

OROXADIN[®]

(ciprofibrato)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido

100 mg

OROXADIN®
ciprofibrato

APRESENTAÇÃO

Comprimidos 100 mg: embalagens com 30.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 100 mg de ciprofibrato.

Excipientes: amido de milho, lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, óleo vegetal hidrogenado, laurilsulfato de sódio.

1. INDICAÇÕES

OROXADIN é indicado como adjunto à dieta e outros tratamentos não farmacológicos (por exemplo, exercício, redução de peso) nos seguintes casos:

- tratamento de hipertrigliceridemia severa isolada
- hiperlipidemia mista quando a estatina ou outro tratamento eficaz são contraindicados ou não são tolerados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Oroxadin – ciprofibrato- foi confirmada por Cattin L. et al. em seu estudo multicêntrico aberto envolvendo 127 pacientes portadores de hiperlipidemia primária resistente, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista. O uso de Oroxadin por esses pacientes, por 12 semanas, apresentou redução em todos os níveis hiperglicêmicos, inclusive apresentando aumento nos níveis de HDL, apresentando boa tolerância pelos pacientes. Farnier M. et al. comprovou a eficácia e segurança de Oroxadin em sua publicação, um estudo aberto multicêntrico envolvendo 170 pacientes com hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia por 8 semanas. O resultado foi a diminuição dos parâmetros aumentados e com boa tolerabilidade.

Oro L. et al. também comprovou a eficácia do ciprofibrato em seu estudo com 102 pacientes acompanhados por 12 anos em média, todos portadores de colesterol total e triglicérides aumentados. Silva J.M. et al. comprovou também a eficácia do ciprofibrato em um estudo aberto envolvendo 40 pacientes portadores de hiperlipidemia primária resistente, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista com administração de ciprofibrato por 6 meses, comprovando sua elevada eficácia hipolipemiante. Bruckert E. et al. também confirmou a eficácia do ciprofibrato na diminuição de triglicérides e colesterol sérico, sendo utilizado por 30 dias.

Referências Bibliográficas

- Cattin L, et al. Clin Ther. 1990 Nov-Dec;12(6):482-8.
Farnier, M. et al. Drug Dev. 1992; 5(1):13-21.
Oro L. et al. Curr. Ther. 1992 May;51(5):750-762.
Silva J.M. et al. 1995 Dec; 14(4):313-322.
Bruckert E. et al. 1993;100(1):91-102.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

OROXADIN contém o ciprofibrato ou ácido 2-(4-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi)-2-metil-propanoico. O ciprofibrato é um modulador lipídico de amplo espectro. É um complemento eficaz da dieta no controle de concentrações elevadas do colesterol LDL e VLDL e dos triglicérides. O ciprofibrato aumenta o nível do colesterol HDL.

O ciprofibrato é um derivado do ácido fribico com propriedades de redução de lípidos. Investigações moleculares revelaram que os fibratos ativam um grupo de receptores nucleares conhecidos como PPAR α (peroxisome proliferator activated receptors). Esta ativação resulta em aumento da síntese de HDL-c, acelera o “clearance” do LDL-c, acelera o catabolismo do triglicérido rico em lipoproteína e VLDL e diminui a produção de triglicérides. Estas alterações esclarecem porque os fibratos exercem impacto muito maior na diminuição do nível de triglicérides e aumento dos

valores do HDL-c com nenhuma modificação ou discreto aumento da concentração do LDL-c quando comparado com as estatinas. Estas modificações poderiam provavelmente justificar alguns dos efeitos antiaterogênicos dos fibratos.

Os fibratos modulam a expressão genética, inibindo a transcrição de apo CIII que tem ação inibidora sobre a lipase lipoproteica, favorecendo com esta inibição a diminuição dos triglicerídeos. A indução da β -oxidação com uma concomitante diminuição da síntese de ácidos graxos pelos fibratos resulta em menor disponibilidade de ácidos graxos para a síntese de triglicerídeos, um processo que é amplificado pela inibição do hormônio sensível à lipase no tecido adiposo pelo fibrato.

O tratamento com fibratos resulta na formação de LDL com alta afinidade para o LDL receptor, que são então, catabolizados rapidamente.

A redução de lipídios neutros (éster de colesterol e triglicérides) trocados entre o VLDL e o HDL pode resultar na diminuição dos níveis de triglicerídeos.

Os fibratos aumentam a produção de apo AI e apo AII no fígado o que pode contribuir para o aumento da concentração de HDL plasmático.

Há evidência de que o tratamento com fibratos pode reduzir os eventos de doença cardíaca coronariana, mas não mostrou reduzir todas as causas de mortalidade na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular.

Farmacocinética

A absorção do ciprofibrato na espécie humana é rápida e quase completa. A concentração plasmática máxima é alcançada em cerca de 1 hora em pacientes em jejum, ou com retardo de 2 a 3 horas em pacientes alimentados. A meia vida terminal, determinada em voluntários por estudo com isótopo C_{14} , foi de $88,6 \pm 11,5$ horas. A meia-vida de eliminação em pacientes com insuficiência renal moderada foi levemente aumentada comparada com indivíduos saudáveis (116,7 horas comparado com 81,1 horas). Em pacientes com insuficiência renal severa, foi notado um aumento significativo (171,9 horas).

4. CONTRAINDICAÇÕES

OROXADIN é contraindicado em casos de:

- insuficiência hepática severa;
- insuficiência renal severa;
- gravidez e lactação;
- associação com outros fibratos (por exemplo: clorfibrato, bezafibrato, genfibrozila e fenofibrato);
- hipersensibilidade ao ciprofibrato ou a qualquer componente do produto;
- devido à presença de lactose, esta medicação é contraindicada em pacientes com deficiência de lactase, galactosemia ou síndrome de má absorção de glicose e galactose.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave ou insuficiência renal grave.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mialgia/Miopatia:

- Os pacientes devem ser instruídos a informar prontamente o médico sobre a ocorrência de mialgia, desconforto ou fraqueza muscular. Em pacientes com esses sintomas, os níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK) devem ser imediatamente avaliados e o tratamento deve ser descontinuado caso seja diagnosticada miopatia ou se os níveis de CPK estiverem muito altos.
- Os eventos musculares parecem ser relacionados à dose e, portanto, a dose diária de 100 mg não deve ser excedida.

- Como com outros fibratos, o risco de rabdomiólise e mioglobínúria pode ser aumentado se o ciprofibrato for utilizado em associação com outros fibratos ou inibidores da HMG CoA redutase (vide Contraindicações e Interações medicamentosas).

Pacientes com hipotireoidismo basal podem apresentar dislipidemia secundária e, portanto, esse distúrbio deve ser diagnosticado e corrigido antes de qualquer tratamento medicamentoso. Além disso, o hipotireoidismo pode ser um fator de risco para a miopatia.

Associação com tratamento anticoagulante oral: o tratamento concomitante com anticoagulante oral deve ser administrado com dose reduzida e ajustada conforme International Normalized Ratio – INR (vide Interações Medicamentosas).

Caso as concentrações séricas dos lipídios não estejam satisfatoriamente controladas após vários meses de tratamento, medidas terapêuticas adicionais ou alternativas deverão ser consideradas.

Gravidez e lactação

Não há evidências de que o ciprofibrato seja teratogênico, mas sinais de toxicidade com altas doses foram observados em testes de teratogenicidade em animais. O ciprofibrato é excretado no leite de ratas que estão amamentando.

Uma vez que não existem dados sobre a utilização durante a gravidez e lactação na espécie humana, o ciprofibrato é contraindicado.

Populações Especiais

O medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência da função hepática: São recomendados testes periódicos da função hepática. O tratamento com ciprofibrato deve ser interrompido se anormalidades significativas nas transaminases persistirem ou se insuficiência hepática colestática for evidenciada.

A insuficiência da função renal e qualquer situação de hipoalbuminemia, tal como síndrome nefrótica, pode aumentar o risco de miopatia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associação Contraindicada:

Outros fibratos: Como com outros fibratos, o risco de rabdomiólise e mioglobínúria pode ser aumentado se o ciprofibrato for utilizado em associação com outros fibratos (vide Contraindicações e Precauções e Advertências).

Associações não recomendadas:

Inibidores da HMG CoA redutase: Como com outros fibratos, o risco de rabdomiólise e mioglobínúria pode ser aumentado se o ciprofibrato for utilizado em associação com inibidores da HMG CoA redutase (vide Precauções e Advertências).

Associação que requer precaução:

Tratamento com anticoagulantes orais: O ciprofibrato é altamente ligado às proteínas plasmáticas e, portanto, é provável que desloque outros fármacos dos sítios de ligação proteica no plasma. O ciprofibrato tem demonstrado potencializar o efeito da varfarina, indicando que o tratamento com anticoagulante oral concomitante deve ser administrado com dose reduzida e ajustada conforme International Normalized Ratio – INR (vide Precauções e Advertências).

Associações que devem ser consideradas:

Hipoglicemiantes orais: embora o ciprofibrato possa potencializar o efeito dos hipoglicemiantes orais, os dados disponíveis não sugerem que tal interação poderá causar problemas clinicamente significativos.

Estrógenos: os estrógenos podem aumentar os níveis de lipídios. Embora uma interação farmacodinâmica possa ser sugerida, atualmente não existem dados clínicos disponíveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OROXADIN® deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas

Comprimido branco ou quase branco, redondo.

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: a dose recomendada é de 1 comprimido de OROXADIN (100 mg) ao dia. Esta dose não deve ser excedida (vide Precauções e Advertências).

Modo de usar

Deve ser administrado com líquido, por via oral. As medidas da dieta devem ser mantidas durante o tratamento.

A dose recomendada de 1 comprimido ao dia não deve ser ultrapassada.

Não há estudos dos efeitos de OROXADIN administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais

Idosos: a mesma posologia para adultos, mas observando cuidadosamente as Precauções e Advertências, em especial quanto às funções hepática e renal.

Crianças: o uso do ciprofibrato não é recomendado, uma vez que a segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

Pacientes com Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal moderada recomenda-se redução da dose para 1 comprimido de OROXADIN (100 mg) em dias alternados. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. OROXADIN não deve ser administrado em pacientes com insuficiência renal grave.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas em estudos clínicos e reportados durante o período pós-comercialização são detalhadas abaixo. As reações adversas pós-comercialização estão classificadas com a frequência “não conhecida”.

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Não conhecida (não pôde ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios Cutâneos e Subcutâneos

Comum: erupções cutâneas (rash), alopecia.
Não conhecida: urticária, prurido, fotossensibilidade e eczema.

Distúrbios Musculoesqueléticos e de Tecido Conectivo

Comum: mialgia.
Não conhecida: miopatia, miosite e rabdomiólise.

Na maioria dos casos, a toxicidade muscular é reversível com a suspensão do tratamento (vide Precauções e Advertências).

Distúrbios do Sistema Nervoso

Comum: cefaleia, vertigem, tonturas e sonolência.

Distúrbios Gastrointestinais

Comum: náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia e dor abdominal.
De maneira geral, estas reações adversas foram de natureza leve a moderada, e ocorreram no início do tratamento, tornando-se menos frequentes com a continuação do tratamento.

Distúrbios Hepato-Biliares

Não conhecida: anormalidade nos testes de função hepática, colestase, citólise, colelitíase (vide Precauções e Advertências). Foram observados casos excepcionais com evolução crônica.

Distúrbios Respiratórios, torácicos e mediastinal

Não conhecida: pneumonite, fibrose pulmonar.

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração

Comum: Fadiga.

Distúrbios do Sistema Reprodutivos e nos Seios

Não conhecida: disfunção erétil

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Existem raros relatos de superdosagem com ciprofibrato, mas, nestes casos, sem ocorrência de reações adversas específicas.

Tratamento

O ciprofibrato não possui antídoto específico. O tratamento de superdosagem deve ser sintomático. Lavagem gástrica e medidas apropriadas de suporte podem ser instituídas, se necessário. O ciprofibrato não é dialisável.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS.: 1.8326.0419
Farm. Resp. Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca registrada

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

IB030220A

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/12/2020.



Anexo B

Histórico de Alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	VP DIZERES LEGAIS VPS DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
03/06/2020	1758002/20-1	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2020	1696097/20-1	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	29/05/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
			29/10/2019	2641345/19-1	1440 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/02/2020			
15/03/2019	0231927/19-6	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/03/2019	0231927/19-6	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	15/03/2019	VP Identificação do produto	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30

		- RDC 60/12			RDC 60/12		<p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS</p> <p>Identificação do produto</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		
12/11/2015	0986561/15-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de	12/11/2015	0986561/15-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de	12/11/2015	<p>3. Características Farmacológicas - Farmacodinâmica</p>	VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30

		bula			bula				
27/06/2014	0510175/14-1	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula	27/06/2014	0510175/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula	27/06/2014	Dizeres legais	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
26/06/2013	0512652/13-5	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2013	0512652/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2013	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. Contraindica- ções 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções/ 6. Interações medicamen- tosas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
29/08/2011	749048/11-8	10270 - MEDICAMENT	29/08/2011	749048/11-8	10270 - MEDICAMENTO	29/08/2011	Adequação à RDC 47/2009	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS

		O NOVO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009			NOVO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009				INC X 30
01/07/2010	5599051/10-5	10270 - MEDICAMENT O NOVO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009	01/07/2010	5599051/10-5	10270 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009	01/07/2010	Adequação à RDC 47/2009	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30