Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bezafibrat STADA® 200 mg überzogene Tabletten
Bezafibrat STADA® 400 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Bezafibrat STADA® 200 mg
1 überzogene Tablette enthält 200 mg Bezafibrat.
Sonstige Bestandteile: 1 überzogene Tablette enthält 109,255 mg Lactose, 0,69 mg Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.) und 164,66 mg Sucrose.

Bezafibrat STADA® 400 mg
1 Retardtablette enthält 400 mg Bezafibrat.
Sonstige Bestandteile: 1 Retardtablette enthält 38,002 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Bezafibrat STADA® 200 mg
überzogene Tablette
Weiße, runde, bikonvexe überzogene Tablette.

Bezafibrat STADA® 400 mg
Retardtablette
Weiße, oblonge Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete
Bezafibrat STADA® 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 STADA® 400 mg
1-mal täglich 1 Retardtablette (morgens oder abends).

Hinweis:
Bei Niereninsuffizienz (Serumkreatinin >1,5 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance <60 ml/min) darf Bezafibrat STADA® 400 mg nicht angewendet werden.

Bezafibrat STADA® 200 mg
3-mal täglich 1 Tablette - jeweils 1 Tablette morgens, mittags und abends.

Bei magenempfindlichen Patienten kann einschleichend dosiert werden:
Man beginnt mit 1 Tablette Bezafibrat STADA® 200 mg täglich, erhöht nach 3-4 Tagen auf 2 Tabletten pro Tag und nach weiteren 3-4 Tagen auf 3 Tabletten pro Tag.

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

Bezafibrat STADA® 200 mg
Die überzogenen Tabletten sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit jeweils nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bezafibrat STADA® 400 mg
Die Retardtablette soll unzerkaut mit etwas Flüssigkeit nach dem Abendessen eingenommen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann unter Berücksichtigung einer strengen Indikationsstellung Bezafibrat STADA® 200 mg angewendet werden. Hierbei muss die Dosis reduziert und dem Serumkreatinin-Spiegel 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 (ml/min)**	**Dosierung Bezafibrat STADA® 200 mg**
bis zu 1,5 mg/dl bis 135 µmol/l	über 60	3 Tabletten/Tag
1,6-2,5 mg/dl 136-225 µmol/l	60-40	2 Tabletten /Tag
2,6-6 mg/dl 226-530 µmol/l	40-15	1 Tablette /Tag alle 1-2 Tage
>6 mg/dl >530 µmol/l	<15	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 Tablette Bezafibrat STADA® 200 mg 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 STADA® 400 mg in diesem Fall kontraindiziert.

Bei Dialyse-Patienten ist Bezafibrat STADA®[1] kontraindiziert.

Patienten mit Lebererkrankungen
Außer bei Fettleber, die häufiges Begleitsyndrom bei Hypertriglyceridämie ist, ist Bezafibrat STADA® bei allen Lebererkrankungen kontraindiziert.

Kinder
Bei Kindern ist die Dosierung mit Bezafibrat nicht hinreichend untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- 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 Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Arzneimittels
- Bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen unter einer Behandlung mit Fibraten
- Patienten unter Dialyse.

zusätzlich für Bezafibrat STADA® 200 mg

[1] Bezafibrat STADA® steht in dieser Fachinformation immer für beide Darreichungsformen und Stärken.

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

zusätzlich für Bezafibrat STADA® 400 mg
- 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 sind während der Behandlung mit Bezafibrat STADA® beizubehalten.

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 Östrogene zu einem Anstieg der Lipidwerte führen können, muss die Verordnung von Bezafibrat STADA® 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, sollte Bezafibrat STADA® 400 mg durch Bezafibrat in niedrigerer Dosierung (Bezafibrat STADA® 200 mg) 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 Serum-Kreatinin-Werten 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 10fache des Normwertes) deuten auf eine Myotoxizität hin. Das Arzneimittel ist in diesen Fällen abzusetzen.

Das Risiko einer Myotoxizität kann sich erhöhen, wenn Bezafibrat zusammen mit einem anderen Fibrat oder einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) kombiniert wird. Dies gilt insbesondere, wenn bereits Muskelerkrankungen bestehen.

Eine Kombination von Bezafibrat STADA® mit einem Statin ist nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.1: Anwendungsgebiete).

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 Transaminasen-Spiegel 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
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.

Die Verordnung des Arzneimittels wird während der Stillzeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6: Schwangerschaft und Stillzeit).

Bezafibrat STADA® 200 mg
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Galactose-

Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Bezafibrat STADA® 200 mg nicht einnehmen.

Bezafibrat STADA® 200 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro überzogener Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Bezafibrat STADA® 400 mg
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bezafibrat STADA® 400 mg nicht einnehmen.

Bezafibrat STADA® 400 mg 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
Fibrate sollen wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse grundsätzlich nicht mit HMG-CoA-Reduktasehemmern kombiniert werden. Eine Kombination von Bezafibrat STADA® mit einem Statin ist nicht indiziert (siehe auch Abschnitt 4.1: Anwendungsgebiete).

Bezafibrat darf nicht gleichzeitig mit Perhexilinhydrogenmaleat eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin und Bezafibrat STADA® 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 STADA® gegebenenfalls abzusetzen.

Bezafibrat kann die Wirkung der Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ verstärken. Deshalb sollte zu Beginn einer Therapie mit Bezafibrat die Antikoagulanzien-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 liegen keine Daten über exponierte Schwangere vor. Daher sollte das 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 teratogene Wirkung von Bezafibrat 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: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

Folgende Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Bezafibrat STADA® auftreten:

Erkrankungen des Immunsystems

In Einzelfällen wurden generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, 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.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel.
Die vorgenannten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen vorübergehend und erfordern kein Absetzen der Medikation.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Gastrointestinale Störungen wie Völlegefühl und Übelkeit.

Leber- und Gallenerkrankungen

In Einzelfällen wurden Leberfunktionsstörungen (z.B. Anstieg der Transaminasen, Cholestase) beobachtet.

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 Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: allergische Hautreaktionen wie Pruritus, Urtikaria oder andere Hauterscheinungen. In Einzelfällen kann es - auch nach monatelanger, komplikationsloser Anwendung - zu im Allgemeinen reversiblen photoallergischen oder phototoxischen Reaktionen mit Erythem, Pruritus, Bläschenbildung oder lichenoiden Veränderungen kommen.
Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Bezafibrat STADA® ist in diesen Fällen sofort abzusetzen und entsprechende Behandlungsmaßnahmen sind einzuleiten.

Selten: Haarausfall.

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: Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). Bei Verdacht auf eine Rhabdomyolyse ist die Therapie mit Bezafibrat sofort abzubrechen und die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
In Einzelfällen kann es zu Potenzstörungen kommen.

Untersuchungen
Häufig: leichter Anstieg des Serumkreatinins (unter Langzeittherapie).

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

In Einzelfällen wurde eine leichte Abnahme von Hämoglobin und der Leukozytenzahl beobachtet. Ebenso kam es in Einzelfällen zu einer Abnahme der Thrombozytenzahl, wobei zum Teil Blutungen (z.B. Purpura) auftraten. In Einzelfällen wurde über die gleichzeitige Abnahme der Bestandteile aller drei

Blutzellreihen (Panzytopenie) berichtet.

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 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 Cholesterol-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 Artherosklerose-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 ausgeprägten 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.

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 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 Plasmaspitzenspiegel von ca. 8 mg/l nach 1-2 Stunden.

Nach Gabe von 400 mg Bezafibrat in der retardierten Formulierung ergibt sich ein Plasmaspitzenspiegel 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 ^{14}C-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: 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 (Cuprophan-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
Bezafibrat STADA® 200 mg
Calciumcarbonat, Croscarmellose-Natrium, Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.), Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Povidon K29/32, Sucrose, Talkum, Titandioxid (E171).

Bezafibrat STADA® 400 mg
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Polyacrylat Dispersion 30%, Polysorbat 80, Talkum, Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten
Keine bekannt.

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
Bezafibrat STADA® 200 mg
PVC-/ Aluminiumblister
Packung mit 30, 50 und 100 überzogenen Tabletten.

Bezafibrat STADA® 400 mg
PVC-/ Aluminiumblister
Packung mit 30, 50 und 100 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

11293.00.00
11178.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Bezafibrat STADA® 200 mg überzogene Tabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 23. September 1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Februar 2006

Bezafibrat STADA® 400 mg Retardtabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 14. November 1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Februar 2006

10. Stand der Information

Juli 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig