

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Bezagamma® 200  
Wirkstoff: Bezafibrat 200 mg  
Überzogene Tablette

Bezagamma® 400 retard  
Wirkstoff: Bezafibrat 400 mg  
Retardtablette

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 überzogene Tablette Bezagamma® 200 enthält:  
Wirkstoff: Bezafibrat 200 mg

1 Retardtablette Bezagamma® 400 retard enthält:  
Wirkstoff: Bezafibrat 400 mg

Sonstige Bestandteile von Bezagamma® 200:  
Enthält Lactose, Sucrose, Glucosesirup und Macrogolglycerolhydroxystearat.

Sonstiger Bestandteil von Bezagamma® 400 retard:  
Enthält Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Bezagamma® 200:  
Überzogene Tablette

Bezagamma® 400 retard:  
Retardtablette

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

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Bezagamma® 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**

Bezagamma® 400 retard:  
1 × täglich 1 Retardtablette (morgens oder abends).

Hinweis:  
Bei Niereninsuffizienz (Serumkreatininwerten > 1,5 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) darf Bezagamma® 400 retard nicht angewendet werden. Hierfür stehen Bezagamma® 200 überzogene Tabletten mit niedrigerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Bezagamma® 200:  
3 × täglich 1 überzogene Tablette – jeweils 1 überzogene Tablette morgens, mittags und abends.

Bei magenempfindlichen Patienten kann einschleichend dosiert werden:

Serum-Kreatinin	Kreatinin-Clearance	Bezagamma® 200 Dosierung	Bezagamma® 400 retard Dosierung
bis zu 1,5 mg/dl bis 135 µmol/l	über 60 ml/min	3 überzogene Tabletten/Tag	1 Retardtablette/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

Man beginnt mit 1 überzogenen Tablette Bezagamma® 200 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 Bezagamma® 200 (je 1 überzogene Tablette morgens und abends) versucht werden.

Die überzogenen Tabletten bzw. die Retardtabletten 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 Bezagamma® 200 überzogene Tabletten 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:**

Siehe Tabelle oben

**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 (Cockcroft 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 Cockcroft 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 überzogene Tablette Bezagamma® 200 jeden 3. Tag empfohlen. Um Überdosierungen und dadurch bedingte Rhabdomyolysen zu vermeiden, sind zur genauen Dosis-

findung Bestimmungen des Plasmaspiegels von Bezafibrat ratsam. Aufgrund seines hohen Wirkstoffgehaltes ist Bezagamma® 400 retard in diesem Fall kontraindiziert.

Bei Dialyse-Patienten sind Bezagamma® 200 und Bezagamma® 400 retard kontraindiziert.

**Patienten mit Lebererkrankungen:**

Außer bei Fettleber, die häufiges Begleitsyndrom bei Hypertriglyceridämie ist, sind Bezagamma® 200, überzogene Tabletten und Bezagamma® 400 retard, Retardtabletten 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

**Bezagamma® 200:**

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

**Bezagamma® 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 Vorichtsmaßnahmen 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 Bezagamma® 200 und Bezagamma® 400 retard 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 Östrogene zu einem Anstieg der Lipidwerte führen können, muss die Verordnung von Bezagamma® 200 und Bezagamma® 400 retard 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 Bezagamma® 400 retard durch Bezafibrat in niedrigerer Dosierung Bezagamma® 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 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 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 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 4.5 Wechselwir-

kungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen).

Ein erhöhtes Risiko für neuromyotoxische Effekte wurde bei der Kombination von Colchicin und Bezafibrat beschrieben.

#### 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 abbrechen.

#### 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).

#### Bezagamma® 200:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bezagamma® 200 nicht einnehmen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Bezagamma® 200 nicht einnehmen.

Macrogolglycerolhydroxystearat kann Magenverstopfung und Durchfall hervorrufen.

#### Bezagamma® 400 retard:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bezagamma® 400 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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Bezagamma® 200 bzw. Bezagamma® 400 retard kann es zum Auftreten von Neuromyopathien kommen.

Bezafibrat darf nicht gleichzeitig mit Perhexilinhydrogenmaleat oder MAO-Hemmern eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin und Bezagamma® 200 bzw. Bezagamma® 400 retard 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 Bezagamma® 200 bzw. Bezagamma® 400 retard gegebenenfalls abzusetzen.

Bezafibrat kann die Wirkung der Antikoagulantien vom Cumarin-Typ verstärken. Deshalb sollte zu Beginn einer Therapie mit Bezafibrat die Antikoagulantien-Dosis um 30–50 % reduziert und unter Kontrolle der Blutgerinnung neu eingestellt werden. 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 Bezagamma® 200 bzw. Bezagamma® 400 retard 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 Bezagamma® 200 bzw. Bezagamma® 400 retard schließen.

#### Stillzeit:

Es liegen keine Informationen über die Ausscheidung von Bezagamma® 200 bzw. Bezagamma® 400 retard 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 10 %)  
Häufig (≥ 1 % – < 10 %)  
Gelegentlich (≥ 0,1 % – < 1 %)  
Selten (≥ 0,01 % – < 0,1 %)  
Sehr selten (< 0,01 % oder unbekannt)



Folgende Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Bezagamma® 200 bzw. Bezagamma® 400 retard auftreten:

**Haut- und Hautanhangsgebilde:**

Gelegentlich können allergische Hautreaktionen wie Pruritus, Urtikaria oder andere Hauterscheinungen auftreten. 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. In sehr seltenen Fällen können Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse auftreten. Bezagamma® 200 bzw. Bezagamma® 400 retard ist in diesen Fällen sofort abzusetzen und entsprechende Behandlungsmaßnahmen sind einzuleiten.

**Magen-Darm-Trakt:**

Gelegentlich kann es zu gastrointestinalen Störungen wie Völlegefühl, Übelkeit sowie Appetitlosigkeit kommen.

**Nervensystem:**

Gelegentlich können Kopfschmerzen und Schwindel auftreten.

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

**Leber:**

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

**Blut:**

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.

**Sonstige:**

In seltenen Fällen kann es zu Haarausfall und in Einzelfällen zu Potenzstörungen kommen.

Im Allgemeinen klingen die meisten der vorgenannten Nebenwirkungen nach Absetzen von Bezagamma® 200 bzw. Bezagamma® 400 retard rasch ab.

**Überempfindlichkeitserscheinungen:**

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.

**Niere:**

Unter Langzeittherapie kommt es häufig zu einem leichten Anstieg des Serumkreatinins.

**Muskulatur:**

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 abzubrechen und die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen.

**Galle:**

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.

**Abnormale Laborwerte:**

Die folgenden abnormalen Laborwerte wurden während klinischer Studien und nach der Markteinführung gemeldet:

Erhöhung der Transaminasenwerte (gelegentlich).

**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: <http://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 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 Fibrinogen Spiegel 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 ausgeprägter Hypercholesterinämie (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 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 <sup>14</sup>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 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 Bio-

verfügbarkeit 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

#### Bezagamma® 200:

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Copovidon, Talkum, Sucrose, hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumcarbonat, weißer Ton, Natriumdodecylsulfat, Arabisches Gummi, Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.), Glucose-Sirup, Macrogol 6000, Montanglycolwachs, Titandioxid.

#### Bezagamma® 400 retard:

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat), Polysorbat 80, Hypromellose (Typ 2910), Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt:

Bezagamma® 200 und  
Bezagamma® 400 retard: 4 Jahre

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

#### Bezagamma® 200:

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren und vor Feuchtigkeit schützen.

#### Bezagamma® 400 retard:

In der Originalverpackung aufbewahren und vor Feuchtigkeit schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bezagamma® 200:  
Originalpackung mit 50 überzogenen Tabletten

Originalpackung mit 100 überzogenen Tabletten

Bezagamma® 400 retard:  
Originalpackung mit 30 Retardtabletten  
Originalpackung mit 100 Retardtabletten

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

Wörlag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Tel.: 07031/6204-0  
Fax: 07031/6204-31  
E-Mail: [info@woerlagpharma.de](mailto:info@woerlagpharma.de)

## 8. Zulassungsnummer(n)

Bezagamma® 200: 11286.00.00  
Bezagamma® 400 retard: 11286.00.01

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung

Bezagamma® 200: 11.10.1990  
Bezagamma® 400 retard: 11.10.1990

## 10. Stand der Information

Juni 2014

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt