

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bezastad 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 200 mg Bezafibrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Eine Filmtablette enthält 90 mg Lactose-Monohydrat und 0,63 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Weiß, runde bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bezastad 200 mg Filmtabletten sind 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

Bezastad 200 mg Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Standarddosierung für Bezastad 200 mg - Filmtabletten liegt bei 1 Filmtablette 3 x täglich.

Bei gutem therapeutischem Erfolg kann - insbesondere bei Patienten mit Hypertriglyceridämie – eine Dosisreduktion auf 2 x 1 Filmtablette Bezastad 200 mg (jeweils eine Filmtablette morgens und eine abends) versucht werden.

Spezielle Dosierungsvorschriften

Magenempfindliche Patienten

Bei magenempfindlichen Patienten kann einschleichend dosiert werden: man beginnt mit 1 Filmtablette, erhöht nach 3 - 4 Tagen auf 2 Filmtabletten pro Tag und nach weiteren 3 - 4 Tagen, wenn erforderlich, auf 3 Filmtabletten pro Tag.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann unter Berücksichtigung einer strengen Indikationsstellung Bezafibrat angewendet werden. Dabei sollte die Dosierungsvorschrift strikt beachtet werden, um eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion und eine Myotoxizität zu vermeiden. Die Dosis muss entsprechend dem Serumkreatininspiegel, der regelmäßig zu kontrollieren ist, bzw. der verminderten Kreatinin-Clearance nach folgendem Schema reduziert werden:

Serumkreatinin	Kreatinin-Clearance	Dosierung
bis 1,5 mg/100 ml (bis 135 µmol/l)	über 60 ml/min	3 Filmtabletten pro Tag (3 x täglich eine Filmtablette)
1,6 - 2,5 mg/100 ml (136 - 225 µmol/l)	60 – 40 ml/min	2 Filmtabletten pro Tag (2 x täglich eine Filmtablette)
2,6 – 6 mg/100 ml (226 - 530 µmol/l)	40 – 15 ml/min	1 Filmtablette pro Tag oder jeden 2. Tag
über 6 mg/100 ml (über 530 µmol/l)	weniger als 15 ml/min	kontraindiziert

Bei Erwachsenen kann die Kreatinin-Clearance unter Berücksichtigung des Serumkreatinins, des Körpergewichtes und des Alters nach folgender Gleichung (Cockroft und Gault) berechnet werden:

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance bei Frauen wird der anhand der Formel nach Cockroft und Gault ermittelte Wert mit dem Faktor 0,85 multipliziert.

Es ist zu berücksichtigen, dass (v.a. bei älteren Patienten) zur Beurteilung der Nierenfunktion die Bestimmung der Kreatinin-Clearance als zuverlässiger gilt als das Serumkreatinin.

Dialysepatienten

Bezastad 200 mg - Filmtabletten sind bei Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen").

Patienten mit Hypalbuminämie

Bei deutlicher Hypalbuminämie, wie z.B. beim nephrotischen Syndrom, ist die Dosis herabzusetzen. In diesen Fällen ist die Konzentration an freiem Wirkstoff erhöht, wodurch es zu Myalgien und/oder CPK-Anstiegen kommen kann. Um eine Überdosierung und eine dadurch bedingte Rhabdomyolyse zu vermeiden, sind zur genauen Dosisfindung Bestimmungen des Plasmaspiegels von Bezafibrat ratsam.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bezastad ist bei Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber, die häufiges Begleitsyndrom bei Hypertriglyceridämie ist) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen").

Ältere Patienten

Insbesondere bei älteren Patienten sollte zur Dosisfindung die Kreatinin-Clearance ermittelt und das Serum-Kreatinin bestimmt werden, da es im Alter physiologisch bedingt zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommt.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da bei dieser Patientengruppe keine klinischen Erfahrungen in der Anwendung mit Bezafibrat vorliegen.

Art der Anwendung

Die Filmtablette sollte zu oder nach einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden.

Dauer der Anwendung

Um das gewünschte Behandlungsziel zu erreichen, ist eine langfristige, regelmäßige Einnahme erforderlich. Ist bei regelmäßiger Einnahme innerhalb von etwa 3 - 4 Monaten ein entscheidender Effekt der medikamentösen Therapie nicht nachweisbar, ist diese abubrechen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Bezafibrat, andere Fibrate oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates;
- Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber, die häufiges Begleitsyndrom bei Hypertriglyceridämie ist);
- schwere Nierenfunktionsstörungen mit Serumkreatininwerten über 6 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min;
- Dialysepatienten;
- Gallenblasenerkrankungen mit und ohne Cholelithiasis, da die Möglichkeit einer Leberbeteiligung nicht ausgeschlossen werden kann;
- bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen unter einer Behandlung mit Fibraten;
- Kombinationstherapie von Bezafibrat mit HMG-CoA-Reduktasehemmern bei Patienten mit Erkrankungen, die das Myopathie-Risiko erhöhen, wie z.B. Nierenfunktionsstörungen, schwere Infektionen, Trauma, Operationen, Störungen im Hormon- und Elektrolythaushalt; es besteht die Gefahr einer Rhabdomyolyse;
- Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Grundlage jeder Therapie von Fettstoffwechselstörungen bildet eine vom Arzt verordnete Diät und damit verbundener Gewichtsverlust, vermehrte körperliche Aktivität und eine adäquate Behandlung von anderen metabolischen Störungen (z.B. Diabetes, Gicht).

Da die medikamentöse Therapie der Hyperlipidämie meist über längere Zeit erforderlich ist, sind die Blutfette in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Bei Diagnosestellung und der Kontrolle der Blutfette sind störende Faktoren (Tagesschwankungen, Stresssituationen, Art und Zeitpunkt der letzten Mahlzeit, Alkoholgenuß) zu berücksichtigen.

Da es unter einer Behandlung mit Bezafibrat, wie bei anderen lipidsenkenden Arzneimitteln, bei einigen Patienten zu einem Anstieg des Serumkreatinins bzw. der Transaminasen kommen kann (siehe Abschnitt 4.8 "Nebenwirkungen"), wird empfohlen das Serumkreatinin während der ersten 3 Monate der Behandlung und die Transaminasen alle 3 Monate während des ersten Behandlungsjahres zu kontrollieren. Steigen SGOT und SGPT auf mehr als das 3fache des oberen Normwertes an, ist die Behandlung abubrechen.

Östrogene können zu einem Anstieg der Lipidwerte führen (siehe Abschnitt 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen").

Bei deutlicher Hypalbuminämie, wie z.B. beim nephrotischen Syndrom und bei Niereninsuffizienz ist die Dosis herabzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung"). In diesen Fällen ist die Konzentration an freiem Wirkstoff erhöht, wodurch es zu Myalgien und/oder CPKANstiegen kommen kann. Die Nierenfunktion sollte bei diesen Patienten regelmäßig kontrolliert werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen können ein akutes Nierenversagen erleiden, wenn die Dosierungsempfehlungen entsprechend den vorliegenden Serumkreatinin-Werten oder der Kreatinin-Clearance nicht strikt eingehalten werden.

Bei der Anwendung von Fibraten wurde über Myotoxizität mit Myalgien, Muskelschwäche und Muskelkrämpfe, eventuell verbunden mit stark erhöhten Kreatinphosphokinase-Werten (CPK) berichtet. In Einzelfällen kann ein erheblicher CPK-Anstieg mit dem klinischen Bild einer medikamentös bedingten Rhabdomyolyse auftreten; dem liegt häufig eine zu hohe Dosierung, z.B. durch Kumulation bei Niereninsuffizienz oder bei Hypalbuminämie, zugrunde. Bei Verdacht auf eine Rhabdomyolyse ist die Therapie mit Bezafibrat sofort abubrechen und die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen.

Ein erhöhtes Risiko an Rhabdomyolyse zu erkranken, besteht grundsätzlich für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie wie hohes Alter (> 70 Jahre), Muskelerkrankungen in der (Familien-)Anamnese, Nierenfunktionsstörungen, Hypothyreose und hoher Alkoholkonsum. Für diesen Patientenkreis ist eine sorgfältige Überwachung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses einer Behandlung mit Bezafibrat erforderlich.

Bezafibrat soll wie andere Fibrate wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse nicht mit HMG-CoA-Reduktasehemmern kombiniert werden, außer bei strenger Indikationsstellung. Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten, müssen über Symptome einer Myopathie informiert werden und sorgfältig auf eine mögliche Myotoxizität hin überwacht werden. Bei Verdacht auf eine Myopathie ist die Kombinationstherapie sofort abubrechen (siehe Abschnitt 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen"). Die Kombination von Bezafibrat mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern bei Patienten mit einer Grunderkrankung, die das Myopathie-Risiko erhöht, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen").

Bei organtransplantierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie kann die Nierenfunktion bei Bezafibrat-Einnahme erheblich beeinträchtigt werden, was durch ständige Kontrolle der Laborparameter überwacht werden muss (siehe Abschnitt 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen"). Bei signifikanten Änderungen der Nierenparameter ist die Therapie mit Bezafibrat abubrechen.

Bezafibrat verändert die Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit als Folge einer vermehrten Cholesterinausscheidung in die Galle. Damit verbunden kann der lithogene Index, Indikator für das Gallensteinrisiko, vorübergehend ansteigen. Unter Langzeittherapie wurde in Einzelfällen die Entstehung von Gallensteinen unter Bezafibrat-Medikation berichtet.

Da Cholelithiasis als eine mögliche Nebenwirkung der Bezafibrat-Therapie nicht ausgeschlossen werden kann, sollten, wenn es zum Auftreten von entsprechenden Symptomen kommt, geeignete diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden.

Bei Kindern muss die Indikation für eine Anwendung von Bezafibrat nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung gestellt werden, da für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen keine Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung").

Bezastad enthält Lactose und Natrium:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit folgenden Arzneimitteln sind bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Bezafibrat Wechselwirkungen zu erwarten:

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

Bezafibrat soll wie andere Fibrate wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse nicht mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statine) kombiniert werden (siehe Abschnitte 4.3 "Gegenanzeigen" und 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

Perhexilinhydrogenmaleat und MAO-Hemmer

Bezafibrat soll nicht gleichzeitig mit Perhexilinhydrogenmaleat oder MAO-Hemmern mit potentiell hepatotoxischer Wirkung eingenommen werden.

Anionenaustauscher

Da die Resorption von Bezafibrat durch die Einnahme von Anionenaustauscher-Harzen (z.B. Colestyramin) beeinträchtigt wird, sollte ein Einnahmeabstand von mindestens 2 Stunden eingehalten werden.

Antikoagulantien

Bezafibrat kann die Wirkung von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ verstärken. Deshalb sollte zu Beginn einer Therapie mit Bezafibrat die Antikoagulantien-Dosis um 30 – 50% reduziert und unter Kontrolle der Blutgerinnung neu eingestellt werden.

Antidiabetika

Die Wirkung von Sulfonylharnstoffen und Insulin kann durch Bezafibrat verstärkt werden. Dies kann einerseits durch die Verdrängung der Sulfonylharnstoffe aus der Plasmaproteinbindung oder mit einer verbesserten Glukoseutilisation bei gleichzeitiger Insulineinsparung erklärt werden. Dieser Effekt kann therapeutisch nutzbar sein. Hypoglykämien wurden bisher nicht beobachtet. Bei Diabetikern muss der Blutglukosespiegel in regelmäßigen Abständen verstärkt kontrolliert werden.

Immunsuppressiva

In Einzelfällen wurde bei organtransplantierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie bei gleichzeitiger Anwendung von Bezafibrat über eine erhebliche, wenn auch reversible Einschränkung der Nierenfunktion (mit entsprechendem Anstieg des Serumkreatininwertes) berichtet. Bei diesen Patienten ist die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen, und bei signifikanten Veränderungen der entsprechenden Laborparameter ist Bezafibrat gegebenenfalls abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

Phenytoin, Furosemid

Bezafibrat kann die Wirkung von Phenytoin und Furosemid verstärken, da diese aus der Plasmaproteinbindung verdrängt werden können.

Orale Kontrazeptiva, Östrogene

Östrogene können zu einem Anstieg der Lipidwerte führen. Daher sollte bei hyperlipämischen Patienten, die Östrogene oder östrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, geprüft werden, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Hyperlipidämie handelt. Die Verordnung von Bezastad muss hier im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung von Bezafibrat während der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen").

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

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Bezafibrat aufgrund möglicher Nebenwirkungen wie gelegentlich Schwindel und Müdigkeit das Reaktionsvermögen soweit vermindern kann, dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die während der klinischen Entwicklung und dem darauf folgenden Gebrauch in der klinischen Praxis beobachtet wurden, waren hauptsächlich gastrointestinale Störungen, die für gewöhnlich nur vorübergehend auftraten und selten zum Abbruch der Behandlung führten.

Myopathie (Rhabdomyolyse) wurde hauptsächlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz beobachtet, bei denen keine entsprechende Dosisanpassung vorgenommen wurde.

Keine der Nebenwirkungen beeinflusst die Arzneimittelsicherheit in einer Langzeittherapie, da Nebenwirkungen gewöhnlich nur während der ersten paar Monate der Therapie zu beobachten waren, nur vorübergehend aufgetreten sind und nach Absetzen der Therapie wieder verschwanden.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, Einzelfälle).

Folgende Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Bezafibrat auftreten:

Körpersystem	
Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</i>	
Sehr selten:	Zu- oder Abnahme der Thrombozytenzahl, Abnahme von Hämoglobin, des Hämokrits und der Leukozytenzahl, Panzytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Häufig:	Appetitlosigkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Gelegentlich:	Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schwäche
Selten:	Periphere Neuropathie, Parästhesie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Sehr selten:	interstitielle Lungenerkrankung
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i>	
Gelegentlich:	abdominale Schmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Verdauungsstörungen
Selten:	Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Cholestase
Sehr selten:	Cholelithiasis (siehe Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung")
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich:	Hautausschlag
Gelegentlich:	allergische Hautreaktionen wie Urtikaria und Pruritus, reversible photoallergische oder phototoxische Reaktionen mit Erythem, Bläschenbildung oder lichenoiden Veränderungen

Sehr selten:	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Alopezie, thrombozytopenische Purpura
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Myotoxizität mit Myalgie, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe
Sehr selten:	Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung")
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Gelegentlich:	akutes Nierenversagen
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane</i>	
Gelegentlich:	erektile Dysfunktion
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Selten:	Schlafstörungen
<i>Untersuchungen</i>	
Gelegentlich:	Anstieg des Serumkreatinins und der Kreatinphosphokinase (CPK) und Abnahme der alkalischen Phosphatase im Blut
Sehr selten:	Abnahme der Gamma-Glutamyl-Transferase und Anstieg der Transaminasen

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

Außer einer Rhabdomyolyse ist kein klinisches Erscheinungsbild einer Überdosierung mit Bezafibrat bekannt. Bei Verdacht auf Überdosierung soll die Therapie gegebenenfalls symptomatisch erfolgen. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

Beim Auftreten einer Rhabdomyolyse (hauptsächlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz) ist die Therapie sofort abzubrechen und die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen.

Bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörungen kann durch forcierte Diurese versucht werden, die Elimination zu beschleunigen. Bei Rhabdomyolyse ist durch ausreichende Flüssigkeitsgabe der Entstehung einer Crushniere vorzubeugen.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung ist Bezafibrat nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lipid senkende Mittel; ATC-Code: C10AB02

Bezafibrat greift regulierend in den gestörten Fettstoffwechsel ein. Dabei werden einerseits Gesamtcholesterin und Triglyceride sowie die atherogenen Lipoproteine VLDL und LDL gesenkt und andererseits der Herzinfarkt-Schutzfaktor HDL-Cholesterin erhöht. Das HDL-Cholesterin ist verantwortlich für den Abtransport bereits abgelagerten Cholesterins in peripheren Gefäßen zurück zur Leber, wo es abgebaut und über die Galle ausgeschieden wird. Ein hoher HDL-Cholesterin-Spiegel wird deshalb als sehr vorteilhaft angesehen.

Diese Wirkungen von Bezafibrat kommen durch verschiedene Mechanismen zustande: Im Tierversuch wurde nachgewiesen, dass Bezafibrat die Cholesterinsynthese durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase vermindert. Darüber hinaus wurde in klinischen Untersuchungen beim Menschen festgestellt, dass Bezafibrat den physiologischen Abbau des LDL-Cholesterins über LDL-Rezeptoren fördert. Bezafibrat vermindert die Triglyceridsynthese durch Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase.

Bezafibrat beschleunigt den Abbau triglyceridreicher Lipoproteine und deren Elimination aus dem Serum durch Aktivierung der extrahepatischen und in geringerem Ausmaß der hepatischen Lipoproteinlipase. Durch die vermehrte Bildung von Apolipoprotein AI und AII kommt es zu einem Anstieg der HDL-Konzentration.

Außerdem wurde in der Langzeittherapie mit Bezafibrat eine Senkung des als atherogen angesehenen Lipoproteins (a) beobachtet.

In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Bezafibrat die Glukoseutilisation steigert und vor allem bei Typ II-Diabetikern (NIDDM) die Fettstoffwechselstörungen bessert und zu einer Senkung von Nüchtern-Blutzucker und HbA1c führen kann.

Weiters konnte in anderen klinischen Studien nachgewiesen werden, dass Bezafibrat auch die Blutflüsseigenschaften verbessert und das Thromboserisiko durch Beeinflussung thrombogener Faktoren verringert. Bezafibrat senkt erhöhte Fibrinogenspiegel, vermindert eine erhöhte Blut- und Plasmaviskosität und kann die Thrombozytenaggregation reduzieren, wobei dieser Effekt vor allem bei Patienten mit Hyperlipidämie bzw. Hyperfibrinogenämie beobachtet wurde. Erhöhte Fibrinogenspiegel werden als wichtiger unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit, aber auch für periphere und cerebrale Durchblutungsstörungen angesehen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Bezafibrat schnell und nahezu vollständig resorbiert. Pharmakokinetische Untersuchungen bei gesunden Probanden zeigten nach Verabreichung von 2 x 200 mg Bezafibrat eine mittlere Plasmaspitzenkonzentration von 14,3 mg/l nach ca. 2 Stunden.

Verteilung

Im menschlichen Serum liegt Bezafibrat zu 94 - 96% in proteingebundener Form vor. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ca. 17 l.

Biotransformation

Im Harn erschienen 50% der verabreichten Dosis als unverändertes Bezafibrat und 20% in Form von Glukuroniden. Unter den übrigen Metaboliten (25% der verabreichten Dosis) wurde Hydroxy-Bezafibrat identifiziert.

Elimination

Bezafibrat wird schnell und nahezu ausschließlich - zum Teil nach Metabolisierung - über die Niere eliminiert. Beim Menschen wurden innerhalb von 48 Stunden nach Gabe von ¹⁴C-markiertem Bezafibrat 95% der Aktivität im Harn und 3% im Stuhl ausgeschieden. Die renale Clearance liegt bei 3,4 l/h. Die Eliminationshalbwertszeit von Bezafibrat beträgt 1 - 2 Stunden.

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Elimination von Bezafibrat ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz verzögert. Mit abnehmender Kreatinin-Clearance verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit von Bezafibrat. Um eine Akkumulation von Bezafibrat und toxische Effekte zu vermeiden, muss deshalb die Dosierung von Bezafibrat der beeinträchtigten Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung").

Dialysepatienten

Die Behandlung von Dialysepatienten mit Bezafibrat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen"). Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung ist Bezafibrat nicht dialysierbar (Cuprophane-Filter).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Pharmakokinetische Untersuchungen deuten darauf hin, dass im Alter bei eingeschränkter Leberfunktion die Elimination von Bezafibrat verzögert sein kann. Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber) sind eine Kontraindikation (siehe Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen").

Ältere Patienten

Da es im Alter physiologisch bedingt zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommt, sollte insbesondere bei älteren Patienten zur Dosisfindung die Kreatinin-Clearance ermittelt werden und das Serum-Kreatinin bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung").

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Subchronische und chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität ergaben keine relevanten Hinweise auf eine spezifische Toxizität von Bezafibrat.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Untersuchungen zur Mutagenität von Bezafibrat verliefen negativ. Bei Ratten und Mäusen wurden in hohen Dosierungen Leberveränderungen (Peroxisomenproliferation, Hepatomegalie, Tumore) gefunden. 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.

Reproduktionstoxizität

Tagesdosen bis zu 600 mg Bezafibrat/kg Körpergewicht hatten bei Ratten keine relevante embryotoxische und keine teratogene Wirkung. Bei Kaninchen lag die Grenze der Embryotoxizität oberhalb von 150 mg/kg. Eine teratogene Wirkung wurde bei keiner der geprüften Dosen bis 300 mg/kg beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Hydroxypropylmethylcellulose, Macrogol 20000, Magnesiumstearat, Natriumcarboxymethylstärke, Polysorbat 80, Polyvidon, Siliciumdioxid, Talkum, Farbstoff Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Den Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Behältnis besteht aus einer transparenten Hart-PVC-Folie und einer Durchdrückfolie aus Aluminium.
Packungsgrößen zu 30 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-23513

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.Februar 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.August 2005

10. STAND DER INFORMATION

02.2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

