

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda



Rua Michigan 735, Brooklin  
São Paulo - SP  
CEP: 04566-905

Tel: 55 11 5536 7000  
Fax: 55 11 5536 7126

**LIPIDIL®**  
**fenofibrato**

**ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.**  
**Cápsulas**  
**200 mg**



## MODELO DE BULA PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**LIPIDIL®**  
fenofibrato 200 mg

#### APRESENTAÇÕES:

**LIPIDIL® (fenofibrato) 200 mg cápsulas:** embalagem com 30 cápsulas contendo 200 mg de fenofibrato.

#### VIA ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula de **LIPIDIL® (fenofibrato) 200 mg** contém:

fenofibrato micronizado..... 200,0 mg

Excipientes.....q.s.p.1 cápsula

Excipientes: laurilsulfato de sódio, lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido férrico hidratado, eritrosina e gelatina.

### II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

**LIPIDIL® (fenofibrato) 200 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 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® (fenofibrato)**.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia terapêutica do fenofibrato micronizado de 200mg 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 200mg 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 lípidos do fenofibrato micronizado 200mg foram comparados com com as estatinas disponíveis incluindo simvastatina, 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 simvastatina)<sup>4</sup>. Fenofibrato micronizado foi geralmente menos efetivo na diminuição do LDL colesterol do que a simvastatina 20mg e atorvastatina 10mg, mas teve um eficácia similar à pravastatina 20 a 40mg e lovastatina 20mg.

#### 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 fenofibrate 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, Schawartz T, Hehnke U, et al. Multicenter comparison of micronised fenofibrate and simvastatin in patients with primary type Iia or Iib hyperlipoproteinemia. 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.



### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### FARMACODINÂMICA

##### Propriedades farmacodinâmicas

O fenofibrato é um derivado do ácido fibríco cujos efeitos de modificação de lipídios relatados em seres humanos são mediados através da ativação dos Receptores Ativados da Proliferação de Peroxisomos (PPAR $\alpha$ ).

Através da ativação do PPAR $\alpha$ , 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 PPAR $\alpha$  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 apoproteína B e um aumento das frações de lipoproteínas de alta densidade (HDL) contendo as apoproteínas 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-Rreativa 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 hiperuricemias.

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

Absorção: as concentrações plasmáticas máximas (Cmax) ocorrem dentro de 4 a 5 horas após a administração oral. As concentrações plasmáticas são estáveis para tratamentos contínuos em qualquer indivíduo.

A absorção do fenofibrato é aumentada quando administrada com alimentos.

Distribuição: o ácido fenofibríco tem uma forte ligação com a albumina plasmática (maior que 99%).

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

Metabolismo e excreção: Depois da administração oral, o fenofibrato é rapidamente hidrolisado pelas esterases e se torna o metabólito ativo ácido fenofibríco. Não é possível detectar fenofibrato inalterado no plasma. Fenofibrato não é substrato para a CYP3A4. Não há envolvimento do metabolismo microsomal hepático. O medicamento é excretado principalmente na urina. Praticamente toda a droga é eliminada dentro de 6 dias. O fenofibrato é excretado principalmente na forma de ácido fenofibríco e seus glucoronídeos conjugados. Nos pacientes idosos, a depuração plasmática aparente total não é modificada. Os estudos cinéticos, após a administração de uma dose única e tratamento contínuo demonstram que a droga não é acumulativa. O ácido fenofibríco não é removido por 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 crônica não trouxeram informações relevantes sobre a toxicidade específica do fenofibrato. 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. Nenhum efeito foi observado no que diz respeito à fertilidade.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**LIPIDIL® (fenofibrato) 200 mg** é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade ao fenofibrato ou a qualquer um dos componentes da fórmula (ver COMPOSIÇÃO);
- 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.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Funcão 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 (ver CONTRAINDICAÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS). 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.

**Músculos:** 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 primária 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.

#### **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 (ver **Dados de segurança pré-clínica**). O risco potencial para humanos é desconhecido. Além disso, **LIPIDIL® (fenofibrato) 200 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® (fenofibrato) 200 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® (fenofibrato) 200 mg** é contraindicado em pacientes portadores de insuficiência hepática e/ou renal graves.

**LIPIDIL® (fenofibrato) 200 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. Nesses 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 reductase e outros fenofibratos:** O risco de uma toxicidade muscular grave aumenta se o fenofibrato é utilizado em associação com os inibidores de HMG-CoA reductase ou outros fibratos. Esta associação deve ser utilizada com cuidado, e os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais de toxicidade muscular (ver PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS);

**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 microsomas 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**

Conservar **LIPIDIL® (fenofibrato) 200 mg** em temperatura ambiente (15-30°C) e em sua embalagem original. Proteger da luz e da umidade.

O prazo de validade do **LIPIDIL® (fenofibrato) 200 mg**, desde que seguido os cuidados de conservação, é de 24 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilizar o produto.

**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.**



### ASPECTO FÍSICO DO LIPIDIL® (fenofibrato)

**LIPIDIL® (fenofibrato)** 200 mg cápsulas: cápsula laranja opaca contendo um pó branco ou quase 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

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 de tratamento com **LIPIDIL® (fenofibrato)** (ex. 3 meses), medidas terapêuticas complementares devem ser consideradas.

**Adultos:** A dose recomendada é uma cápsula de **LIPIDIL® (fenofibrato) 200 mg** por dia por via oral. A cápsula deve ser deglutiida inteira, sem mastigar e com água, durante o almoço ou jantar.

**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, fenofibrato não é recomendado.

**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® (fenofibrato) 200 mg** são digestivas, gástricas ou desordens intestinais.

As reações adversas a seguir têm sido observadas 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 hepato-biliares:** elevações das transaminases (ver PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS).

#### **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 hepato-biliares:** colelitíase

**Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele:** hipersensibilidade cutânea (ex: rash, prurido, urticária)

**Distúrbios ósseos, do tecido conjuntivo e músculo-esquelético:** 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, fadiga e vertigem,

Distúrbios hepato-biliares: hepatite

Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele: alopecia e reações de fotossensibilidade

Exames laboratoriais: aumento da uréia 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). Neste mesmo estudo, 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).

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 (fenofibrato). 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 músculo-esquelético: rabdomiólise

Distúrbios hepato-biliares: icterícia, complicações da colelitíase (ex: cólica biliar, colecistite e colangite) e severas reações cutâneas (ex: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).

**"Em casos de eventos adversos, notifique ao 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

Fabricado por: Recipharm Fontaine  
Fontaine Les Dijon - França



Importado e embalado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rio de Janeiro – RJ  
Indústria Brasileira

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

Abbott Center  
Central de Relacionamento com o Cliente  
0800 703 1050  
[www.abbottbrasil.com.br](http://www.abbottbrasil.com.br)

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/10/2013.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**





### Histórico de alterações dos textos de bula – Lipidil (fenofibrato) 200 mg cápsulas

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/06/2014	---	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2012	0527841/12-4	1458 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	14/10/2013	1 <sup>a</sup> submissão no Bulário Eletrônico	VP e VPS	- 200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda



Rua Michigan 735, Brooklin  
São Paulo - SP  
CEP: 04566-905

Tel: 55 11 5536 7000  
Fax: 55 11 5536 7126

**LIPIDIL®**  
**fenofibrato**

**ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.**  
**comprimidos revestidos**  
**160 mg**



## MODELO DE BULA PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### **LIPIDIL®**

**fenofibrato 160 mg**

#### **APRESENTAÇÕES:**

**LIPIDIL® (fenofibrato) 160 mg comprimidos revestidos:** embalagem com 30 comprimidos contendo 160 mg de fenofibrato.

#### **VIA ORAL**

#### **USO ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido revestido de **LIPIDIL® (fenofibrato) 160 mg** contém:

fenofibrato micronizado..... 160,0 mg

Excipientes.....q.s.p.1 comprimido

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® (fenofibrato) 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® (fenofibrato)**.

#### **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 lípidos do fenofibrato micronizado 200mg foram comparados com as estatinas disponíveis incluindo simvastatina, lovastatina<sup>1</sup> pravastatina<sup>1</sup> 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 simvastatina). Fenofibrato micronizado foi geralmente menos efetivo na diminuição do LDL colesterol do que a simvastatina 20mg e atorvastatina 10mg, mas teve um 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 albuminúria 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 simvastatina associado com placebo ou fenofibrato. Neste estudo, não houve redução de desfechos cardiovasculares com a associação de fenofibrato à simvastatina, 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 fenofibrate 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, Schawrz 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 Group Abstract 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 (PPAR $\alpha$ ).

Através da ativação do PPAR $\alpha$ , 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 PPAR $\alpha$  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 apoproteína B e um aumento das frações de lipoproteínas de alta densidade (HDL) contendo as apoproteínas 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 hiperuricemias.

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

Absorção: as concentrações plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) são obtidas 4 a 5 horas 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 fenofibrato está fortemente ligado à albumina plasmática (mais de 99%).

Meia vida plasmática: a meia vida de eliminação plasmática do ácido fenofibrato 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 microsomal 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 fenofibrato 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 fenofibrato 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 crônica não trouxeram informações relevantes sobre a toxicidade específica do fenofibrato. 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. Nenhum efeito foi observado no que diz respeito à fertilidade.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**LIPIDIL® (fenofibrato) 160 mg** é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade ao fenofibrato ou a qualquer um dos componentes da fórmula (ver COMPOSIÇÃO);
- 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 devida a uma hipertrigliceridemia severa.

**LIPIDIL® (fenofibrato) 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 (ver CONTRAINDIÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS). 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 litases ou de lamas biliares obstruindo o duto biliar.

**Musculo:** 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, alcolismo, 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 primária 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.

#### **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 (ver **Dados de segurança pré-clínica**). O risco potencial para humanos é



desconhecido. Além disso, **LIPIDIL® (fenofibrato) 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® (fenofibrato) 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® (fenofibrato) 160 mg** é contraindicado em pacientes portadores de insuficiência hepática e/ou renal graves.

**LIPIDIL® (fenofibrato) 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. Nesses 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 reductase e outros fenofibratos:** O risco de uma toxicidade muscular grave aumenta se o fenofibrato é utilizado em associação com os inibidores de HMG-CoA reductase ou outros fibratos. Esta associação deve ser utilizada com cuidado, e os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais de toxicidade muscular (ver PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS);

#### **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

Conservar **LIPIDIL® (fenofibrato) 160 mg** em temperatura ambiente (15-30°C) e em sua embalagem original. Proteger da luz e da umidade.

O prazo de validade do **LIPIDIL® (fenofibrato) 160 mg**, desde que seguido os cuidados de conservação, é de 36 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilizar o produto.

**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.**

### ASPECTO FÍSICO DO LIPIDIL® (fenofibrato) 160 mg

**LIPIDIL® (fenofibrato) 160 mg** comprimidos: 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® (fenofibrato)**, 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 (fenofibrato) 200 mg podem trocar por um comprimido de LIPIDIL (fenofibrato) 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, fenofibrato não é recomendado.

**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® (fenofibrato) 160 mg** são digestivas, gástricas ou desordens intestinais.

As reações adversas a seguir têm sido observadas 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 hepato-biliares: elevações das transaminases (ver PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS).

### **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 hepato-biliares: colelitíase

Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele: hipersensibilidade cutânea (ex: rash, prurido, urticária)

Distúrbios ósseos, do tecido conjuntivo e músculo-esquelético: 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, fadiga e vertigem,

Distúrbios hepato-biliares: hepatite

Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele: alopecia e reações de fotossensibilidade

Exames laboratoriais: aumento da uréia 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). Neste mesmo estudo, 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).

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 (fenofibrato). 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 músculo-esquelético: rabdomiólise

Distúrbios hepato-biliares: icterícia, complicações da colelitíase (ex: cólica biliar, colecistite e colangite) e severas reações cutâneas (ex: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).

**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 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

Fabricado por: Recipharm Fontaine  
Fontaine Les Dijon - França

Importado e embalado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rio de Janeiro – RJ  
Indústria Brasileira

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

Abbott Center  
Central de Relacionamento com o Cliente  
0800 703 1050  
[www.abbottbrasil.com.br](http://www.abbottbrasil.com.br)

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/10/2013.**





### **Histórico de alterações dos textos de bula – Lipidil (fenofibrato) 160 mg comprimidos revestidos**

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/06/2014	---	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2012	0527841/12-4	1458 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	14/10/2013	1 <sup>a</sup> submissão no Bulário Eletrônico	VP e VPS	- 160 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30