

Reações adversas

Na fase duplo-cega controlada do estudo do "Helsinki Heart", 2046 pacientes receberam genfibrozila até cinco anos, apresentando as seguintes reações adversas estatisticamente mais frequentes:

	GENFIBROZILA (N=2046)	PLACEBO (N=2035)
	FREQÜÊNCIA 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, porém, sem diferença significativa entre os dois grupos foram:

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

	GENFIBROZILA (N=2046)	PLACEBO (N=2035)
	FREQÜÊNCIA EM PORCENTAGEM DE PACIENTES	
DIARRÉIA	7,2	6,5
FADIGA	3,8	3,5
NAÚSEA / VÔMITOS	2,5	2,1
ECZEMA	1,9	1,2
ERUPÇÃO CUTÂNEA ("rash")	1,7	1,3
VERTIGEM	1,5	1,3
CONSTIPAÇÃO	1,4	1,3
CEFALÉIA	1,2	1,1

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

APARELHO OU SISTEMA	REAÇÃO ADVERSA
GASTRINTESTINAL	ICTERICIA COLESTÁTICA, PANCREATITE
SISTEMA NERVOSO CENTRAL	TONTURAS, SONOLÊNCIA, PARESTESIA, NEURITE PERIFÉRICA, CEFALÉIA, DEPRESSÃO, DIMINUIÇÃO DA LIBIDO
OLHOS	VISÃO TURVA
GENITURINÁRIO	IMPOTÊNCIA
MÚSCULO ESQUELÉTICO	ARTRALGIA, SINOVITE, MIALGIA, MIOPATIA, MIASTENIA, EXTREMIDADES DOLOROSAS, RABDOMIOLISE
DÉRMICO	DERMATITE ESFOLIATIVA, ERUPÇÃO CUTÂNEA ("RASH"), DERMATITE, PRURIDO
IMUNOLÓGICO	ANGIOEDEMA, EDEMA DA LARINGE, URTICÁRIA
HEMATOPOIÉTICO	VIDE PRECAUÇÕES – TESTES LABORATORIAIS

Foram relatadas reações adversas adicionais que incluíram fotossensibilidade.

Superdose

Foram relatados casos de superdosagem com genfibrozila. Os sintomas relatados foram: câibras abdominais, alterações de enzimas hepáticas (LFT – Liver Function Test – anormal), diarreia, aumento do CPK, dor muscular e articular, náusea e vômitos. Os pacientes recuperaram-se totalmente. Caso ocorra superdosagem, torna-se necessária a instituição de tratamento sintomático e de suporte.

Armazenagem

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS: nº 1.0583.0334
Farm. Resp.: Drª Maria Geisa P. de Lima e Silva
CRF-SP nº 8.082

GERMED FARMACÊUTICA LTDA.

Rodovia SP-101, km 08
Hortolândia/SP – CEP 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A.
Rua Com. Carlo Mário Gardano, 450
S. B. do Campo/SP – CEP 09720-470

"Lote, fabricação e validade: vide cartucho"

SAC 0800-191914
www.ems.com.br

086334

genfibrozila



Forma farmacêutica e apresentações

Comprimidos revestidos de 600 mg. Embalagens contendo 24 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos de 900 mg. Embalagens contendo 12 comprimidos revestidos.

Via de administração: uso oral

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido de 600 mg contém:

genfibrozila 600 mg
excipiente* q.s.p. 1 com. rev.
* (dióxido de silício, amido, polissorbat 80, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio, etilcelulose).

Cada comprimido revestido de 900 mg contém:

genfibrozila 900 mg
excipiente* q.s.p. 1 com. rev.
* (dióxido de silício, amido, polissorbat 80, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio, etilcelulose).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do Medicamento: A genfibrozila é um agente regulador de lipídes indicado para reduzir colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e triglicérides e para aumentar lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol.

Indicações do Medicamento: Este medicamento é indicado como auxiliar na prevenção de doenças cardíacas (doença arterial coronária e infarto do miocárdio) em pacientes com níveis de colesterol e triglicérides aumentados e dislipidemia.

É usado também quando os exercícios físicos, perda de peso e outras medidas não medicamentosas não regulam os níveis de colesterol e triglicérides de forma adequada.

Riscos do medicamento: A genfibrozila é contra-indicada a pacientes que apresentem hipersensibilidade a qualquer componente da sua fórmula, pacientes que apresentem disfunção hepática, disfunção renal severa e problemas na vesícula. O uso de genfibrozila durante a gravidez, só deve ser feito por pacientes onde os benefícios do tratamento superem claramente os riscos para a paciente ou para o feto. O medicamento não deve ser usado durante a lactação.

A genfibrozila pode proporcionar a formação de cálculo biliar.

Não deve ser administrada a pacientes pediátricos.

Durante o tratamento com genfibrozila, visite o médico regularmente para avaliar os seus níveis de colesterol e triglicérides no sangue a fim de verificar se a genfibrozila está atuando de modo adequado.

Não deve ser utilizada durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Este medicamento é contra-indicado na infância.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Modo de Uso: A dose diária recomendada é de 900-1200 mg, não devendo ultrapassar 1500 mg/dia.

A dose de 1200 mg pode ser dividida em duas tomadas diárias, meia hora antes do desjejum e do jantar.

A dose diária pode ser reduzida a um comprimido de 900 mg, após ser obtido um resultado satisfatório quanto ao quadro lipídico, a esta dose única é administrada trinta minutos antes do jantar.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Reações Adversas: A genfibrozila foi associada com reações adversas relacionadas ao sistema hepático e sanguíneo, por isso você deve visitar o seu médico periodicamente para avaliação dos mesmos.

Algumas reações adversas mais observadas são: dor abdominal, tonturas, sonolência, formigamento, depressão, visão turva, impotência, dor muscular, erupção cutânea ("rash"), urticária.

Condução em caso de superdose: Caso ocorra superdosagem, torna-se necessária a instituição de tratamento sintomático e de suporte.

Cuidados de Conservação e Uso: Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características: A genfibrozila é um ácido fenoxipentanóico não-halogenado cujo nome químico é ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanóico.

A genfibrozila é um agente regulador de lipídes que reduz o colesterol total, lipoproteína de baixa densidade

BU - 863 / LAETUS 42

(LDL)-colesterol, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e triglicérides, e eleva a lipoproteína de alta densidade (HDL)-colesterol.

No extenso estudo "Helsinki Heart", de prevenção primária, controlado por placebo, randomizado e duplo-cego, envolvendo pacientes com não-HDL colesterol acima de 200 mg/dl e sem história prévia 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 cinco anos de estudo, o grupo de pacientes que recebeu a genfibrozila obteve 34% de redução na incidência global de doença arterial coronária (nos 4^o e 5^o anos de estudo, a redução da doença arterial coronária foi superior a 50%). Houve redução de 37% no infarto de miocárdio 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 bi-caudal). A genfibrozila é bem absorvida pelo trato gastrointestinal após administração oral. O pico plasmático ocorre entre uma e duas horas, com meia-vida plasmática de 1,5 hora após doses múltiplas. Os níveis plasmáticos são proporcionais às doses, não demonstrando acúmulo após doses múltiplas, com o decorrer do tempo de uso.

Farmacocinética

A farmacocinética da genfibrozila é afetada pelo horário das refeições com relação ao horário da administração. Em estudos, tanto a taxa como a extensão da absorção da droga foram significativamente aumentadas quando esta foi administrada 0,5 hora antes das refeições. A AUC média foi reduzida em 14-44% quando a genfibrozila foi administrada após as refeições comparada com 0,5 hora antes das refeições. Em um estudo subsequente, obteve-se uma taxa de absorção de genfibrozila máxima quando administrada 0,5 hora antes das refeições com a C_{max} 50-60% maior que quando administrada com as refeições ou no jejum.

Neste estudo, não houve efeitos significantes na AUC no momento da administração em relação às refeições. A genfibrozila sofre oxidação de um grupo metila ligado ao anel, formando sucessivamente os metabólitos hidroximetila carboxila. 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. A genfibrozila está altamente ligada a proteínas plasmáticas e existe potencial para interações de deslocamento com outras drogas.

Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação da genfibrozila, ainda não está esclarecido. No homem, 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 VLDL, levando à redução da produção de VLDL.

A genfibrozila eleva o nível das subfrações de 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.

Indicações

Prevenção primária da doença coronariana e infarto do miocárdio em pacientes com hipercolesterolemia, dislipidemia mista e hipertrigliceridemia, classificação de Fredrickson tipos III, IIb e IV, respectivamente.

Tratamento de outras dislipidemias, tais como: Fredrickson tipos III e V; dislipidemias associada com xantoma. Tratamento para pacientes adultos com níveis séricos elevados de triglicérides (hiperlipidemia tipos IV e V) que apresentem risco de pancreatite e que não respondam adequadamente a um determinado esforço dietético para controlá-los.

A genfibrozila é indicada quando exercício físico, perda de peso, dieta específica redução de ingestão de álcool e outras medidas não medicamentosas não fizerem efeito. Outros distúrbios clínicos como hipotireoidismo e diabetes devem ser controlados tanto quanto possível.

Durante o tratamento com genfibrozila, devem ser realizadas determinações periódicas dos lipídeos plasmáticos. Se a resposta lipídica do paciente mostrar-se inadequada após três meses, o tratamento deve ser interrompido ou ser instituído tratamento coadjuvante.

Contra-indicações

A genfibrozila é contra-indicada em pacientes com disfunção hepática ou renal severa, problemas na vesícula biliar pré-existentes e no caso de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Mante à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Este medicamento destina-se a uso oral.

Posologia

A dose diária recomendada é de 900-1200 mg, não devendo ultrapassar 1500 mg/dia.

A dose de 1200 mg pode ser dividida em duas tomadas diárias, meia hora antes do desjejum e do jantar.

A dose diária pode ser reduzida a um comprimido de 900 mg, após ser obtido um resultado satisfatório quanto ao quadro lipídico, a esta dose única é administrada trinta minutos antes do jantar.

Advertências

Os níveis lipídicos devem ser determinados mais que uma vez, a fim de verificar se estão realmente anormais. Antes instituir tratamento com genfibrozila, devem ser feitas todas as tentativas para controlar os lipídeos séricos com dieta apropriada, exercício 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. A genfibrozila pode aumentar a excreção do colesterol na bile, aumentando o potencial para formação de cálculos

bilares. Se houver suspeita de coletíase, a vesícula biliar deve ser examinada. O tratamento com genfibrozila deve ser descontinuado se forem encontrados cálculos biliares. Foram relatados casos de mioseite severa, com elevação acentuada dos níveis de creatina quinase e mioglobinúria (rabdomiólise) quando genfibrozila e inibidores da HMG-CoA redutase foram usados concomitantemente. O possível benefício do tratamento concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase e genfibrozila não supera os riscos de miopatia severa, rabdomiólise e insuficiência renal aguda na maioria dos indivíduos que tem apresentado resposta lipídica insatisfatória quando essas drogas são usadas isoladamente.

O uso concomitante com anticoagulantes, deve ser feito com cautela. A dose do anticoagulante deve ser reduzida para manter os níveis desejados do tempo de protrombina. É recomendada determinação frequente do tempo de protrombina até que o nível da protrombina esteja estabilizado.

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade

Não há estudos controlados em humanos.

Estudos prolongados foram conduzidos em ratos com doses de genfibrozila equivalentes a 0,2 e 1,3 vezes a exposição humana (baseada 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 significante na incidência combinada de neoplasias hepáticas benigna e maligna. Um estudo comparativo de carcinogenicidade também foi realizado em ratos comparando três drogas nesta classe: fenofibrato (10 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 um aumento nos tumores de células intersticiais testiculares foram observados em machos, com todas as três drogas.

Foram conduzidos estudos prolongados em camundongos com doses equivalente a 0,1 e 0,7 vezes a exposição humana (baseados na AUC). Não houve diferenças estatísticas significantes na incidência de tumores hepáticos em relação aos controles, mas as doses testadas foram mais baixas que aquelas identificadas como sendo carcinogênicas com outros fibratos. A administração de aproximadamente 2 vezes a dose recomendada para humanos (baseada na área de 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 a droga e não foi transmitido aos descendentes. Fetotoxicidade reduzida se manifestou pela redução da taxa de nascimento observada com altas doses.

Uso durante a gravidez e lactação

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

A segurança em lactentes não está estabelecida. Não se sabe se a genfibrozila é excretada no leite materno.

Uma vez que muitas drogas são excretadas no leite humano, a paciente deve descontinuar a amamentação antes de iniciar o tratamento com genfibrozila.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia não estão estabelecidas em pacientes pediátricos.

Testes Laboratoriais

Foram relatados raramente, com a administração da genfibrozila, valores elevados de testes da função hepática como transaminases hepática [AST (TGO) e ALT (TGP)], aumento da fosfatase alcalina, LDH (lactase desidrogenase), creatina quinase (CK) e bilirrubina. Estes aumentos são usualmente reversíveis quando a genfibrozila é descontinuada, portanto, são recomendados exames periódicos da função hepática e o tratamento com genfibrozila deve ser descontinuado se as anormalidades persistirem.

Ocasionalmente podem ser observadas pequenas diminuições nos níveis de hemoglobina, hematócrito leucócitos no início do tratamento. Entretanto, estes níveis se estabilizam durante a administração a longo prazo. Foram relatadas raramente, anemia severa, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e histoplasia da medula óssea. Portanto, é recomendada a determinação hematológica periódica durante os primeiros 12 meses de administração de genfibrozila.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Não existem relatos do uso do medicamento em pacientes idosos.

Seu uso é contra-indicado na infância.

Interações medicamentosas

Deve-se ter cautela ao administrar anticoagulantes juntamente com a genfibrozila. A dose de anticoagulante deve ser reduzida para manter o tempo de protrombina ao nível desejado, a fim de prevenir complicações hemorrágicas. São aconselháveis determinações freqüentes de tempo de protrombina, até ficar definitivamente estabelecido que os níveis estão estabilizados.

Foram relatados casos de mioseite severa e mioglobinúria (rabdomiólise) quando genfibrozila e outros inibidores da HMG-CoA redutase foram empregados concomitantemente (vide advertências).

Quando a genfibrozila foi administrada simultaneamente com drogas sob a forma de grânulos de resina, tais como colestipol, pode haver uma redução da sua biodisponibilidade. Recomenda-se que as duas drogas sejam administradas com um intervalo de duas horas ou mais.