

BEZAFIBRATO

Glenmark Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada
400 mg

bezafibrato

Medicamento Genérico, Lei Nº 9.787, de 1999

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO

Bezafibrato é apresentado na forma de comprimidos revestidos de liberação prolongada, contendo 400 mg de bezafibrato, embalados em cartuchos com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **bezafibrato** contém:

bezafibrato.....400 mg
excipientes* q.s.p..... 1 comprimido

*lactose monoidratada, povidona, laurilsulfato de sódio, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, copolímero de acrilato de etila e metacrilato de metila, dióxido de titânio, macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Bezafibrato é indicado para o tratamento de:

- Hiperlipidemias primárias tipos IIa, IIb, III, IV e V da classificação de Fredrickson, quando a dieta ou as 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 elaborados com o objetivo de serem utilizados 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 mg por dia (na forma de comprimidos convencionais ou formulação de liberação prolongada) 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 geralmente reduzidos em pelo menos 10% nos pacientes com hiperlipidemia do tipo IIa ou IIb mas, em pacientes com hiperlipidemia tipo IV, isto não ocorre ou pode aumentar ligeiramente. 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%. 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%.¹⁻¹³

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 0,13 mm 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 simvastatina (0,08 mm) 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 tratamento com bezafibrato reduziu significativamente ($p < 0,01$) o colesterol sérico em 9%, triglicérides sérico em 31%, VLDL-colesterol em 35%, e VLDL-triglicérides em torno de 37%. 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 coronárias, 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 concentrations 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 - Amtz 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 (BECAIT)). Am J Cardiol 1997; 80:1125.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O bezafibrato reduz os lipídeos 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 (ver item "Resultados de eficácia") e promove, entre outras coisas, redução da viscosidade sanguínea e inibição da 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 rápido e quase completamente absorvido. A biodisponibilidade relativa do bezafibrato na forma de comprimidos de liberação prolongada, comparada à forma padrão, é de, aproximadamente, 70%. O pico de concentração plasmática de, aproximadamente, 6 mg/L é alcançado 3 - 4 horas após administração da dose única de 400 mg de bezafibrato (comprimidos de liberação prolongada). De 94% a 96% do bezafibrato liga-se às proteínas plasmáticas e o volume aparente de distribuição é de, aproximadamente, 17 litros.

Metabolismo e eliminação

A eliminação é rápida, com excreção quase exclusivamente renal. Noventa e cinco por cento do fármaco marcado com ^{14}C é recuperado na urina e 3% nas fezes em 48 horas. 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 comprimido de liberação prolongada é de, aproximadamente, 2 - 4 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 *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

Bezafibrato é contraindicado nos seguintes casos:

- Doenças hepáticas (com exceção de infiltração gordurosa no fígado, frequente nos casos de hipertrigliceridemia);
- Afecções da vesícula biliar, com ou sem colelitíase (porque não é possível excluir um envolvimento hepático);

- Pacientes com comprometimento da função renal com níveis séricos de creatinina $> 1,5\text{mg}/100\text{mL}$ ou *clearance* de creatinina $< 60\text{ mL}/\text{min}$ ou pacientes submetidos à diálise;
- Em combinação com inibidores de HMG CoA redutase em pacientes com fatores predisponentes para miopatia como, comprometimento da função renal, infecção grave, trauma, cirurgia, distúrbios eletrolíticos, entre outros;
- Hipersensibilidade conhecida ao bezafibrato, a fibratos, ou a qualquer outro componente presente na formulação do produto;
- Reação fotoalérgica ou fototóxica conhecida a fibratos;

Categoria de risco na gravidez: C

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

Bezafibrato é contraindicado na gravidez e lactação devido à falta de experiência clínica adequada com o uso deste medicamento nestas condições.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 $< 35\text{ mg}/\text{dL}$, 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 elevar as taxas lipídicas, a prescrição de bezafibrato a pacientes hiperlipêmicos em uso de estrógenos ou contraceptivos contendo estrógenos deve ser feita analisando-se cada caso individualmente.

Em caso de hipoalbuminemia e em pacientes com função renal reduzida, bezafibrato de liberação prolongada deverá ser substituído por bezafibrato de liberação imediata com dose reduzida e a função renal deve ser 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 inadequado de bezafibrato, principalmente na presença de comprometimento renal.
- Devido ao risco de rabdomiólise, bezafibrato só deve ser administrado em conjunto com inibidores da HMG-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.
- 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 preexistentes 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 (ver item "Reações adversas").

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

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando 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 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 pode ser potencializada por 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 bezafibrato, concomitantemente. A função renal deve ser monitorada nesses pacientes e caso ocorram alterações significativas nos parâmetros laboratoriais, bezafibrato deve ser, se necessário, descontinuado.

- Quando houver administração concomitante de sequestrantes de ácidos biliares (por exemplo, colestiramina) com 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 bezafibrato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Bezafibrato deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Bezafibrato possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Bezafibrato é um comprimido revestido, redondo, biconvexo, liso em ambos os lados e branco a quase branco.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Bezafibrato deve ser administrado por via oral.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

A dose padrão de bezafibrato, comprimidos de liberação prolongada 400 mg, é de um comprimido, 1 vez ao dia, pela manhã ou à noite, junto ou após as refeições.

A dosagem em pacientes com comprometimento da função renal deve ser ajustada de acordo com os níveis de creatinina sérica ou *clearance* de creatinina. Devido à necessidade de redução da dose nos casos de comprometimento da função renal (creatinina sérica > 1,5 mg/100 mL ou *clearance* de creatinina < 60 mL/min) bezafibrato de liberação prolongada deverá ser substituído por bezafibrato de liberação imediata de 200 mg e as doses devidamente ajustadas, conforme quadro abaixo.

Creatinina sérica	Clearance de creatinina	bezafibrato liberação imediata 200 mg	bezafibrato liberação prolongada 400 mg
Até 1,5 mg/100 mL	> 60 mL/min	3 comprimidos/dia	1 comprimido/dia
1,6 - 2,5 mg/100 mL	60 - 40 mL/min	2 comprimidos/dia	Contraindicado
2,6 - 6 mg/100 mL	40 - 15 mL/min	1 comprimido a cada 1 ou 2 dias	Contraindicado
Acima 6 mg/100 mL	< 15 mL/min	Contraindicado	Contraindicado

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações podem ocorrer com o uso de bezafibrato:

- 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: colelitíase (ver item "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-glutamilttransferase, aumento das transaminases, aumento de plaquetas.

Em caso 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

Registro: 1.1013.0289

Produzido por:

Glenmark Pharmaceuticals Ltd.
Baddi - Índia

Registrado por:

Glenmark Farmacêutica Ltda.
São Paulo/SP
CNPJ nº 44.363.661/0001-57

Importado por:

Glenmark Farmacêutica Ltda
Rua Edgar Marchiori, 255
Distrito Industrial - Vinhedo/SP
CNPJ nº 44.363.661/0005-80



VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 31/07/2023.

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da submissão/petição que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões	Apresentações relacionadas
13/08/2020	Versão Atual	10459 - Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	21/08/2018	0824733/18-0	155 - Genérico - Registro de Medicamento	10/08/2020	Inclusão inicial de texto de bula, conforme bula padrão	VP e VPS	400 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30
XX/XX/XX XX	Versão Atual	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. Contraindicações; 5. Advertências e precauções; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; Dizeres Legais.	VP e VPS	400 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30