


Bezalip Retard 400 mg, tabletten met gereguleerde afgifte	RVG 18388	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2111a	Pag. 1 van 8

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bezalip Retard 400 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel in Bezalip Retard is 400 mg bezafibraat per tablet met gereguleerde afgifte.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

De tabletten zijn rond, wit en biconvex en de code op de tablet is D9.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bezafibraat is geïndiceerd als een aanvulling op dieet en andere niet-farmacologische behandeling (b.v. lichamelijke oefening, gewichtsverlies) voor het volgende:

- Behandeling van ernstige hypertriglyceridemie met of zonder laag HDL cholesterol.
- Gemengde hyperlipidemie wanneer een statine gecontraïndiceerd is of niet wordt verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet per dag.

Patiënten met een gestoorde nierfunctie:

Bezalip Retard is gecontra-indiceerd voor behandeling van patiënten met een gestoorde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min; serum kreatinine > 135 µmol/L) (zie rubriek 4.3).

Het gebruik van Bezalip Retard is gecontra-indiceerd bij dialysepatiënten (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een gestoorde leverfunctie:

Bezalip Retard is gecontra-indiceerd bij leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).


Ouderen:

Ouderen hebben een fysiologische verminderde nierfunctie afhankelijk van de leeftijd. Bezalip Retard dient niet te worden voorgeschreven aan oudere patiënten omdat de creatinineklaring boven een leeftijd van 70 jaar lager kan zijn dan 60 ml/min (zie rubriek 4.3)

Kinderen:

De werking van bezafibraat bij kinderen is niet onderzocht.

Wijze van inname

Bezalip Retard 400 mg, tabletten met gereguleerde afgifte	RVG 18388	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2111a	Pag. 2 van 8

De tabletten dienen met voldoende vloeistof, zonder te kauwen, te worden ingenomen, tijdens of na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Bezalip Retard dient niet te worden gebruikt bij:

- bekende overgevoeligheid voor bezafibraat of overige bestanddelen van het product of voor andere fibraten
- bekende foto-allergische of fototoxische reacties tegen fibraten
- leveraandoeningen (met uitzondering van de vette lever, als complicatie van hypertriglyceridemie)
- aandoeningen van de galwegen, met of zonder cholelithiasis (daar betrokkenheid van de lever niet is uit te sluiten)
- patiënten die dialyse ondergaan
- patiënten met een gestoorde nierfunctie met een serumcreatinine hoger dan $>135 \mu\text{mol/L}$ (1,5 mg/100 ml) of een creatinineklaring lager dan 60 ml/min, inclusief patiënten ouder dan 70 jaar (zie rubriek 4.2).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Spieraandoeningen (myopathie/rhabdomyolyse)

Spierzwakte, myalgie en spierkrampen, vaak gepaard gaande met een duidelijke verhoging van creatininekinase (CK), kunnen optreden. Incidenteel is ernstige spierbeschadiging (rhabdomyolyse) waargenomen. In het geval van rhabdomyolyse (met name in patiënten met een gestoorde nierfunctie) dient de behandeling met bezafibraat direct te worden gestaakt.

Gelijktijdig gebruik van HMG-CoA-reductase remmers

Het risico van spierbeschadiging kan verhoogd zijn in geval van combinatie met een HMG-CoA reductase-remmer. Omwille van het risico op het optreden van rhabdomyolyse, mag bezafibraat slechts gecombineerd worden met een behandeling met een HMG-CoA reductase-remmer indien het noodzakelijk wordt geacht en slechts alleen in zeer uitzonderlijke gevallen. Er kunnen ook farmacodynamische interacties plaatsvinden (zie rubriek 4.5) en een aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn. Patiënten die behandeld worden met deze combinatie dienen zorgvuldig geïnformeerd te worden over de symptomen van myopathie en regelmatig gecontroleerd te worden door de arts. Bij het optreden van de eerste symptomen van myopathie dient deze gecombineerde behandeling onmiddellijk te worden gestopt.


