

FENOBRATY[®]
fenofibrato

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Cápsula dura

200 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FENOBRTY®

fenofibrato

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de 200 mg. Embalagem contendo 10, 30 ou 60 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de 200 mg contém:

fenofibrato micronizado200 mg

excipiente* q.s.p.1 cap dura

*crospovidona, laurilsulfato de sódio, amido pré-gelatinizado, lactose monoidratada e estearato de magnésio.

Componentes da cápsula dura: gelatina, azul brilhante, vermelho de eritrosina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FENOBRTY® é indicado para:

- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia isolada ou combinada (dislipidemias tipo IIa, IIb, IV assim como a dislipidemia do tipo III) em pacientes que não respondem a dieta apropriada e a outras medidas terapêuticas não medicamentosas (por ex. diminuição do peso corporal ou aumento da atividade física), em especial quando existem fatores de risco associados como a hipertensão e o tabagismo.

A dieta iniciada antes do tratamento deve continuar durante o uso de FENOBRTY®.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia terapêutica do fenofibrato micronizado, uma vez ao dia foi avaliada em estudos comparativos e não comparativos em pacientes com dislipidemia IIa, IIb, III ou IV e separadamente em pacientes com diabetes ou síndrome metabólica. A maioria dos estudos incluiu um período sem fármaco ou placebo em conjunção com controle dietético por 1 a 4 meses, antes do início do fármaco ativo.

Em estudo duplo-cego, controlado por grupo paralelo e placebo, 189 pacientes foram randomizados em 3 grupos: placebo, fenofibrato micronizado e fenofibrato não micronizado 100 mg 3x/dia. Depois de 3 meses a análise "intent-to-treat" indicou sucesso (conforme avaliado pelo número de pacientes que experimentaram redução de colesterol > 15%) significativamente maior no grupo de fenofibrato micronizado (71,9%) do que com placebo em reduzir o colesterol total (-18%), LDL – colesterol (-22%), triglicérides (-19%) e apolipoproteína B (-24%).

Os efeitos modificadores de lipídios do fenofibrato micronizado foram comparados com as estatinas disponíveis incluindo sinvastatina, lovastatina pravastatina e atorvastatina. Estes estudos incluíram duração de tratamento de 2 a 4 meses. Avaliação da mudança dos níveis de lipoproteínas no fim de cada estudo mostrou uma diminuição significativamente maior em comparação aos valores basais dos níveis de triglicérides com fenofibrato micronizado do que com qualquer estatina em pacientes com ambos os tipos IIa e IIb. O fenofibrato geralmente levou a aumento superior no colesterol HDL, particularmente em pacientes do tipo IIb (até 34% com fenofibrato versus 11% com sinvastatina)⁴. O fenofibrato micronizado foi geralmente menos efetivo na diminuição do colesterol LDL do que a sinvastatina 20 mg e atorvastatina 10 mg, mas teve uma eficácia similar à pravastatina 20 a 40 mg e lovastatina 20 mg.

Referências bibliográficas

- Berthezere F. Comparative placebo controlled study of 2 fenofibrate formulations 3x 100 mg/day fenofibrate and 1x 200 mg/day micronized fenofibrate. Internal report CFEN 88 02 FR 90 02, March 1990.
- Farnier M. Six month, double-blind, comparative trial of fenofibrate 200 M versus simvastatin in patients with primary hyperlipidaemia IIa or IIb. Internal report CFEN 89 04 FR 91 02, October 1991.
- Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIa or IIb hyperlipidaemia. Arch Inter Med 1994; 154: 441-449.
- Steinmetz A, Schawarz T, Hehnke U, et al. Multicenter comparison of micronised fenofibrate and simvastatin in patients with primary type Iia or Iib hyperlipoproteinaemia. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27:563-570.
- De Lorgeril M. Single center, double-blind and parallel-group controlled clinical study of cardiac function in coronary patients with dyslipidemia treated for 12 weeks with 200 mg/dy micronized fenofibrate or 20 mg/day simvastatin. Internal report CFEN 93 05 FR 98 02. November 1998, revised in October 1999.

- De Lorgeril M, Salen P, Bontemps L et al. Effects of lipid-lowering drugs on left ventricular function and exercise tolerance in dyslipidemic coronary patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 473-478.
- Weisweiler P. Comparison of the efficacy of a 200 mg fenofibrate formulation with lovastatin. Internal report CFEN 89 03 WG 90 02, September 1990.
- Vanhaelst L. Multicenter, parallel group, double-blind clinical trial comparing the efficacy and safety of 200 mg micronized fenofibrate and 20 mg pravastatin administered during 3 or 6 months to patients with type IIa and IIb dyslipidaemias. Internal report CFEN 90 06 EU 98 02, December 1998.
- Ducobu J, Vanhaelst L, Pometta D, et al. A randomized double-blind, comparative, multinational study on lipid-lowering effects of 200 mg micronized fenofibrate or 20 mg pravastatin in type II dyslipidemic patients. 66th European Atherosclerosis Society, July 13-17, 1996, Florence (Italy).
- Bairaktari ET, Tzallas CS, Tsimihodimos VK et al. Comparison of the efficacy of atorvastatin and micronized fenofibrate in the treatment of mixed hyperlipidaemia. *Journal of Cardiovascular Risk* 1999; 6: 113-116.
- The effect of 12 weeks treatment with micronized fenofibrate 200 mg compared to atorvastatin 10 mg on HDL-cholesterol in patients with dyslipidemia. A multi-centre, randomized, open trial. Internal report CFEN 97 04 WO 01 02; November 2001.
- Despres JP, Lemieux I, Salomon H and Delaval D. Effects of micronized fenofibrate versus atorvastatin in the treatment of dyslipidaemic patients with low plasma HDL-cholesterol levels. A 12-week randomized trial. *J Intern Med* 2002; 251: 490-499.
- Lemieux I, Salomon H, Despres JP. Contribution of apo CIII reduction to the greater effect of 12 week micronized fenofibrate than atorvastatin therapy on triglyceride levels and LDL size in dyslipidemic patients. *Ann Med* 2003; 35: 442-448.
- Krempf M, Luc G, Le Malicot K, Ansquer J. Effect of fenofibrate and atorvastatin on LDL particle distribution: a randomized study in hypercholesterolemic patients. Abstract: W02.113. Citation: *Atherosclerosis Supplements* 2004; 5:26.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O fenofibrato é um derivado do ácido fibríco cujos efeitos de modificação de lipídios relatados em seres humanos são mediados através da ativação dos Receptores Ativados da Proliferação de Peroxissomos (PPAR α).

Através da ativação do PPAR α , o fenofibrato aumenta a lipólise e a eliminação de partículas aterogênicas ricas em triglicérides do plasma por ativação da lipoproteína lipase e redução da produção da apoproteína CIII. A ativação do PPAR α também induz o aumento da síntese das apoproteínas AI e AII.

Os efeitos supramencionados do fenofibrato sobre as lipoproteínas levam a uma redução das frações de baixa densidade (VLDL e LDL) contendo a apoproteína B e um aumento das frações de lipoproteínas de alta densidade (HDL) contendo as apoproteínas AI e AII.

Além disso, pela modulação da síntese e do catabolismo das frações VLDL, o fenofibrato aumenta a depuração dos LDL e reduz a taxa de LDL pequena e densa. As taxas de LDL pequena e densa estão frequentemente aumentadas nos pacientes com risco de doença coronária (Perfil Lipídico Aterogênico). Nos estudos clínicos com o fenofibrato, a redução do colesterol total foi de 20 a 25%, a de triglicérides de 40 a 55% e as taxas de colesterol HDL aumentaram de 10 a 30%.

Nos pacientes hipercolesterolêmicos para os quais as taxas de colesterol LDL diminuíram de 20 a 35%, o efeito global sobre o colesterol leva a uma diminuição da relação colesterol total sobre colesterol HDL, colesterol LDL sobre colesterol HDL ou Apo B sobre Apo AI, ou uma diminuição dos níveis de colesterol não-HDL que são todos os marcadores do risco aterogênico.

Os depósitos de colesterol extravasculares (xantomas tendinosos e tuberosos) podem regredir de modo importante ou até mesmo desaparecer totalmente com o tratamento com fenofibrato.

Os pacientes que apresentam altas taxas de fibrinogênio e tratado com fenofibrato mostraram uma redução significativa deste parâmetro, assim como aqueles apresentando taxas elevadas de Lp(a). Outros marcadores de inflamação, tais como a Proteína C-Reativa são reduzidos com o tratamento com fenofibrato.

