

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BEZAFIBRAT ARENA 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține bezafibrat 200 mg.

Excipient: lactoză monohidrat 22 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate neacoperite, rotunde, de culoare albă, cu diametrul de 11 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Bezafibrat Arena este indicat ca supliment al dietei și al altor tratamente nefarmacologice (de exemplu activitate fizică, scădere ponderală) pentru următoarele:

- *Tratamentul hipertrigliceridemie severe, cu sau fără valori scăzute ale HDL-colesterolului.*
- *Tratamentul hiperlipidemie mixte, în cazul în care statinele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.*

4.2 Doze și mod de administrare

Bezafibrat Arena 200 mg se administrează pe cale orală. Medicamentul este destinat utilizării la adulți. Doza recomandată este de 200 mg bezafibrat de 3 ori pe zi - câte un comprimat dimineața, la prânz și seara.

Dozele pot fi crescute gradat la pacienții cu sensibilitate gastrică: se va începe cu 200 mg bezafibrat pe zi, după 3 - 4 zile se crește la 400 mg bezafibrat pe zi, ajungând la 600 mg bezafibrat pe zi după încă 3-4 zile.

Dacă tratamentul este eficient, îndeosebi la pacienții cu hipertrigliceridemie, se poate încerca scăderea dozelor la 200 mg bezafibrat pe zi (câte un comprimat dimineața și seara).

Bezafibratul poate fi utilizat în caz de insuficiență renală, cu condiția evaluării foarte atente a indicațiilor. În acest caz, doza trebuie redusă și ajustată în funcție de creatininemie (vezi tabelul cu doze). Funcția renală trebuie controlată regulat; trebuie asigurat un aport lichidian suficient.

Creatininemie mg/dl	Doza
Până la 1,5	600 mg pe zi
1,5-2,5	400 mg pe zi
2,6-6	200 mg pe zi la intervale de 1-2 zile

La pacienții dializați și în caz de hipoalbuminemie pronunțată (de exemplu în sindromul nefrotic) dozele trebuie scăzute mai mult. Ca regulă generală, se recomandă un comprimat la intervale de 3 zile; pentru a evita supradozajul și rabdomioliza consecutivă, se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatiche de bezafibrat pentru stabilirea corectă a dozei.

Copii și adolescenți

Medicamentul nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu puțină apă după masă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la bezafibrat sau la oricare dintre excipienți;
- Insuficiență hepatică, afecțiuni ale veziculei biliare, însoțite sau nu de colelitiază;
- Insuficiență renală severă cu valori ale creatininemiei > 6 mg/dl sau clearance-ul creatininei < 15 ml/min;
- Antecedente de reacții de fotosensibilizare în cazul tratamentelor cu fibrați;
- În asociere cu alți fibrați (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hiperlipidemia este unul dintre factorii principali de risc pentru dezvoltarea și progresia aterosclerozei și a afecțiunilor consecutive (boală coronariană, afecțiuni circulatorii cerebrale și periferice).

Tratamentul hiperlipidemiei trebuie să înceapă întotdeauna cu măsuri dietetice și identificarea și corectarea factorilor de risc.

În multe cazuri, tulburările metabolismului lipidic pot fi influențate în mod favorabil de măsuri dietetice, scăderea în greutate, creșterea activității fizice și tratamentul adecvat al altor dereglări ale metabolismului lipidic care pot coexista. Aceste măsuri trebuie continuate în timpul tratamentului cu bezafibrat.

Trebuie luat în considerare faptul că lipidemia depinde de mai mulți factori, cum sunt momentul din zi al determinării, timpul de la ultima masă, compoziția ultimei mese, consumul de alcool etilic, situațiile stresante. La pacienții hiperlipidemici tratați cu estrogeni sau contraceptive orale conținând estrogeni, trebuie stabilit dacă este vorba despre o hiperlipidemie primară sau secundară (posibilă creștere a lipidemiei datorită administrării de estrogeni).

Bezafibratul, asemănător altor fibrați poate determina miopatie și excepțional rabdomioliză. De aceea, este necesară atenție la apariția oricărei manifestări sugestive de suferință musculară (slăbiciune musculară sau durere, uneori însoțite de creșterea creatinkinazei. Riscul rabdomiolizei este crescut la administrarea de doze mari de bezafibrat, în cazul insuficienței renale sau la pacienți cu factori predispozanți, precum și la asocierea cu inhibitori de HMG CoA reductază.

Bezafibratul modifică compoziția bilei. Au existat rapoartări de apariție a litiazei biliare.

Bezafibratul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu drepanocitoză, deoarece bezafibratul reduce afinitatea hemoglobinei pentru oxigen, putând crește polimerizarea hemoglobinei S.

Bezafibrat Arena 200 mg conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Fibrați

Este contraindicată utilizarea concomitentă cu alți fibrați, datorită riscului crescut de rbdomioliză și antagonismului farmacodinamic.

Imunosupresoare

În cazuri izolate, la pacienți sub terapie imunosupresoare după transplant de organ (în special ciclosporină), tratați concomitent cu fibrați, s-a raportat insuficiență renală marcată, dar reversibilă (cu o creștere corespunzătoare a creatininemiei). De aceea, funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la acești pacienți, iar dacă apar modificări semnificative ale parametrilor funcției renale, tratamentul trebuie întrerupt.

Anticoagulante

Bezafibratul poate crește acțiunea anticoagulantelor de tip cumarinic. La inițierea tratamentului cu bezafibrat, doza de anticoagulant oral trebuie scăzută cu 30% și reajustată sub controlul coagulogramei sanguine. De asemenea, ajustarea dozelor este necesară după întreruperea tratamentului cu bezafibrat.

Antidiabetice

Acțiunea antidiabeticelor orale și a insulinei poate fi crescută de bezafibrat.

Colestiramină

În cazul utilizării în asociere a colestiraminei și bezafibratului, trebuie păstrat un interval de cel puțin 2 ore între administrarea celor două medicamente, deoarece absorbția bezafibratului este scăzută de către colestiramină.

Inhibitori de HMG-CoA reductază

Bezafibratul, ca și alți fibrați, nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitori de HMG-CoA reductază, datorită riscului de rbdomioliză.

Perhexilina hidrogen maleat și inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Bezafibratul nu trebuie utilizat în asociere cu perhexilina hidrogen maleat și IMAO.

Fenitoină

Bezafibratul influențează acțiunea fenitoinii.

Contraceptive orale

Contraceptivele orale afectează metabolismul lipidic.

4.6 Sarcina și alăptarea

Bezafibratul nu trebuie administrat în timpul sarcinii și alăptării, întrucât nu există experiență privind administrarea medicamentului în aceste perioade.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece în timpul tratamentului cu bezafibrat poate să apară vertij, se recomandă prudență pacienților care conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

În timpul tratamentului cu bezafibrat pot să apară următoarele reacții adverse:

Reacții adverse gastro-intestinale:

- tulburări gastro-intestinale (senzație de plenitudine, greață);
- anorexie.

Reacții adverse la nivel nervos central:

- cefalee;

- vertij.

De regulă, reacțiile adverse menționate mai sus sunt tranzitorii și nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacții adverse hepatice:

izolat, disfuncție hepatică (de exemplu creșterea transaminazelor, colestază).

Reacții adverse hematologice:

Izolat, în timpul tratamentului cu bezafibrat s-a observat scăderea hemoglobinei și a numărului de leucocite. De asemenea, în cazuri izolate s-a înregistrat scăderea numărului de trombocite, cu sângerare (de exemplu purpură) în anumite cazuri. S-au raportat cazuri izolate de reducere simultană a numărului celor trei tipuri de celule sanguine (pancitopenie).

Reacții adverse renale:

În timpul tratamentului de lungă durată se poate produce creșterea ușoară a creatininemiei.

Reacții adverse musculare:

O reacție adversă importantă, dar rară este miopatia manifestată prin mialgii, slăbiciune și crampe musculare; în aceste cazuri, trebuie determinată creatinfosfokinaza (CPK). Rareori, poate să apară creșterea semnificativă a CPK cu tablou clinic de rabdomioliză indusă farmacologic. Aceasta este adesea indusă de supradozaj, de exemplu prin acumulare în caz de insuficiență renală.

Reacții adverse biliare:

Datorită creșterii excreției de colesterol în timpul tratamentului cu bezafibrat, indicele litogen (care este o măsură a saturației bilei în colesterol) crește împreună cu riscul formării de calculi. Nu se cunoaște cu certitudine dacă litiaza este mai frecventă sau calculii preexistenți cresc ca mărime în timpul tratamentului de durată. În cazuri izolate, s-a raportat formare de calculi.

Reacții de hipersensibilizare:

Izolat, pot să apară, chiar după luni de utilizare fără nici un fel de complicații, reacții fotoalergice sau fototoxice, de obicei reversibile, cum sunt eritem, prurit, pustule sau modificări de tip lichenoid. În aceste cazuri, administrarea de bezafibrat trebuie întreruptă imediat.

În cazuri izolate s-au observat reacții generalizate de hipersensibilitate însoțite de constricție toracică, dispnee, tahicardie, simptome cutanate, hipotonie, edeme, colaps circulator, tremor sau sincopă. Apariția acestor reacții alergice necesită măsuri de urgență, precum și întreruperea imediată a administrării medicamentului.

Alte reacții adverse:

S-au raportat impotență și căderea părului.

Majoritatea reacțiilor adverse menționate mai sus se remit de obicei rapid după întreruperea administrării de bezafibrat.

4.9 Supradozaj

Dacă se suspectează supradozajul sau rabdomioliza, medicația trebuie întreruptă imediat. La pacienții cu funcție renală normală, se va încerca accelerarea eliminării prin diureză forțată. În caz de rabdomioliză, producerea sindromului de strivire va fi prevenită prin administrarea de lichide în cantitate mare.

Bezafibratul nu este dializabil.

Nu există un antidot specific pentru bezafibrat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipocolesterolemiant și hipotrigliceridemiante, fibrați; codul ATC: C10AB02.

Există dovezi privind faptul că tratamentul cu fibrați poate reduce evenimentele de cardiopatie coronariană, dar nu s-a demonstrat că fibrații scad mortalitatea de orice cauză în cadrul prevenției primare sau secundare a bolilor cardiovasculare.

Bezafibratul scade nivelul lipidelor plasmatice crescute (trigliceride și colesterol), De aceea este utilizat în tratamentul anumitor tipuri de hiperlipoproteinemie. Mecanismul scăderii lipidelor se bazează predominant pe activarea enzimelor lipolitice, în special a lipoproteinlipazei (LPL), care produce accelerarea catabolismului lipoproteinelor cu densitate foarte mică, bogate în trigliceride (VLDL) și în paralel o creștere a lipoproteinelor cu densitate mare, antiaterogenice (HDL).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare pe cale orală, bezafibratul se absoarbe rapid și practic complet. În plasmă, bezafibratul se leagă în proporție de 94-96% de proteinele plasmatic, în special de albumină și are un volum aparent de distribuție de aproximativ 0,24 l/kg. După administrarea orală a 300 mg bezafibrat, în decurs de 24 ore, 94% este excretat renal (mai mult de 40% în formă neschimbată, aproximativ 20% sub formă glucuronoconjugată; hidroxibezafibratul a fost identificat printre metaboliți), iar 1,7% prin materiile fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore.

Eliminarea este redusă la pacienții cu insuficiență renală, de aceea, doza trebuie scăzută în funcție de valoarea clearance-ului creatininei; nu s-a descris întârzierea eliminării la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

Studii de toxicitate cronică au fost efectuate la șobolan și maimuță Rhesus. Doze de până la 250 mg/kg și zi au fost tolerate de maimuța Rhesus. În studii cu durata de 1 an cu doze de până la 50 de ori mai mari decât doza terapeutică, nu au apărut tumori la mainumța Rhesus.

Nu s-a observat hepatomegalie

Șobolanii au primit substanța activă în hrană timp de 18 luni în doză de până la 364 mg/kg și zi. În timpul perioadei de 18 luni de tratament, la șobolanii albi în creștere au apărut reacții toxice. S-a observat creșterea enzimelor serice și a greutății relative a organelor. Masculii s-au dovedit mai sensibili decât femelele. Creșterile relevante găsite sunt reversibile în perioada după tratament. La doză mai mare, la un animal s-a fost observat hepatom.

Potențial mutagen și carcinogen

Studii *in vivo* și *in vitro* nu au evidențiat potențial mutagen pentru bezafibrat.

Toxicitatea asupra procesului de reproducere

Doze de până la 600 mg/kg și zi nu au dovedit embriotoxicitate semnificativă și nici efecte teratogene la șobolan.

La iepure, limita embriotoxicității a fost peste 75 mg/kg. Nu s-a observat nici un efect teratogen la doze de până la 300 mg/kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat,
Amidon de porumb,
Celuloză microcristalină,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Povidonă K 30,
Talc,
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Arena Group SA
Str. Ștefan Mihăileanu, nr. 31
Sector 2, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1300/2008/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Decembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2011