renal insufficiency (estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m²).
– Chronic or acute pancreatitis with the exception of acute pancreatitis due to severe hypertriglyceridemia.
– Known photoallergy or phototoxic reaction during treatment with fibrates or ketoprofen.

**8. Special warnings and precautions for use**
***Secondary causes of hyperlipidemia***
Secondary causes of hyperlipidemia, such as uncontrolled type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, nephrotic syndrome, dysproteinemia, obstructive liver disease, pharmacological treatment, alcoholism, should be adequately treated before fenofibrate therapy is considered. Secondary cause of hypercholesterolemia related to pharmacological treatment can be seen with diuretics, β-blocking agents, estrogens, progestogens, combined oral contraceptives, immunosuppressive agents and protease inhibitors. In these cases it should be ascertained whether the hyperlipidaemia is of primary or secondary nature (possible elevation of lipid values caused by these therapeutic agents).
***Liver function***
As with other lipid lowering agents, increases have been reported in transaminase levels in some patients. In the majority of cases these elevations were transient, minor and asymptomatic. It is recommended that transaminase levels are monitored every 3 months during the first 12 months of treatment and thereafter periodically. Attention should be paid to patients who develop increase in transaminase levels and therapy should be discontinued if AST (SGOT) and ALT (SGPT) levels increase to more than 3 times the upper limit of the normal range. When symptoms indicative of hepatitis occur (e.g. jaundice, pruritus), and diagnosis is confirmed by laboratory testing, fenofibrate therapy should be discontinued.
***Pancreas***
Pancreatitis has been reported in patients taking fenofibrate. This occurrence may represent a failure of efficacy in patients with severe hypertriglyceridaemia, a direct drug effect, or a secondary phenomenon mediated through biliary tract stone or sludge formation with obstruction of the common bile duct.
***Muscle***
– Muscle toxicity, including rare cases of rhabdomyolysis, with or without renal failure, has been reported with administration of fibrates and other lipid-lowering agents. The incidence of this disorder increases in cases of hypoalbuminaemia and previous renal insufficiency. Patients with pre-disposing factors for myopathy and/or rhabdomyolysis, including age above 70 years, personal or familial history of hereditary muscular disorders, renal impairment, hypothyroidism and high alcohol intake, may be at an increased risk of developing rhabdomyolysis. For these patients, the putative benefits and risks of fenofibrate therapy should be carefully weighed up.
– Muscle toxicity should be suspected in patients presenting diffuse myalgia, myositis, muscular cramps and weakness and/or marked increases in creatine phosphokinase (CPK) (levels exceeding 5 times the normal range). In such cases treatment with fenofibrate should be stopped.
– The risk of muscle toxicity may be increased if the drug is administered with another fibrate or an HMG-CoA reductase inhibitor, especially in cases of preexisting muscular disease. Consequently, the co-prescription of fenofibrate with a HMG-CoA reductase inhibitor or another fibrate should be reserved to patients with severe combined dyslipidaemia and high cardiovascular risk without any history of muscular disease and a close monitoring of potential muscle toxicity.
***Renal function***
– Fenostad 100 are contraindicated in severe renal impairment.
– Fenostad 100 should be used with caution in patients with mild to moderate renal insufficiency. Dose should be adjusted in patients whose estimated glomerular filtration rate is 30 to 59 mL/min/1.73 m².
– Reversible elevations in serum creatinine have been reported in patients receiving fenofibrate monotherapy or co-administered with statins. Elevations in serum creatinine were generally stable over time with no evidence for continued increases in serum creatinine with long term therapy and tended to return to baseline following discontinuation of treatment.
– During clinical trials, 10% of patients had a creatinine increase from baseline greater than 30 µmol/L with co-administered fenofibrate and simvastatin versus 4.4% with statin monotherapy. 0.3% of patients receiving co-administration had clinically relevant increases in creatinine to values > 200 µmol/L.
– Treatment should be interrupted when creatinine level is 50% above the upper limit of normal. It is recommended that creatinine is measured during the first 3 months after initiation of treatment and periodically thereafter.
***In children***
Only an hereditary disease (familial hyperlipidaemia) justifies early treatment, and the precise nature of the hyperlipidaemia must be determined by genetic and laboratory investigations. It is recommended to begin treatment with controlled dietary restrictions for a period of at least 3 months. Proceeding to medicinal treatment should only be considered after specialist advice and only in severe forms with clinical signs of atherosclerosis and/or xanthomata and/or in cases where patients suffer from atherosclerotic cardiovascular disease before the age of 40.
***Excipients***
This drug contains sucrose (sugar spheres). Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

**9. Pregnancy and lactation**
***Pregnancy***
There are no adequate data from the use of fenofibrate in pregnant women. Animal studies have not demonstrated any teratogenic effects. Embryotoxic effects have been shown at doses in the range of maternal toxicity. The potential risk for humans is unknown.
Therefore, Fenostad 100 should only be used during pregnancy after a careful benefit/risk assessment.
***Lactation***
It is unknown whether fenofibrate and/or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Therefore fenofibrate should not be used during breast-feeding.
***Fertility***
Reversible effects on fertility have been observed in animals. There are no clinical data on fertility from the use of fenofibrate.

**10. Effects on ability to drive and use machines**
Fenostad 100 has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

**11. Interactions and incompatibilities with other drugs**
***Drug interactions***
– *Oral anti-coagulants*
Fenofibrate enhances oral anti-coagulant effect and may increase risk of bleeding. In patients receiving oral anti-coagulant therapy, the dose of anti-coagulant should be reduced by about one-third at the commencement of treatment and then gradually adjusted if necessary according to INR (International Normalised Ratio) monitoring.
– *Cyclosporin*
Some severe cases of reversible renal function impairment have been reported during concomitant administration of fenofibrate and cyclosporin. The renal function of these patients must therefore be closely monitored and the treatment with fenofibrate stopped in the case of severe alteration of laboratory parameters.
– *HMG-CoA reductase inhibitors or other fibrates*
The risk of serious muscle toxicity is increased if a fibrate is used concomitantly with HMG-CoA reductase inhibitors or other fibrates. Such combination therapy should be used with caution and patients monitored closely for signs of muscle toxicity.
There is currently no evidence to suggest that fenofibrate affects the pharmacokinetics of simvastatin.
– *Glitazones*
Some cases of reversible paradoxical reduction of HDL-cholesterol have been reported during concomitant adminlstration of fenofibrate and glitazones. Therefore it is recommended to monitor HDL-cholesterol if one of these components is added to the other and stopping of either therapy if HDL-cholesterol is too low.
– *Cytochrome P450 enzymes*
*In vitro* studies using human liver microsomes indicate that fenofibrate and fenofibric acid are not inhibitors of cytochrome (CYP) P450 isoforms CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, or CYP1A2. They are weak inhibitors of CYP2C19 and CYP2A6, and mild-to-moderate of CYP2C9 at therapeutic concentrations.
Patients co-administered fenofibrate and CYP2C19, CYP2A6, and especially CYP2C9 metabolised drugs with a narrow therapeutic index should be carefully monitored and, if necessary, dose adjustment of these drugs is recommended.
– *Other*
In common with other fibrates, fenofibrate induces microsomal mixed-function oxidases involved in fatty acid metabolism in rodents and may interact with drugs metabolised by these enzymes.
***Drug incompatibilities***
In the absence of incompatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

**12. Adverse reactions**
***Common (1/100 ≤ ADR < 1/10)***
– *Gastrointestinal:* Gastrointestinal signs and symptoms (abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea, flatulence).
– *Hepatobiliary:* Transaminases increased.
– *Investigations:* Blood homocysteine level increased.
***Uncommon (1/1,000 ≤ ADR < 1/100)***
– *Nervous:* Headache.
– *Vascular:* Thromboembolism (pulmonary embolism, deep vein thrombosis).
– *Gastrointestinal:* Pancreatitis.
– *Hepatobiliary:* Cholelithiasis.
– *Skin and subcutaneous tissue:* Cutaneous hypersensitivity (e.g. rashes, pruritus, urticaria).
– *Musculoskeletal, connective tissue and bone:* Muscle disorder (e.g. myalgia, myositis, muscular spasms and weakness).
– *Reproductive and breast:* Sexual dysfunction.
– *Investigations:* Blood creatinine increased.
***Rare (1/10,000 ≤ ADR < 1/1,000)***
– *Blood and lymphatic:* Haemoglobin decreased, white blood cell count decreased.
– *Immune:* Hypersensitivity.
– *Hepatobiliary:* Hepatitis.
– *Skin and subcutaneous tissue:* Alopecia, photosensitivity reactions.
– *Investigations:* Blood urea increased.

**13. Overdosage and management**
Only anecdotal cases of fenofibrate overdosage have been received. In the majority of cases no overdose symptoms were reported.
No specific antidote is known. If overdose is suspected, treat symptomatically and institute appropriate supportive measures as required. Fenofibrate cannot be eliminated by haemodialysis.

**14. Pharmacodynamic properties**
*Pharmacotherapeutic group:* Lipid modifying agents, plain; Fibrates.
*ATC code:* C10AB05.
Fenofibrate is a fibric acid derivative whose lipid modifying effects reported in humans are mediated via activation of Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α (PPARα). Through activation of PPARα, fenofibrate increases lipolysis and elimination of atherogenic triglyceride rich particles from plasma by activating lipoprotein lipase and reducing production of apoprotein C-III. Activation of PPARα also induces an increase in the synthesis of apoproteins A-I and A-II.
– There is evidence that treatment with fibrates may reduce coronary heart disease events but they have not been shown to decrease all cause mortality in the primary or secondary prevention of cardiovascular disease.
– Studies with fenofibrate consistently show decreases in levels of LDL-cholesterol. HDL-cholesterol levels are frequently increased. Triglyceride levels are also reduced. This results in a decrease in the ratio of low and very low density lipoproteins to high density lipoproteins, which has been correlated with a decrease in atherogenic risk in epidemiological studies. Apolipoprotein-A and apolipoprotein-B levels are altered in parallel with HDL and LDL and VLDL levels respectively.
– Extravascular deposits of cholesterol (tendinous and tuberous xanthoma) may be markedly reduced or even entirely eliminated during fenofibrate therapy.
– Plasma uric acid levels are increased in approximately 20% of hyperlipidaemic patients, particularly in those with type IV phenotype.
– Patients with raised levels of fibrinogen treated with fenofibrate have shown significant reductions in this parameter, as have those with raised levels of Lp(a). Other inflammatory markers such as C reactive protein are reduced with fenofibrate treatment.
– The uricosuric effect of fenofibrate leading to reduction in uric acid levels of approximately 25% should be of additional benefit in those dyslipidaemic patients with hyperuricaemia.
– Fenofibrate has been shown to possess an anti-aggregatory effect on platelets in animals and in a clinical study, which showed a reduction in platelet aggregation induced by ADP, arachidonic acid and epinephrine.
– Limited paediatric data are available. The effects of fenofibrate in dyslipidemic children have been studied in two small clinical trials and in an open long-term surveillance registry with 76 hypercholesterolemic children aged 3 to 18 years receiving fenofibrate for 1 to 11 years. However, due to limited data and methodological insufficiencies, no definitive conclusion can be drawn on the use of fenofibrate in dyslipidemic children.
– Adverse events similar to those observed in adults have been reported in children: Leucopenia, liver function test abnormal, rhabdomyolysis, renal failure, hepatitis, jaundice, myositis and rhabdomyolysis.

**15. Pharmacokinetic properties**
***Absorption***
Maximum plasma concentrations ($C_{max}$) occur within 4 to 5 hours after oral administration. Plasma concentrations are stable during continuous treatment in any given individual.
The absorption of fenofibrate is increased when administered with food.
***Distribution***
Fenofibric acid is strongly bound to plasma albumin (more than 99%).
***Metabolism and excretion***
After oral administration, fenofibrate is rapidly hydrolised by esterases to the active metabolite fenofibric acid.
No unchanged fenofibrate can be detected in the plasma. Fenofibrate is not a substrate for CYP 3A4. No hepatic microsomal metabolism is involved.
The drug is excreted mainly in the urine. Practically all the drug is eliminated within 6 days. Fenofibrate is mainly excreted in the form of fenofibric acid and its glucuronoconjugate.
In elderly patients, the fenofibric acid apparent total plasma clearance is not modified.
Kinetic studies following the administration of a single dose and continuous treatment have demonstrated that the drug does not accumulate.
Fenofibric acid is not eliminated during haemodialysis.
The plasma elimination half-life of fenofibric acid is approximately 20 hours.

**16. Packaging**
Blister of 10 capsules. Box of 3 blisters.
Blister of 10 capsules. Box of 6 blisters.

**17. Storage condition, shelf-life, specification**
**17.1. Storage condition**
Store in a well-closed container, in a dry place. Do not store above 30°C.
**17.2. Shelf-life**
24 months from the date of manufacturing.
**17.3. Specification**
USP.

**18. Name, address of manufacturer**

**Stellapharm J.V. Co., Ltd. - Branch 1**
40 Tu Do Avenue, Vietnam - Singapore Industrial Park,
An Phu Ward, Thuan An, Binh Duong, Vietnam
Tel: (+84 274) 3767 470 - Fax: (+84 274) 3767 469

STELLA

PI100822-C