O efeito uricosúrico do fenofibrato leva a uma redução de aproximadamente 25% dos níveis de ácido úrico que deve ser um benefício adicional para os pacientes dislipidêmicos com hiperuricemia.

Um efeito antiagregante plaquetário do fenofibrato tem sido demonstrado em animais e num estudo clínico que evidenciou uma diminuição da agregação plaquetária provocada pelo ADP, ácido araquidônico e epinefrina.

Efeitos do fenofibrato na redução da progressão das complicações microvasculares em pacientes com diabetes tipo 2 foram comprovados em estudos internacionais randomizados, controlados por placebo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: as concentrações plasmáticas máximas (C_{máx}) ocorrem dentro de 4 a 5 horas após a administração oral. As concentrações plasmáticas são estáveis para tratamento contínuo em qualquer indivíduo.

A administração do fenofibrato aumenta quando administrado com alimentos.

Distribuição: o ácido fenofibrato tem uma forte ligação com a albumina plasmática (maior que 99%).

Meia vida plasmática: a meia-vida de eliminação plasmática de ácido fenofibrato é de aproximadamente 20 horas.

Metabolismo e excreção: Depois da administração oral, o fenofibrato é rapidamente hidrolisado pelas esterases e se torna o metabólito ativo ácido fenofibrato. Não é possível detectar fenofibrato inalterado no plasma. O fenofibrato não é substrato para a CYP3A4. Não há envolvimento do metabolismo microsomal hepático. O medicamento é excretado principalmente na urina.

Praticamente todo o fármaco é eliminado dentro de 6 dias. O fenofibrato é excretado principalmente na forma de ácido fenofibrato e seus glucoronídeos conjugados. Nos pacientes idosos, a depuração plasmática aparente total não é modificada. Os estudos cinéticos, após a administração de uma dose única e tratamento contínuo demonstram que o fármaco não é acumulativo. O ácido fenofibrato não é removido por hemodiálise.

Os efeitos do fenofibrato começam a ocorrer a partir da segunda semana de tratamento e são mantidos durante todo o tratamento.

Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade aguda não trouxeram informações relevantes sobre a toxicidade específica do fenofibrato.

Em três meses de estudo não clínico em ratos, com ácido fenofibrato oral, o metabólito ativo do fenofibrato, a toxicidade músculo esquelética (particularmente para fibras musculares tipo I – ricas em miofibrilas de oxidação lenta) e degeneração cardíaca, anemia e diminuição do peso corporal foram verificados em níveis de exposição ≥ 50 vezes a exposição humana para a toxicidade do esqueleto e > 15 vezes para a cardiomiotoxicidade.

Úlceras reversíveis e erosões no trato gastrointestinal ocorreram em cães tratados durante 3 meses com exposições de aproximadamente 7 vezes a ASC clínica.

Os estudos de mutagenicidade sobre o fenofibrato se mostraram negativos. Em ratos e camundongos, foram observados tumores hepáticos com doses elevadas que foram atribuídas a uma proliferação dos peroxissomos. Estas manifestações são específicas de pequenos roedores e não foram observadas em outras espécies de animais. Ou seja, não há consequência para a utilização terapêutica em humanos.

Estudos nos camundongos, ratos e coelhos não revelaram nenhum efeito teratogênico. Efeitos embriotóxicos foram observados em níveis semelhantes aos da toxicidade materna. Uma prolongação do período de gestação e dificuldades durante o parto foi observada com doses elevadas.

Não foram detectados efeitos na fertilidade em estudos de toxicidade reprodutiva não clínicos conduzidos com fenofibrato. No entanto, hipospermia reversível, vacuolização testicular e imaturidade dos ovários foram observados em estudos de toxicidade dose-repetida com ácido fenofibrato em cachorros jovens.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FENOBRTY® é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade ao fenofibrato ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Insuficiência hepática (incluindo cirrose biliar e anormalidade da função hepática persistente sem explicação);
- Doença renal crônica grave;
- Reação fototóxica ou fotoalérgica conhecida durante o tratamento com fibratos ou cetoprofeno.
- Doença da vesícula biliar e
- Pancreatite crônica ou aguda com exceção de uma pancreatite aguda devido a uma hipertrigliceridemia grave.

Este medicamento contém LACTOSE.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Função hepática: Como ocorre com outros hipolipidemiantes, uma elevação das transaminases foi observada em alguns pacientes. Na maioria dos casos, essas elevações foram transitórias, leves e assintomáticas. É recomendado monitorar as taxas de transaminases a cada 3 meses durante os 12 primeiros meses de tratamento e depois disso periodicamente. Uma atenção especial deve ser dada aos pacientes que tiveram um aumento da taxa de transaminase: o tratamento deverá ser interrompido em caso de aumento das taxas de aspartato-aminotransferase (AST) e de alanina-aminotransferase (ALT) acima de 3 vezes o limite superior do intervalo normal. Quando os sintomas indicarem a ocorrência de hepatite (ex: icterícia, prurido) e testes laboratoriais confirmarem, a terapia com fenofibrato deve ser descontinuada.

Pâncreas: Pancreatites têm sido reportadas por pacientes que tomam fenofibrato. Esse fato pode representar a falta de eficácia nos pacientes com hipertrigliceridemia severa, efeito direto do medicamento, ou um fenômeno secundário mediado por pedras no trato biliar ou à formação de litíases ou de lamas biliares obstruindo o duto biliar.

Músculos: Toxicidade muscular incluindo casos raros de rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal, tem sido relatada quando da administração de fibratos ou de outros agentes hipolipidemiantes. A incidência destes distúrbios aumenta no caso de hipoalbuminemia e insuficiência renal pré-existente.

Pacientes com fatores de predisposição para miopatia e/ou rabdomiólise, incluindo aqueles com idade maior de 70 anos, ou apresentando antecedentes pessoais ou familiares de problemas musculares, insuficiência renal, hipotireoidismo e consumo elevado de álcool, podem apresentar um risco mais elevado de rabdomiólise. Para estes pacientes, análise do risco-benefício do tratamento com fenofibrato deve ser cuidadosamente avaliada.

A toxicidade muscular deve ser suspeitada em pacientes apresentando uma mialgia difusa, miosite, câimbras e fraquezas musculares e/ou aumentos importantes do CPK (> 5 vezes ao limite superior normal). Nestes casos, o tratamento por fenofibrato deverá ser suspenso.

O risco de toxicidade pode ser aumentado se o medicamento é administrado com outro fibrato ou um inibidor de HMG-CoA redutase, em particular em caso de doença muscular pré-existente.

Conseqüentemente, a combinação de **FENOBRATY**[®] com inibidores de HMG-CoA ou outros fibratos deve ser reservada a pacientes com dislipidemia mista grave e alto risco cardiovascular sem histórico de doença muscular prévia e com monitoramento cuidadoso dos sinais de toxicidade muscular.

Causas secundárias de hiperlipidemia

Causa secundária de hiperlipidemia, como diabetes tipo II não controlada, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, disproteinemia, doença hepática obstrutiva, tratamento farmacológico, alcoolismo, devem ser adequadamente tratados antes da terapia com fenofibrato. Para os pacientes hiperlipidêmicos em tratamento com estrogênio ou contraceptivos contendo estrogênios, convém assegurar se a hiperlipidemia é de natureza primária ou secundária (possível aumento das taxas de lipídios provocado pela administração oral dos estrogênios).

Função renal

O tratamento deve ser interrompido em caso de aumento da creatinina > 50% de LSN (limite superior do normal). É recomendado que a creatinina seja avaliada durante os três primeiros meses de tratamento e depois disso periodicamente.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Portanto, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou síndrome da má absorção da galactose-glucose não devem tomar este medicamento.

Fertilidade: Efeitos reversíveis na fertilidade foram observados em animais. Não há dados clínicos sobre os efeitos de **FENOBRATY**[®] na fertilidade.

Uso durante a gravidez

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

Não existem dados adequados sobre o uso de fenofibrato em mulheres grávidas. Os estudos em animais não demonstraram nenhum efeito teratogênico. Efeitos embriotóxicos foram observados somente na dose tóxica materna. O risco potencial para humanos é desconhecido. Além disso, **FENOBRATY**[®] só deve ser utilizado durante a gravidez após uma avaliação criteriosa do risco-benefício.

Uso durante a lactação

Não existem dados sobre a excreção de fenofibrato e/ou dos seus metabólitos no leite materno. Um risco para recém-nascidos e crianças não pode ser excluído. Conseqüentemente, **FENOBRATY**[®] não deve ser usado durante a lactação.

Uso em crianças

A segurança e eficácia do fenofibrato em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis. Portanto o uso do fenofibrato não é recomendado para pacientes com menos de 18 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática e/ou renal

FENOBRATY[®] é contraindicado para pacientes portadores de insuficiência hepática e/ou renal grave.

FENOBRATY[®] não afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes orais: o fenofibrato potencializa o efeito dos anticoagulantes e pode aumentar o risco de sangramentos. É recomendado que a dose dos anticoagulantes seja reduzida em um terço, após o início do tratamento e se necessário reajustar progressivamente a dose em função do INR (Índice Internacional Normalizado) monitorado.

ciclosporina: alguns casos graves de danos das funções renais reversíveis foram relatados durante administração concomitante de fenofibrato e ciclosporina. Nestes pacientes, a função renal deverá ser atentamente controlada e o tratamento com fenofibrato suspenso em caso de alterações importantes dos parâmetros laboratoriais.

Inibidores de HMG-CoA redutase e outros fenofibratos: o risco de uma toxicidade muscular grave aumenta se o fenofibrato é utilizado em associação com os inibidores de HMG-CoA redutase ou outros fibratos. Esta associação deve ser utilizada com cuidado, e os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais de toxicidade muscular;

Glitazonas: alguns casos de redução de colesterol HDL paradoxal reversível têm sido relatados durante administração concomitante de fenofibrato e glitazona. Portanto, é recomendado monitorar colesterol HDL se um destes componentes é adicionado ao outro e interromper um dos tratamentos se o colesterol HDL ficar muito baixo.

Enzimas do Citocromo P450: estudos in vitro utilizando microsomas hepáticos humanos indicam que o fenofibrato e o ácido fenofibrato não são inibidores das isoformas de citocromo (CYP) P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP1A2. Eles são fracos inibidores da CYP2C19 e CYP2A6, e médios para moderados da CYP2C9 em concentrações terapêuticas. Pacientes em coadministração de fenofibrato e CYP2C19, CYP2A6 e especialmente fármacos metabolizados pelo CYP2C9 com estreito índice terapêutico devem ser cuidadosamente monitorados, e se necessário o ajuste de dose desses fármacos é recomendado.

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:

Cápsula gelatinosa dura, na cor azul e incolor, contendo granulado branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A resposta da terapia deve ser monitorada pela determinação dos valores séricos de lipídios. Se uma resposta adequada não for alcançada depois de alguns meses (ex. 3 meses) de tratamento com **FENOBRATY®**, medidas terapêuticas complementares devem ser consideradas.

Adultos: a dose recomendada é uma cápsula de **FENOBRATY®** por dia por via oral.

A cápsula deve ser deglutida inteira, sem mastigar e com água, durante o almoço ou jantar.

Pacientes idosos: sem insuficiência renal é recomendada a dose usual para adultos.

Insuficiência renal: uma diminuição da posologia é recomendada para os pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com doença renal crônica grave (clearance de creatinina < 30 mL/min), fenofibrato é contraindicado.

Crianças: a segurança e eficácia do fenofibrato em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis. Portanto o uso do fenofibrato não é recomendado para pacientes com menos de 18 anos de idade.

A cápsula deve ser engolida inteira durante uma refeição.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente reportadas durante a terapia com **FENOBRATY®** são digestivas, gástricas ou distúrbios intestinais.

As reações adversas a seguir têm sido observadas durante estudos clínicos placebo-controlados (n=2344) com as frequências indicadas.

Reações Muito Comuns (> 1/10)

Exames laboratoriais: elevação do nível de homocisteína no sangue.

Reações Comuns (> 1/100, < 1/10)

Distúrbios gastrointestinais: sinais gastrointestinais e sintomas (dores abdominais, náuseas, vômitos, diarreia e flatulência).

Distúrbios hepatobiliares: elevações das transaminases.

Reações Incomuns (> 1/1.000, < 1/100)

Distúrbios do sistema nervoso: dor de cabeça.

Distúrbios vasculares: tromboembolismo (embolia pulmonar, trombose venosa profunda*).

Distúrbios gastrointestinais: pancreatite*.

Distúrbios hepatobiliares: colelitíase.

Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele: hipersensibilidade cutânea (ex: rash, prurido, urticária).

Distúrbios ósseos, do tecido conjuntivo e musculoesquelético: distúrbios musculares (ex: mialgia, miosite, espasmos musculares e fraqueza).

Distúrbios do sistema reprodutor: disfunção sexual.

Exames laboratoriais: aumento da creatinina no sangue.

Reações Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: diminuição da hemoglobina e dos leucócitos

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade (incluindo reação anafilática)

Distúrbios hepatobiliares: hepatite

Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele: alopecia e reações de fotossensibilidade

Exames laboratoriais: aumento da ureia no sangue

*Observamos no estudo FIELD, estudo randomizado, placebo controlado, realizado em 9795 pacientes com diabetes tipo 2, um aumento estatisticamente significativo de casos de pancreatite nos pacientes que receberam fenofibrato em relação àqueles que receberam placebo (0,8% versus 0,5%; p=0,031). Um aumento estatisticamente significativo foi relatado sobre a incidência de embolias pulmonares (0,7% no grupo placebo contra 1,1% no grupo fenofibrato; p=0,022) e um aumento estatisticamente não significativo das trombozes venosas profundas (placebo: 1,0% (48/4.900 pacientes) versus fenofibrato 1,4% (67/4.895 pacientes); p=0,074).

O aumento médio da elevação de homocisteína no sangue em pacientes tratados com fenofibrato foi de 6,5 µmol/L, e foi reversível após a descontinuação do tratamento com fenofibrato. O aumento do risco de eventos trombóticos venosos pode estar relacionado ao aumento no nível de homocisteína. A significância clínica deste acontecimento não é clara.

Dados pós-comercialização

Em adição a esses eventos reportados durante os estudos clínicos, as reações adversas a seguir têm sido reportadas espontaneamente durante a pós-comercialização do fenofibrato. A frequência precisa não pode ser estimada através dos dados disponíveis e é, portanto, classificada como desconhecida.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: doença intersticial pulmonar

Distúrbios ósseos, do tecido conjuntivo e musculoesquelético: rabdomiólise

Distúrbios hepatobiliares: icterícia, complicações da colelitíase (ex: cólica biliar, colecistite e colangite) e reações cutâneas graves (ex: eritema multiforme, síndrome do Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)

Distúrbios do sistema nervoso: fadiga.

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

10. SUPERDOSE

Poucos casos sem confirmação de overdose de fenofibrato foram relatados. Na maioria dos casos, não foram reportados sintomas de overdose.

Nenhum caso de superdosagem foi relatado. Nenhum antídoto específico é conhecido. Se existir a suspeita de superdosagem, um tratamento sintomático, assim como medidas terapêuticas de suporte são necessárias. O fenofibrato não pode ser eliminado por hemodiálise.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.6773.0337

Farm. Resp.: Dra. Maria Betânia Pereira

CRF-SP nº 37.788

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

Ou

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

Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC

0800-050 06 00

www.legrandpharma.com.br



bula-prof-394329-LEG-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
18/07/2013	0581653/13-0	(10457) - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Caixa contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 200 mg.
18/07/2014	0578274/14-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Todos, exceto item 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	Caixa contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 200 mg.
11/09/2014	0755326/14-9	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	CNPJ dos dizeres legais	VP/VPS	Caixa contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 200 mg.
06/02/2015	0113429/15-9	(10756) -SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	Item Identificação do Medicamento: Inclusão da frase: “MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA”	VP/VPS	Caixa contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 200 mg.

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
06/05/2016	1705072/16-3	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR O MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE O ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Caixa contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 200 mg.
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
21/09/2016	2308874/16-5	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Caixa contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 200 mg.
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE	VPS	

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
							USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
28/11/2018	1124192/18-6	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/03/2016	1436089/16-6	10152 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	29/10/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Caixa contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 200 mg.
04/12/2018	1142777/18-9	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Caixa contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 200 mg.
20/04/2021	1514308/21-2	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Caixa contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 200 mg.

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
14/02/2022	0542314/22-3	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP</p> <p>I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</p> <p>2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE O ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?</p> <p>III. DIZERES LEGAIS</p> <p>VPS</p> <p>I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p>	VP VPS	200MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS OPC X 10 200MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS OPC X 30

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
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS		
		(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura de 200 mg. Embalagem contendo 10, 30 ou 60 unidades.