

bezafibrato

EMS S/A

Comprimido revestido

200 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

bezafibrato

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 200 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 200 mg contém:

bezafibrato.....200 mg

excipiente* q.s.p.....1 com rev

*amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, macrogol, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

1. INDICAÇÕES

- Hiperlipidemias primárias tipos IIa, IIb, III, IV e V da classificação de Fredrickson - quando a dieta ou alterações no estilo de vida não levaram à resposta adequada.

- Hiperlipidemias secundárias, por exemplo, hipertrigliceridemia grave, quando não houver melhora suficiente após correção da doença de base, por exemplo, do diabetes mellitus.

Os limites para os distúrbios do metabolismo dos lipídeos foram propostos durante o primeiro Consenso da Sociedade Europeia de Aterosclerose (Nápoles, 1986) e foram elaboradas com o objetivo de serem utilizadas como roteiro diagnóstico e terapêutico.

Assim, valores de colesterol e triglicérides iguais ou superiores a 200 mg/dL em adultos requerem atenção médica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

1) A administração oral de bezafibrato em doses de 200 mg três vezes ao dia (comprimidos convencionais) ou 400 miligramas uma vez ao dia (na forma de comprimidos convencionais ou formulação de liberação sustentada) tem sido eficaz na redução do colesterol sérico total e na redução de triglicérides em pacientes com hiperlipidemia tipos IIa, IIb e IV. Nesses pacientes, bezafibrato reduz os níveis de colesterol total em cerca de 10% a 30%. Os níveis de colesterol LDL são reduzidos em pelo menos 10% nos pacientes com hiperlipidemia tipo IIa ou IIb, mas em pacientes com hiperlipidemia tipo IV, isto não ocorre ou pode aumentar ligeiramente.

O bezafibrato reduz os níveis de triglicérides em 40% a 50%, com a maior alteração em pacientes com hipertrigliceridemia (principalmente tipos IIb e IV). Os níveis de colesterol HDL são aumentados em cerca de 10% a 30%. O bezafibrato mostrou-se útil em pacientes com insuficiência renal submetidos à hemodiálise, diminuindo os níveis séricos de triglicérides em 30% a 40% e os níveis séricos de colesterol total em até 20% e aumentando o colesterol HDL em cerca de 10% a 20%.⁽¹⁻³³⁾

2) Os resultados de um estudo de 5 anos, duplo-cego, placebo controlado mostraram que bezafibrato pode retardar a progressão da doença aterosclerótica coronariana focal, reduzir o risco de eventos coronarianos, melhorar o perfil lipídico e diminuir os níveis de fibrinogênio em jovens de alto risco do sexo masculino, no período pós infarto do miocárdio. Neste estudo, envolvendo 81 sobreviventes do sexo masculino dislipidêmicos e que tinham apresentado infarto do miocárdio (menos de 45 anos), os pacientes receberam placebo ou bezafibrato 200 mg três vezes ao dia durante 5 anos. De acordo com a angiografia, as mudanças na média do diâmetro mínimo da luz (DML) mostraram que houve 0,13mm a menos de progressão da doença em lesões focais em pacientes que receberam bezafibrato com relação aos doentes tratados com placebo ($p = 0,049$). O efeito do tratamento com bezafibrato no DML é comparável ao que é observado com sinvastatina (0,08mm) e pravastatina (0,06 mm).

Pacientes recebendo bezafibrato tiveram uma incidência significativamente menor de eventos coronarianos do que os pacientes tratados com placebo ($p = 0,02$). O sérico em 31%, VLDL colesterol em 35%, e VLDL-triglicérides em torno de 37%. O bezafibrato aumentou significativamente ($p = 0,02$) o HDL-colesterol, mas bezafibrato não teve efeito aparente no LDL-colesterol. Além disso, o bezafibrato reduziu significativamente ($p = 0,001$) os níveis plasmáticos de fibrinogênio em 12% e produziu uma diminuição da apolipoproteína B em 7% ($p = 0,01$).⁽¹⁴⁾

Uma nova análise do subgrupo dos resultados deste estudo indicou que o bezafibrato retardou a progressão da redução luminal nas artérias coronarianas, apresentando 20% para menos de estenose comparado a 50% do início do estudo.⁽¹⁵⁾ No entanto, bezafibrato não retarda a progressão do estreitamento de vasos com um valor de estenose maior ou igual a 50%.

Referências bibliográficas

- 1 - Goa KL, Barradell LB, & Plosker GL: Bezafibrate: An update of its pharmacology and use in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 1996; 52:725.
- 2 - Martini S, Valerio G, Fellin R, et al: Bezafibrate and clofibrate: effects on plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins compared in familial hypercholesterolemia. *Curr Ther Res* 1982b; 31:354.
- 3 - Smith DHG, Neutel JM, Jankelow D, et al: Bezafibrate and simvastatin (MK-733) in the treatment of primary hypercholesterolemia. *S Afr Med J* 1990; 77:500.
- 4 - Bittolo Bon G, Soldan S, Cazzolato G, et al: Efficacy and tolerability of bezafibrate slow release formulation vs fenofibrate in the treatment of patients with type IIB hyperlipoproteinemia. *Curr Ther Res* 1990; 47:735.
- 5 - Olsson AG & Lang PD: Dose-response study of bezafibrate on serum lipoprotein concentration in hyperlipoproteinemia, *Atherosclerosis* 1978b; 31:421.
- 6 - Hutt V, Wechsler JG, Klor HU, et al: Changes in the concentration and composition of lipids and lipoproteins in primary hyperlipoproteinaemia during treatment with bezafibrate. *Arzneimittelforschung* 1983a; 33:1185.
- 7 - Arntz HR, Leonhardt H, Lang PD, et al: Effects of bezafibrate and clofibrate on blood rheology and lipoproteins in primary hyperlipoproteinaemia. *Clin Trials J* 1981b; 18:280;
- 8 - Olsson AG, Rossner S, Walldius G, et al: Effect of BM 15075# on lipoprotein concentrations in different types of hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1977c; 27:279.
- 9 - Monk JP & Todd PA: Bezafibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hyperlipidaemia. *Drugs* 1987g; 33:539.
- 10 - Schulzeck P, Bojanovski M, Jochim A, et al: Comparison between simvastatin and bezafibrate in effect on plasma lipoproteins and apolipoproteins in primary hypercholesterolaemia. *Lancet* 1988b; 1:611
- 11 - Beil FU, Schrameyer-Wernecke A, Beisiegel U, et al: Lovastatin versus Bezafibrate: efficacy, tolerability and effect on urinary mevalonate. *Cardiology* 1990b; 77(suppl 4):22.
- 12 - Neuman MP, Kurlat MIN, & Neuman J: Elevation of high density lipoprotein cholesterol (cHDL) and reduction of the total cholesterol/cHDL index in the treatment of hyperlipoproteinaemias IIB and IV with bezafibrate. *Curr Med Res Opin* 1983; 8:358.
- 13 - Saku K, Sasaki J, & Arakawa K: Effects of slow-release bezafibrate on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and postheparin lipolytic activities in patients with type IV and type V hypertriglyceridemia. *Clin Therap* 1989; 11:331.
- 14 - de Faire U, Ericsson CG, Gript L, et al: Secondary preventive potential of lipid-lowering drugs. *Eur Heart J* 1996; 17(suppl):37
- 15 - Ericsson CG, Nilsson J, Grip L, et al: Effect of bezafibrate treatment over five years on coronary plaques causing 20% to 50% diameter narrowing (the bezafibrate coronary atherosclerosis intervention trial (BECAIS)). *Am J Cardiol* 1997; 80:1125.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O bezafibrato reduz os lípides sanguíneos elevados (triglicérides e colesterol). O VLDL e o LDL são reduzidos pelo bezafibrato, enquanto que os níveis de HDL são aumentados. A atividade das lipases (lipase lipoproteica e lipase lipoproteica hepática) envolvidas no catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides é aumentada pelo bezafibrato.

No ciclo da degradação das lipoproteínas ricas em triglicérides (quilomícrons, VLDL) são formados precursores de HDL, o que explica seu aumento. A biossíntese do colesterol é reduzida pelo bezafibrato, a qual se acompanha por estimulação do catabolismo da LDL mediada pelo receptor.

O fibrinogênio desempenha papel importante sobre a viscosidade e, portanto, sobre o fluxo sanguíneo, e parece desempenhar importante papel na gênese de trombos. O bezafibrato também apresenta efeito sobre os fatores trombogênicos, induzindo redução significativa dos níveis aumentados de fibrinogênio plasmático (vide “Resultados de Eficácia”) e promove, entre outras coisas, redução da viscosidade sanguínea. Também se observou inibição de agregação plaquetária.

Em pacientes diabéticos, relatou-se redução da concentração de glicose sanguínea por melhora da tolerância à glicose. Nesses mesmos pacientes, a concentração de ácidos graxos livres, em jejum e pós-prandial, foi reduzida pelo bezafibrato.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e distribuição

O bezafibrato é rápida e quase completamente absorvido a partir da formulação de comprimidos revestidos de liberação imediata. O pico de concentração plasmática é de aproximadamente 8 mg/L e é alcançado 1-2 horas após a administração de dose única de 200 mg, em voluntários saudáveis. Cerca de 94 a 96% do bezafibrato liga-se às proteínas plasmáticas e o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 17 L.

Metabolismo e eliminação

A eliminação é rápida, com excreção quase exclusivamente renal. Noventa e cinco por cento do fármaco marcado com ¹⁴C é recuperado na urina e 3% nas fezes em 48h. Cinquenta por cento da dose administrada é recuperada na urina como fármaco inalterado e 20% na forma de glicuronídeos. A depuração renal varia de 3,4 a 6,0 L/h. A meia-vida de eliminação do bezafibrato é de 1-2 horas.

A eliminação do bezafibrato é reduzida em pacientes com comprometimento renal, sendo necessário ajuste de dose para evitar acúmulo da droga e efeitos tóxicos. Existe correlação entre o clearance de creatinina e a meia vida de eliminação do bezafibrato; com o clearance reduzido há aumento da meia-vida plasmática. Em idosos, a eliminação pode ser retardada nos casos de comprometimento da função hepática. O bezafibrato não é dialisável.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Doenças hepáticas (com exceção de infiltração gordurosa no fígado, frequente em casos de hipertrigliceridemia);
- Afecções da vesícula biliar, com ou sem colelitíase (porque não é possível excluir um envolvimento hepático);
- Pacientes com disfunção renal grave com níveis séricos de creatinina > 6 mg/100 mL ou clearance de creatinina < 15 mL/min ou pacientes submetidos à diálise;
- Em terapia combinada com inibidores de HMG CoA redutase para pacientes com fatores predisponentes para miopatia, como função renal comprometida, infecção grave, trauma, cirurgia, distúrbios eletrolíticos, entre outros;
- Hipersensibilidade conhecida ao bezafibrato, a qualquer componente do produto ou a outros fibratos;
- Reação fotoalérgica ou fototóxica conhecida a fibratos;
- Mulheres grávidas e lactantes.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O bezafibrato é contraindicado na gravidez e lactação devido à falta de experiência adequada com o uso deste medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Em pacientes com valores de colesterol e/ou triglicérides elevados, o risco de doença coronária deve ser avaliado levando-se em conta a história familiar, valores de HDL-colesterol < 35mg/dL, níveis aumentados de fibrinogênio, tabagismo, pressão arterial, diabetes mellitus, sexo masculino, sobrepeso, atividade física insuficiente.
- Modificações dos hábitos alimentares e outras medidas que possam melhorar o distúrbio lipídico, como atividade física, redução de peso e tratamento adequado de outros distúrbios metabólicos concomitantes são fundamentais.
- A resposta do paciente à terapia deve ser monitorada a intervalos regulares e se uma resposta adequada não for obtida em 3 a 4 meses, o tratamento deverá ser suspenso.
- Como os estrógenos podem levar a aumento das taxas lipídicas, a prescrição do bezafibrato a pacientes hiperlipêmicas em uso de estrógenos ou contraceptivos contendo estrógenos deve ser feita analisando-se cada caso individualmente.
- Em caso de hipoalbuminemia, como na síndrome nefrótica, e em pacientes com função renal reduzida, a dose de bezafibrato deve ser reduzida e a função renal monitorada.
- Fraqueza muscular, mialgia e câibras, frequentemente acompanhadas por aumento na creatinoquinase (CK), podem ocorrer. Casos isolados de comprometimento muscular grave (rabdomiólise) têm sido observados. Na maioria dos casos, esta síndrome é decorrente de superdosagem ou uso inapropriado do bezafibrato, principalmente na presença de comprometimento renal.
- Devido ao risco de rabdomiólise, o bezafibrato só deve ser administrado em conjunto com inibidores da GMG-CoA redutase em casos excepcionais e quando estritamente indicado. Pacientes recebendo essa combinação devem ser cuidadosamente orientados sobre os sintomas de miopatia e devidamente monitorados. A terapia combinada deve ser descontinuada imediatamente ao primeiro sinal de miopatia.

- O bezafibrato altera a composição da bile. Casos isolados de cálculo biliar têm sido relatados. Não está claro se a ocorrência de cálculos biliares é maior devido ao tratamento prolongado com bezafibrato, como observado com outros medicamentos com mecanismo de ação semelhante, ou se cálculos pré-existentes aumentariam de tamanho durante a terapia com bezafibrato.

- Como a colelitíase não pode ser excluída como possível reação adversa ao bezafibrato, procedimentos diagnósticos apropriados devem ser empregados se sinais e sintomas relacionados à colelitíase ocorrerem (vide “Reações Adversas”).

Não foram relatados efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que o bezafibrato possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando o bezafibrato é utilizado em associação com outros medicamentos, as seguintes interações podem ocorrer:

- Potencialização da ação de anticoagulantes do tipo cumarínicos. Por esta razão, ao se iniciar a terapia com o bezafibrato a dose do anticoagulante deve ser reduzida em 30% a 50%, ajustada de acordo com os resultados dos testes de coagulação.

- A ação das sulfonilureias e da insulina podem ser potencializadas pelo bezafibrato. Isso pode ser explicado pela melhor utilização da glicose, com redução simultânea das necessidades de insulina.

- Em casos isolados, comprometimento pronunciado, porém reversível, da função renal (acompanhado por aumento nos níveis séricos de creatinina) tem sido relatado em pacientes transplantados recebendo terapia imunossupressora e o bezafibrato, concomitantemente. A função renal deve ser monitorada nesses pacientes e caso ocorram alterações significativas nos parâmetros laboratoriais, o bezafibrato deve ser, se necessário descontinuado.

- Quando houver administração concomitante de sequestrantes de ácidos biliares (por exemplo, colestiramina) com o bezafibrato, deve haver um intervalo mínimo de duas horas entre a utilização dos medicamentos, pois a absorção do bezafibrato será prejudicada.

- Inibidores da MAO (com potencial hepatotóxico) não devem ser administrados concomitantemente com o bezafibrato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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 físicas e organolépticas:

Comprimido revestido, na cor branca, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O bezafibrato deve ser administrado por via oral.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

A dose padrão do bezafibrato é 1 comprimido revestido de 200 mg, 3 vezes ao dia, junto ou após as refeições. Obtida a resposta terapêutica, a dose poderá ser reduzida para 1 comprimido revestido 2 vezes ao dia. No caso de pacientes com sensibilidade gástrica, a dose poderá ser aumentada progressivamente até o nível de manutenção.

A dose em pacientes com comprometimento da função renal deve ser ajustada de acordo com os níveis de creatinina sérica ou clearance de creatinina, conforme quadro abaixo.

Creatinina sérica	Clearance de creatinina	bezafibrato 200 mg
Até 1,5 mg/100 mL	> 60 mL/min	1 comprimido 3 vezes ao dia
1,6 – 2,5 mg/100 mL	60 – 40 mL/min	1 comprimido 2 vezes ao dia
2,6 – 6 mg/100 mL	40 – 15 mL/min	1 comprimido a cada 1 ou 2 dias
Acima 6 mg/100 mL	< 15 mL/min	Contraindicado

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reação comum (> 1% e < 10%)

Sistema metabólico e nutricional: redução do apetite.

- Reação incomum (> 0,1% e < 1%)

Sistema gastrointestinal/hepatobiliar: distensão abdominal, náuseas, colestase;

Sistema imune: reações de hipersensibilidade;

Pele e anexos: prurido, urticária, reação de fotossensibilidade, alopecia;

Sistema renal: insuficiência renal aguda;

Sistema reprodutor: disfunção erétil;

Sistema muscular: fraqueza muscular, mialgia, câibras;

Sistema nervoso: cefaleia e tontura;

Exames laboratoriais: aumento da creatinina fosfoquinase (CPK), aumento de creatinina sérica, aumento de fosfatase alcalina sérica.

- Reação muito rara (< 0,01%):

Sistema hepatobiliar: coleditiase (vide "Advertências e Precauções");

Sistema hematológico: trombocitopenia e pancitopenia;

Pele e anexos: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, púrpura trombocitopênica;

Sistema muscular: rabdomiólise;

Exames laboratoriais: redução da hemoglobina e dos leucócitos, aumento da gama glutamil transferase, aumento das transaminases, aumento de plaquetas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Medidas clínicas gerais para intoxicação e terapia sintomática de acordo com a necessidade. Não existe antídoto conhecido.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0235.0655

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

 **SAC 0800-019 19 14**
www.ems.com.br



bula-prof-057929-EMS-v0

Histórico de Alteração da 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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/12/2014	1108658/14-1	(10458) – MEDICAMENT O NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Embalagens contendo 10, 20, 30, 60 ou 60 (FRAC), 90 (FRAC), 450 (HOSP) E 500 (HOSP) comprimidos revestidos.
02/08/2018	0760393/18-2	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2 017	0184344/17- 6	10150- GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	02/07/2018	Dizeres Legais	VP/VPS	Embalagens contendo 10, 20, 30, 60 (FRAC), 90 (FRAC), 450 (HOSP) E 500 (HOSP) comprimidos revestidos.
08/04/2021	1348345/21-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagens contendo 10, 20, 30, 60 (FRAC), 90 (FRAC), 450 (HOSP) E 500 (HOSP) comprimidos revestidos.
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar