

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Difaterol Retard 400 mg comprimidos de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 400 mg de bezafibrato.

Excipientes: cada comprimido contiene 54,75 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película de liberación prolongada.

Comprimido recubierto con película, redondo, biconvexo, de color blanco, marcado con la inscripción “Bial” en una cara y “DI” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Difaterol Retard está indicado como complemento de la dieta y otro tratamiento no farmacológico (como ejercicio, pérdida de peso) para lo siguiente:

- Tratamiento de hipertrigliceridemia grave con o sin colesterol HDL bajo.
- Hiperlipidemia mixta cuando las estatinas están contraindicadas o no se toleran.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 1 comprimido al día administrado preferentemente después de la cena.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min), se debe valorar cuidadosamente el uso de Difaterol Retard, estando contraindicado en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros y no masticarse, con una cantidad de líquido suficiente.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al bezafibrato, a los fibratos en general o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad hepática y alteraciones de la vesícula biliar con o sin colestiasis.

- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina < 15 ml/min) o pacientes dializados o con síndrome nefrótico.
- Pacientes que presenten fotoalergia o reacciones fototóxicas conocidas a los fibratos.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes tratados con maleato de perhexilina o con inhibidores de la MAO, ya que existe un mayor riesgo de toxicidad hepática.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe aconsejar a los pacientes que continúen con la dieta recomendada por su médico, así como con el resto de medidas dietéticas indicadas para perder peso que contribuyan a mejorar las alteraciones de los niveles de lípidos, junto al tratamiento adecuado de otras alteraciones metabólicas (p.ej. diabetes y gota).

La respuesta a la terapia se debe monitorizar realizando analíticas periódicas. El tratamiento se debe suspender si no se ha obtenido una respuesta adecuada en 3 ó 4 meses.

Difaterol Retard no está recomendado en niños ya que no existe experiencia en esta población.

Dado que los estrógenos pueden provocar un aumento de los niveles de lípidos, Difaterol Retard se prescribirá con precaución a los pacientes que tomen estrógenos considerando cada caso de forma individual.

Difaterol Retard potencia la acción de los anticoagulantes cumarínicos. Por ello, se debe reducir la dosis del anticoagulante en un 30-50% al inicio del tratamiento con bezafibrato y dosificar controlando los parámetros habituales de coagulación (ver sección 4.5).

Se deberán realizar controles hematológicos periódicos en pacientes con tratamientos prolongados (ver sección 4.8).

La administración conjunta con estatinas (fluvastatina, pravastatina, simvastatina y cerivastatina) aumenta el riesgo de aparición de rabdomiólisis. Debido a dicho riesgo, Difaterol Retard sólo se deberá administrar con inhibidores de la HMG CoA reductasa en casos excepcionales y sólo cuando esté estrictamente indicado. Se debe informar a los pacientes que estén recibiendo esta terapia combinada de los síntomas de la miopatía y monitorizarlos atentamente. El tratamiento se interrumpirá de inmediato cuando aparezcan los primeros signos de miopatía.

No se deberán someter a este tipo de tratamiento los pacientes con predisposición a miopatías, tales como: pacientes con disfunción renal, infecciones graves, traumatismos, pacientes intervenidos quirúrgicamente o que presenten alteraciones del balance hormonal o electrolítico.

Cuando Difaterol Retard se administre concomitantemente con resinas de intercambio iónico (p.ej. colestiramina), deben transcurrir al menos 2 horas entre la administración de uno y otro fármaco (ver sección 4.5).

Se han recibido notificaciones aisladas de la formación de cálculos en la vesícula biliar. No se sabe si la presencia de cálculos biliares está incrementada como resultado del tratamiento a largo plazo con bezafibratos, ya que esto se ha observado en tratamientos con otros medicamentos con mecanismo de acción similar, o si los cálculos biliares preexistentes aumentan de tamaño durante la terapia con bezafibrato. Se debe informar a los pacientes que estén recibiendo este tratamiento de los síntomas de la colestiasis y monitorizarlos atentamente. El tratamiento se interrumpirá de inmediato cuando aparezcan los primeros signos de colestiasis.

Se debe tener precaución en pacientes con hipoalbuminemia, p.ej. en el síndrome nefrótico o en pacientes con la función renal comprometida, además la función renal debe ser monitorizada con regularidad. (Ver sección 4.5).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Difaterol Retard potencia la acción de los anticoagulantes cumarínicos. Por ello, se debe reducir la dosis del anticoagulante en un 30-50% al iniciar el tratamiento con bezafibrato y dosificar controlando los parámetros habituales de coagulación (ver sección 4.4).

Difaterol Retard puede aumentar la acción de las sulfonilureas e insulina. Esto puede deberse a un aumento de la utilización de glucosa junto a una reducción simultánea de los requerimientos de insulina.

En casos aislados, se ha descrito una disminución pronunciada pero reversible de la función renal en pacientes trasplantados que estaban recibiendo terapia inmunosupresora concomitantemente con bezafibrato. Dicha disminución va acompañada del correspondiente incremento de los niveles de creatinina sérica. Por consiguiente, la función renal debe ser cuidadosamente monitorizada en estos pacientes y, en caso de que se produzcan cambios en las pruebas de laboratorio, se valorará la interrupción del tratamiento con Difaterol Retard (ver sección 4.4).

Cuando se administre Difaterol Retard junto con resinas de intercambio iónico (p.ej. colestiramina), debe transcurrir, como mínimo, un intervalo de 2 horas entre la administración de los dos fármacos, debido a que la absorción de bezafibrato se ve disminuida (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos de bezafibrato en mujeres embarazadas ni se conoce si se excreta en la leche materna. Por tanto, Difaterol Retard está contraindicado durante la gestación y en el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, clasificadas por sistemas, órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: anorexia, sensación de opresión del estómago y náuseas.

Trastornos hepato biliares:

Raras: aumento de las transaminasas, colestasis y desarrollo de cálculos biliares (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: reacciones alérgicas tales como prurito o urticaria.

Raras: fotosensibilidad y reacciones de hipersensibilidad generalizada. Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia, pudiendo producir esta última hemorragia (púrpura). Se recomienda la vigilancia periódica del cuadro hemático en tratamientos prolongados (Ver sección 4.4).

Trastornos renales y urinarios:

Muy frecuentes: ligeros incrementos en los niveles de creatinina sérica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: debilidad muscular, mialgia y calambres musculares, a menudo acompañados por aumentos considerables de los niveles de creatinina quinasa.

Raras: daño muscular severo (rabdomiólisis).

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: cefalea y vértigo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Raras: trastornos relacionados con la impotencia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raras: fatiga.

4.9. Sobredosis

Se desconoce un cuadro específico de intoxicación.

En caso de sobredosis no existe un tratamiento específico. Se deberá someter al paciente a lavado gástrico e instaurar un tratamiento sintomático.

En caso de rabdomiólisis (generalmente en pacientes con la función renal deteriorada), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Difaterol Retard y monitorizar atentamente la función renal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fibratos, código ATC: C10AB02

El bezafibrato disminuye los niveles elevados de lípidos sanguíneos (triglicéridos y colesterol).

Los niveles de las lipoproteínas VLDL y LDL se reducen, mientras que los de las HDL aumentan.

Difaterol Retard aumenta la actividad de las lipasas (lipoprotein lipasa y lipoprotein lipasa hepática), enzimas que participan en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. En el transcurso de la degradación intensificada de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones, VLDL), se forman los precursores de las HDL, lo que explica que aumenten las HDL. Además, el bezafibrato disminuye la biosíntesis de colesterol, que está acompañada por una estimulación del catabolismo lipoproteico mediado por el receptor LDL.

El bezafibrato actúa sobre los factores trombogénicos, pudiéndose alcanzar un importante descenso en los niveles plasmáticos de fibrinógeno. Esto puede llevar, además de otras cosas, a reducir la viscosidad plasmática y sanguínea. También se ha observado una disminución de la agregación plaquetaria.

Existen evidencias de que el tratamiento con fibratos puede reducir los episodios de cardiopatía coronaria pero no se ha demostrado que reduzca la mortalidad por cualquier causa en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

En pacientes diabéticos se han informado casos de reducción de la concentración de la glucosa en sangre debido a un aumento de la tolerancia a la misma. En estos pacientes, el bezafibrato redujo la concentración de los ácidos grasos en ayunas y en estado postprandial.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Transcurridas 3-4 horas desde la administración se alcanza una concentración máxima de aproximadamente 6 mg/l.

Cerca del 94-96% del bezafibrato se une a las proteínas plasmáticas y el volumen aparente de distribución es aproximadamente de 17 l.

Metabolismo y eliminación

La eliminación es rápida y la excreción es casi exclusivamente renal. En menos de 48 horas, el 95% de la actividad del fármaco marcado con ¹⁴C se recupera en la orina y el 3% en las heces. El 50% de la dosis administrada se recupera en la orina como fármaco inalterado y el 20% como glucurónido conjugado. El grado de aclaramiento renal varía desde 3,4 a 6 l/h. La vida media de eliminación del bezafibrato en formulación retard es de 2-4 h.

En pacientes con la función renal reducida, la eliminación del bezafibrato es menor y son necesarios ajustes de la dosis para prevenir la acumulación del fármaco con los consiguientes efectos tóxicos.

Existe una correlación inversa entre el aclaramiento de creatinina y la vida media de eliminación del bezafibrato, es decir, al disminuir el aclaramiento, la vida media de eliminación aumenta.

Investigaciones de los parámetros farmacocinéticos en ancianos sugieren que la eliminación se retrasa en pacientes con la función hepática disminuida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios en animales no han evidenciado que bezafibrato tenga propiedades mutagénicas, antigénicas ni han revelado un efecto teratogénico ni embriotóxico relevante.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa

Povidona K 25

Laurilsulfato sódico

Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa)
Dióxido de sílice coloidal
Estearato de magnesio

Película de recubrimiento

Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa)
Eudragit NE-30D
Lactosa
Polietilenglicol 10000
Talco
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)
Polisorbato 80
Citrato sódico

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase que contiene 30 comprimidos en blíster de aluminio/PVC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios BIAL, S.A.
C/ Alcalá 265, Edificio 2, Planta 2ª
28027 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57.184

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10 de abril de 1987

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2012