

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels / SmPC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Befibrat 200 mg Dragees, überzogene Tabletten
Befibrat 400 mg retard Filmdabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Befibrat 200 mg Dragees, überzogene Tabletten
Wirkstoff: Bezafibrat
1 überzogene Tablette enthält 200 mg Bezafibrat.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose, Glucose, Sucrose

Befibrat 400 mg retard Filmdabletten
Wirkstoff: Bezafibrat
1 Filmdablette enthält 400 mg Bezafibrat.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Befibrat 200 mg Dragees, überzogene Tablette
weiße, runde, überzogene Tabletten

Befibrat 400 mg retard Filmdabletten
weiße, oblonge Filmdabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Filmdablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Befibrat 200 mg Dragees/ Befibrat 400 mg retard Filmdabletten 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 niedrigen HDL-Cholesterinwerten
- gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollten während der Therapie beibehalten werden.

Befibrat 400 mg retard Filmdabletten:
1 x täglich 1 Filmdablette (morgens oder abends).

Hinweis:

Bei Niereninsuffizienz (Serumkreatininwerte > 1,5 mg/dl bzw. eine Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) dürfen Befibrat 400 mg retard Filmdabletten nicht angewendet werden. Hierfür stehen Befibrat 200 mg Dragees, überzogene Tabletten mit niedrigerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Befibrat 200 mg Dragees:
3 x täglich 1 überzogene Tablette – jeweils 1 überzogene Tablette morgens, mittags und abends.

Bei magenempfindlichen Patienten kann einschleichend dosiert werden:

Man beginnt mit 1 überzogenen Tablette Befibrat 200 mg Dragees täglich, erhöht nach 3 bis 4 Tagen auf 2 überzogene Tabletten pro Tag und nach weiteren 3 bis 4 Tagen auf 3 überzogene Tabletten pro Tag.

Bei gutem therapeutischem Erfolg kann – insbesondere bei Patienten mit Hypertriglyceridämie – eine Dosisreduktion auf 2-mal 1 überzogene Tablette Befibrat 200 mg Dragees (je 1 überzogene Tablette morgens und abends) versucht werden.

Die überzogenen Tabletten sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit zu oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion können unter Berücksichtigung einer strengen Indikationsstellung Befibrat 200 mg Dragees angewendet werden. Hierbei muss die Dosis reduziert und dem Serumkreatininspiegel bzw. der verminderten Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Dosierungstabelle). Die Nierenfunktion ist regelmäßig zu kontrollieren; auf eine ausreichende und regelmäßige Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Dosierungstabelle

Serumkreatinin	Kreatinin-Clearance	Befibrat 200 mg Dragees	Befibrat 400 mg retard Filmtabletten
bis zu 1,5 mg/dl bis 135 µmol/l	über 60 ml/min	3 überzogene Tabletten/Tag	1 Filmtablette/Tag
1,6–2,5 mg/dl 136–225 µmol/l	60–40 ml/min	2 überzogene Tabletten/Tag	kontraindiziert
2,6–6 mg/dl 226–530 µmol/l	40–15 ml/min	1 überzogene Tablette/Tag alle 1 bis 2 Tage	kontraindiziert
über 6 mg/dl über 530 µmol/l	weniger als 15 ml/min	kontraindiziert	kontraindiziert

Ältere Patienten:

Insbesondere bei älteren Patienten sollte zur Dosisfindung die Kreatinin-Clearance ermittelt werden (siehe Dosierungstabelle). Da die Kreatinin-Clearance bei über 70-jährigen Patienten für gewöhnlich unter 60 ml/min liegt, sollte Befibrat 400 mg retard Filmtabletten diesen Patienten nicht verordnet werden.

Erwachsene:

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.