Gelijktijdige toediening van HMG-CoA reductase-remmers bij patiënten met aanleg voor myopathie, zoals een reeds bestaande nierfunctiestoornis, ernstige infectie, trauma, operatie of een verstoring van de hormoon- of elektrolytenbalans, kan het risico op spierbeschadiging verhogen.

Gebruik bij patiënten met galsteenvorming

Bezafibraat beïnvloedt de samenstelling van gal. Er zijn incidentele gevallen van galsteenvorming gerapporteerd. Bezafibraattherapie dient afgebroken te worden wanneer er galstenen worden gevonden. Er zijn gevallen van cholelithiasis gerapporteerd tijdens bezafibraattherapie. Wanneer er een vermoeden is van cholelithiasis, is onderzoek van de galblaas geïndiceerd.

Controle van serumlipiden

Gedurende de behandeling met bezafibraat is periodieke bepaling van de serumlipiden noodzakelijk. De behandeling met bezafibraat dient te worden stopgezet indien de respons bij de aanbevolen dosering na 4-6 maanden therapie onvoldoende is.

Bezalip Retard 400 mg, tabletten met geregleerde afgifte	RVG 18388	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2111a	Pag. 3 van 8

De risico's, die geassocieerd zijn met hyperlipidemie kunnen worden versterkt in de aanwezigheid van andere factoren zoals hypertensie, zwaarlijvigheid, roken, genetische predispositie en diabetes. Deze factoren, die een risico inhouden voor de te behandelen patiënt, dienen in overweging te worden genomen wanneer hyperlipidemie in deze risicogroepen behandeld wordt met bezafibraat.

Controle van de leverfunctie

Het is wenselijk om periodiek de transaminasen, alkalische fosfatase, LDH, bilirubine en CK te controleren. Bij spierklachten dient tevens het CPK-gehalte te worden gecontroleerd. De behandeling met bezafibraat dient te worden stopgezet indien afwijkende waarden blijven bestaan.

Controle van de bloedcellen

Periodieke bepaling van de bloedcellen wordt aanbevolen gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling met bezafibraat. De behandeling met bezafibraat dient te worden stopgezet in geval van anemie, leukopenie en trombocytopenie.

Controle van de nierfunctie

Het is wenselijk om tijdens gebruik van bezafibraat de nierfunctie regelmatig te controleren. Bezalip Retard is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met nierfunctiestoornissen kan acuut nierfalen optreden.

Lactose

Bezalip Retard bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactosedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia

Bezafibraat kan de werking van orale anticoagulantia versterken, hetgeen noodzaakt tot een nauwkeurig monitoren van de antistollingsdoserings. Indien anticoagulantia tezamen met bezafibraat worden gegeven dient voorzichtigheid in acht worden genomen. De dosis anticoagulans dient bij aanvang van de therapie met bezafibraat met 30-50% te worden gereduceerd en vervolgens te worden getitreerd al naar gelang de behoefte van de patiënt.

Antidiabetica


Bezafibraat kan het effect van sulfonylureumderivaten en insuline versterken. Hypoglycemie is tot nu toe niet waargenomen. Controle van de bloedglucosespiegels wordt aanbevolen.

Galzuurbindende harsen

Colestyramine en andere resinen kunnen bij gelijktijdige inname de absorptie van bezafibraat verminderen. Wanneer bezafibraat gelijktijdig met colestyramine of andere resinen gebruikt wordt, dient tussen de inname van beide geneesmiddelen een interval van tenminste twee uur gehandhaafd te worden.

Anticonceptiva

De bestanddelen in orale anticonceptiva kunnen de werkzaamheid van fibraten bij patiënten met dyslipidemie tegengaan. Het wordt aanbevolen om bij vrouwen die beginnen met orale anticonceptiva tijdens behandeling met fibraten na 3-6 maanden de serumlipiden te controleren.

Bezalip Retard 400 mg, tabletten met gereguleerde afgifte	RVG 18388	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2111a	Pag. 4 van 8

HMG-CoA-reductase remmers

Interactie tussen HMG-CoA reductase-remmers en fibraten kan in aard en intensiteit afhankelijk van de combinatie van de toegediende geneesmiddelen variëren. Een farmacodynamische interactie tussen deze twee geneesmiddelgroepen kan, in enkele gevallen, de kans op het optreden van myopathie (rhabdomyolyse) verhogen (zie rubriek 4.4).

MAO-remmers

Perhexilinehydrogeen-maleaat of MAO-remmers (met hepatotoxisch potentieel) dienen niet te worden gebruikt samen met bezafibraat.

Immuunsuppressietherapie

In enkele gevallen is bij orgaantransplantatie-patiënten onder immuunsuppressietherapie die gelijktijdig fibraat-houdende geneesmiddelen gebruikten een reversibele vermindering van nierfunctie waargenomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van bezafibraat in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Bezafibraat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bezafibraat mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en de lactatieperiode omdat er nog geen ervaring is opgedaan bij deze patiënten.

Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met het optreden van de bijwerking duizeligheid die zich incidenteel kan voordoen.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen zoals gemeld tijdens klinische onderzoeken en dagelijks gebruik bestonden voornamelijk uit symptomen van maagdarfstoornissen die vaak van voorbijgaande aard waren en zelden leidden tot staken van de therapie. Myopathie (rhabdomyolyse) werd vooral waargenomen wanneer de dosering niet verlaagd werd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.4).

Ongewenste effecten

De frequenties van bijwerkingen ingedeeld volgens MedDRA Orgaan Klassen Systeem zijn:

Meer dan 10%	<i>zeer vaak</i>
10% of minder, maar meer dan 1%	<i>vaak</i>
1% of minder, maar meer dan 0,1%	<i>soms</i>
0,1% of minder, maar meer dan 0,01%	<i>zelden</i>
0,01% en minder	<i>zeer zelden</i> (inclusief incidentele meldingen)


Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer zelden: pancytopenie, trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms: overgevoelighedsreacties *inclusief anafylactische reacties.*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Bezalip Retard 400 mg, tabletten met geregleerde afgifte	RVG 18388	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2111a	Pag. 5 van 8

Vaak: verlies van eetlust.

Psychische stoornissen:

Zelden: depressie, slapeloosheid.

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: duizeligheid, hoofdpijn.

Zelden: perifere neuropathie, paraesthesie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: interstitiële longziekte.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: gastro-intestinale stoornis.

Soms: een vol gevoel in de maag, misselijkheid, buikpijn, constipatie, diarree, dyspepsie.

Zelden: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Soms: cholestase.

Zeer zelden: cholelithiase.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: pruritis, urticaria, fotosensitiviteit, alopecia, rash.

Zeer zelden: trombocytopenische purpura, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxisch epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierzwakte, myalgie, kramp in de spieren.

Zeer zelden: rhabdomyolyse.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: acuut nierfalen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: erectiele disfunctie NOS


Onderzoeken:

Soms: verhoogde creatinine fosfokinase bloedspiegel, verhoogde creatinine bloedspiegel, verhoogde alkaline fosfatase bloedspiegel.

Zeer zelden: verlaagd hemoglobine, verhoogd aantal bloedplaatjes, verlaagd aantal witte bloedcellen, verhoogd gamma-glutamyl transferase, verhoogd transaminase.

De volgende afwijkingen in laboratoriumwaarden zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken en zijn tevens gerapporteerd tijdens de postmarketing periode:

- verhoogde creatinine fosfokinase bloedspiegel (*soms*)
- verhoogd aantal bloedplaatjes (*soms*)
- verlaagd hemoglobine (*soms*)
- verlaagd hematocriet (*soms*)
- verlaagd aantal witte bloedcellen (*soms*)

Bezalip Retard 400 mg, tabletten met gereguleerde afgifte	RVG 18388	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2111a	Pag. 6 van 8

- verhoogd transaminase (*soms*)
- verlaagd alkaline fosfatase (*soms*), verlaagd gamma-glutamyl transferase (*soms*) en overeenkomstig alkaline fosfatase kan gebruikt worden als indicatie voor therapietrouw.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is tot nu toe geen specifiek klinisch beeld bekend van intoxicatie met bezafibraat.

Bij overdosering dient de behandeling, indien noodzakelijk, symptomatisch te zijn. Er is geen specifiek antidotum.

In het geval van rhabdomyolyse (met name in patiënten met een gestoorde nierfunctie) dient de behandeling met bezafibraat direct te worden gestaakt en dient de nierfunctie zorgvuldig te worden bewaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Fibraten. ATC-code: C10AB02

Het werkingsmechanisme van bezafibraat en andere soortgelijke stoffen is niet volledig opgehelderd. De volgende mechanismen spelen waarschijnlijk een rol:

Bezafibraat verlaagt de VLDL- en LDL-concentraties in het bloed. De HDL-concentratie neemt toe onder therapie met bezafibraat. De activiteit van het lipoproteïne lipase en het hepatisch-lipoproteïne lipase, welke een rol spelen in het katabolisme van lipoproteïnen die verzadigd zijn met triglyceriden, is verhoogd onder therapie met bezafibraat. Tijdens de toegenomen afbraak van de chylomicronen en VLDL-partikels, worden meer precursors van HDL gevormd, wat een verklaring is voor de toename van de HDL-concentratie.

Er is bewijs dat behandeling met fibraten de voorvallen van coronaire hartziekte kan verminderen, maar er is niet van aangetoond dat ze de totale mortaliteit bij de primaire of secundaire preventie van hart- en vaataandoening doen afnemen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Bezafibraat wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd.

De C_{max} van Bezalip Retard bedraagt 6 mg/l en wordt 3-4 uur na inname van een tablet 400 mg bereikt.


Bezafibraat wordt voor 94-96% aan eiwit gebonden.

Verdeling:

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 17 liter.

Metabolisme:

Een van de metabolieten is geïdentificeerd als het hydroxy-bezafibraat. Deze metaboliet bezit geen lipiden-verlagende eigenschappen.

Bezalip Retard 400 mg, tabletten met gereguleerde afgifte	RVG 18388	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2111a	Pag. 7 van 8

Eliminatie:

Na toediening van ¹⁴C-bezafibraat blijkt dat 95% van de toegediende dosis binnen 48 uur via de urine geëlimineerd wordt en 5% via de feces. Van de toegediende dosis is 50% onveranderd in de urine aanwezig en 20% in de vorm van glucuronide, de rest als metabolieten.

De eliminatie-halfwaardetijd voor Bezalip Retard bedraagt 2-4 uur.

Speciale patiëntengroepen:

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie is de eliminatie van bezafibraat via de nieren verminderd. Toediening van Bezalip Retard kan leiden tot accumulatie en toxische effecten, daarom moet de behandeling worden gestaakt bij verslechtering van de nierfunctie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Ouderen hebben een fysiologische verminderde nierfunctie afhankelijk van de leeftijd. Bezalip Retard dient niet te worden voorgeschreven aan oudere patiënten omdat de creatinineklaring boven een leeftijd van 70 jaar gewoonlijk lager is dan 60 ml/min .

Bezafibraat is door de sterke binding met eiwitten niet dialyseerbaar (cuprofaan filter).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet: Lactose monohydraat, polyvidon K25 (E1201), natrium dodecyl sulfaat, methylhydroxypropylcellulose (E464), colloïdaal siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat (E470B).
Coating: Poly(ethylacrylaat, methylmethacrylaat), polysorbaat 80 (E433), methylhydroxypropylcellulose (E464), macrogol 10000, lactose monohydraat, talk (E553b), titaniumdioxide (E171), natriumcitraat (E331).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.


6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 30 tabletten in doordrukstrip PVC/Al

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bezalip Retard 400 mg, tabletten met gereguleerde afgifte	RVG 18388	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2111a	Pag. 8 van 8

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bezalip Retard is in het register ingeschreven onder RVG 18388.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 1995

Datum van verlenging van de vergunning: 6 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 2, 3, 4.2, 4.3, 4.4, 5.2, 6.1, 6.5, 8 en 9:
25 november 2021