

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bezafibrato Aurobindo 400 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa contiene: bezafibrato mg 400.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle dislipidemie caratterizzate da aumento dei trigliceridi che non rispondono al trattamento dietetico.

Trattamento delle ipercolesterolemie associate ad ipertrigliceridemia quando la seconda rappresenta il maggior problema terapeutico, nei casi che non rispondono al solo trattamento dietetico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

1 compressa al giorno da assumere al mattino o alla sera al momento del pasto, ingerita intera con una sufficiente quantità di liquido.

Il trattamento con bezafibrato è normalmente una terapia a lungo termine.

Pazienti con sensibilità gastrica

Il bezafibrato deve essere somministrato con cautela in pazienti con sensibilità gastrica (vedere 4.4).

Pazienti con ridotta funzionalità renale

Bezafibrato Aurobindo 400 mg è controindicato in pazienti con ridotta funzionalità renale (creatinina sierica > 1,5 mg/100 ml o clearance della creatinina < 60 ml/min) (vedere 4.3)

La clearance della creatinina è il parametro più attendibile (specialmente nel paziente anziano).

Nei pazienti dializzati l'uso di bezafibrato è controindicato (vedere 4.3).

Pazienti anziani

La funzionalità renale viene fisiologicamente ridotta dall'età. Il trattamento con bezafibrato dovrebbe quindi essere valutato sulla base dei valori della creatinina sierica e della clearance della creatinina.

Bezafibrato Aurobindo 400 mg non dovrebbe essere utilizzato negli anziani poiché la clearance della creatinina dopo i 70 anni di età è solitamente più bassa di 60 ml/min.

#### 4.3 Controindicazioni

Il bezafibrato non deve essere somministrato in pazienti con:

- affezioni epatiche (con l'eccezione della steatosi epatica che è frequentemente associata all'ipertrigliceridemia);
- patologie a carico della colecisti con o senza colelitiasi;
- insufficienza renale e pazienti sottoposti a dialisi;
- concomitante trattamento con inibitori della HMG CoA riduttasi (statine) in pazienti con fattori predisponenti ad una miopatia (ridotta funzionalità renale, gravi infezioni, traumi, interventi chirurgici o alterazioni del bilancio ormonale o elettrolitico) (vedere 4.5);
- ipersensibilità individuale accertata al bezafibrato o agli altri fibrati o ad uno qualsiasi degli eccipienti; accertate reazioni fotoallergiche o fototossiche ai fibrati;
- gravidanza ed allattamento (vedere 4.6)

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'osservanza della dieta e delle altre misure che migliorano i disturbi del metabolismo lipidico come l'attività fisica, la perdita di peso e un adeguato trattamento degli altri disturbi metabolici (per esempio diabete, gotta) è della massima importanza.

La risposta del paziente alla terapia deve essere controllata a intervalli regolari e il trattamento deve essere interrotto qualora non si ottenga una risposta adeguata entro 3 o 4 mesi.

Le indicazioni all'uso del bezafibrato nei bambini vanno considerate con particolare cautela. Non è possibile fornire un'indicazione posologica precisa per i bambini.

Dal momento che gli estrogeni possono determinare un aumento dei livelli dei lipidi, la prescrizione di bezafibrato nelle pazienti che assumono estrogeni o contraccettivi a base di estrogeni deve essere valutata in modo critico a livello individuale.

Nei pazienti con ipoalbuminemia, per esempio in presenza di sindrome nefrosica, e nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, è necessario controllare con regolarità la funzionalità renale. Nei pazienti con compromissione renale in atto è possibile che si sviluppi un'insufficienza renale acuta qualora non vengano seguite scrupolosamente le indicazioni posologiche in base alla creatinemia o alla clearance della creatinina rilevate.

Possono verificarsi debolezza muscolare, mialgia e crampi muscolari, spesso accompagnati da un considerevole incremento della creatininchinasi (CK). In rari casi è stato osservato un danno muscolare grave (rabbdomiolisi). Nella maggior parte dei casi questa sindrome è stata la conseguenza di un sovradosaggio o di un uso inadeguato di bezafibrato, il più delle volte in presenza di una compromissione della funzionalità renale. A causa del rischio di rabbdomiolisi, la somministrazione del bezafibrato in concomitanza con gli inibitori della HMG CoA reduttasi deve essere limitata a casi eccezionali, nei quali sia strettamente indicata. I pazienti trattati con la terapia combinata devono essere accuratamente informati circa i sintomi della miopatia e tenuti sotto stretto controllo. Ai primi segni di miopatia si deve sospendere immediatamente la terapia di associazione. Il bezafibrato modifica la composizione della bile. Occasionalmente è stato segnalato, lo sviluppo di calcoli biliari. Non è chiaro se il trattamento a lungo termine con bezafibrato incrementi la formazione dei calcoli biliari, come è stato osservato con altri farmaci con meccanismo d'azione simile, o se calcoli biliari preesistenti aumentino di volume durante il trattamento con bezafibrato.

Non è possibile escludere la colelitiasi come possibile effetto collaterale della terapia con bezafibrato e quindi, nel caso in cui si presentino sintomi e segni correlati alla colelitiasi, si devono effettuare procedure diagnostiche adeguate (vedere 4.8).

Quando si somministra il bezafibrato in associazione a resine a scambio anionico (per esempio la colestiramina), i due farmaci devono essere assunti ad almeno 2 ore di distanza.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Quando il bezafibrato viene utilizzato contemporaneamente ad altri farmaci o sostanze si deve tenere conto delle seguenti interazioni:

- il bezafibrato può incrementare l'attività degli anticoagulanti di tipo cumarinico. Di conseguenza, all'inizio del trattamento con bezafibrato si deve ridurre del 30 - 50 % la dose dell'anticoagulante, che va poi aggiustata in base ai parametri della coagulazione.
- il bezafibrato può aumentare l'attività delle sulfaniluree e dell'insulina a causa di una migliore utilizzazione del glucosio, con una simultanea riduzione del bisogno di insulina.
- in casi isolati, in pazienti sottoposti a trapianto d'organo che assumevano un trattamento immunosoppressivo concomitante al bezafibrato, è stata segnalata una compromissione, pronunciata anche se reversibile, della funzionalità renale (accompagnata da un corrispondente aumento del livello della creatinemia). Pertanto in questi pazienti è necessario un attento monitoraggio della funzionalità renale e, in caso di variazioni significative dei parametri di laboratorio, se necessario si deve sospendere il bezafibrato.
- quando il bezafibrato viene utilizzato in concomitanza con le resine a scambio anionico (per esempio la colestiramina) si deve assicurare un intervallo di almeno 2 ore tra le somministrazioni dei due farmaci a causa della compromissione dell'assorbimento del bezafibrato.
- insieme al bezafibrato non si devono somministrare la perexilina idrogeno maleato o gli inibitori delle MAO (potenzialmente epatotossici).
- l'interazione tra gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) e i fibrati può essere di natura e intensità variabili a seconda dei farmaci somministrati. L'interazione di tipo farmacodinamico tra queste due classi di farmaci può aumentare il rischio di miopatia (vedere 4.3).

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

In assenza di un'adeguata esperienza clinica il bezafibrato è controindicato in gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dal momento che il farmaco può occasionalmente provocare vertigini e sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre una certa cautela nel fare uso di macchinari, incluso la guida di veicoli.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza complessivo del bezafibrato si basa sui dati clinici e sull'esperienza successiva alla commercializzazione.

Nei 48 studi clinici sono stati arruolati complessivamente 3581 pazienti. Gli effetti collaterali osservati durante lo sviluppo clinico e il successivo utilizzo nella pratica clinica sono costituiti principalmente da sintomi a carico del tratto gastrointestinale di solito transitori e che raramente hanno portato alla sospensione del farmaco. La miopatia (rabdomiolisi) è stata osservata principalmente quando non è stata attuata la riduzione posologica nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Si ritiene che nessuno degli effetti collaterali incida sulla sicurezza a lungo termine, dal momento che essi si sono verificati di solito entro i primi mesi di trattamento e sono stati di natura transitoria o sono scomparsi alla sospensione del farmaco.

La tabella che segue riporta la frequenza delle reazioni -avverse al farmaco (non comuni ( $\geq 1/1.000$  e  $<1/100$ ), molto rari ( $<1/10.000$ )).

Alterazioni del sangue e sistema linfatico	<i>Molto rari:</i>	pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia, agranulocitosi
Alterazioni del sistema cardiovascolare	<i>Molto rari:</i>	alterazioni del ritmo cardiaco
Alterazioni del sistema immunitario	<i>Non comuni:</i>	reazioni di ipersensibilità
Alterazioni del metabolismo e nutrizione	<i>Comuni:</i>	riduzione dell'appetito
Alterazioni del sistema nervoso	<i>Non comuni:</i>	vertigini, cefalea, sonnolenza
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	<i>Comuni:</i> <i>Non comuni:</i>	nausea distensione addominale, vomito, diarrea, dispepsia, dolori addominali
Alterazioni del sistema epatobiliare	<i>Non comuni:</i> <i>Molto rari:</i>	colestasi, epatomegalia coelitiasi (vedere 4.4)
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non comuni:</i> <i>Molto rari:</i>	prurito, orticaria, reazione di fotosensibilità, alopecia porpora trombocitopenica, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica
Alterazioni dell'apparato muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	<i>Non comuni:</i> <i>Molto rari:</i>	debolezza muscolare, mialgia, crampi muscolari, artralgia rabdomiolisi
Alterazioni renali e delle vie urinarie	<i>Non comuni:</i>	disuria, oliguria, ematuria, proteinuria
Disordini del sistema riproduttivo e della mammella	<i>Non comuni:</i>	impotenza, alterazioni della libido
Indagini diagnostiche	<i>Non comuni:</i>	aumento della creatinfosfochinasi ematica aumento della creatininemia aumento della fosfatasi alcalina ematica aumento delle transaminasi aumento dell'azotemia riduzione dell'emoglobina aumento del numero delle piastrine riduzione del numero dei globuli bianchi riduzione dell'ematocrito aumento della gamma-glutamyl transferasi

## **Anomalie nei dati di laboratorio**

Le seguenti anomalie nei dati di laboratorio sono state osservate nel corso degli studi clinici e sono state anche segnalate in seguito alla commercializzazione:

riduzione della fosfatasi alcalina (non comune)

riduzione della gamma glutamil transferasi (non comune).

La riduzione della gamma glutamil transferasi e, in parallelo, della fosfatasi alcalina può essere utilizzata come indicatore della compliance del paziente

## **4.9 Sovradosaggio**

Fatta eccezione per la rhabdmiolisi, non si conosce un quadro clinico specifico dell'intossicazione da bezafibrato.

In caso di sovradosaggio è dunque necessario somministrare un'adeguata terapia sintomatica. Non esiste un antidoto specifico.

Nei casi di rhabdmiolisi (prevalentemente in pazienti con compromissione della funzionalità renale), interrompere immediatamente la somministrazione del bezafibrato e monitorare attentamente la funzionalità renale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sostanza ipolipemizzante, codice ATC: C10AB02

Il bezafibrato riduce i lipidi ematici elevati (trigliceridi e colesterolo). Il trattamento con il bezafibrato riduce le VLDL e le LDL elevate mentre incrementa i livelli delle HDL. Il bezafibrato incrementa l'attività delle lipasi dei trigliceridi (lipoproteinlipasi e lipoproteinlipasi epatica) coinvolte nel catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi. Nel corso della degradazione intensificata delle lipoproteine ricche di trigliceridi (chilomicroni, VLDL), si ottiene la formazione di alcuni precursori delle HDL, il che spiega l'aumento delle HDL. Il bezafibrato riduce inoltre la biosintesi del colesterolo, stimolando contemporaneamente il catabolismo delle lipoproteine mediato dal recettore delle LDL.

Insieme ai lipidi, all'abitudine al fumo e all'ipertensione, un elevato livello di fibrinogeno sembra essere un importante fattore di rischio nello sviluppo dell'ateroma. Il fibrinogeno gioca un ruolo importante nella viscosità, e dunque nel flusso ematico, nonché, a quanto pare, nello sviluppo del trombo e nella capacità di lisi. Il bezafibrato agisce sui fattori trombogenici. È possibile ottenere una riduzione significativa dei livelli plasmatici di fibrinogeno quando questi siano elevati. Ciò può determinare, tra l'altro, una riduzione della viscosità del sangue e del plasma. È stata anche osservata l'inibizione dell'aggregazione piastrinica.

In pazienti diabetici è stata segnalata una riduzione della glicemia dovuta a un incremento della tolleranza al glucosio. Negli stessi pazienti il bezafibrato ha ridotto la concentrazione degli acidi grassi liberi, a digiuno e in fase postprandiale.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### **Assorbimento**

Dopo somministrazione di bezafibrato 400 mg compresse a rilascio prolungato, i massimi livelli ematici del farmaco vengono raggiunti dopo 3-6 ore.

L'assorbimento nel tratto gastrointestinale è pressoché completo e non vi è metabolismo presistemico.

#### **Distribuzione**

Il 94-96 % del bezafibrato è legato alle proteine sieriche e il volume apparente di distribuzione è di circa 17 l.

#### **Metabolismo**

Il 50% della dose di bezafibrato somministrata si ritrova nelle urine come farmaco immodificato e il 20% sotto forma di glucuronidi.

#### **Eliminazione**

L'eliminazione è rapida, l'escrezione quasi esclusivamente renale. Entro 48 ore, il 95% dell'attività del farmaco marcato con <sup>14</sup>C si ritrova nelle urine e il 3% nelle feci. Il 50% della dose somministrata si ritrova nelle urine come farmaco immodificato e il 20 % sotto forma di glucuronidi. La clearance renale è compresa fra 3,4 e 6,0 l/h.

L'emivita di eliminazione del bezafibrato è di 1-2 ore. L'emivita apparente del bezafibrato in formulazione a rilascio prolungato è di 2-4 ore.

Farmacocinetica in speciali gruppi di pazienti

Studi di farmacocinetica negli anziani indicano un possibile rallentamento dell'eliminazione in presenza di una compromissione della funzione epatica. L'epatopatia (con l'eccezione della steatosi) è una controindicazione all'uso del bezafibrato (vedere 4.3).

Nei pazienti anziani si osserva una riduzione fisiologica della funzionalità renale correlata all'età. È necessario regolare la posologia del bezafibrato sulla base dei valori della creatinemia e della clearance della creatinina.

Nei pazienti anziani non dovrebbe essere utilizzato poiché la clearance della creatinina dopo i 70 anni di età è solitamente più bassa di 60 ml/min.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale si riduce l'eliminazione del bezafibrato ed è quindi necessario correggere la posologia per evitare l'accumulo del farmaco e gli effetti tossici.

Non sorprende la correlazione tra clearance della creatinina ed emivita di eliminazione del bezafibrato; con la riduzione della clearance della creatinina l'emivita di eliminazione aumenta.

A causa del suo elevato legame con le proteine non è possibile dializzare il bezafibrato (filtro al cuprofano). Nei pazienti in dialisi l'uso del bezafibrato è controindicato.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I risultati degli studi preclinici di farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità potenziale cancerogena e tossicità riproduttiva non hanno evidenziato rilevanze sull'uso terapeutico nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Ossido di polietilene, magnesio stearato, silice colloidale anidra, talco, idrossipropilmetilcellulosa, macrogol 4000, biossido di titanio (E171).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il prodotto nella confezione originale

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister: foglio PVC/PVDC saldato con foglio di alluminio/PVDC contenente 10 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AUROBINDO PHARMA (ITALIA) S.R.L. Via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno – Varese (VA)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

30 compresse                      AIC n. 035414010

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12 Luglio 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco