

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bezafibrat AL 200

Bezafibrat 200 mg pro Filmtablette

Bezafibrat AL 400 retard

Bezafibrat 400 mg pro Retardtablette

Wirkstoff: Bezafibrat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Bezafibrat AL 200

1 Filmtablette enthält: 200 mg Bezafibrat

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält
85,504 mg Lactose.

Bezafibrat AL 400 retard

1 Retardtablette enthält: 400 mg Bezafibrat

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält
38,002 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Bezafibrat AL 200

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette.

Bezafibrat AL 400 retard

Retardtablette

Weiß, oblonge Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Bezafibrat AL ist 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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bezafibrat AL 400 retard

1-mal täglich 1 Retardtablette Bezafibrat AL 400 retard (morgens oder abends).

Hinweis:

Bei Niereninsuffizienz (Serumkreatininwerte >1,5 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min) darf Bezafibrat AL 400 retard nicht angewendet werden. Hierfür stehen Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt, z.B. Bezafibrat AL 200, zur Verfügung.

Bezafibrat AL 200

3-mal täglich 1 Filmtablette Bezafibrat AL 200 - jeweils 1 Filmtablette morgens, mittags und abends.

Bei magenempfindlichen Patienten kann einschleichend dosiert werden: Man beginnt mit 1 Filmtablette Bezafibrat AL 200 täglich, erhöht nach 3-4 Tagen auf 2 Filmtabletten Bezafibrat AL 200/ Tag und nach weiteren 3-4 Tagen auf 3 Filmtabletten Bezafibrat AL 200/ Tag.

Bei gutem therapeutischen Erfolg kann - insbesondere bei Patienten mit Hypertriglyceridämie - eine Dosisreduktion auf 2-mal 1 Filmtablette Bezafibrat AL 200 (je 1 Filmtablette morgens und abends) versucht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann unter Berücksichtigung einer strengen Indikationsstellung Bezafibrat AL 200 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

Serum-Kreatinin	Kreatinin-Clearance	Dosierung Bezafibrat AL 200 (200 mg)
bis zu 1,5 mg/dl bis 135 µmol/l	über 60 ml/min	3 Filmtabletten/Tag
1,6-2,5 mg/dl 136-225 µmol/l	60-40 ml/min	2 Filmtabletten/Tag
2,6-6 mg/dl	40-15 ml/min	1 Filmtablette/Tag

226-530 µmol/l		alle 1 - 2 Tage
über 6 mg/dl über 530 µmol/l	weniger als 15 ml/min	kontraindiziert

Ältere Patienten

Insbesondere bei älteren Patienten sollte zur Dosisfindung die Kreatinin-Clearance ermittelt 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 Filmtablette Bezafibrat AL 200 jeden 3. Tag empfohlen. Um Überdosierungen und dadurch bedingte Rhabdomyolysen zu vermeiden, sind zur genauen Dosisfindung Bestimmungen des Plasmaspiegels von Bezafibrat ratsam. Aufgrund seines hohen Wirkstoffgehaltes ist Bezafibrat AL 400 retard in diesem Fall kontraindiziert.

Bei Dialyse-Patienten ist Bezafibrat AL kontraindiziert.

Patienten mit Lebererkrankungen

Außer bei Fettleber, die häufiges Begleitsyndrom bei Hypertriglyceridämie ist, ist Bezafibrat AL bei allen Lebererkrankungen kontraindiziert.

Kinder

Bei Kindern ist die Dosierung mit Bezafibrat nicht hinreichend untersucht.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten bzw. Retardtabletten sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit zu oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Bezafibrat oder einem der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel.
- 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.

Zusätzlich für Bezafibrat AL 200

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

Zusätzlich für Bezafibrat AL 400 retard

- 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, zerebrale 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 Bezafibrat AL 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, Alkoholgenuß und Stresssituation, abhängig ist.

Da Estrogene zu einem Anstieg der Lipidwerte führen können, muss die Verordnung von Bezafibrat AL an Patientinnen, welche Estrogene oder estrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, auf einer individuellen Basis kritisch überdacht werden.

Niere

Bei Patienten mit Hypalbuminämie, z.B. mit nephrotischem Syndrom und Patienten mit Niereninsuffizienz, sollte Bezafibrat AL 400 retard durch Bezafibrat in niedrigerer Dosierung (Bezafibrat AL 200) 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 wurden myotoxische Effekte, sehr selten auch Fälle von Rhabdomyolysen, 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 10-fache des Normwertes) deuten auf eine Myotoxizität hin. Die Arzneimittel sind in diesen Fällen abzusetzen.

Das Risiko einer Myotoxizität kann sich erhöhen, wenn diese Arzneimittel zusammen mit einem anderen Fibrat oder einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) kombiniert wird. Dies gilt insbesondere, wenn bereits Muskelerkrankungen bestehen. Daher sollte die Kombination von Bezafibrat mit einem Statin auf Patienten mit schwerer kombinierter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen bislang noch keine Muskelerkrankungen 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 1. Behandlungsjahres in 3-monatigen Intervallen zu überprüfen.

Patienten, bei denen ein erhöhter Transaminasenspiegel festgestellt wird, sollten sorgfältig überwacht werden. Steigen SGOT und SGPT auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes an, ist die Behandlung abzubrechen.

Bauchspeicheldrüse

Unter der Behandlung mit Bezafibrat wurde 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.

Kinder

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

Stillzeit

Die Verordnung dieser Arzneimittel wird während der Stillzeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Warnhinweise über bestimmte sonstige Bestandteile von Bezafibrat AL:

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht anwenden.

Bezafibrat AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette bzw. Retardtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin und Bezafibrat AL 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 Fibrat-haltigen 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 ist Bezafibrat AL gegebenenfalls abzusetzen.

Bezafibrat kann die Wirkung der Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ verstärken. Deshalb sollte zu Beginn einer Therapie mit Bezafibrat die Antikoagulanzen-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 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Bezafibrat AL liegen keine Daten über exponierte Schwangere vor. Daher sollten die Arzneimittel während der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden, z.B. bei Patientinnen, die wegen einer starken Hypertriglyceridämie (>10 g/l) der Gefahr einer akuten Pankreatitis ausgesetzt sind.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf eine teratogene Wirkung von Bezafibrat AL schließen.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Sehr selten	($< 1/10\,000$)
Häufigkeit nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Folgende Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Bezafibrat AL auftreten:

Untersuchungen

Gelegentlich: Die folgenden abnormalen Laborwerte wurde während klinischer Studien und nach der Markteinführung gemeldet: Erhöhung der Transaminasenwerte.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Einzelfälle: Leichte Abnahme von Hämoglobin und Leukozytenzahl. Abnahme der Thrombozytenzahl, wobei zum Teil Blutungen (z.B. Purpura) auftraten. Gleichzeitige Abnahme der Bestandteile aller 3 Blutzellreihen (Panzytopenie).

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Gastrointestinale Störungen wie Völlegefühl, Übelkeit, Appetitlosigkeit.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Leichter Anstieg des Serumkreatinins unter Langzeittherapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen wie Pruritus, Urtikaria oder andere Hauterscheinungen.

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse. Bezafibrat AL ist in diesen Fällen sofort abzusetzen und entsprechende Behandlungsmaßnahmen sind einzuleiten.

Einzelfälle: Auch nach monatelanger, komplikationsloser Anwendung kann es zu im Allgemeinen reversiblen photoallergischen oder phototoxischen Reaktionen mit Erythem, Pruritus, Bläschenbildung oder lichenoiden Veränderungen kommen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Eine wichtige, jedoch seltene Nebenwirkung ist eine Myotoxizität mit Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Muskelkrämpfen; in diesem Fall sollte eine Bestimmung der Kreatinphosphokinase (CPK) erfolgen. Selten 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, zugrunde (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verdacht auf eine Rhabdomyolyse ist die Therapie mit Bezafibrat sofort abubrechen und die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Haarausfall.

Erkrankungen des Immunsystems

Einzelfälle: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit Engegefühl im Brustkorb, Dyspnoe, Tachykardie, Hauterscheinungen, Hypotonie, Ödemen, Kreislaufkollaps, Schüttelfrost oder Synkope einhergingen. Das Auftreten dieser allergischen Reaktionen erfordert entsprechende Notfallmaßnahmen sowie ein sofortiges Absetzen des Arzneimittels.

Leber- und Gallenerkrankungen

Einzelfälle: Leberfunktionsstörungen (z.B. Anstieg der Transaminasen, Cholestase).

Bezafibrat verändert die Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit. 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. In Einzelfällen wurde über die Bildung von Gallensteinen berichtet.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Einzelfälle: Potenzstörungen.

Die vorgenannten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen vorübergehend und erfordern kein Absetzen der Medikation.

Sollte ein Absetzen jedoch erforderlich sein, klingen die meisten der vorgenannten Nebenwirkungen nach Absetzen von Bezafibrat AL 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 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Vergiftungsbild nicht bekannt, gegebenenfalls symptomatische Behandlung. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Bei Verdacht auf Überdosierung und Rhabdomyolyse ist die Medikation abzubrechen. Bei Nierengesunden kann durch forcierte Diurese versucht werden, die Elimination zu beschleunigen. Bei Rhabdomyolyse ist durch ausreichende Flüssigkeitsgabe der Entstehung einer Crushniere vorzubeugen. Bezafibrat ist nicht dialysierbar.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Klassifizierung: Lipidsenker

ATC-Code: C10AB02

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.

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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

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

Nach Gabe von 400 mg Bezafibrat in der retardierten Formulierung ergibt sich ein Plasmaspitzenpiegel 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 3,4-6,0 l/h. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt 1-2 Stunden. Die Halbwertszeit von Bezafibrat bei Anwendung der retardierten Formulierung beträgt ca. 2-4 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). 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 nichtretardierten 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

Bezafibrat AL 200

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 20 000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Polysorbat 80, Povidon K 25, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171).

Bezafibrat AL 400 retard

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2:1), Polysorbat 80, Talkum, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Bezafibrat AL 200

OP mit 30 Filmtabletten

OP mit 50 Filmtabletten

OP mit 100 Filmtabletten

Bezafibrat AL 400 retard

OP mit 30 Retardtabletten

OP mit 50 Retardtabletten

OP mit 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH

Gottlieb-Daimler-Straße 19

D-89150 Laichingen

Telefon: 07333/9651-0

Telefax: 07333/9651-6004

info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Bezafibrat AL 200

11782.00.00

Bezafibrat AL 400 retard

11785.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Bezafibrat AL 200

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. April 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. April 2003

Bezafibrat AL 400 retard

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Juli 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Juli 2006

10. Stand der Information

Juli 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig