



genfibrozila

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Comprimido revestido
600 mg e 900 mg

genfibrozila

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 600 mg: embalagem com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 900 mg: embalagem com 15 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

genfibrozila.....600 mg.....900 mg

excipientes q.s.p.1 comprimido1 comprimido

(celulose microcristalina, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, croscarmelose sódica, polissorbato 80, povidona, amido, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A genfibrozila comprimidos revestidos é um agente regulador de lípides que é indicado para os seguintes casos:

- Prevenção primária da doença arterial coronária (DAC) e infarto do miocárdio (IM) em pacientes com hipercolesterolemia, dislipidemia mista e hipertrigliceridemia, classificação de *Fredrickson tipos IIa, IIb e IV*.
- Tratamento de outras dislipidemias, tais como: *Fredrickson tipos III e V*; dislipidemia associada a diabetes e dislipidemia associada a xantoma.
- Tratamento de pacientes adultos com níveis séricos elevados de triglicérides (hiperlipidemia tipos IV e V) que apresentam risco de pancreatite e que não respondam adequadamente a um determinado esforço dietético para controlá-los.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No extenso estudo *Helsinki Heart*, de prevenção primária, controlado por placebo, randomizado e duplo-cego, envolvendo indivíduos com colesterol não-HDL acima de 200 mg/dL e sem histórico de doença cardíaca, a genfibrozila reduziu significativamente os triglicérides plasmáticos totais, moderadamente o colesterol total e o LDL-colesterol e elevou o HDL-colesterol de modo significativo. Durante os 5 anos de estudo, o grupo de pacientes que recebeu a genfibrozila apresentou 34% de redução na incidência global de DAC (no 4º e 5º anos de estudo, a redução da DAC foi superior a 50%). Houve redução de 37% no IM não-fatal e de 26% em mortes cardíacas. A diferença global na incidência da doença arterial coronária foi significativamente menor nos pacientes tratados com a genfibrozila em relação aos que receberam placebo ($p < 0,02$; teste bicaudal).

Referência: Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *New Engl J Med* 1987; 317(20):1237-1245.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação: o mecanismo de ação da genfibrozila ainda não está totalmente esclarecido. No ser humano, a genfibrozila inibe a lipólise periférica e diminui a captação hepática de ácidos graxos livres. Também inibe a síntese e eleva o *clearance* da apolipoproteína B, que é um carregador de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), levando à redução da produção de VLDL. A genfibrozila eleva o nível das subfrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL), HDL2 e HDL3, bem como as apolipoproteínas A-I e A-II. Estudos em animais sugerem que a metabolização e a remoção do colesterol do fígado são aumentadas pela genfibrozila.

A genfibrozila é um agente regulador de lípides que reduz o nível de colesterol total, de LDL-colesterol (lipoproteínas de baixa densidade), VLDL-colesterol e de triglicérides, e eleva o nível de HDL-colesterol.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: a genfibrozila é bem absorvida pelo trato gastrintestinal após administração oral. O pico plasmático ocorre entre 1 e 2 horas, com meia-vida plasmática de 1,5 hora após doses múltiplas. Os níveis plasmáticos são proporcionais à dose, não demonstrando acúmulo após doses múltiplas com o decorrer do tempo de uso. A farmacocinética da genfibrozila é afetada

pelo horário das refeições em relação ao horário da administração. Em um estudo, tanto a taxa como a extensão da absorção do fármaco foram significativamente aumentadas quando este foi administrado 0,5 hora antes das refeições. A AUC média foi reduzida em 14% a 44% quando a genfibrozila foi administrada após as refeições, comparada com 0,5 hora antes das refeições. Em um estudo subsequente, obteve-se a taxa de absorção máxima da genfibrozila quando administrada 0,5 hora antes das refeições, com a $C_{\text{máx}}$ 50% a 60% maior que quando administrada com as refeições ou no jejum. Neste estudo, não houve efeitos significantes na AUC do momento da administração em relação às refeições (vide “**Posologia e Modo de Usar**”).

Distribuição: a genfibrozila está altamente ligada às proteínas plasmáticas e existe potencial para interações de deslocamento com outros fármacos (vide “**Advertências e Precauções**”).

Metabolismo: a genfibrozila sofre oxidação de um grupo metila ligado ao anel, formando sucessivamente os metabólitos hidroximetila e carboxila.

Excreção: cerca de 70% da dose administrada em humanos é excretada na urina, principalmente na forma de glucuronídeos conjugados, menos de 2% da dose é excretada na forma de genfibrozila inalterada e 6% da dose é eliminada nas fezes.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade: não há estudos adequados e bem controlados em humanos. Estudos prolongados foram conduzidos em ratos com doses de genfibrozila equivalentes a 0,2 e 1,3 vezes a exposição humana (baseados na AUC). A incidência de nódulos hepáticos benignos e carcinomas hepáticos foi significativamente maior em ratos machos recebendo doses elevadas. Em ratas recebendo doses elevadas de genfibrozila, houve um aumento significativo na incidência combinada de neoplasias hepáticas benignas e malignas.

Um estudo comparativo de carcinogenicidade também foi realizado em ratos comparando três fármacos nesta classe: fenofibrato (10 mg/kg e 60 mg/kg; 0,3 e 1,6 vezes a dose recomendada para humanos), clofibrato (400 mg/kg; 1,6 vezes a dose recomendada para humanos) e genfibrozila (250 mg/kg; 1,7 vezes a dose recomendada para humanos). Os adenomas pancreáticos acinosos foram aumentados em machos e fêmeas tratados com fenofibrato.

Observou-se um aumento no carcinoma hepatocelular e adenomas pancreáticos acinosos em machos e nos nódulos neoplásicos hepáticos em fêmeas tratadas com clofibrato. Observou-se também um aumento nos nódulos neoplásicos hepáticos em machos e fêmeas tratados com

genfibrozila, enquanto que um aumento nos tumores de células intersticiais testiculares foram observados em machos, com os três fármacos.

Foram conduzidos estudos prolongados em camundongos com doses equivalentes a 0,1 e 0,7 vezes a exposição humana (baseados na AUC). Não houve diferenças estatisticamente significativas na incidência de tumores hepáticos em relação aos controles, mas as doses testadas foram mais baixas que as identificadas como sendo carcinogênicas com outros fibratos. A administração de aproximadamente duas vezes a dose recomendada para humanos (baseada na área da superfície corpórea) em ratos machos, por 10 semanas, resultou em diminuição da fertilidade relacionada à dose. Estudos subsequentes demonstraram que esse efeito foi revertido após um período de aproximadamente 8 semanas sem o fármaco e não foi transmitido aos descendentes. Fetotoxicidade reduzida se manifestou pela redução do peso de nascimento observada com doses altas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para o uso por pacientes com disfunção hepática ou disfunção renal grave, problemas na vesícula biliar pré-existentes e no caso de hipersensibilidade à genfibrozila ou a qualquer componente da fórmula.

O uso concomitante de genfibrozila com repaglinida também é contraindicado. Não deve ser feito uso concomitante de genfibrozila com outros reguladores de lípides, como os inibidores da HMG-CoA redutase (como simvastatina, lovastatina, atorvastatina e rosuvastatina) (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido aos efeitos tóxicos potenciais observados com o clofibrato (fármaco química e farmacologicamente relacionado à genfibrozila), tais como malignidade, doenças da vesícula biliar, dor abdominal levando à apendicectomia e outras cirurgias abdominais, incidência aumentada de mortalidade não-coronariana e o aumento relativo de 44% na mortalidade por todas as causas durante o período de ensaios clínicos, o benefício potencial de genfibrozila no tratamento de pacientes com dislipidemia *Fredrickson tipo IIa* com elevações apenas de LDL-colesterol possivelmente não ultrapassa os riscos. Este medicamento também não está indicado para o tratamento de pacientes com níveis baixos de HDL-colesterol quando essa for a única alteração em seu perfil lipídico.

Colelitíase: a genfibrozila pode aumentar a excreção do colesterol na bile, aumentando o potencial para formação de cálculos biliares. Se houver suspeita de colelitíase, a vesícula biliar deve ser examinada. O tratamento com este medicamento deve ser descontinuado se forem encontrados cálculos biliares. Casos de colelitíase foram relatados com o tratamento com genfibrozila.

Inibidores da HMG-CoA redutase: a administração concomitante de genfibrozila e simvastatina é contraindicada. Foram relatados casos de miosite grave, com elevação acentuada dos níveis de creatina quinase (CK) e mioglobina (rabdomiólise) quando a genfibrozila e inibidores da HMG-CoA redutase, (como simvastatina, lovastatina, atorvastatina e rosuvastatina), foram usados concomitantemente. O possível benefício do tratamento concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase e genfibrozila não supera os riscos de miopatia grave, rabdomiólise e insuficiência renal aguda na maioria dos indivíduos que têm apresentado resposta lipídica insatisfatória quando esses fármacos são usados isoladamente (vide “Contraindicações” e “Interações Medicamentosas”).

Anticoagulantes: o uso concomitante com varfarina deve ser feito com cautela. A dose de varfarina deve ser reduzida para manter os níveis desejados do tempo de protrombina para evitar complicações de sangramento. É recomendada a determinação frequente do tempo de protrombina até que o tempo da protrombina esteja estabilizado.

Testes Laboratoriais: foram relatados raramente com a administração da genfibrozila valores elevados de testes da função hepática (LFTs) como transaminases hepáticas [aspartato transaminase (AST), transaminase glutâmico oxalacética sérica (TGO), alanina aminotransferase (ALT) e transaminase glutâmico pirúvica sérica (TGP)], aumento da fosfatase alcalina, lactato desidrogenase (LDH), CK e bilirrubina. Estes aumentos são geralmente reversíveis quando o tratamento com genfibrozila é descontinuado. Portanto, são recomendados exames periódicos da função hepática e o tratamento com genfibrozila deve ser descontinuado se as anormalidades persistirem.

Hematopoiético: ocasionalmente podem ser observadas ligeiras diminuições nos níveis de hemoglobina, hematócrito e leucócitos no início do tratamento. Entretanto, estes níveis se estabilizam durante a administração prolongada. Foram relatadas raramente anemia grave, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e hipoplasia da medula óssea. Portanto, é recomendada a determinação hematológica periódica durante os primeiros 12 meses de administração de genfibrozila.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. A administração de genfibrozila em mulheres grávidas deve ser reservada às pacientes nas quais os benefícios superam claramente os riscos para a paciente ou para o feto.

A segurança em lactantes não está estabelecida. Não se sabe se a genfibrozila é excretada no leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno, a paciente deve descontinuar a amamentação antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

A paciente deve ser instruída a informar se ela estiver grávida, amamentando ou com planos de engravidar.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não são conhecidos efeitos que afetem a habilidade de dirigir ou operar máquinas após a utilização deste medicamento.

Uso em Pacientes com Disfunção Hepática: vide “Contraindicações”.

Uso em Pacientes com Disfunção Renal: vide “Contraindicações”.

Uso em Crianças: a segurança e a eficácia de genfibrozila não foram estabelecidas em crianças.

Uso em Idosos: as mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, observando as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos em

“Contraindicações” e “Advertências e Precauções”.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes: deve-se ter cautela ao administrar varfarina juntamente com genfibrozila. A dose de varfarina deve ser reduzida para manter o tempo de protrombina no nível desejado, a fim de prevenir complicações de sangramento. São aconselháveis determinações frequentes do tempo de protrombina, até ficar definitivamente determinado que os níveis estão estabilizados.

Inibidores da HMG-CoA redutase: a administração concomitante de genfibrozila e simvastatina é contraindicada. Foram relatados casos de miosite grave e mioglobinúria (rabdomiólise) quando genfibrozila e outros inibidores da HMG-CoA redutase, (como lovastatina, atorvastatina e rosuvastatina), foram empregados concomitantemente (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

Resinas associadas aos Ácidos Biliares: quando a genfibrozila for administrada simultaneamente com fármacos sob a forma de grânulos de resina, tais como colestipol, pode

haver redução da biodisponibilidade da genfibrozila. Recomenda-se que os dois fármacos sejam administrados com um intervalo de 2 horas ou mais.

Repaglinida: em voluntários sadios, a coadministração de genfibrozila e repaglinida aumentou a concentração plasmática de repaglinida e prolongou seu efeito hipoglicêmico. A coadministração de genfibrozila e repaglinida aumenta o risco de ocorrer hipoglicemias graves e, portanto, é contraindicada (vide “**Contraindicações**”).

Colchicina: o risco de toxicidade neuromuscular e rabdomiólise pode ser aumentado com a administração concomitante de colchicina e genfibrozila. Esse risco pode ser aumentado em idosos e pacientes com disfunção renal ou hepática. Os sintomas geralmente persistem por 1 semana a vários meses após o tratamento com colchicina ser interrompido. Recomenda-se monitoração clínica e biológica, especialmente no início do tratamento combinado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Este medicamento se apresenta na forma de comprimido revestido, branco, oblongo, sulcado em uma das faces e gravado Medley na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos com quantidade de líquido suficiente para deglutição, meia hora antes da refeição.

Os níveis lipídicos devem ser determinados mais que uma vez, a fim de verificar se estão realmente anormais.

Antes de instituir o tratamento com genfibrozila, devem ser feitas todas as tentativas para controlar os lípides séricos com dieta apropriada, exercício físico, diminuição do consumo de álcool e perda de peso em pacientes obesos, bem como controlar outros problemas médicos, tais como diabetes melito ou hipotireoidismo, que podem contribuir para os níveis lipídicos anormais. O paciente deve continuar com uma dieta baixa em colesterol durante o tratamento com genfibrozila. Durante o tratamento, devem ser realizadas determinações periódicas dos lípides plasmáticos. Se a resposta lipídica do paciente mostrar-se inadequada após 3 meses, o tratamento deve ser interrompido ou deve-se instituir um tratamento coadjuvante.

Posologia

Cada comprimido revestido de genfibrozila 600 mg ou 900 mg contém o equivalente a 600 mg ou 900 mg de genfibrozila, respectivamente.

A dose diária recomendada é de 900 mg a 1200 mg, não devendo ultrapassar a dose máxima de 1500 mg/dia (2,5 comprimidos de genfibrozila 600 mg ou 1,5 comprimidos de genfibrozila 900 mg). A dose de 900 mg deve ser administrada como dose única, meia hora antes do jantar. A dose de 1200 mg deve ser dividida em duas tomadas diárias, meia hora antes do desjejum e do jantar (vide “Características Farmacológicas”).

Uso em pacientes com disfunção renal, hepática, mulheres grávidas ou em período de amamentação: vide “Advertências e Precauções”.

Uso em pacientes idosos e crianças: vide “Advertências e Precauções”.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar este medicamento no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Na fase duplo-cega controlada do estudo *Helsinki Heart*, 2046 pacientes receberam genfibrozila durante até 5 anos, apresentando as seguintes reações adversas estatisticamente mais frequentes (> 10%):

	genfibrozila (n = 2046)	placebo (n = 2035)
	Frequência em porcentagem de pacientes	
Reações gastrintestinais	34,2	23,8
Dispepsia	19,6	11,9
Dor abdominal	9,8	5,6
Apendicite aguda	1,2	0,6
Fibrilação atrial	0,7	0,1

As reações adversas relatadas por mais de 1% dos pacientes (> 1% e < 10%), porém sem diferença significativa entre os dois grupos, foram:

	genfibrozila (n = 2046)	placebo (n = 2035)
	Frequência em porcentagem de pacientes	
Diarreia	7,2	6,5
Fadiga	3,8	3,5
Náusea/vômitos	2,5	2,1
Eczema	1,9	1,2
Erupção cutânea (<i>rash</i>)	1,7	1,3
Vertigem	1,5	1,3
Constipação	1,4	1,3
Cefaleia	1,2	1,1

Foram relatadas outras reações adversas que provavelmente podem ter relação causal com o tratamento com genfibrozila:

Reações Adversas Incomuns (> 1% e < 10%)

Sistema Nervoso: cefaleia.

Pele e Tecido Subcutâneo: erupção cutânea (*rash*).

Reações Adversas Raras (> 0,01 % e < 0,1%)

Hepatobiliar: icterícia colestática.

Gastrintestinal: pancreatite.

Sistema nervoso: tonturas, sonolência, parestesia, neurite periférica.

Psiquiátrico: depressão, diminuição da libido.

Olhos: visão turva.

Reprodutor e mamário: impotência.

Músculo-esquelético e tecido conectivo: artralgia, sinovite, mialgia, miopatia, miastenia, extremidades dolorosas, abdomiólise.

Pele e Tecido subcutâneo: dermatite esfoliativa, dermatite, prurido, angioedema, urticária.

Respiratório, Torácico e Mediastinal: edema de laringe.

Sangue e Sistema Linfático: anemia grave, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoplasia da medula óssea (vide “**Advertências e Precauções**” – Hematopoiético).

Foram relatadas reações adversas adicionais que incluíram fotossensibilidade, alopecia, colecistite e colelitíase (vide “**Advertências e Precauções**”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Foram relatados casos de superdose com genfibrozila. Os sintomas relatados foram: cãibras abdominais, alterações de enzimas hepáticas, diarreia, aumento da creatinofosfoquinase (CPK), dor muscular e articular, náusea e vômito. Os pacientes recuperaram-se totalmente. Caso ocorra superdose, torna-se necessária a instituição de tratamento sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos
CRF-SP nº 10.772
MS – 1.0181.0466

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Macedo Costa, 55 – Campinas – SP
CNPJ 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira

IB080514



Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/06/2014	Gerado no momento do protocolo	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2014 (Lopid)	0355582/14-8 (Lopid)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (Lopid)	08/05/2014	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de Armazen. do Medicamento 10. Superdose	VPS	600 mg: 30 comprimidos 900 mg: 15 comprimidos
16/06/2014	0474102/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	0474102/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	Dizeres Legais	VP / VPS	600 mg: 30 comprimidos 900 mg: 15 comprimidos
20/8/2013	0689389/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/8/2013	0689389/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/8/2013	N/A	VP / VPS	600 mg: 30 comprimidos 900 mg: 15 comprimidos