

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bezafibrat „ratiopharm“ retard 400 mg - Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 400 mg Bezafibrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 40 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weißer, längliche Filmtabletten mit beidseitiger Bruchrille

Die Bruchrille dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1. Anwendungsgebiete

Bezafibrat „ratiopharm“ retard 400 mg-Filmtabletten sind angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät und 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.

Bezafibrat „ratiopharm“ retard 400 mg-Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Standarddosierung für Bezafibrat „ratiopharm“ retard 400 mg - Filmtabletten liegt bei 1 x 1 Filmtablette täglich morgens oder abends.

#### Spezielle Dosierungsvorschriften

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion bis 1,5 mg/100 ml (135 µmol/l) Serumkreatinin oder einer Kreatinin-Clearance von über 60 ml/min kann Bezafibrat „ratiopharm“ retard angewendet werden. Bei Serumkreatininwerten über 1,5 mg/100 ml (135 µmol/l) oder bei einer Kreatinin-Clearance von unter 60 ml/min ist Bezafibrat „ratiopharm“ retard kontraindiziert. Es darf nur ein unretardiertes Bezafibrat in Formulierungen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt unter Berücksichtigung einer strengen Indikationsstellung in reduzierter Dosierung angewendet werden.

##### *Dialysepatienten*

Bezafibrat „ratiopharm“ retard 400 mg - Filmtabletten sind bei Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Patienten mit Hypalbuminämie*

Da bei Hypalbuminämie (z.B. nephrotisches Syndrom) die Konzentration an freiem Wirkstoff erhöht sein kann, ist in solchen Fällen ebenfalls ein unretardiertes Bezafibrat geringerer Stärke in reduzierter Dosis einzusetzen.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bezafibrat „ratiopharm“ retard ist bei Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber, die häufiges Begleitsyndrom bei Hypertriglyceridämie ist) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Insbesondere bei älteren Patienten muss zur Dosisfindung die Kreatinin-Clearance ermittelt werden 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

Zum Einnehmen.

Die Filmtablette ist zu oder nach einer Mahlzeit morgens oder abends unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken.

#### 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 abzubrechen.

### **4.3. Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Fibrate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber, die häufiges Begleitsymptom bei Hypertriglyceridämie ist)
- Nierenfunktionsstörungen mit Serumkreatininwerten über 1,5 mg/100 ml bzw. 135 µmol/l oder einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 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. Die Behandlung muss beendet werden, wenn der Patient innerhalb von 3 bis 4 Monaten nicht ausreichend auf Bezafibrat anspricht.

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), wird empfohlen das Serumkreatinin während der ersten 3 Monate der Behandlung und in Abhängigkeit davon in regelmäßigen Abständen während der Langzeittherapie 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 abzubrechen.

Östrogene können zu einem Anstieg der Lipidwerte führen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatininwerte bis 1,5 mg/100 ml bzw. 135 µmol/l oder Kreatinin-Clearance von über 60 ml/min), die Bezafibrat „ratiopharm“ retard erhalten, sollte die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz sowie mit nephrotischem Syndrom oder Hypalbuminämie darf nur ein unretardiertes Bezafibrat geringerer Stärke in reduzierter Dosis und unter regelmäßiger Kontrolle eingesetzt werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen können ein akutes Nierenversagen erleiden, wenn die Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 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 abzubrechen 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 abzubrechen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kombination von Bezafibrat mit HMG-CoA-Reduktasehemmern bei Patienten mit einer Grunderkrankung, die das Myopathie-Risiko erhöht, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei organtransplantierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie kann die Nierenfunktion bei Bezafibrat-Einnahme besonders beeinträchtigt werden, was durch ständige Kontrolle der Laborparameter überwacht werden muss (siehe Abschnitt 4.5). Bei signifikanten Änderungen der Nierenparameter ist die Therapie mit Bezafibrat abzubrechen.

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, sind, wenn es zum Auftreten von entsprechenden Symptomen kommt, geeignete diagnostische Maßnahmen durchzuführen.

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).

#### Sonstige Bestandteile

##### *Lactose*

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

##### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, 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-Reduktasehemmer*

Bezafibrat soll wie andere Fibrate wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse nicht mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statine) kombiniert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

##### *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, empfiehlt sich ein Einnahmeabstand von mindestens 2 Stunden.

##### *Antikoagulanzen*

Bezafibrat kann die Wirkung von Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ verstärken. Deshalb muss schon zu Beginn einer Therapie mit Bezafibrat die Antikoagulanzen-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).

#### *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 ist bei hyperlipämischen Patienten, die Östrogene oder östrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, zu prüfen, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Hyperlipidämie handelt. Die Verordnung von Bezafibrat „ratiopharm“ retard muss hier im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

#### *Liothyronin-HCl (L-T3), Thyroxin*

Wirkungsverstärkung von L-T3 und Thyroxin.

### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

### **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 so weit vermindern kann, dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

### **4.8. Nebenwirkungen**

Das Sicherheitsprofil von Bezafibrat basiert auf den klinischen Daten aus der ehemaligen Boehringer Mannheim kombiniert mit Erfahrungen nach Markteinführung. Es waren insgesamt 3.581 Patienten in 48 klinischen Studien eingeschrieben.

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.

Die folgende Einteilung wurde für die Häufigkeitsbeschreibungen der Nebenwirkungen verwendet:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten	$< 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Folgende Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Bezafibrat auftreten:

#### *Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems*

Sehr selten: Zu- oder Abnahme der Thrombozytenzahl, Abnahme von Hämoglobin, des Hämatokrits und der Leukozytenzahl, Panzytopenie

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Appetitlosigkeit

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Selten: Depression, Schlafstörungen

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schwäche

Selten: periphere Neuropathie, Parästhesie

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Sehr selten: interstitielle Lungenerkrankung

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*

Häufig: gastrointestinale Störungen

Gelegentlich: Blähungen, abdominale Schmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Verdauungsstörungen, Übelkeit

Selten: Pankreatitis

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Gelegentlich: Cholestase, Cholelithiasis (siehe Abschnitt 4.4)

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Gelegentlich: allergische Hautreaktionen wie Urtikaria und Pruritus, Hautausschlag, reversible photoallergische oder phototoxische Reaktionen mit Erythem, Bläschenbildung oder lichenoiden Veränderungen, Alopezie

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, thrombozytopenische Purpura

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Gelegentlich: Myotoxizität mit Myalgie, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

Sehr selten: Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4)

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Gelegentlich: akutes Nierenversagen

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Gelegentlich: erektile Dysfunktion

#### *Untersuchungen*

Gelegentlich: Anstieg des Serumkreatinins und der Kreatinphosphokinase (CPK) und Zunahme bzw. Abnahme der alkalischen Phosphatase im Blut, Abnahme der Gamma-Glutamyl-Transferase

Sehr selten: Zunahme der Gamma-Glutamyl-Transferase und Anstieg der Transaminasen, erniedrigter Hämoglobin- und Hämatokritwert

#### **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 direkt 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: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein; Fibrate  
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 Blutfließigenschaften 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 im Zusammenhang mit koronarer Herzkrankheit reduziert. Es liegen jedoch keine Hinweise für einen positiven Effekt im Bezug auf die Gesamtmortalität in der primären oder sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen vor.

## **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Resorption*

Unretardiertes Bezafibrat wird nahezu vollständig resorbiert. Die relative Bioverfügbarkeit der retardierten Zubereitung beträgt vergleichsweise etwa 70%. Bei gesunden Probanden ergibt sich nach Einmalgabe von 400 mg Bezafibrat in retardierter Form ein Plasmaspitzenpegel von ca. 8,1 mg/l nach ca. 4 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 <sup>14</sup>C-markiertem Bezafibrat 95% der Aktivität im Harn und 3% im Stuhl ausgeschieden. Die renale Clearance von Bezafibrat „ratiopharm“ retard liegt bei 5,4 l/h und die Halbwertszeit beträgt im Mittel 5,5 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).

### *Dialysepatienten*

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

### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Da es im Alter physiologisch bedingt zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommt, muss insbesondere bei älteren Patienten die Kreatinin-Clearance ermittelt werden und das Serum-Kreatinin bestimmt werden.

### **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**

#### *Tablettenkern:*

Maisstärke  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
Lactose-Monohydrat  
Polyacrylat Dispersion 30%  
Magnesiumstearat  
Polysorbat 80  
Hypromellose

#### *Filmüberzug:*

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Talkum  
Titandioxid (E171)

### **6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus PVC-/Aluminiumfolie

30 Stück

### **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-23528

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. März 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. November 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

12.2021

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig