Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

BULA PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LIPIDIL®
fenofibrato 160 mg

APRESENTAÇÕES
LIPIDIL® (fenofibrato) comprimido revestido de 160 mg: embalagem com 10 ou 30 comprimidos

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de LIPIDIL® 160 mg contém:
fenofibrato micronizado..... 160 mg
Excipientes: laurilsulfato de sódio, lactose monoidratada, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, crospovidona, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, lecitina de soja e goma xantana.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LIPIDIL® 160 mg 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 à dieta apropriada e à 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 LIPIDIL®.

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 droga ou placebo em conjunção com controle dietético por 1 a 4 meses, antes do início da droga ativa.
Em estudo duplo-cego, controlado por grupo paralelo e placebo, 189 pacientes foram randomizados em 3 grupos: placebo, fenofibrato micronizado e fenofibrato não micronizado 100mg 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 um aumento maior em HDL colesterol, particularmente em pacientes do tipo IIb (até 34% com fenofibrato versus 11% com sinvastatina). Fenofibrato micronizado foi geralmente menos efetivo na diminuição do LDL colesterol do que a sinvastatina 20mg e atorvastatina 10mg, mas teve uma eficácia similar à pravastatina 20 a 40mg e lovastatina 20mg.

O estudo FIELD, trouxe um melhor entendimento dos benefícios clínicos do fenofibrato além de representar um marco em relação aos estudos clínicos porque foi o maior estudo realizado em pacientes com diabetes tipo 2 (n=9795) e sem eventos cardiovasculares pregresso (7664, 78%) jamais antes estudados. Este estudo avaliou 9795 pacientes diabéticos, com um controle glicêmico geral bom, durante 5 anos, que tinham seus níveis de colesterol e de triglicérides normais ou próximos do normais, e, portanto, não haveria a necessidade de um tratamento hipolipemiante. O critério principal de avaliação foi verificar se o uso de fenofibrato reduziria o número de infartos do miocárdio (fatal ou não fatal). Como critério secundário avaliou-se outros acontecimentos cardiovasculares maiores como, por exemplo, acidente vascular cerebral (AVC), bem como todos os outros acontecimentos cardiovasculares. E, como critério terciário, analisou-se a progressão de doença renal, a necessidade de tratamento com laser de retinopatia (diabetes) e amputações. O fenofibrato foi associado com 11% de redução no “end point” primário (primeiro infarto não fatal ou morte por doença coronariana) (P = 0,16). Os níveis substancialmente maiores de estatina usados no grupo placebo podem ter mascarado alguns efeitos benéficos do fenofibrato. Porém, quando ajustado para o uso de estatinas, o fenofibrato foi associado com uma redução de 19% no “end point” primário (P = 0,01). Verificou-se também que o fenofibrato foi associado com uma redução significante de 11% nos eventos coronarianos totais (P = 0,35) e que, quando ajustado para o uso de estatinas, o fenofibrato foi associado com uma redução de 15% nos eventos coronarianos totais (P = 0,004). O fenofibrato reduziu significativamente os índices de infarto do miocárdio não fatal em 24% (P = 0,010), a revascularização coronariana em 21% (P = 0,003), os eventos microvasculares (progressão para albuminuria e necessidade de tratamento a laser para retinopatia). O fenofibrato foi geralmente bem tolerado mesmo em terapias concomitantes (mesmo na combinação fenofibrato-estatina).

Um outro estudo mais recente (ACCORD Lipid), com o fenofibrato, avaliou pacientes diabéticos tipo 2 que receberam tratamento com sinvastatina associado com placebo ou fenofibrato. Neste estudo, não houve redução de desfechos cardiovasculares com a associação de fenofibrato à sinvastatina, no entanto os níveis basais de triglicérides não eram muito elevados, o que poderia justificar parte da perda de benefício com o fibrato. Análise de subgrupos deste estudo evidenciou que indivíduos com níveis de triglicérides acima de 204 mg/dL concomitante a níveis de HDL-C abaixo de 34 mg/dL apresentaram benefício como uso de fenofibrato. Metanálise de 2010 comprovou redução de risco de evento cardiovascular global em 10% e coronariano em 13%, com o uso de fibratos.

Referências:

- Berthezere F. Comparative placebo controlled study of 2 fenofibrate formulations 3x 100mg/day fenofibrate and 1x 200mg/day micronized fenofibrate. Internal report CFEN 88 02 FR 90 02, March 1990.
- Farnier M. Six month, double-blind, comparative trial of fenobibrate 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 200mg/dy micronized fenofibrate or 20mg/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 200mg 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 200mg micronized fenofibrate and 20mg pravastatin administered during 3 or 6 months to patients with type IIa and IIb dyslipidaemis. 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 200mg micronized fenofibrate or 20mg 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 200mg compared to atorvastatin 10mg 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.
- FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. Lancet 2005; 366:1849-61.
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. Lancet 2007;370:1687-97.
- Burgess D, Hunt D, Li LP, et al; on behalf of the FIELD Investigators. Effects of fenofibrate on silent myocardial infarction, hospitalization for acute coronary syndromes and amputation in type 2 diabetes: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Circulation 2007;116 (Suppl II): 838 (abstract 3693).
- Scott R, d'Emden M, Best J, et al; on behalf of the FIELD Investigators. Features of metabolic syndrome identify individuals with type 2 diabetes mellitus at high risk for cardiovascular events and greater absolute benefits of fenofibrate. Circulation 2007;116 (Suppl II): 838 (abstract 3691).
- The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med, 2010;362:1563-74.
- Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2010;375:1875-84.
- The ACCORD Study GroupAbstract 19724: Hypertriglyceridemia and Low HDL-C Predicts Fenofibrate Response in The ACCORD-Lipid Trial. Circulation. 2010; 122: A19724

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

Através da ativação do PPARα, o fenofibrato aumenta a lipólise e a eliminação de partículas aterogênicas ricas em triglicerídeos do plasma por ativação da lipoproteína lipase e redução da produção da apoproteína CIII. A ativação do PPARα 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 apoproteina B e um aumento das frações de lipoproteínas de alta densidade (HDL) contendo as apoproteinas 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 menos densos. As taxas de LDL menos densos são frequentemente aumentados 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 dos triglicérides de 40 a 55% e a 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, que são todos os marcadores do risco aterogênico.

Os depósitos de colesterol extra vasculares (xantomas tendinosos e tuberosos) podem regredir de modo importante ou até mesmo desaparecer totalmente quando de um tratamento com fenofibrato.

Os pacientes que apresentam altas taxas de fibrinogênio e tratado com fenofibrato mostraram uma redução significativa deste parâmetro 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 colocou em evidência uma diminuição da agregação plaquetária provocada pelo ADP, o ácido araquidônico e epinefrina.

Propriedades farmacocinéticas

LIPIDIL® 160 mg, comprimidos revestidos de fenofibrato micronizado é suprabiodisponível (biodisponibilidade aumentada) comparado com o LIPIDIL® 200 mg cápsulas.

Absorção: as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são obtidas de 4 a 5horas depois da administração oral. Em caso de tratamento continuo, estas concentrações são estáveis em qualquer indivíduo.

A administração concomitante de alimento aumenta a absorção do fenofibrato.

Distribuição: o ácido fenofíbrico está fortemente ligado à albumina plasmática (mais de 99%).

Meia vida plasmática: a meia vida de eliminação plasmática do ácido fenofíbrico é da ordem de 20 horas.

Metabolismo e excreção: Depois da administração oral, o fenofibrato é rapidamente hidrolisado pelas esterases e se torna o metabólito ativo ácido fenofíbrico. Não é possível detectar fenofibrato inalterado no plasma. Fenofibrato não é substrato para a CYP3A4. Não há envolvimento do metabolismo microssomal hepático. O medicamento é excretado essencialmente por via urinária. A eliminação do medicamento é quase completa em 6 dias. O fenofibrato é principalmente excretado sob a forma de ácido fenofíbrico e de seus glucoronídeos conjugados. Nos pacientes idosos, a depuração plasmática

aparente total não é modificada. Os estudos de cinética após administração de dose única e tratamento contínuo tem demonstrado a ausência de acumulação do medicamento.
O ácido fenofíbrico não é eliminado pela 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 fenofíbrico 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. Isto é, sem consequência para a utilização terapêutica no homem.
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 fenofíbrico em cachorros jovens.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LIPIDIL® 160 mg 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 severa.

LIPIDIL® 160 mg, comprimido revestido é contraindicado aos pacientes alérgicos ao amendoim, ao óleo de amendoim, à lecitina de soja ou a algum dos seus derivados devido ao risco de ocorrerem reações de hipersensibilidade.

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 e 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.

Músculo: 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 pré-disposição para miopatia e/ou rabdomiólise, incluindo aqueles com idade de mais de 70 anos, ou apresentando antecedentes pessoais ou familiares de problemas musculares, insuficiência renal, hipotiroidismo e consumo elevado de álcool, podem apresentar um risco mais elevado de rabdomiólise. Para estes pacientes, o equilíbrio risco-benefício do tratamento com fenofibrato deve ser cuidadosamente avaliado.
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. Consequentemente, a combinação de LIPIDIL® com inibidores de HMG-CoA ou outros fibratos deve ser reservada a pacientes com dislipidemia mista severa 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, hipotiroidismo, 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 primaria 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 LIPIDIL® 160 mg na fertilidade.

Uso durante a gravidez
Gravidez: categoria C

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, LIPIDIL® 160 mg 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. Consequentemente, LIPIDIL® 160 mg não deve ser usado durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

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 pediátricos com menos de 18 anos.

Pacientes com insuficiência hepática e/ou renal
LIPIDIL® 160 mg é contraindicado em pacientes portadores de insuficiência hepática e/ou renal graves.
LIPIDIL® 160 mg 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 do inicio 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 microssomos hepáticos humanos indicam que o fenofibrato e o ácido fenofíbrico 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 drogas metabolizadas por CYP2C9 com estreito índice terapêutico devem ser cuidadosamente monitorados, e se necessário o ajuste de dose dessas drogas é recomendado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz e da umidade.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

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
LIPIDIL® 160 mg: comprimido revestido branco, oblongo.

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 LIPIDIL®, medidas terapêuticas complementares devem ser consideradas.

Adultos: A dose recomendada é um comprimido contendo 160 mg de fenofibrato por dia. Os pacientes tomando uma cápsula de LIPIDIL® 200 mg podem trocar por um comprimido de LIPIDIL® 160 mg, sem ajuste posológico.
Pacientes Idosos: sem insuficiência renal é recomendada a dose usual para adulto.
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 pediátricos com menos de 18 anos.

O comprimido deve ser engolido inteiro 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 LIPIDIL® 160 mg são digestivas, gástricas ou desordens intestinais.
As reações adversas a seguir têm sido obervadas durante estudos clínicos placebo-controlados (n=2344) com as frequências indicadas.

Reações Comuns > 1/100, < 1/10

Distúrbios gastrointestinais: sinais gastrointestinais e sintomas (dores abdominais, náuseas, vômitos, diarreia e flatulência).
Distúrbios hepatobiliares: elevações das transaminases.
Exames laboratoriais: elevação do nível de homocisteína no sangue.

Reações Incomuns > 1/1.000, < 1/100
Distúrbios do sistema nervoso: dor de cabeça.
Distúrbios vasculares: tromboembolismo (embolismo 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.
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 do 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 tromboses 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 signficância clínica deste acontecimento não é clara.

Em adição a esses eventos reportados durante os estudos clínicos, as reações adversas a seguir têm sido reportadas espontaneamente durante a pós-comercialização do LIPIDIL®. 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 severas reações cutâneas (ex: eritrema multiforme, síndrome do Stevens-Johnson, necrolise epidérmica tóxica).
Distúrbios do sistema nervoso: fadiga.

ATENÇÃO: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, notifique os eventos adversos à empresa e pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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: 1.0553.0358

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF / RJ: 6572

Registrado e Importador por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: Recipharm Fontaine
Fontaine Les Dijon - França

Embalado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

BU 06

ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/06/2016.