

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Bezalip Retard 400 mg depottabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 depottablett innehåller 400 mg bezafibrat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje depottablett innehåller 54,75 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Vita, runda, filmdragerade depottabletter märkta D9.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bezalip är indicerat som ett komplement till diet och annan icke-farmakologisk behandling (t ex motion, viktninskning) för följande:

- Behandling av svår hypertriglyceridemi med eller utan lågt HDL-kolesterol.
- Blandad hyperlipidemi när en statin är kontraindicerad eller inte tolereras.

4.2 Dosering och administreringssätt

Efter inledande behandling med Bezalip 200 mg 3 gånger dagligen kan, vid god effekt, Bezalip Retard 400 mg 1 gång dagligen prövas. Depottabletten sväljes hel förslagsvis till frukost. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min) används Bezalip tabletter 200 mg.

Om bezafibrat ges i kombination med kolestyramin skall det tas minst 2 timmar efter intag av kolestyramin.

Det är viktigt att avvakta effekt av dietbehandling och viktninskning innan farmakologisk behandling övervägs.

Terapin bör följas upp med regelbundna kolesterol- och triglyceridbestämningar. Om ej tillfredsställande effekt uppnåtts efter 3-4 månaders behandling bör terapiändring övervägas.

Vid uppträdande av muskelsmärter av okänt ursprung skall bezafibrat alltid utsättas och kreatininkinas kontrolleras.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet vid behandling av barn har ej fastställts.

4.3 Kontraindikationer

- Gravyt nedsatt leverfunktion.
- Nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min) och vid dialysbehandling. Vid nedsatt njurfunktion bör Bezalip ges i stället för Bezalip Retard, se Dosering och administreringssätt.
- Känd fotoallergisk eller fototoxisk reaktion mot fibrater
- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra fibrater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet rekommenderas hos patienter med leversjukdom (med undantag för fettlever som ofta uppstår tillsammans med hypertriglyceridemi) och sjukdomar i gallblåsan med eller utan gallsten (eftersom en möjlig leverpåverkan inte kan uteslutas).

Bezafibrat ändrar sammansättningen av galla. Det har förekommit enstaka rapporter om utveckling av gallsten. Lämpliga diagnostiska procedurer bör utföras om gallstenrelaterade symtom skulle uppstå.

Muskelsvaghet, myalgi och muskelkramp, ofta följt av en stegring i kreatininkinas, kan inträffa. I enstaka fall har allvarlig muskelskada (rabdomyolys) observerats. I de flesta fall var detta syndrom ett resultat av överdosering av bezafibrat, t.ex. vid nedsatt njurfunktion.

Även kombinationsbehandling med HMG-CoA reductashämmare och bezafibrat kan innebära ökad risk för myopati (rabdomyolys). Kombinationsbehandling med HMG-CoA reductashämmare skall därför användas på strikt indikation och patienter kontrolleras noggrant för tecken på muskeltoxicitet.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombination med jonbytare (t.ex. kolestyramin) kan kräva dosanpassning. Kolestyramin minskar absorptionen av bezafibrat med 50% vid samtidigt intag. Medlen bör intas med minst 2 timmars mellanrum.

Interaktion mellan HMG-CoA reductashämmare (statiner) och fibrater är möjlig och kan variera karaktär och intensitet beroende på kombinationen av de administrerade läkemedlen. En farmakodynamisk interaktion mellan dessa två klasser av läkemedel kan i vissa fall också bidra till en ökad risk för myopati.

Effekten av sulfonureid och insulin kan förstärkas av bezafibrat. Detta kan medföra bättre glukosutnyttjande och minskat insulinbehov.

Bezafibrat kan öka effekten av antikoagulantia av kumarintyp (warfarin). När behandling med bezafibrat inleds skall warfarin-dosen minskas med 30-50% och sedan dostitreras enligt blodkoagulationsparametrar.

En tydlig men reversibel försämring av njurfunktionen (tillsammans med en motsvarande ökning av serumkreatininnivån) har i enstaka fall rapporterats hos organtransplanterade patienter som får samtidig behandling med ciklosporin och bezafibrat. Ökade koncentrationer av ciklosporin (immunsuppressiv behandling) observerades, vilket kan bero på att bezafibrat minskar eliminationen av ciklosporin. Mekanismen för interaktionen är inte känd, men en liknande effekt av bezafibrat på andra immunsuppressiva medel såsom tacrolimus, sirolimus och everolimus kan inte uteslutas. Patienter som får samtidig behandling bör därför kontrolleras noggrant med avseende på njurfunktion, och vid tecken på signifikanta förändringar i laboratorievärden bör behandlingen med bezafibrat avbrytas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Bezalip Retard rekommenderas ej vid graviditet eftersom säkerheten ännu inte fastställts.

Amning: Klinisk erfarenhet saknas. Därför bör mödrar som behandlas med Bezalip Retard inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Patienten bör göras uppmärksam på att reaktionsförmågan kan påverkas. Detta på grund av att det i mindre vanliga fall uppträder yrsel, och trötthet eller muskelsvaghet som biverkan vilket kan göra att förmågan att köra bil och använda maskiner försämras.

4.8 Biverkningar

Gastrointestinala biverkningar är vanligast och förekommer hos ca 5% av patienterna.

Den övergripande säkerhetsprofilen för bezafibrat bygger på en kombination av kliniska data från tidigare Boehringer Mannheim och erfarenhet efter marknadsföring.

Frekvensen av biverkningar enligt MedDRA organsystem visas nedan:

Frekvens: Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$), Mycket sällsynta ($<1/10\,000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta:	Leukopeni, anemi.
Mycket sällsynta:	Trombocytopeni.

Immunsystemet

Mindre vanliga:	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktisk reaktion.
-----------------	--

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga:	Minskad aptit.
-----------------	----------------

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: Depression, sömnlöshet.

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Huvudvärk, yrsel.

Sällsynta: Perifer neuropati, parestesi.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Interstitiell lungsjukdom.

Magtarmkanalen

Vanliga: Dyspepsi, illamående.

Mindre vanliga: Flatulens, diarré, obstipation, kräkningar, buksmärta.

Sällsynta: Pankreatit.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Förhöjda aminotransferaser (ASAT, ALAT), ökad gammaglutamyltransferas, kolestas, gallsten.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Hudutslag, urtikaria, fotosensibilisering, klåda.

Sällsynta: Alopeci.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Muskelsvaghet, myalgi, muskelkramp, förhöjda värden av kreatininkinas.

Sällsynta: Myosit, rabdomyolys (mestadels hos patienter med nedsatt njurfunktion).

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Akut njursvikt.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Impotens.

Lätt ökning av serumkreatinin kan förekomma. Stegrade värden av alkaliska fosfataser. I mycket sällsynta fall kan erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och pancytopeni förekomma. Ökad litogenitet kan förekomma vid behandling med bezafibrat, varför ökad förekomst av gallsten inte kan uteslutas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Rabdomyolys och relaterade muskelskador är en känd risk vid överdosering. Den specifika kliniska bilden av bezafibratförgiftning är i övrigt relativt okänd då erfarenheten av överdosering är begränsad. Vid överdosering bör behandlingen omedelbart avslutas, symptomatisk behandling insättas samt kreatininkinas och leverfunktion monitoreras.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Serumlipidsänkande medel, fibrat, ATC-kod: C10AB02

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Bezafibrat är ett derivat av klofibrat och sänker förhöjda värden av kolesterol i serum med i genomsnitt 15-20% och triglycerider med i genomsnitt 40%. Vid LDL-kolesterol >5 mmol/liter sker en sänkning med ca 15%. Kolesterol- och triglyceridvärdena förblir låga även under långtidsbehandling.

Bezafibrat höjer HDL-kolesterolnivåer (ca 10%) vid alla typer av hyperlipoproteinemier, en effekt som inträder först efter ca 2 månader. Bezafibrat sänker fasteblodsocker som tillägg till ordinarie diabetesterapi. Vid förhöjda fibrinogennivåer kan en sänkning ses.

Verkningsmekanismen är ofullständigt känd. Bezafibrat höjer lipoproteinlipasaktiviteten och leverlipasaktiviteten och påskyndar därigenom nedbrytning av de lipoproteiner, som har hög triglyceridhalt. Clearance av apo B ökar med sänkning av VLDL som följd. Bezafibrats LDL-kolesterolsänkande effekt har hos människa visats bero på en ökning av LDL-nedbrytning via den specifika LDL-receptorn samt sannolikt en hämning av kolesterolsyntesen.

Bezafibrat höjer apo A-I och A-II och subfraktionerna HDL₂ och HDL₃ av HDL.

I en klinisk studie har bezafibrat reducerat progressen av koronarskleros och minskat antalet kardiovaskulära komplikationer under en 5-årsperiod hos män <45 år med genomgången hjärtinfarkt och med dyslipoproteinemi. Mortalitetsstudier saknas.

Det finns bevis för att behandling med fibrater kan minska kranskärslssjukdomshändelser men de har inte visat sig minska mortalitet av alla orsaker vid primär- eller sekundärprevention av kardiovaskulär sjukdom.

Bezafibrat kan kombineras med anjonbytare eller nikotinsyrepreparat. Vid kombination med andra serumlipidreglerande läkemedel, se Varningar och försiktighetsmått.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bezalip Retard består av bezafibrat i en matris med tillsats av metylhydroxipropylcellulosa, vilket ger kontrollerad frisättning. I jämförande studier mellan Bezalip Retard 400 mg 1 gång dagligen och Bezalip 200 mg 3 gånger dagligen var effekten på triglyceridnivåer likvärdig medan effekten på LDL-kolesterol var antytt sämre för Bezalip Retard.

Den biologiska tillgängligheten är ca 70%. Maximal serumkoncentration uppnås efter ca 3-4 timmar. Proteinbindningen är ca 95% och distributionsvolymen ca 17 liter. Halveringstiden för Bezalip Retard är ca 2-4 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan innehåller:

Laktosmonohydrat 51 mg, povidon, natriumlaurilsulfat, hypromellos, vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat.

Filmdrageringen innehåller:

Laktosmonohydrat 3,7 mg, polymetylmetakrylat, polysorbat 80, hypromellos, makrogol 10 000, talk, titandioxid (färgämne E 171), natriumcitrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning med 100 depottabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12224

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1994-06-29
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-10-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-18