Bei deutlicher *Hypalbuminämie* (wie z. B. beim nephrotischen Syndrom) muss die Dosis weiter reduziert werden. Als allgemeine Richtlinie wird eine Dosierung von 1 überzogenen Tablette Befibrat 200 mg Dragees jeden 3. Tag empfohlen. Um Überdosierungen und dadurch bedingte Rhabdomyolysen zu vermeiden, sind zur genauen Dosisfindung Bestimmungen des Plasmaspiegels von Bezafibrat ratsam. Aufgrund ihres hohen Wirkstoffgehaltes sind Befibrat 400 mg retard Filmtabletten in diesem Fall kontraindiziert.

Bei Dialyse-Patienten sind Befibrat 200 mg Dragees und Befibrat 400 mg retard Filmtabletten kontraindiziert.

Patienten mit Lebererkrankungen:

Außer bei Fettleber, die häufiges Begleitsyndrom bei Hypertriglyceridämie ist, sind Befibrat 200 mg Dragees und Befibrat 400 mg retard Filmtabletten bei allen Lebererkrankungen kontraindiziert.

Kinder:

Bei Kindern ist die Dosierung von Bezafibrat nicht hinreichend untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber, die häufiges Begleitsyndrom bei Hypertriglyceridämie ist)
- Gallenblasenerkrankungen mit und ohne Cholelithiasis (da die Möglichkeit einer Leberbeteiligung nicht ausgeschlossen werden kann)
- bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen unter einer Behandlung mit Fibraten
- Patienten unter Dialyse
- Kombinationstherapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern bei Patienten mit Erkrankungen, die das Myopathierisiko erhöhen, z. B. eingeschränkte Nierenfunktion, schwere Infektionen, Wunden, Operationen, Störungen im Hormon- oder Elektrolythaushalt.

Befibrat 200 mg Dragees zusätzlich:

- bei schweren Nierenfunktionsstörungen mit Serumkreatininwerten über 6 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min.

Befibrat 400 mg retard Filmdrögees zusätzlich:

- bei eingeschränkter Nierenleistung mit Serumkreatininwerten über 1,5 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein erhöhter Lipidspiegel gilt neben Hypertonie und Nikotinabusus als einer der wesentlichen Risikofaktoren für die Entstehung und das Fortschreiten einer Arteriosklerose und ihrer Folgeerkrankungen (koronare Herzkrankheit, cerebrale und periphere Durchblutungsstörungen).

Am Anfang jeder Behandlung einer Hyperlipidämie stehen immer eine Ernährungsberatung und die Identifizierung und Korrektur von Risikofaktoren. In vielen Fällen sind Fettstoffwechselstörungen durch diätetische Maßnahmen, Gewichtsreduktion, vermehrte körperliche Aktivität und ausreichende Behandlung gleichzeitig bestehender anderer Stoffwechselerkrankungen günstig zu beeinflussen. Diese vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten Maßnahmen sollten während der Behandlung mit Befibrat 200 mg Dragees und Befibrat 400 mg retard Filmdrögees beibehalten werden.

Bei der Diagnosestellung ist zu berücksichtigen, dass der Blutlipidspiegel von verschiedenen Faktoren, wie Tageszeit, Abstand vom Zeitpunkt der Einnahme und Beschaffenheit der letzten Mahlzeit, Alkoholkonsum und Stresssituation, abhängig ist.

Da Östrogene zu einem Anstieg der Lipidwerte führen können, muss die Verordnung von Befibrat 200 mg Dragees und Befibrat 400 mg retard Filmdrögees an Patienten, welche Östrogene oder östrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, auf einer individuellen Basis kritisch überdacht werden.

Niere:

Bei Patienten mit Hypalbuminämie, z. B. mit nephrotischem Syndrom und Patienten mit Niereninsuffizienz, sollten Befibrat 400 mg retard Filmdrögees durch Bezafibrat in niedrigerer Dosierung (Befibrat 200 mg Dragees) ersetzt werden und die Nierenfunktion sollte regelmäßig überwacht werden. Bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz kann es zu akutem Nierenversagen kommen, wenn die Dosierungsanweisungen, welche auf den ermittelten Serumkreatininwerten oder der Kreatinin-Clearance basieren, nicht strikt befolgt werden.

Da die medikamentöse Therapie der Hyperlipidämie meistens eine Langzeitbehandlung bedeutet, muss die Entscheidung zur Einleitung einer solchen Therapie im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Muskulatur:

Bei der Anwendung von Fibraten und anderen Lipidsenkern wurde über Myotoxizität und in 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 und/oder ein erheblicher Anstieg der Kreatinphosphokinase (CPK) (Anstieg über das Zehnfache des Normwertes) deuten auf eine Myotoxizität hin. Das Arzneimittel ist in diesen Fällen abzusetzen.

Das Risiko einer Myotoxizität kann sich erhöhen, wenn dieses Arzneimittel mit einem anderen Fibrat oder einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) kombiniert wird. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit einer Grunderkrankung, die das Myopathierisiko erhöht (siehe Abschnitt 4.3), oder wenn bereits Muskelerkrankungen bestehen. Daher sollte die Kombination von Bezafibrat mit einem Statin auf Patienten mit schwerer kombinierter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen bislang noch keine Muskelerkrankungen oder andere das Myopathierisiko erhöhende Grunderkrankungen aufgetreten sind, beschränkt werden. Diese Kombinationstherapie sollte mit Vorsicht eingesetzt werden und die Patienten sollten streng auf eine mögliche Myotoxizität hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Leber:

Wie bei anderen lipidsenkenden Arzneimitteln wurde unter der Therapie mit Bezafibrat 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 Transaminasenspiegel während des ersten Behandlungsjahres in 3-monatigen Intervallen zu überprüfen.

Patienten, bei denen ein erhöhter Transaminasen-Spiegel festgestellt wird, sollten sorgfältig überwacht werden. Steigen SGOT und SGPT auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes an, ist die Behandlung abzubrechen.

Bauchspeicheldrüse:

Wie bei anderen Fibraten wurde unter der Behandlung mit Bezafibrat über das Auftreten von Pankreatitis berichtet. 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.

Galle:

Bezafibrat verändert die Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit. In Einzelfällen wurde über die Bildung von Gallensteinen berichtet. Ob - wie bei anderen Medikamenten mit gleichartigem Wirkungsmechanismus beobachtet - auch unter Langzeitbehandlung mit Bezafibrat vermehrt Gallensteine auftreten, bzw. ob unter Bezafibrat vorhandene Gallensteine an Größe zunehmen können, ist umstritten.

Kinder:

Bei Kindern sollte die Indikation für eine Behandlung mit Bezafibrat besonders streng gestellt werden, da über die Langzeitverträglichkeit bei Kindern wenig bekannt ist.

Befibrat 200 mg Dragees:

Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz, Galactoseintoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Befibrat 200 mg Dragees nicht einnehmen.

Befibrat 400 mg retard Filmtabletten:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Befibrat 400 mg retard Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bezafibrat soll wie andere Fibrate wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse nicht mit **HMG-CoA-Reduktasehemmern** kombiniert werden.

Bezafibrat darf nicht gleichzeitig mit **Perhexilinhydrogenmaleat** (Gefahr der Ausbildung einer akuten, möglicherweise letalen Hepatitis) eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Colestyramin** und Befibrat 200 mg Dragees bzw. Befibrat 400 mg retard Filmtabletten ist zwischen der Einnahme beider Arzneimittel ein Abstand von mindestens 2 Stunden einzuhalten, da die Resorption von Bezafibrat durch Colestyramin beeinträchtigt wird.

In Einzelfällen wurde bei organtransplantierten Patienten unter **immunsuppressiver Therapie** bei gleichzeitiger Anwendung von fibrathaltigen Arzneimitteln über eine erhebliche, wenn auch reversible Einschränkung der Nierenfunktion (mit entsprechendem Anstieg des Serumkreatinins) berichtet. Daher ist bei diesen Patienten die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen und bei diesbezüglich bedeutsamen Veränderungen der Laborparameter sind Befibrat 200 mg Dragees bzw. Befibrat 400 mg retard Filmtabletten gegebenenfalls abzusetzen.

Bezafibrat kann die Wirkung der **Antikoagulanzen** 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. Auch nach Absetzen von Bezafibrat ist eine Neueinstellung erforderlich.

Die Wirkung von oralen **blutzuckersenkenden** Arzneimitteln (z. B. Sulfonylharnstoffe) und **Insulin** kann durch Bezafibrat verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen nur begrenzte Daten für die Anwendung von Bezafibrat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen in Bezug auf reproduktive Toxizität keine direkten oder indirekten gesundheitsschädlichen Auswirkungen. Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, die Anwendung von Bezafibrat während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit:

Es liegen keine Informationen über die Ausscheidung von Bezafibrat in die Muttermilch vor. Die Verordnung des Arzneimittels während der Stillzeit wird grundsätzlich nicht empfohlen.

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

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Bezafibrat, aufgrund möglicher Nebenwirkungen wie Schwindel, Müdigkeit oder Muskelschwäche, das Reaktionsvermögen soweit vermindern kann, dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Tabelle auf der folgenden Seite stützt sich auf Nebenwirkungsmeldungen sowohl aus klinischen Studien als auch auf Erfahrungen nach der Markteinführung von Befibrat 200 mg Dragees bzw. Befibrat 400 mg retard Filtabletten.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Panzytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Sehr selten: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen mit Engegefühl im Brustkorb, Dyspnoe, Tachykardie, Hauterscheinungen, Hypotonie, Ödemen, Kreislaufkollaps, Schüttelfrost oder Synkope

Das Auftreten dieser allergischen Reaktionen erfordert entsprechende Notfallmaßnahmen sowie ein sofortiges Absetzen des Arzneimittels.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen:

Selten: Schlaflosigkeit, Depression

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen

Selten: Periphere Neuropathien Parästhesien

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr selten: Interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Gastrointestinale Störungen

Gelegentlich: Völlegefühl, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Dyspepsie

Sehr selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Cholestase

Sehr selten: Gallensteine (durch veränderte Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag, Photoallergische oder phototoxische Reaktionen mit Erythem, Pruritus, Bläschenbildung oder lichenoiden Veränderungen, thrombozytopenische Purpura, Haarausfall

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

Das Arzneimittel ist in diesen Fällen sofort abzusetzen und entsprechende Behandlungsmaßnahmen sind einzuleiten.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Gelegentlich: Myotoxizität mit Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen

In diesem Fall sollte eine Bestimmung der Kreatinphosphokinase (CPK) erfolgen.

Sehr selten: Rhabdomyolyse

Selten kann ein erheblicher CPK-Anstieg mit dem klinischen Bild einer medikamentös bedingten Rhabdomyolyse auftreten; dem liegt häufig eine zu hohe Dosierung zugrunde, z. B. durch Kumulation bei Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verdacht auf eine Rhabdomyolyse ist die Therapie mit Bezafibrat sofort abubrechen und die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Potenzstörungen

Untersuchungen:

Gelegentlich: Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK), Erhöhung des Serumkreatinins, Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP), Abnahme der alkalischen Phosphatase (AP), Abnahme der γ -Glutamyltransferase, Abnahme des Hämotokritwertes

Sehr selten: Abnahme des Hämoglobins, Erhöhung der Thrombozytenzahl, Abnahme der Leukozytenzahl, Erhöhung der γ -Glutamyltransferase, Erhöhung der Transaminasewerte

Im Allgemeinen sind die genannten Nebenwirkungen vorübergehend und erfordern kein Absetzen des Medikaments. Sollte ein Absetzen jedoch erforderlich sein, klingen die meisten der genannten Nebenwirkungen nach Absetzen von Befibrat 200 mg Dragees bzw. Befibrat 400 mg retard Filmtabletten rasch ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bann, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Vergiftungsbild nicht bekannt, gegebenenfalls sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Bei Verdacht auf Überdosierung und Rhabdomyolyse ist die Medikation abubrechen. Bei Nierengesunden kann durch forcierte Diurese versucht werden, die Elimination zu beschleunigen. Bei Rhabdomyolyse ist durch ausreichende Flüssigkeitsgabe der Entstehung einer Crush-Niere vorzubeugen.

Bezafibrat ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lipidsenker, ATC-Code: C10A B02

Bezafibrat senkt erhöhte Blutfettwerte (Triglyceride und Cholesterin). Erhöhte VLDL- und LDL-Konzentrationen werden herabgesetzt, die HDL-Konzentration wird erhöht. Die Aktivität der am Abbau triglyceridreicher Lipoproteine beteiligten Triglyceridlipasen (Lipoproteinlipase und hepatische Lipoproteinlipase) wird durch Bezafibrat gesteigert. Im Verlauf des beschleunigten Abbaus triglyceridreicher Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL) entstehen HDL-Vorstufen, wodurch der Anstieg der HDL-Konzentration erklärt werden kann. Darüber hinaus reduziert Bezafibrat die Cholesterin-Biosynthese, parallel dazu erfolgt eine Stimulierung des LDL-Rezeptor vermittelten Lipoproteinabbaus.

Bezafibrat wirkt auch auf thrombogene Faktoren: Neben der Herabsetzung der Thrombozytenaggregation wird eine signifikante Senkung erhöhter Fibrinogenspiegel und der Blutviskosität erreicht.

Die Konsensus-Konferenz der Europäischen Arteriosklerose-Gesellschaft hat im Juni 1986 in Neapel für Störungen des Fettstoffwechsels die Festschreibung von Grenzwerten vorgenommen, die als Richtlinien für eine diagnostische Beurteilung und entsprechende Behandlungsmaßnahmen dienen sollen:

Bei allen erwachsenen Personen bedürfen Cholesterin- und Triglyceridwerte ab 200 mg/dl der ärztlichen Aufmerksamkeit.

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.

Bei Cholesterinwerten zwischen 200 und 300 mg/dl wird das Gesamtrisiko für eine koronare Herzkrankheit unter Berücksichtigung der Familienanamnese, der Rauchgewohnheiten, der Hypertonie, des Diabetes mellitus, des männlichen Geschlechts, des jüngeren Alters und niedriger HDL-Cholesterinwerte unter 35 mg/dl abgeschätzt. (HDL = Lipoproteine hoher Dichte, die etwa zur Hälfte aus Eiweiß [Apolipoprotein] bestehen. Sie spielen eine Rolle beim Abbau der triglyceridreichen Lipoproteine [Chylomikronen und VLDL] und beim Abtransport von Cholesterin u.a. aus den Endothelzellen der Arterien.)

Wenn HDL-Cholesterinwerte unter 35 mg/dl liegen und/oder weitere Risikofaktoren vorhanden sind, ist folgendes Vorgehen angezeigt:

Für die meisten Personen mit Cholesterinwerten zwischen 200 und 250 mg/dl werden eine Ernährungsberatung und die Behandlung anderer vorliegender Risikofaktoren empfohlen. Bei ausgeprägteren Hypercholesterinämien (250–300 mg/dl) werden eine intensive diätetische Behandlung und, wenn nötig, eine medikamentöse Therapie mit regelmäßiger Überprüfung der Wirkung empfohlen.

Bei isoliert erhöhten Triglyceridwerten (200–500 mg/dl) muss nach den Ursachen der Hypertriglyceridämie gefahndet werden.

Bei extremer Hyperlipidämie (Cholesterin über 300 mg/dl, Triglyceride über 500 mg/dl) ist eine weiterführende Diagnostik beim Fettstoffwechsel-Spezialisten erforderlich.

Eine medikamentöse Therapie ist grundsätzlich nur dann indiziert, wenn die Hyperlipoproteinämie trotz konsequenter Durchführung nicht-medikamentöser Maßnahmen bzw. durch die Behandlung einer bestehenden Grundkrankheit, wie Diabetes mellitus, Gicht und andere, nicht zu beheben ist.

Bei Diabetikern wurde von einer Abnahme der Blutglucose-Konzentration berichtet, die auf eine verbesserte Glucosetoleranz zurückzuführen ist. Bei denselben Patienten war die Konzentration freier Fettsäuren nüchtern und postprandial reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach Gabe der nicht-retardierten Formulierung von Bezafibrat erfolgt eine schnelle und nahezu vollständige Resorption des Wirkstoffes. Bei gesunden Probanden ergibt sich nach Einmalgabe von 200 mg ein Plasmaspitzenpegel von ca. 8 mg/l nach 1–2 Stunden.

Nach Gabe von 400 mg Bezafibrat in der retardierten Formulierung ergibt sich ein Plasmaspitzenpegel von ca. 6 mg/l nach 3–4 Stunden.

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

Metabolismus und Elimination

Bezafibrat wird schnell und nahezu ausschließlich - zum Teil nach Metabolisierung - über die Niere eliminiert. Eine Untersuchung an freiwilligen Probanden ergab, dass nach oraler Gabe 95 % der Aktivität von ¹⁴C-markiertem Bezafibrat innerhalb von 48 Stunden im Harn und 3 % in den Faeces ausgeschieden werden. 50 % der verabreichten Dosis erscheinen im Harn als unverändertes Bezafibrat, 20 % in Form von Glukuroniden. Die renale Clearance liegt im Bereich von 3,4 bis 6,0 l/h. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt 1 bis 2 Stunden. Die Halbwertszeit von Bezafibrat bei Anwendung der retardierten Formulierung beträgt ca. 2 bis 4 Stunden.

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

Pharmakokinetische Untersuchungen deuten darauf hin, dass im Alter bei beeinträchtigter Leberfunktion die Elimination von Bezafibrat verzögert sein kann. Bei Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber) ist die Anwendung von Bezafibrat kontraindiziert.

Dialysierbarkeit

Bezafibrat ist nicht dialysierbar (Cuprophane-Filter).

Bioverfügbarkeit

Bei oraler Applikation wird Bezafibrat praktisch vollständig resorbiert. Die relative Bioverfügbarkeit der retardierten im Vergleich zur nicht-retardierten Formulierung beträgt ca. 70 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Untersuchungen zur Mutagenität von Bezafibrat verliefen negativ.

Bei Ratten und Mäusen wurden in hohen Dosierungen Lebertumore 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 Ratte und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Embryotoxische Effekte wurden bei Dosierungen, die im maternaltoxischen Bereich lagen, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Befibrat 200 mg Dragees:

Calciumcarbonat, Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Macrogol (6000), Sucrose, Talkum, Titandioxid E 171, Povidon K29/32, Poly(O-carboxy-methyl)stärke (Natriumsalz), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Croscarmellose-Natrium, Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)

Befibrat 400 mg retard Filmdabletten:

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Macrogol (6000), Talkum, Titandioxid E 171, Poly(O-carboxymethyl)-stärke (Natriumsalz), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Hypromellose, Poly(ethylacrylat-co-methyl-methacrylat) 2:1

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Befibrat 200 mg Dragees:

5 Jahre.

Befibrat 400 mg retard Filmdabletten:

5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Befibrat 200 mg Dragees:

50 überzogene Tabletten

100 überzogene Tabletten

Befibrat 400 mg retard Filmdabletten:

20 Filmdabletten

30 Filmdabletten

50 Filmdabletten

100 Filmdabletten

Musterpackungen mit 20 Filmdabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG

Liebigstraße 1–2

65439 Flörsheim am Main

Telefon: (0 61 45) 5 08-0

Telefax: (0 61 45) 5 08-1 40

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Befibrat 200 mg Dragees:

12156.00.00

Befibrat 400 mg retard Filmtabletten:

11288.00.01

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Befibrat 200 mg Dragees:

Datum der Zulassung: 24.09.1991

Verlängerung der Zulassung: 03.03.2004

Befibrat 400 mg retard Filmtabletten:

Datum der Zulassung: 30.10.1990

Verlängerung der Zulassung: 03.03.2004

10. STAND DER INFORMATION

07/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig