

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bezalip 400 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen depottabletti sisältää 400 mg betsafibraattia.

Apuaineet: laktoosi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä D9.

Halkaisija 11,0-11,2 mm ja paksuus 6,1-6,5 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bezalip -valmistetta käytetään ruokavalion ja muiden lääkkeettömien hoitojen (esim. liikunta, laihduttaminen) liitännäishoitona seuraavissa sairauksissa:

- Vaikea hypertriglyseridemia, johon voi liittyä alhainen HDL-kolesteroli
- Kombinoitu hyperlipidemia, kun statiini on vasta-aiheinen tai ei ole siedetty

Diabetekseen liittyvät hyperlipidemiat, mikäli muilla hoitomuodoilla ei hyperlipidemioita ole saatu korjaantumaan.

Erytisindikaationa on myös erittäin vaikeaan hypertriglyseridemiaan liittyvä pankreatiittivaara.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Normaaliannos aikuiselle on 400 mg betsafibraattia (1 depottabletti) kerran vuorokaudessa. Tabletti suositellaan otettavaksi aamuisin, mutta se voidaan vaihtoehtoisesti ottaa myös iltaisin. Tabletti suositellaan otettavaksi aterian yhteydessä tai sen jälkeen ja se on nieltävä kokonaisuutena riittävän nestemäärän kanssa. Yleensä hoito on pitkäaikaista.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Betsafibraattia on käytettävä erityisen varovasti munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoitoon, koska näille potilaille betsafibraatti voi aiheuttaa kreatiinikinaasitasojen (S-CK) nousua ja harvinaisena komplikaationa rhabdomyolyyssia. Jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min (S-Krea > 135 mikromol/l), lääkevalmisteen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kreatiniinipuhdistuma on luotettavampi parametri munuaistoiminnan arvioimiseen kuin seerumin kreatiniinipitoisuus (erityisesti iäkkäille). Kreatiniinipuhdistuman arvioimiseen voidaan käyttää seuraavaa yhtälöä (Cockroftin ja Gaultin yhtälö), joka soveltuu käytettäväksi vain aikuisille:

$$\text{Miehet: Cl}_{\text{Cr}} = \frac{(140 - \text{ikä [vuosina]}) \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{CCr (mg/dl)}} \text{ (ml/min)}$$

Cl Cr = kreatiniinipuhdistuma
CCr = seerumin kreatiniini

Naisten kreatiniinipuhdistuma on 85 % yhtälön avulla arvioidusta kreatiniinipuhdistumasta.

Betsafibraattihoidon aikana tulee jatkaa ruokavalihoitoa sekä muita lipidihäiriötä korjaavia toimenpiteitä (esim. laihdutus ja liikunta).

Iäkkäät potilaat

Munuaisten toiminta heikkenee iän myötä. Iäkkäiden potilaiden ei pitäisi käyttää betsafibraattidepottabletteja, koska kreatiniinipuhdistuma on yleensä yli 70-vuotiailla henkilöillä alle 60 ml/min.

Lapset

Lasten familiaalisen hyperkolesterolemian hoitoon betsafibraattia on kokeiltu vain lyhyen aikaa kestävässä lääkityksessä. Tuolloin LDL-kolesterolin pitoisuus pieneni merkittävästi, mutta kokemukset pitkään kestävästä hoidosta puuttuvat. Lapsille ei ole erityistä annosteluohjetta.

Lasten lääkitykseen betsafibraatilla tulee suhtautua varauksellisesti.

4.3 Vasta-aiheet

- Vaikea maksasairaus (lukuun ottamatta rasvamaksaa, jota usein esiintyy hypertriglyseridemian yhteydessä).
- Sappirakon taudit riippumatta siitä onko potilaalla sappikiviä, koska maksasairauden osuutta ei voida sulkea pois.
- Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min tai veren kreatiniinipitoisuus > 135 mikromol/l) tai dialyysihoitoa saavat potilaat.
- Yhteiskäyttö HMG-CoA-reduktaasin inhibiittoreiden kanssa potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä, kuten heikentynyt munuaisten toiminta, vaikea infektio, vamma, kirurginen toimenpide, tai häiriöitä hormoni- tai elektrolyytitasapainossa.
- Yliherkkyys betsafibraatille, jollekin valmisteen sisältämälle apuaineille tai muille fibraateille.
- Tunnettu fotoallergia tai fototoksinen reaktio fibraateille.
- Raskaus ja imetys (ks. myös 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On äärimmäisen tärkeää, että potilas noudattaa ruokavaliota, harrastaa liikuntaa ja laihduttaa, ja että muita metabolisia häiriöitä (esimerkiksi sokeritautia ja kihtiä) hoidetaan riittävästi.

Ennen betsafibraattihoidon aloittamista tulee maksan ja munuaisten toiminta selvittää määrittämällä veren kreatiniini- (Krea) ja alaniiniaminotransferaasitasot (ALAT).

Mikäli suotuisaa vaikutusta seerumin lipideihin ei saavuteta 3–4 kuukauden kuluessa betsafibraattihoidon aloittamisesta, on syytä harkita lääkityksen vaihtamista.

Lasten lääkitykseen betsafibraatilla tulee suhtautua varauksellisesti. Lapsille ei voida antaa varmaa annosteluohjetta.

Betsafibraatin määräämistä estrogeeniä tai estrogeeniä sisältäviä ehkäisyvalmisteita käyttäville potilaille pitäisi arvioida kriittisesti yksittäistapauksina, koska estrogeeni lisää lipidien määrää.

Betsafibraattidepottabletteja ei pitäisi määrätä potilaille, joilla on hypoalbuminemia (esimerkiksi

nefroottinen oireyhtymä) eikä potilaille, joiden munuaisfunktio on heikentynyt. Potilailla, joilla esiintyy jo ennestään munuaisten vajaatoimintaa, voi kehittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta, jos annostuksen määrittämisessä ei seurata tarkasti kreatiniini - ja kreatiinipuhdistuman arvoja.

Munuaisten vajaatoiminnassa betsafibraatin eliminaatio on hidastunut, mikä johtaa lääkeaineen kertymiseen elimistöön ja lisääntyneeseen rbdomyolyysiriskiin. Lihasten heikkoutta, lihaskipuja ja -kramppeja voi esiintyä. Nämä oireet liittyvät usein kreatiniinikinaasin nousuun. Yksittäisiä vaikeita lihasvauriotapauksia (rbdomyolyysia) on todettu. Useimmiten oireyhtymä on johtunut betsafibraatin yliannostuksesta tai epäasianmukaisesta betsafibraatin käytöstä useimmiten heikentyneen munuaisfunktion yhteydessä. Mikäli potilaalla esiintyy selittämättömiä lihaskipuja, -heikkoutta tai -kramppeja, tulee hoito lopettaa välittömästi sekä kontrolloida kreatiinikinaasitaso (CK).

Rbdomyolyysiriskin vuoksi betsafibraattia pitäisi käyttää yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa vain poikkeustapauksissa. Yhdistelmähoitoa saaville potilaille on kerrottava selkeästi myopatian oireista. Näiden potilaiden kliininen seuranta on tarpeen. Yhdistelmähoito on lopetettava välittömästi ensimmäisten myopatiaoireiden ilmaannuttua.

Betsafibraatti muuttaa sapen koostumusta ja yksittäisiä, mahdollisesti lääkeaineen aiheuttamia sappikivitautitapauksia on kuvattu. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet tulee suorittaa, jos sappikivitautiin liittyviä merkkejä ja oireita ilmenee. Ei ole selvää lisääkö betsafibraatin pitkäaikainen käyttö sappikivien esiintymistä samoin kuin muiden samankaltaisesti vaikuttavien lääkeaineiden käyttö, vai suurenevatko jo olemassa olevat sappikivet betsafibraattihoidon aikana. Tämä mahdollisuus tulee ottaa huomioon, mikäli potilaalla esiintyy betsafibraattihoidon aikana sappikivitautiin viittaavia oireita (ks. kohta 4.8).

Jos betsafibraattia käytetään yhdessä sappihappoja sitovien resiinien (esimerkiksi kolestyramiinin) kanssa, lääkkeet pitäisi ottaa eri aikaan, vähintään kahden tunnin välein.

Apuaineet

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kumariinityyppiset antikoagulantit: Betsafibraattihoido voi *tehostaa* samanaikaisen antikoagulanttihoitoon veren hyytymistä estävää vaikutusta. Antikoagulanttiannosta tulisi laskea betsafibraattihoidon aloitusvaiheessa n. 30–50 %, minkä jälkeen uusi annos määritetään veren trombolastiniaikaa seuraamalla.

Sulfonyyliureat ja insuliini: Sulfonyyliureoiden ja insuliinin verensokeria laskeva vaikutus voi *voimistua* samanaikaisen betsafibraattihoidon vaikutuksesta. Tämä voi olla seurausta samanaikaisesta glukoosin hyväksikäytettävyyden parantumisesta ja insuliinin tarpeen vähentymisestä. Sulfonyyliurean tai insuliinin annosta ei kuitenkaan yleensä ole tarvinnut pienentää.

Immunosuppressantit: Yksittäisissä tapauksissa on havaittu selvää, mutta betsafibraattilääkityksen lopettamisen jälkeen korjaantuvaa munuaisten toiminnan heikentymistä ja kreatiniinitason kohoamista elinsiirtopotilailla, jotka ovat saaneet immunosuppressanteja samanaikaisesti betsafibraatin kanssa. Siksi näiden potilaiden munuaisten toimintaa tulisi seurata tarkasti. Jos laboratorioarvoissa havaitaan merkittäviä muutoksia, betsafibraattihoido tulisi tarvittaessa keskeyttää.

Kolestyramiini ja muut resiinit: Käytettäessä betsafibraattia yhdessä sappihappoja sitovien resiinien kanssa tulee lääkkeiden ottamisen *välillä* olla vähintään kaksi tuntia, koska muuten betsafibraatin imeytyminen saattaa häiriintyä.

Monoamiinioksidaasin estäjät: Perheksiliinivetymaleaattia tai mahdollisesti maksatoksisia

monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjä *ei pidä käyttää* yhdessä betsafibraatin kanssa.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit): Yhteisvaikutusten luonne ja voimakkuus riippuu lääkeyhdistelmästä. Fibraattien ja statiinien yhtäaikaiseen käyttöön saattaa liittyä *lisääntynyt* myopatian (rabdomyolyysin) riski. Fibraattien ja statiinien samanaikaisessa käytössä on oltava hyvin varovainen ja käytöstä tulee kokonaan pidättäytyä, jos potilaalla on jokin myopatialle altistava sairaus tai tila (munuaisten vajaatoiminta, vakava infektio, kudonvaurio, kirurginen leikkaus, hormonaalinen tai elektrolyyttitasapainon häiriö). Ks. myös kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Betsafibraatin raskauden tai imetyksen aikaisesta käytöstä on vain rajoitetusti tietoa. Vaikka prekliinisissä tutkimuksissa haitallisia sikiövaikutuksia ei ole havaittu, ei lääkeainetta saa käyttää raskauden eikä myöskään imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Betsafibraatilla ei tiedetä olevan vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutustiedot perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin kokemuksiin.

48 kliiniseen tutkimukseen otettiin mukaan 3 581 potilasta. Kliinisen kehitysvaiheen ja markkinoille tulon jälkeisessä kliinisessä käytössä esiintyneet haittavaikutukset ovat enimmäkseen mahasuolikanavan häiriöitä, jotka olivat ohimeneviä ja jotka harvoin johtivat lääkityksen keskeyttämiseen. Myopatiaa (rabdomyolyysia) esiintyi enimmäkseen potilailla, joilla oli heikentynyt munuaisfunktio ja joiden lääkeannosta ei pienennetty. Minkään haittavaikutuksen ei katsottu vaikuttavan haitallisesti pitkäaikaiseen turvallisuuteen, koska haittavaikutukset esiintyivät hoidon ensimmäisten muutaman kuukauden aikana ja ne olivat joko ohimeneviä tai paranivat hoidon loputtua.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleiset:	≥1/10
Yleiset:	≥1/100 ja <1/10
Melko harvinaiset:	≥1/1000 ja <1/100
Harvinaiset:	≥1/10 000 ja <1/1000
Hyvin harvinaiset:	<1/10 000 mukaan lukien yksittäiset raportit

Elinjärjestelmä	
<i>Veri ja imukudos</i> Hyvin harvinaiset:	Pansytopenia, trombositopenia, vähentynyt leukosyyttien määrä
<i>Immuunijärjestelmä</i> Melko harvinaiset:	Yleistynyt yliherkkyys betsafibraatille, yliherkkyysreaktiot mukaan lukien anafylaktiset reaktiot
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i> Yleiset:	Vähentynyt ruokahalu
<i>Psykkiset häiriöt</i> Harvinaiset:	Masennus, unettomuus
<i>Hermosto</i> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	Huimaus, päänsärky Perifeerinen neuropatia, parestesia
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i> Hyvin harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	

Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	Maha-suolikanavan häiriö Vatsan turpoaminen, vatsakipu, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi, kylläisyyden tunne, ilmavaivat, oksentelu Pankreatiitti
<i>Maksa ja sappi</i> Melko harvinaiset: Hyvin harvinaiset:	Kolestaasi Sappikivet (ks. kohta 4.4)
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i> Melko harvinaiset: Hyvin harvinaiset:	Kutina, urtikaria, valoherkkyys, hiustenlähtö, ihottuma Trombosytopeeninen purppura, monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> Melko harvinaiset: Hyvin harvinaiset:	Lihasheikkous, lihaskivut, lihaskrampit Rabdomyolyyysi
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i> Melko harvinaiset:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i> Melko harvinaiset:	Määrittämätön erektiohäiriö
<i>Tutkimukset</i> Seuraavia laboratorioarvojen poikkeamia on todettu kliinisten tutkimusten ja kliinisen käytön aikana. Melko harvinaiset: Hyvin harvinaiset	Kohonneet arvot: veren kreatiinifosfokinaasi, kreatiniini, kreatiniinikinaasi, alkalinen fosfataasi, trombosyytti, transaminaasit Alentuneet arvot: hemoglobiini, hematokriitti, leukosyytit, alkalinen fosfataasi, gammaglutamyyli transferaasi Kohonneet arvot: gammaglutamyyli transferaasi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Betsafibraattimyrkytyksen kliinistä kuvaa (lukuun ottamatta rabdomyolyyysiä) ei tunneta. Betsafibraatin aiheuttamia yliannostustapauksia ei ole kuvattu. On kuitenkin epätodennäköistä, että suurillakaan nautituilla lääkeannoksilla olisi vaarallisia kliinisiä tai biokemiallisia vaikutuksia. Betsafibraatille ei ole olemassa antidootia, joten mahdollisessa yliannostustilanteessa on tyydyttävä oireenmukaiseen hoitoon. Rabdomyolyyysitapauksessa betsafibraattihoito on lopetettava välittömästi ja potilaan munuaisten toimintaa on seurattava huolellisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, fibraatit
ATC-koodi: C10AB02

Betsafibraatti on rakenteeltaan fibraattijohdos. Betsafibraatti alentaa koholla olevia veren lipidejä (triglyseridejä ja kolesterolia). Betsafibraatti laskee seerumin LDL- ja VLDL-pitoisuuksia sekä nostaa HDL-pitoisuuksia. Fibraattien vaikutusmekanismi ei ole vielä täysin selvillä. Betsafibraatti aktivoi lipoproteiiniilipaasia rasva- ja lihaskudoksessa sekä ilmeisesti myös maksassa, mikä lisää VLDL:n ja LDL:n hajoamista, jolloin muodostuu HDL:n esiasteita ja HDL-taso nousee. Myös VLDL:n tuotanto maksassa vähenee, mihin liittyy LDL-reseptorivälitteisen lipoproteiinin katabolian stimuloituminen. Betsafibraatin HDL-tasoa nostava vaikutus saattaa osittain välittyä HDL:n tärkeiden apoproteiinien, A-I:n ja A-II:n synteessin stimulaation kautta. Fibraatit estävät rasvahapposynteessin kannalta tärkeitä entsyymiä, asetyylikoentsyymi-A-karboksylaasia, sekä myös kolesterolisynteessin keskeistä entsyymiä, 3-hydroksi-3-metyyli-glutaryyli-koentsyymi-A-reduktaasia (HMG-CoA-reduktaasi). HMG-CoA-reduktaasin eston seurauksena kolesterolin ja sappihappojen synteesi vähenee ja kolesterolin erityis sappeen lisääntyä, LDL-reseptoreiden määrä kasvaa ja LDL:n poistuminen verenkierrosta lisääntyy.

Kohonnut fibrinogeenitaso näyttäisi olevan tärkeä riskitekijä aterooman kehittymiselle lipidien, tupakoinnin ja kohonneen verenpaineen ohella. Fibrinogeeni vaikuttaa veren viskositeettiin ja virtaukseen ja ilmeisesti myös hyytymän muodostumiseen ja liuotettavuuteen. Betsafibraatin on todettu vähentävän verihitaleiden aggregoitumista ja alentavan huomattavasti plasman fibrinogeenipitoisuuksia.

Tutkimustulokset lääkeaineen dyslipidemiapotilaiden sokeritasapainoa parantavasta vaikutuksesta ovat olleet ristiriitaisia. Diabeetikoilla on raportoitu verensokeripitoisuuden laskua ja glukoosintoleranssin kasvua. Samoilla potilailla betsafibraatti alensi vapaiden rasvahappojen paastoarvoja ja arvoja ruokailun jälkeen.

Fibraattihoito saattaa vähentää sepelvaltimotautitapahtumia, mutta fibraattien ei ole osoitettu vähentävän kokonaiskuolleisuutta sydän- ja verisuonitautien primaarissa tai sekundaarisessa ehkäisyssä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Betsafibraatti imeytyy oraalisesti otettuna lähes täydellisesti eikä ensikierron metaboliaa ole todettu. Depottablettimuodossa hyväksikäytettävyys on n. 70 %. Oraalisella 400 mg:n depottabletilla plasman huippupitoisuus (6 mg/l) saavutetaan n. 3–4 tuntia lääkkeen otosta.

Jakautuminen

Betsafibraatti on 94–96-prosenttisesti sitoutuneena seerumin proteiineihin. Lääkeaineen jakautumistilavuus on n. 17 litraa.

Metabolia

50 % betsafibraattiannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana lääkeaineena ja 20 % glukuronideina. Betsafibraatilla ei ole aktiivisia metaboliitteja, eikä enterohepaattista kiertoa ole todettu.

Eliminaatio

Eliminaatio on nopeaa ja erittyminen tapahtuu melkein yksinomaan munuaisten kautta. Noin 94–95 % ¹⁴C-merkitystä betsafibraatista erittyy munuaisten kautta 48 tunnin kuluessa lääkkeen otosta, puolet muuttumattomana lääkeaineena, loput lähinnä glukuronidina tai hydroksyloituneena betsafibraattina. N. 3 % lääkeannoksesta erittyy ulosteen mukana. Lääkeaineen munuaispuhdistuma vaihtelee välillä 3,4–6,0 l/tunti. Betsafibraatin depotmuodolla puoliintumisaika on n. 2–4 tuntia.

Erytisryhmät

Betsafibraatin eliminaatio on hidastunut munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa.

Iäkkäät potilaat. Farmakokineettisten tutkimusten mukaan eliminaatio voi iäkkäillä potilailla hidastua silloin kun maksan toiminta on heikentynyt. Maksasairaudet (lukuun ottamatta rasvamaksaa) ovat vasta-aiheita betsafibraatin käytölle (ks. kohta 4.3).

Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta heikkenee iän myötä. Pitkävaikutteisia betsafibraattitabletteja ei pitäisi määrätä iäkkäille potilaille, koska yli 70-vuotiaiden henkilöiden kreatiniinipuhdistuma on normaalisti alle 60 ml/min.

Munuaisten vajaatoiminta. Betsafibraatin eliminoituminen hidastuu, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Kreatiniinipuhdistuma on kääntäen verrannollinen betsafibraatin eliminaation puoliintumisaikaan; kun kreatiniinipuhdistuma pienenee niin eliminaation puoliintumisaika pitenee. Koska betsafibraatin proteiineihin sitoutumisaste on korkea, sitä ei voi poistaa elimistöstä dialyysillä (kuprofaanisuodatin). Betsafibraatti on vasta-aiheinen dialyysipotilaille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa betsafibraatin on todettu lisäävän rottauroksilla testosteronin ja dihydrotestosteronin pitoisuuksia plasmassa ja kiveksissä sekä myös Leydigin solukarsinoomien määrää. Lääkeaineella ei ole todettu mutageenisia eikä teratogeenisiä ominaisuuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin: Laktoosimonohydraatti, povidoni, natriumlauryylisulfaatti, hypromelloosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste: Metakrylaattipolymeeri, hypromelloosi, makrogoli 10 000, laktoosimonohydraatti, talkki, titaanidioksidi (E 171), polysorbaatti 80 ja natriumsitraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Huoneenlämpö (15-25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

30 ja 100 tablettia, läpipainopakkaus, PVC/alumiiniblisteri.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämisen ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður

Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10935

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.05.1993 / 6.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.6.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bezalip 400 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 400 mg bezafibrat.

Hjälpämnen: laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vit, rund, konvex och filmdragerad tablett med märkningen D9.

Diameter 11,0–11,2 mm och tjocklek 6,1–6,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bezalip är indicerat som ett komplement till diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktnedgång) i följande fall:

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

Behandling av hyperlipidemier förknippade med diabetes i fall där hyperlipidemin inte reagerat på andra typer av behandling.

Som särskild indikation dessutom pankreatitrisk i samband med ytterst svår hypertriglyceridemi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Normaldos för vuxna är 400 mg bezafibrat (1 depottablett) en gång dagligen. Tabletten ska helst tas på morgonen, men dosen kan alternativt tas även kvällen. Tabletten ska helst tas i samband med, eller strax efter, måltid, och den ska sväljas hel tillsammans med en tillräcklig mängd vätska. Behandlingen är i allmänhet långvarig.

Dosering i samband med nedsatt njurfunktion

Särskild försiktighet ska iaktas då bezafibrat administreras till patienter med nedsatt njurfunktion. Detta eftersom bezafibrat kan orsaka förhöjda kreatininkinasnivåer (S-CK) i serum och i sällsynta fall rabdomyolys som komplikation. Om kreatininclearance är < 60 ml/min (S-Krea > 135 mikromol/l), är bruk av detta läkemedel kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Kreatininclearance är en mer pålitlig parameter för utvärdering av njurfunktionen än kreatininhalt i serum (detta gäller särskilt äldre patienter). Kreatininclearance kan utvärderas med hjälp av följande formel (Cockcroft-Gaults formel), som dock enbart lämpar sig för vuxna personer:

$$\text{Män } Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{ålder [antal år]}) \times \text{vikt (kg)}}{72} \text{ (ml/min)}$$

72 x CCr (mg/dl)

Cl_{Cr} = kreatininclearance

CCr = kreatininhalt i serum

Kreatininclearance för kvinnor är 85 % av det tal som fås med ovanstående formel.

Dietbehandling och övriga lipidkorrigerande åtgärder (såsom motion och viktnedgång) ska fortsättas under behandlingen med bezafibrat.

Äldre patienter

Njurfunktionen försämras med stigande ålder. Äldre patienter ska inte använda depottabletter med bezafibrat, eftersom kreatininclearance hos personer över 70 år i allmänhet är under 60 ml/min.

Barn

Bezafibrat har endast prövats i korta perioder för behandling av familial hyperkolesterolemi hos barn. Under dessa perioder uppnåddes en signifikant sänkning av LDL-kolesterolhalten, men erfarenhet av långtidsbehandling saknas. Ingen särskild doseringsrekommendation för barn finns att tillgå.

Man bör förhålla sig med försiktighet till en eventuell behandling av barn med bezafibrat.

4.3 Kontraindikationer

- Svår leversjukdom (med undantag för leversteatos som ofta förekommer i samband med hypertriglyceridemi).
- Sjukdomar i gallblåsan, oberoende av om patienten har gallstenar, eftersom påverkan av eventuell leversjukdom inte kan uteslutas.
- Njursvikt (kreatininclearance < 60 ml/min eller kreatininhalt i blodet > 135 mikromol/l) och vid dialysbehandling.
- Kombinationsbehandling med HMG-CoA-reduktashämmande medel hos patienter med riskfaktorer för myopati, som exempelvis nedsatt njurfunktion, någon svår infektion, någon skada eller kirurgiskt ingrepp, eller störningar i hormon- eller elektrolytbalansen.
- Överkänslighet mot bezafibrat, mot någon annan fibrat, eller mot något hjälpämne som ingår i preparatet.
- Känd fotoallergisk eller fototoxisk reaktion mot fibrater.
- Graviditet och amning (se även avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Det är ytterst viktigt att patienten följer given diet, idkar motion och bantar, och att eventuella andra metabola störningar vis (t.ex. diabetes eller gikt) behandlas på adekvat.

Lever- och njurfunktion ska utredas före behandlingsstart genom blodprov för kreatinin- (Krea) och alaninaminotransferasvärden (ALAT).

Om gynnsam inverkan på serumlipiderna inte kan ses då behandlingen med bezafibrat pågått i 3 - 4 månader, är det skäl att överväga utbyte av läkemedlet.

Man bör förhålla sig med viss reservation till en eventuell behandling av barn. Inga säkert bestämda doseringsanvisningar för barn finns att tillgå.

Ordination av bezafibrat till kvinnor som använder östrogen eller preventivmedel med östrogen ska utvärderas kritiskt som enstaka fall, eftersom östrogen ökar mängden lipider.

Depottabletter med bezafibrat ska inte ordineras till patienter med hypoalbuminemi (t.ex. nefrotiskt syndrom) eller till patienter vars njurfunktion är nedsatt. Patienter med existerande njurinsufficiens kan utveckla akut njursvikt om kreatinin- och kreatininclearancevärdena inte följs upp noggrant.

I samband med njursvikt är eliminationen av bezafibrat långsammare än normalt, vilket leder till ansamling av läkemedlet i kroppen och en ökad rabdomyolysrisk. Muskelsvaghet, muskelsmärter och -kramper kan förekomma. Dessa symtom är ofta förknippade med en ökning av kreatinkinas. Enstaka fall med svåra muskelskador (rabdomyolys) har konstaterats. I allmänhet har syndromet berott på en överdosering av bezafibrat eller på ett osakligt bruk i samband med försämrad njurfunktion. Om patienten uppvisar oförklarliga muskelsmärter, oförklarlig muskelsvaghet eller muskelkramper, ska behandlingen omedelbart avbrytas och kreatinkinasnivån (CK) kontrolleras.

På grund av risken för rabdomyolys, ska bezafibrat endast i undantagsfall användas tillsammans med HMG-CoA-reduktashämmare. Patienter som får sådan kombinationsbehandling ska informeras om vilka symtom myopati kan orsaka. Klinisk uppföljning av patienterna är nödvändig. Kombinationsbehandlingen ska omedelbart avbrytas vid första eventuella tecken på myopati.

Bezafibrat förändrar gallans sammansättning och enstaka fall där läkemedlet möjligen orsakat gallstensanfall har förekommit. Sakenliga diagnostiska åtgärder ska utföras vid fall av tecken och symtom på gallstenssjukdom. Det är inte klart om en långtidsbehandling med bezafibrat ökar förekomsten av gallstenar på samma vis som ett bruk av andra läkemedel med samma typ av verkningsmekanism, eller om tidigare förekommande gallstenar helt enkelt förstöras under behandlingen med bezafibrat. Denna risk bör observeras om patienten uppvisar tecken på gallstenssjukdom i samband med sin behandling med bezafibrat (se avsnitt 4.8).

Om bezafibrat används tillsammans med gallsyrebindande resiner (exempelvis kolestyramin) ska dessa läkemedel tas vid olika tillfällen, med minst två timmars mellanrum.

Hjälpämnen

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

Antikoagulantia av kumarintyp: Bezafibrat kan öka den koagulationsförebyggande effekten vid samtidigt bruk av antikoagulantia. Dosen av antikoagulantia ska sänkas med ca 30–50 % i början av bezafibratbehandlingen, varefter en ny dos ska bestämmas genom uppföljning av tromboplastintiden i blodet.

Sulfonureider och insulin: Den blodsockersänkande effekten av sulfonureider och insulin kan förstärkas av en samtidig bezafibratbehandling. Detta kan bero på ett förbättrat glukosutnyttjande och ett minskat insulinbehov till följd av kombinationsbehandlingen. I allmänhet har ändå inga dosminskningar av sulfonureider eller insulin behövts.

Immunsuppressiva medel: En tydlig försämring av njurfunktionen (tillsammans med en motsvarande ökning av serumkreatininnivån) har i enstaka fall rapporterats hos organtransplanterade patienter som fått samtidig behandling med bezafibrat och immunsuppressiva medel. Försämringen har dock varit reversibel efter att bezafibratmedicineringen avslutats. Patienter som får samtidig behandling bör kontrolleras noggrant med avseende på njurfunktion, och vid tecken på signifikanta förändringar i laboratorievärdena bör behandlingen med bezafibrat vid behov avbrytas.

Kolestyramin och andra resiner: Vid samtidigt bruk med bezafibrat och gallsyrebindande resiner ska man hålla en paus på minst två timmar mellan de olika läkemedlen, eftersom upptaget av bezafibrat annars kan störas.

Monoaminoxidashämmare: Perhexilinvätemaleat eller potentiellt levertoxiska monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) ska inte användas samtidigt med bezafibrat.

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner): Interaktionernas art och styrka beror på läkemedelskombinationen. Ett samtidigt bruk av fibrater och statiner kan vara förknippat med en *ökad* risk för myopati (rabdomyolys). En samtidig behandling med fibrater och statiner kräver ytterst stor försiktighet och sådana kombinationer ska undvikas helt om patienten har någon sjukdom eller något tillstånd som exponerar för myopati (njursvikt, allvarlig infektion, vävnadsskada, kirurgiskt ingrepp, hormonell störning eller rubbning i elektrolytbalansen). Se även avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Klinisk erfarenhet från gravida och ammande kvinnor är begränsad. Trots att prekliniska studier inte uppvisat skadliga effekter på fostren, ska detta läkemedel inte användas under pågående graviditet eller under amningsperioden (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Man känner inte till att bezafibrat skulle ha någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningsuppgifterna är baserade på information från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsintroduktion.

3 581 patienter har deltagit i sammanlagt 48 kliniska studier. De biverkningar som förekommit under det kliniska utvecklingskedet och i samband med klinisk användning efter marknadsintroduktion, har främst varit övergående störningar i magtarmkanalens funktion, vilka sällan har lett till ett avbrytande av medicineringen. Myopati (rabdomyolys) förekom främst hos patienter med försvagad njurfunktion vars läkemedelsdos inte minskats. Ingen biverkning ansågs inverka negativt på läkemedlets långtidssäkerhet, eftersom biverkningarna förekom under de första få månaderna av medicineringen och antingen var övergående eller reversibla efter avslutad behandling.

Biverkningarna har klassificerats enligt förekomst på följande vis:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$, inklusive enstaka rapporter

Organsystem	
<i>Blodet och lymfsystemet</i> Mycket sällsynta:	Pancytopeni, trombocytopeni, sänkt antal leukocyter
<i>Immunsystemet</i> Mindre vanliga:	Generaliserad överkänslighet för bezafibrat, överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner
<i>Metabolism och nutrition</i> Vanliga:	Försämrad matlust
<i>Psykiska störningar</i> Sällsynta:	Depression, sömnlöshet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i> Mindre vanliga: Sällsynta:	Svindel, huvudvärk Perifer neuropati, parestesier
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom
<i>Magtarmkanalen</i> Vanliga:	Störningar i magtarmkanalen

Mindre vanliga: Sällsynta:	Svullen mage, buksmärtor, förstoppning, diarré, matsmältningsbesvär, illamående, mättnadskänsla, flatulens, kräkningar Pankreatit
<i>Lever och gallvägar</i> Mindre vanliga: Mycket sällsynta:	Kolestas Gallstenar (se avsnitt 4.4)
<i>Hud och subkutan vävnad</i> Mindre vanliga: Mycket sällsynta:	Klåda, urtikaria, ljuskänslighet, håravfall, hudutslag Trombocytopen purpura, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i> Mindre vanliga: Mycket sällsynta:	Muskelsvagheter, muskelsmärtor, muskelkramper Rabdomyolys
<i>Njurar och urinvägar</i> Mindre vanliga:	Akut njursvikt
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i> Mindre vanliga:	Ospecifika erektionsstörningar
<i>Undersökningar</i> Följande avvikelser i laboratorievärdena har konstaterats i samband med kliniska studier och klinisk användning av läkemedlet. Mindre vanliga: Mycket sällsynta:	Förhöjda värden: kreatinfosfokinas, kreatinin, kreatininkinas, alkalisk fosfatas, trombocyter, transaminaser i blodet Sänkta värden: hemoglobin, hematokrit, leukocyter, alkalisk fosfatas, gammaglutamyltransferas i blodet Förhöjda värden: gammaglutamyltransferas i blodet

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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Den kliniska bilden för eventuell förgiftning orsakad av bezafibrat är okänd (förutom gällande rabdomyolys). Inga beskrivna överdoseringsfall med bezafibrat finns att tillgå. Det anses dock osannolikt att ens stora doser skulle leda till farliga kliniska eller biokemiska reaktioner. Antidot mot bezafibrat saknas, och fall av överdosering ska därför behandlas symtomatiskt. Vid fall av rabdomyolys ska behandlingen med bezafibrat omedelbart avbrytas och patientens njurfunktion följas upp noggrant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar lipidnivåerna, fibrater
ATC-kod: C10AB02

Bezafibrat är ett fibratderivat som sänker förhöjda lipidvärden (triglycerider och kolesterol) i blodet. Bezafibrat sänker halterna av såväl LDL som VLDL, och höjer halten av HDL. Fibraternas verkningsmekanism är ännu inte helt känd. Bezafibrat aktiverar lipoproteinlipasenzymet i fett- och muskelvävnad och tydligen även i levern, vilket ökar nedbrytningen av VLDL och LDL med uppkomst av förstadier till HDL och en förhöjd HDL-halt som följd. Även produktionen av VLDL i levern minskar, vilket är förknippat med en stimulering av LDL-receptormedierad katabolism av lipoproteiner. Den HDL-höjande effekten kan eventuellt delvis medieras via stimulering av syntesen av två apoproteiner som är viktiga för HDL (d.v.s. A-I och A-II). Fibraterna hämmar ett enzym (acetylkoenzym-A-karboxylas) som är viktigt för fettsyresyntesen, och även det centrala enzymet för kolesterolsyntesen (3-hydroxi-3-metyl-glutarylkoenzym-A-reduktas; HMG-CoA-reduktas). Hämmningen av HMG-CoA-reduktas minskar kolesterol- och gallsyresyntesen och ökar utsöndringen av kolesterol i gallan, ökar antalet LDL-receptorer och ökar även exkretionen av LDL ur cirkulationen.

En förhöjd fibrinogenhalt ser ut att (utöver lipider, rökning och förhöjt blodtryck) vara en viktig riskfaktor för uppkomsten av ateroskleros. Fibrinogenhalten inverkar på blodets viskositet och flöde, samt tydligen även på uppkomsten av koagel och lösligheten hos dessa. Bezafibrat har konstaterats minska trombocytaggregationen och ge en betydande sänkning av fibrinogenhalten i plasma.

Resultaten gällande en förbättring av sockerbalansen hos patienter med dyslipidemi har varit kontroversiella. Sänkta blodsockerhalter och ökad glukostolerans har rapporterats hos diabetiker. Bezafibrat sänkte också halten av fria fettsyror i fastande tillstånd och efter måltider hos dessa patienter.

En behandling med fibrater kan minska antalet kranskärslsjukdomshändelser, men fibraterna har inte visats minska totalmortaliteten vid primär eller sekundärprevention av kardiovaskulära sjukdomar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bezafibrat absorberas nästan fullständigt efter oral administrering. Ingen förstapassagemetabolism har konstaterats. Biotillgängligheten vid bruk av depottabletter är cirka 70 %. Orala depottabletter på 400 mg ger en maximal koncentration på 6 mg/l i plasma inom 3–4 timmar efter administrering.

Distribution

Proteinbindningsgraden hos bezafibrat är 94–96 %. Distributionsvolymen är cirka 17 liter.

Metabolism

50 % av bezafibratdosen utsöndras i urinen i oförändrad form och 20 % som glukuronider. Bezafibrat har inga aktiva metaboliter, och enterohepatisk cirkulation har inte konstaterats.

Eliminering

Elimineringen är snabb och läkemedlet utsöndras nästan enbart via njurarna. Ungefär 94–95 % av ¹⁴C-märkt bezafibrat utsöndras via njurarna inom 48 timmar; hälften i oförändrad form och resten främst som glukuronider eller som hydroxylerat bezafibrat. Cirka 3 % av dosen utsöndras i faeces. Renal clearance varierar mellan 3,4 och 6,0 l/timme. Halveringstiden för bezafibrat i depotform är ungefär 2–4 timmar.

Särskilda patientgrupper

Eliminationen är långsammare än vanligt om njur- eller leverfunktionen är nedsatt.

Äldre patienter: Enligt farmakokinetiska studier kan eliminationen vara långsammare hos äldre då leverfunktionen försämrats. Leversjukdomar (förutom leversteatos) utgör kontraindikationer för en behandling med bezafibrat (se avsnitt 4.3).

Njurfunktionen försämras med stigande ålder. Långtidsverkande bezafibrattabletter ska inte ordinerats till äldre patienter, eftersom kreatininclearance hos äldre i vanliga fall ligger på mindre än 60 ml/min.

Njurinsufficiens: Eliminationen av bezafibrat blir långsammare i samband med njurinsufficiens. Kreatininclearance korrelerar omvänt till eliminationsfasens halveringstid för bezafibrat, vilket innebär att halveringstiden förlängs då kreatininclearance minskar. Eftersom proteinbindningsgraden är hög, kan bezafibrat inte avlägsnas med hjälp av dialys (cuprofanmembran). Bezafibrat är kontraindicerat för dialyspatienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttthannar har bezafibrat konstaterats öka halterna av testosteron och dihydrotestosteron i plasma och testiklar samt antalet cellkarcinom i Leydig-cellerna. Inga mutagena eller teratogena effekter har konstaterats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: Laktosmonohydrat, povidon, natriumlaurilsulfat, hypromellos, vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat.

Dragering: Metakrylatpolymer, hypromellos, makrogol 10 000, laktosmonohydrat, talk, titandioxid (E 171), polysorbat 80 och natriumcitrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 och 100 tabletter i blister av PVC/aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10935

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

03.05.1993 / 6.3.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.6.2019