

REDUCOFEN

NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA LTDA.

Cápsulas

200 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Reduofen

fenofibrato

APRESENTAÇÕES:

Caixa contendo 10 e 30 cápsulas de 200 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula contém:

fenofibrato micronizado 200 mg

excipientes q.s.p. 1 cápsula

Excipientes: crospovidona, laurilsulfato de sódio, amido, lactose, estearato de magnésio, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Em adultos, Reduofen é indicado para os pacientes com alterações do colesterol (hipercolesterolemia tipo IIa e IIb) e/ou em pacientes com aumento dos níveis de triglicérides (trigliceridemia endógena tipo IV ou associada, tipos IIb e III):

- quando a dieta, rigorosamente seguida demonstrou ser ineficaz,
- quando o colesterol sanguíneo, após a dieta, permanece alto e/ou há fatores de risco envolvidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Fenofibrato micronizado é uma nova formulação de fenofibrato com um perfil farmacocinético melhorado que permite cômoda administração uma vez ao dia. Foi realizado um programa de monitorização de droga na Alemanha para avaliar a eficácia e a tolerabilidade do tratamento de 12 semanas com 200 mg de fenofibrato micronizado em uma grande amostra de pacientes com vários tipos de dislipidemia. No total, 9.884 pacientes foram incluídos, e 9.503 pacientes permaneceram disponíveis para avaliação da eficácia. Nessa população de pacientes selecionados, 200 mg de fenofibrato micronizado reduziram o colesterol total em 20%, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) em 25%, os triglicérides em 28% e aumentaram o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) em 23%. A relação LDL/HDL foi reduzida de uma média de 5,3 para 3,2 após 12 semanas. A eficácia foi ainda analisada retrospectivamente em uma série de populações de pacientes, incluindo diferentes tipos de dislipidemia, diabetes do tipo 2 e pacientes com infarto do miocárdio prévio. Essas análises foram consistentes com os resultados observados na população geral. O tratamento com fenofibrato micronizado foi geralmente muito bem tolerado, com 3,8% dos pacientes experimentando eventos adversos. Não foram observadas reações adversas previamente desconhecidas para fenofibrato. Os resultados deste grande programa de monitorização de droga confirmaram o interesse terapêutico no fenofibrato micronizado em diferentes tipos de dislipidemia e em populações de pacientes na prática clínica de rotina.¹ (Kirchgassler K U et al)

A aterosclerose é a complicação mais comum do diabetes. Correção de hiperglicemia ajuda a evitar complicações microvasculares, mas tem pouco efeito sobre a doença macrovascular. Análises POST-HOC de subpopulações diabéticas em estudos de intervenção lipídica sugerem que correção de anormalidades das lipoproteínas leva a uma diminuição na doença arterial coronariana. O Estudo de Intervenção da Aterosclerose no Diabetes (DAIS) foi especificamente desenhado para avaliar os efeitos da correção de anormalidades das lipoproteínas na aterosclerose coronariana em pacientes com diabetes tipo 2. Foram selecionados por critérios metabólicos e angiográficos 731 homens e mulheres com diabetes tipo 2. Foram randomizados 418 pacientes para receber fenofibrato micronizado (200 mg/dia) ou placebo durante pelo menos três anos. Eles estavam com a glicemia controlada (média de hemoglobina A1c 7,5%), tiveram ligeira anormalidades da lipoproteína, típica do diabetes tipo 2, e pelo menos uma lesão coronariana visível. Metade não tinha histórico clínico de doença coronariana. Angiografias foram analisadas no início e fim do estudo por uma abordagem quantitativa computadorizada assistida. Os níveis plasmáticos de colesterol total, HDL-colesterol, LDL colesterol, e todas as concentrações de triglicérides foram alterados significativamente no grupo de fenofibrato (N = 207) mais do que no grupo placebo (n = 211). O grupo que recebeu fenofibrato apresentou um aumento significativamente menor no percentual diâmetro de estenose do que o grupo placebo (média de 2,11% + 0,594 vs 3,65% + 0,608, p=0,02), um número significativamente menor da diminuição do diâmetro mínimo da luz (-0,06 + 0,016 vs -0,10 + 0,016 mm, p=0,029), e uma diminuição menor, não-significativa, do diâmetro de segmento médio (-0,06 + 0,017 vs -0,08 + 0,018 mm, p = 0,171). Como resultado, o estudo DAIS sugere que o tratamento com fenofibrato reduz a progressão da doença angiográfica da artéria coronária em pacientes com diabetes tipo 2. Este efeito está relacionado, pelo menos em parte, à correção de alterações das lipoproteínas, mesmo aqueles que anteriormente não precisavam de tratamento.² (Steiner G et al)

Em um grande estudo multicêntrico aberto, com objetivo de avaliar eficácia da utilização de 200 mg de fenofibrato micronizado, uma vez por dia, foram selecionados 1.545 pacientes, submetidos a um período de 3 meses de orientação nutricional. Destes pacientes,

foram incluídos 1334 em um estudo de seis meses. Os critérios de inclusão foram colesterol total igual ou superior a 250 mg/dl e/ou triglicérides séricos iguais ou superiores a 200 mg/dl. Aos 6 meses de tratamento, a variação média em relação ao basal foram -20,5, -26,1, -7,5 e +15,2% no colesterol total, LDL-colesterol basal \geq 160 mg/dl, fibrinogênio plasmático e HDL-colesterol, respectivamente. A redução média do triglicéride sérico foi de 46,5%. A descontinuação do estudo para pacientes que apresentaram eventos adversos clínicos e biológicos foi de 5 e 1%, respectivamente. Em conclusão, o fenofibrato micronizado em uma dose diária de 200 mg teve significativas propriedades de modificação de lipídios, mas também mostrou um efeito benéfico sobre outros fatores de risco associados, como a redução do fibrinogênio. O perfil de segurança foi bastante satisfatório, proporcionando um excelente benefício / risco. ³ (Kornitzer M et al)

Referências Bibliográficas:

1. Kirchgässler KU et al. Eficácia e Tolerabilidade do tratamento de 12 semanas com 200 mg de fenofibrato micronizado em um programa de Monitorização de Droga Envolvendo 9.884 Pacientes com Dislipidemia. Clin. Drug Invest. 1998; 15(3): 197-204.
2. Steiner G et al. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet. 2001; 357: 905-10.
3. Kornitzer M et al. Efficacy and tolerance of 200 mg micronized fenofibrate administered over a 6-month period in hyperlipidaemic patients: an open Belgian multicenter study. Atherosclerosis. 1994; 110 (Suppl):S49-S54.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

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

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

Os efeitos acima mencionados do fenofibrato sobre as lipoproteínas levam a uma redução nas frações de densidade muito baixa e baixa (VLDL e LDL) contendo apoproteína B e um aumento na fração de lipoproteínas de alta densidade (HDL) contendo apoproteína AI e AII.

Além disso, através da modulação da síntese e do catabolismo das frações VLDL, fenofibrato aumenta a depuração de LDL e reduz o LDL menos denso, os níveis que são elevados no fenótipo lipoprotéico aterogênico, um distúrbio comum em pacientes de risco para doença cardíaca coronariana.

Durante os ensaios clínicos com fenofibrato, o colesterol total foi reduzido de 20 a 25%, triglicérides de 40 a 55% e HDL-colesterol foi aumentada em 10 a 30%. Em pacientes com hipercolesterolemia, onde os níveis de colesterol LDL são reduzidos de 20 a 35%, o efeito global sobre os resultados de colesterol em uma diminuição nos índices de colesterol total / HDL, LDL-colesterol para reduzir o colesterol HDL, ou Apo B para Apo AI, todas são marcadores de risco aterogênico.

Devido ao seu efeito significativo no LDL-colesterol e triglicérides, o tratamento com fenofibrato deve ser benéfico em pacientes hipercolesterolêmicos com ou sem hipertrigliceridemia, incluindo hiperlipoproteinemia secundária, tais como diabetes mellitus tipo 2. Até o momento, não há resultados de estudos clínicos controlados de longo prazo para demonstrar a eficácia do fenofibrato na prevenção primária ou secundária de complicações ateroscleróticas.

Depósitos extravasculares de colesterol (xantomas tendinosos e tuberosas) podem ser levemente reduzidos ou até mesmo totalmente eliminados durante o tratamento com fenofibrato.

Pacientes com níveis elevados de fibrinogênio tratados com fenofibrato têm demonstrado uma redução significativa nesse parâmetro, assim como aqueles com níveis elevados de Lp (a). Outros marcadores inflamatórios como a proteína C reativa são reduzidos com o tratamento com fenofibrato.

O efeito uricosúrico do fenofibrato, levando à redução dos níveis de ácido úrico a cerca de 25%, pode apresentar um benefício adicional para os pacientes dislipidêmicos com hiperuricemia.

Fenofibrato tem demonstrado possuir um efeito antiagregante nas plaquetas de animais e em um estudo clínico, que mostrou uma redução na agregação plaquetária induzida pelo ADP, ácido araquidônico e adrenalina.

Propriedades farmacocinéticas:

Redufofen cápsulas contém 200 mg de fenofibrato micronizado e tem biodisponibilidade maior se comparado as formulações anteriores.

Absorção: as concentrações plasmáticas máximas (C_{máx}) ocorrem dentro de 4 a 5 horas após a administração oral. As concentrações plasmáticas são estáveis durante o tratamento contínuo em um determinado paciente. A absorção de fenofibrato é aumentada quando administrada com alimentos.

Distribuição: O ácido fenofibríco está fortemente ligada à albumina plasmática (mais de 99%).

Meia-vida plasmática: A meia-vida de eliminação do ácido fenofibríco é de aproximadamente 20 horas.

Metabolismo e excreção: Nenhum metabólito de fenofibrato pode ser detectado no plasma, onde o principal metabólito é o ácido fenofibríco. O fármaco é excretado principalmente na urina. Praticamente toda a droga é eliminada no prazo de 6 dias. Fenofibrato é

excretado principalmente na forma de ácido fenofíbrico e seu conjugado glicuronídeo. Em pacientes idosos, o clearance aparentemente total do ácido fenofíbrico não é modificado.

Os estudos cinéticos após a administração de uma dose única e tratamento contínuo têm demonstrado que a droga não se acumula. O ácido fenofíbrico não é eliminado por hemodiálise.

O tempo médio estimado para a efetiva ação terapêutica do medicamento é de aproximadamente 6 a 8 semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Redufofen é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo e aos demais componentes da fórmula.

Redufofen é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática (incluindo cirrose biliar e anormalidade persistente e inexplicável da função hepática) e renais graves; e crianças.

Pacientes com reações fotoalérgicas ou fototóxicas durante tratamento com fibratos ou cetoprofeno não deverão utilizar esse medicamento.

Esse produto é contraindicado em pacientes com problemas na vesícula, pancreatite aguda ou crônica com exceção de pancreatite aguda causada por hipertrigliceridemia severa.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Função hepática: Como ocorre com outros medicamentos utilizados para reduzir os lipídios, o aumento dos níveis das transaminases tem sido reportado em alguns pacientes. Na maioria dos casos essa elevação foi transitória, leve e assintomática. É recomendado que os níveis das transaminases sejam monitorados a cada 3 meses durante os primeiros 12 meses de tratamento e depois periodicamente. Deve ser dada atenção especial aos pacientes que desenvolverem aumento dos níveis das transaminases, e a terapia deve ser descontinuada se os níveis de TGO e TGP aumentarem mais que 3 vezes acima do limite máximo normal. Quando houver sintomas indicativos de hepatite (exemplo icterícia e prurido), exames laboratoriais devem ser solicitados para confirmação e a descontinuação do tratamento com fenofibrato pode ser considerada.

Pâncreas: Pancreatite tem sido reportada em pacientes que ingerem fenofibrato. Esse evento pode representar falta de eficácia em pacientes com hipertrigliceridemia severa, um efeito direto da droga, ou um fenômeno secundário mediado através da pedra biliar ou a formação de sedimentos, resultando na obstrução do ducto biliar comum.

Muscular: Toxicidade muscular, incluindo casos muito raros de rabdomiólise, com ou sem falência renal, tem sido reportada com a administração de fibratos ou outros agentes redutores de lipídios. Há incidência do aumento dessas desordens no caso de hipoalbuminemia e insuficiência renal prévia. Toxicidade muscular deve ser suspeitada em pacientes com mialgias difusas, miosite, câibras musculares e fraqueza e/ou aumentos marcantes na CPK (níveis 5 vezes superiores ao limite normal). Nesses casos, o tratamento com fenofibrato deve ser interrompido.

Aos pacientes que tiverem fatores de pré-disposição para miopatia e/ou rabdomiólise, incluindo pacientes idosos (acima de 70 anos), com histórico pessoal ou familiar de desordens musculares hereditárias, insuficiência renal, hipotireoidismo, e ingestão elevada de álcool, pode ter um aumento do risco de desenvolvimento de rabdomiólise. Nesse caso, os riscos/benefícios do tratamento com fenofibrato devem ser cuidadosamente avaliados.

O risco de toxicidade muscular pode ser aumentado se o medicamento for administrado com outros fibratos ou inibidores de HMG-CoA redutase, especialmente em casos de pré-existência de doenças musculares.

Conseqüentemente, a coprescrição de fenofibrato com uma estatina ou outro fibrato deve ser reservada a pacientes com severa dislipidemia combinada e alto risco cardiovascular sem nenhuma história de doenças musculares. Essa terapêutica combinada deve ser utilizada com precaução e o paciente deve ser monitorado cuidadosamente para sinais de toxicidade muscular.

Causas secundárias de hiperlipidemia: causas secundárias de hiperlipidemia, como diabetes mellitus tipo 2 descontrolada, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, disproteinemia, doença hepática obstrutiva, tratamento farmacológico e alcoolismo, devem ser adequadamente tratadas antes do tratamento com fenofibrato ser considerado. Se o paciente estiver com hiperlipidemia e ingerir estrógenos ou contraceptivos que contém estrógenos, deverá ser verificado se a hiperlipidemia é de natureza primária ou secundária (possível elevação dos valores de lipídios causada pelo estrogênio oral).

Este medicamento contém lactose. Se o paciente apresentar raros problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção de glicose-galactose, não deverá fazer uso deste medicamento.

Função Renal: O tratamento deve ser interrompido em caso de um aumento dos níveis de creatinina > 50% ULN (limite superior normal). É recomendado que a creatinina seja monitorada durante os primeiros 3 meses após início do tratamento e depois periodicamente.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

Redufofen não influencia na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e lactação:

Não há dados adequados para o uso de fenofibrato em mulheres grávidas. Estudos em animais não demonstraram nenhum efeito teratogênico. Efeitos embriotóxicos têm sido apresentados somente quando a dose é tóxica para a paciente grávida. Risco potencial para humanos é desconhecido. Reducofen somente deve ser utilizado por grávidas após cuidadosa análise do risco/benefício.

Os fibratos não estão indicados para mulheres grávidas, a não ser nos casos de hipertrigliceridemia severa (> 10 g/L), não corrigida pela dieta, sob risco de provocar pancreatite aguda.

Recomenda-se às mulheres que realmente necessitem receber o medicamento após o parto, que não amamentem.

Não há dados da excreção de fenofibrato e/ou seus metabólitos no leite.

Categoria “C” de risco na gravidez. Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

Se após um período de 3 a 6 meses de tratamento, não se evidenciar uma queda satisfatória nos níveis sanguíneos de lipídios, o médico deve avaliar a conveniência de uma terapia suplementar ou substitutiva.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulante oral: fenofibrato micronizado potencializa a ação dos anticoagulantes orais e aumenta o risco de hemorragias por ruptura da ligação dos mesmos às proteínas plasmáticas. Recomenda-se reduzir a dose do anticoagulante para 1/3 da usual no início do tratamento, sendo depois ajustada gradualmente, se necessário, de acordo com o monitoramento da Razão Normalizada Internacional (INR)

Ciclosporina: alguns casos graves, reversíveis, de insuficiência da função renal têm sido reportados durante tratamento concomitante de fenofibrato e ciclosporina. A função renal desses pacientes deve ser cuidadosamente monitorada e o tratamento com fenofibrato deve ser interrompido nos casos de alterações graves dos parâmetros laboratoriais.

Inibidores de HMG-CoA redutase e outros fibratos: risco de exacerbação dos efeitos adversos sobre os músculos é maior se o fenofibrato é utilizado concomitantemente com inibidores de HMG-CoA redutase ou outros fibratos. Tal terapia combinada deve ser utilizada com cautela e os pacientes devem ser monitorados para sinais de toxicidade muscular.

Glitazonas: foram relatados alguns casos de redução paradoxal reversível de HDL-colesterol durante a administração concomitante de fenofibrato e glitazonas. Portanto, recomenda-se monitorar os níveis de HDL-colesterol caso um destes componentes seja adicionado ao outro e ambas as terapias devem ser interrompidas caso o nível de HDL-colesterol estiver muito baixo.

Enzimas do citocromo P450: estudos *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos indicam que o fenofibrato e o ácido fenofibrato não inibem as isoformas do citocromo P450(CYP) CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP1A2. Eles são fracos inibidores do CYP2C19 e CYP2A6 e inibidores leves a moderados do CYP2C9 em concentrações terapêuticas.

Os pacientes em tratamento concomitante com fenofibrato e medicamentos metabolizados pelo CYP2C19, CYP2A6, e especialmente CYP2C9 com um estreito índice terapêutico, devem ser cuidadosamente monitorados e, se necessário, é recomendado o ajuste da dose desses medicamentos.

Outras terapias concomitantes: o potencial do fenofibrato/ácido fenofibrato em afetar o metabolismo de outros fármacos não foi totalmente investigado em estudos *in vitro* ou *in vivo*. Desta forma, interações não podem ser previstas e recomenda-se precaução caso o fenofibrato seja utilizado em combinação com outros medicamentos. Estudos de interação *in vitro* sugerem o deslocamento da fenilbutazona de sites de ligação às proteínas plasmáticas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (15° a 30°C), proteger da luz e umidade.

Desde que seguidos os cuidados de conservação, o prazo de validade de fenofibrato é de 36 meses, a contar da data de fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

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

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS:

Reducofen é apresentado em cápsula gelatinosa dura 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

Adultos: Tomar 1 cápsula de Reducofen, contendo 200 mg de fenofibrato micronizado, a cada 24 horas (1 vez ao dia), durante o almoço ou jantar, fato que determina uma maior quantidade do fármaco disponível no organismo.

Idosos: Não é necessário o ajuste de dose em idosos.

Crianças: Este medicamento é contraindicado.

Pacientes com doenças hepáticas: Pacientes com doenças hepáticas não foram estudados.

A posologia máxima diária recomendada é de 1 cápsula de Reducofen. Os pacientes devem ser submetidos à dieta de redução de gorduras antes de serem tratados com Reducofen e devem continuar a dieta durante todo o tratamento.

Se após alguns meses de administração de fenofibrato (exemplo, 3 meses) os níveis de lipídios não forem reduzidos satisfatoriamente, terapêutica complementar ou diferentes tratamentos devem ser considerados.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$): não foram relatadas reações muito comuns até o momento.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): problemas gastrintestinais de moderado a severo como dores abdominais, náusea, vômito, diarreia e flatulência. Aumento das transaminases.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): cefaleia, tromboembolismo (embolismo pulmonar, trombose venosa profunda), pancreatite, colelitíase, hipersensibilidade cutânea (rash, prurido e urticaria), desordens musculares (mialgia, miosite, espasmo muscular e fraqueza), disfunção sexual e aumento da creatinina.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e < 1.000): diminuição da hemoglobina, diminuição da contagem de células brancas, hipersensibilidade, hepatite, alopecia, reações de fotossensibilidade, aumento de ureia no sangue.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): não foram relatadas reações muito raras até o momento.

Através dos dados disponíveis não pudemos classificar as reações a seguir quanto à frequência, porém há relatos de rabdomiólise, pneumopatia intersticial, icterícia e complicações da colelitíase (por exemplo: colecistite, colangite e cólica biliar).

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

Não há casos de superdosagem nas doses recomendadas de fenofibrato. Nenhum antídoto específico é conhecido.

Não há um tratamento específico para a superdosagem com fenofibrato. Caso isso ocorra, procurar auxílio médico e fazer tratamento sintomático. Fenofibrato não pode ser eliminado por hemodiálise.

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

DIZERES LEGAIS:

Reg. MS: nº 1.2675.0137

Farm.Resp.: Dra. Ana Paula C. Neumann

CRF - SP nº 33.512

Registrado por: NOVA QUIMICA FARMACÊUTICA LTDA

Av. Ceci, 820 - Tamboré - Barueri - SP

CNPJ: 72.593.791/0001-11

Indústria Brasileira

Fabricado por: EMS S/A

Hortolândia – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800-0262274

www.novaquimicafarma.com.br



Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/2013	18/07/2013	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.