



**Lopid®
(genfibrozila)**

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Lopid®

Nome genérico: genfibrozila

Forma farmacêutica: comprimido revestido

Via de administração: ORAL

Apresentações comercializadas:

Lopid® 600 mg em embalagem contendo 24 comprimidos revestidos.

Lopid® 900 mg em embalagem contendo 12 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido de Lopid® 600 mg ou 900 mg contém o equivalente a 600 mg ou 900 mg de genfibrozila, respectivamente.

Excipientes:

Lopid® 600 mg: dióxido de silício coloidal, amido pré-gelatinizado, polissorbato, hiprolose, estearato de cálcio, celulose microcristalina, hipromelose, macrogol, metilparabeno, propilparabeno, opaspray branco (álcool, dióxido de titânio e hiprolose), opacode azul (esmalte farmacêutico, dióxido de titânio, álcool n-butílico, propilenoglicol, FD&C azul nº 1 alumínio laca, laca farmacêutica em álcool n-butílico, hidróxido de amônio e álcool isopropílico), cera candelila e talco.

Lopid® 900 mg: dióxido de silício coloidal, amido pré-gelatinizado milho, polissorbato, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio e Opadry® branco (hipromelose, dióxido de titânio, talco e macrogol).



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

Lopid® (genfibrozila) é um agente regulador de lípidos (gorduras no sangue) que age reduzindo o nível de colesterol total, de LDL-colesterol e VLDL-colesterol (colesterol “ruim”) e de triglicérides e aumentando o nível de HDL-colesterol (colesterol “bom”).

O início de ação na redução das concentrações de VLDL-colesterol ocorre em 2 a 5 dias.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Lopid® (genfibrozila) é um agente regulador de lípidos que é indicado para os seguintes casos:

- Prevenção primária da doença arterial coronária e infarto do miocárdio em pacientes com dislipidemia mista e hipertrigliceridemia, classificação de *Fredrickson tipos IIb e IV*, respectivamente.
- Tratamento de outras dislipidemias, tais como: *Fredrickson tipos III e V*; dislipidemia associada a diabetes e dislipidemia associada à xantoma.
- Tratamento de pacientes adultos com níveis séricos elevados de triglicérides (hiperlipidemia tipos IV e V) que apresentem risco de pancreatite e que não respondam adequadamente a um determinado esforço dietético para controlá-los.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Não use Lopid® (genfibrozila) se você apresenta hipersensibilidade (alergia) a qualquer componente da fórmula ou se você tem algum problema grave no fígado, no rim ou na vesícula biliar (órgão que armazena a bile).

Não faça uso concomitante de Lopid® com cerivastatina (outro regulador de lípidos) e repaglinida (anti-diabético). Lopid® pode interagir com esses medicamentos, podendo causar problemas.

Advertências

Devido aos efeitos tóxicos potenciais observados com o clofibrato (fármaco relacionado à genfibrozila), tais como malignidade, doenças da vesícula biliar, dor abdominal levando à apendicectomia (cirurgia para retirada do apêndice) e outras cirurgias abdominais, incidência aumentada de mortalidade não-coronariana e o aumento relativo de 44% na mortalidade por todas as causas durante o período de estudos clínicos, o benefício potencial de Lopid® no tratamento de pacientes com dislipidemia Fredrickson tipo IIa com elevações apenas de LDL-colesterol possivelmente não é maior que os riscos. Lopid® também não está indicado para o tratamento de pacientes com níveis baixos de HDL-colesterol quando essa for a única alteração no perfil lipídico.



Formação de cálculo biliar

Lopid® pode propiciar a formação de cálculo biliar (“pedra” na vesícula biliar). O tratamento com Lopid® deve ser interrompido se forem encontrados cálculos biliares.

Uso de Reguladores de Lípidos como os Inibidores da HMG-CoA redutase

Não faça uso concomitante de Lopid® com outros reguladores de lípidos como os inibidores da HMG-CoA redutase, principalmente com a cerivastatina. O possível benefício do tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase junto com Lopid® não é maior do que os riscos de miopatia grave (doença no músculo), rabdomiólise (destruição das células do músculo esquelético) e insuficiência renal aguda (falência da função renal) na maioria dos indivíduos que têm apresentado resposta lipídica insatisfatória quando esses fármacos são usados isoladamente.

Anticoagulantes

Use com cautela Lopid® junto com anticoagulantes. A dose do anticoagulante deve ser reduzida para manter os níveis desejados do tempo de protrombina (um fator de coagulação do sangue). É recomendado que você faça exames regulares para determinação do tempo de protrombina, até que o nível esteja estabilizado.

Testes Laboratoriais

Você poderá apresentar alterações nos resultados de exames laboratoriais da função hepática (valores sanguíneos elevados de enzimas presentes nas células do fígado e de bilirrubina, um pigmento formado pela destruição normal dos glóbulos vermelhos que ocorre no organismo). Estes aumentos são geralmente reversíveis quando o tratamento com Lopid® é interrompido. Recomenda-se que você faça exames periódicos da função hepática. Se as anormalidades persistirem, o tratamento com Lopid® deve ser descontinuado.

Alterações Sanguíneas

Ocasionalmente podem ser observadas, no início do tratamento, pequenas diminuições em certos componentes do sangue (como nos níveis de hemoglobina, uma proteína presente nos glóbulos vermelhos ou uma diminuição do número de leucócitos, os glóbulos brancos), alterações em exames sanguíneos (como o hematócrito, exame que fornece uma estimativa do número de glóbulos vermelhos no sangue). Entretanto, estes níveis se estabilizam durante o uso de Lopid® por um período prolongado. Recomenda-se que você faça exames de sangue periódicos durante os primeiros 12 meses de tratamento com Lopid®.

Uso durante a Gravidez e Lactação

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

Não utilize Lopid® durante a amamentação sem orientação médica. Avise ao seu médico ou cirurgião-dentista se você estiver amamentando ou vai iniciar amamentação durante o uso deste medicamento, pois não se sabe se a genfibrozila é excretada no leite materno.

Precauções



Vide “Advertências”.

Interações Medicamentosas

A ingestão concomitante de alimentos interfere na absorção de Lopid®, portanto, este medicamento deverá ser tomado meia hora antes da refeição (vide “Posologia”).

A utilização de Lopid® pode interferir em certos valores de exames laboratoriais (vide “Advertências”).

Anticoagulantes

Deve-se ter cautela ao administrar anticoagulantes juntamente com Lopid® (vide “Advertências”).

Outros fármacos reguladores dos lípidos (Inibidores da HMG-CoA redutase)

Foram relatados casos de miosite (inflamação muscular) grave e mioglobinúria (presença de mioglobina na urina. A mioglobina é uma proteína transportadora de oxigênio presente nos músculos, que, em caso de rabdomiólise (destruição das células musculares), é liberada em grande quantidade na circulação com posterior saída na urina) quando genfibrozila e outros inibidores da HMG-CoA redutase, particularmente a cerivastatina, foram empregados juntos (vide “Contra-indicações” e “Advertências”).

Resinas Ligadas ao Ácido da Bile

Não use Lopid® junto com medicamentos sob a forma de grânulos de resina (como colestipol). Recomenda-se que os dois medicamentos sejam administrados com um intervalo de 2 horas ou mais.

Repaglinida

Não tome Lopid® e repaglinida (medicamento para diabetes que ajuda a diminuir a concentração de açúcar no sangue) ao mesmo tempo. A concentração de repaglinida no sangue pode aumentar e você pode apresentar hipoglicemia grave (diminuição da concentração de açúcar no sangue) (vide “Contra-indicações”).

NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS CONTROLADOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

MODO DE USO



Lopid® 600 mg apresenta-se na forma de comprimidos revestidos brancos, elípticos e biconvexos. O produto apresenta odor e sabor característico.

Lopid® 900 mg apresenta-se na forma de comprimidos revestidos brancos, oblongos e biconvexos. O produto apresenta odor e sabor característico.

Lopid® (genfibrozila) deve ser ingerido com quantidade de líquido suficiente para deglutição, meia hora antes da refeição (vide “Posologia”).

Antes de você iniciar o tratamento com Lopid®, seu médico fará todas as tentativas para controlar os seus lípides no sangue, com dieta apropriada, exercício físico, diminuição do consumo de álcool, perda de peso caso você seja obeso e controle de outros problemas médicos, tais como diabetes melito ou hipotireoidismo, que podem contribuir para os níveis lipídicos anormais.

Mesmo tomando Lopid®, você deve continuar com uma dieta baixa em colesterol.

Não deixe de visitar o seu médico regularmente durante o tratamento com Lopid® para avaliar os seus níveis de colesterol e triglicérides no sangue, a fim de verificar se o medicamento está atuando de modo adequado. Se a sua resposta não for adequada após 3 meses, seu médico interromperá o tratamento ou iniciará um tratamento auxiliar.

Posologia

A dose diária recomendada é de 900-1200 mg, não devendo ultrapassar a dose máxima de 1500 mg por dia. A dose de 900 mg deve ser administrada como dose única, meia hora antes do jantar. A dose de 1200 mg deve ser dividida em duas tomadas diárias, meia hora antes do desjejum e do jantar.

Se você for idoso, siga as mesmas orientações dadas aos adultos, seguindo as observações contidas no item “Riscos do Medicamento”.

Instruções no esquecimento da dose

Caso você esqueça de tomar Lopid® no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.



REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns que podem ocorrer com o uso de Lopid® são: reações gastrointestinais, dispepsia (má digestão), dor abdominal, apendicite aguda (inflamação aguda do apêndice) e fibrilação atrial (contração de forma desordenada das fibras cardíacas).

Outras reações adversas relatadas por mais de 1% dos pacientes, porém sem diferença significativa entre o grupo que recebeu Lopid® e o grupo que recebeu placebo (substância administrada ao paciente, porém que não contém o princípio ativo responsável pela ação do medicamento), foram: diarreia, fadiga, náusea/vômitos, eczema (reação alérgica na pele), *rash* (erupção na pele), vertigem, constipação (prisão de ventre) e cefaléia (dor de cabeça).

Foram relatadas outras reações adversas que provavelmente podem ser devido ao tratamento com genfibrozila: icterícia colestática (cor amarelada da pele devido à deposição de pigmentos biliares), pancreatite (inflamação do pâncreas), tonturas, sonolência, parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente), neurite periférica (inflamação de um nervo), depressão, diminuição da libido, visão turva, impotência, artralgia (dor na articulação), sinovite (inflamação das membranas das articulações), mialgia (dor muscular), miopatia (problema no sistema muscular), miastenia (fraqueza muscular), extremidades dolorosas, rabdomiólise (destruição das células musculares), dermatite esfoliativa (alteração da pele acompanhada de descamação), erupção cutânea (*rash*), dermatite (inflamação da pele), prurido (coceira), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica), edema (inchaço) da laringe, urticária (erupções na pele que causam coceira), anemia grave, leucopenia e trombocitopenia (diminuição do número de leucócitos e plaquetas), eosinofilia (aumento do número de um leucócito do sangue chamado eosinófilo), hipoplasia da medula óssea (diminuição da produção dos leucócitos do sangue).

Foram relatadas reações adversas adicionais como fotossensibilidade (sensibilidade da pele à luz), alopecia (queda de cabelos), colecistite (inflamação da vesícula biliar) e colelitíase (formação de cálculos biliares).

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Procure um médico imediatamente em caso de superdose com Lopid® (genfibrozila), cujos sintomas podem ser: câibras abdominais, alterações de enzimas hepáticas, diarreia, aumento da CK (creatina quinase – enzima que se encontra principalmente no tecido muscular), dor muscular e articular, náusea e vômitos.



CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Lopid® (genfibrozila) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação da genfibrozila ainda não está totalmente esclarecido. No homem, a genfibrozila inibe a lipólise periférica e diminui a captação hepática de ácidos graxos livres. Também inibe a síntese e eleva o *clearance* da apolipoproteína B, que é um carregador de VLDL, levando à redução da produção de VLDL. A genfibrozila eleva o nível das sub-frações de HDL, HDL2 e HDL3, bem como as apolipoproteínas A-I e A-II. Estudos em animais sugerem que a metabolização e a remoção do colesterol do fígado são aumentadas pela genfibrozila.

A genfibrozila é um agente regulador de lípidos que reduz o nível de colesterol total, de LDL-colesterol (lipoproteínas de baixa densidade), VLDL-colesterol (lipoproteínas de densidade muito baixa) e de triglicérides, e eleva o nível de HDL-colesterol (lipoproteínas de alta densidade).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A genfibrozila é bem absorvida pelo trato gastrointestinal após administração oral. O pico plasmático ocorre entre uma e duas horas, com meia-vida plasmática de 1,5 hora após doses múltiplas. Os níveis plasmáticos são proporcionais às doses, não demonstrando acúmulo após doses múltiplas com o decorrer do tempo de uso. A farmacocinética da genfibrozila é afetada pelo horário das refeições em relação ao horário da administração. Em um estudo, tanto a taxa como a extensão da absorção do fármaco foram significativamente aumentadas quando este foi administrado 0,5 hora antes das refeições. A AUC média foi reduzida em 14 – 44% quando a genfibrozila foi administrada após as refeições, comparada com 0,5 hora antes das refeições. Em um estudo subsequente, obteve-se uma taxa de absorção máxima da genfibrozila quando administrada 0,5 hora antes das refeições, com a $C_{máx}$ 50 - 60% maior que quando administrada com as refeições ou no jejum. Neste estudo, não houve efeitos significantes na AUC do momento da administração em relação às refeições (vide “Posologia”).

Distribuição

A genfibrozila está altamente ligada às proteínas plasmáticas e existe potencial para interações de deslocamento com outros fármacos (vide “Advertências”).

Metabolismo

A genfibrozila sofre oxidação de um grupo metila ligado ao anel, formando sucessivamente os metabólitos hidroximetila e carboxila.

Excreção



Cerca de 70% da dose administrada em humanos é excretada na urina, principalmente na forma de glucuronídeos conjugados, menos de 2% da dose é excretada na forma de genfibrozila inalterada e 6% da dose é eliminada nas fezes.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade

Não há estudos adequados e bem controlados em humanos. Estudos prolongados foram conduzidos em ratos com doses de genfibrozila equivalentes a 0,2 e 1,3 vezes a exposição humana (baseados na AUC). A incidência de nódulos hepáticos benignos e carcinomas hepáticos foi significativamente maior em ratos machos recebendo doses elevadas. Em ratas recebendo doses elevadas de genfibrozila, houve um aumento significativo na incidência combinada de neoplasias hepáticas benignas e malignas.

Um estudo comparativo de carcinogenicidade também foi realizado em ratos comparando três fármacos nesta classe: fenofibrato (10 e 60 mg/kg; 0,3 e 1,6 vezes a dose recomendada para humanos), clofibrato (400 mg/kg; 1,6 vezes a dose recomendada para humanos) e genfibrozila (250 mg/kg; 1,7 vezes a dose recomendada para humanos). Os adenomas pancreáticos acinosos foram aumentados em machos e fêmeas tratados com fenofibrato. Observou-se um aumento no carcinoma hepatocelular e adenomas pancreáticos acinosos em machos e nos nódulos neoplásicos hepáticos em fêmeas tratadas com clofibrato. Observou-se também um aumento nos nódulos neoplásicos hepáticos em machos e fêmeas tratados com genfibrozila, enquanto que um aumento nos tumores de células intersticiais testiculares foram observados em machos, com os três fármacos.

Foram conduzidos estudos prolongados em camundongos com doses equivalentes a 0,1 e 0,7 vezes a exposição humana (baseados na AUC). Não houve diferenças estatisticamente significativas na incidência de tumores hepáticos em relação aos controles, mas as doses testadas foram mais baixas que as identificadas como sendo carcinogênicas com outros fibratos. A administração de aproximadamente 2 vezes a dose recomendada para humanos (baseada na área da superfície corpórea) em ratos machos, por 10 semanas, resultou em diminuição da fertilidade relacionada à dose. Estudos subseqüentes demonstraram que esse efeito foi revertido após um período de aproximadamente 8 semanas sem o fármaco e não foi transmitido aos descendentes. Fetotoxicidade reduzida se manifestou pela redução do peso de nascimento observada com doses altas.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

No extenso estudo *Helsinki Heart*, de prevenção primária, controlado por placebo, randomizado e duplo-cego, envolvendo indivíduos com não-HDL colesterol acima de 200 mg/dL e sem histórico de doença cardíaca, a genfibrozila reduziu significativamente os triglicérides plasmáticos totais, moderadamente o colesterol total e o LDL-colesterol e elevou o HDL-colesterol de modo significativo. Durante os cinco anos de estudo, o grupo de pacientes que recebeu a genfibrozila obteve 34% de redução na incidência global de doença arterial coronária – DAC (no 4^o e 5^o anos de estudo, a redução da doença arterial coronária foi superior a 50%). Houve redução de 37% no infarto do miocárdio não-fatal e de 26% em mortes cardíacas. A diferença global na incidência da doença arterial coronária foi significativamente menor nos pacientes tratados com a genfibrozila em relação aos que receberam placebo ($p < 0,02$; teste bicaudal).



INDICAÇÕES

Lopid® (genfibrozila) é um agente regulador de lípidos que é indicado para os seguintes casos:

- Prevenção primária da doença arterial coronária e infarto do miocárdio em pacientes com dislipidemia mista e hipertrigliceridemia, classificação de Fredrickson tipos IIb e IV, respectivamente.
- Tratamento de outras dislipidemias, tais como: Fredrickson tipos III e V; dislipidemia associada a diabetes e dislipidemia associada a xantoma.
- Tratamento de pacientes adultos com níveis séricos elevados de triglicérides (hiperlipidemia tipos IV e V) que apresentam risco de pancreatite e que não respondam adequadamente a um determinado esforço dietético para controlá-los.

CONTRA-INDICAÇÕES

Lopid® (genfibrozila) é contra-indicado a pacientes com disfunção hepática ou disfunção renal grave, problemas na vesícula biliar pré-existentes e no caso de hipersensibilidade à genfibrozila ou a qualquer componente da fórmula.

O uso concomitante de Lopid® com cerivastatina ou repaglinida também é contra-indicado.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Lopid® (genfibrozila) deve ser ingerido com quantidade de líquido suficiente para deglutição, meia hora antes da refeição (vide “Posologia”).

Os níveis lipídicos devem ser determinados mais que uma vez, a fim de verificar se estão realmente anormais. Antes de instituir o tratamento com Lopid®, devem ser feitas todas as tentativas para controlar os lípidos séricos com dieta apropriada, exercício físico, diminuição do consumo de álcool e perda de peso em pacientes obesos, bem como controlar outros problemas médicos, tais como diabetes melito ou hipotireoidismo, que podem contribuir para os níveis lipídicos anormais. O paciente deve continuar com uma dieta baixa em colesterol durante o tratamento com Lopid®. Durante o tratamento, devem ser realizadas determinações periódicas dos lípidos plasmáticos. Se a resposta lipídica do paciente mostrar-se inadequada após três meses, o tratamento deve ser interrompido ou deve-se instituir um tratamento coadjuvante.

Lopid® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

POSOLOGIA

Cada comprimido revestido de Lopid® 600 mg ou 900 mg contém o equivalente a 600 mg ou 900 mg de genfibrozila, respectivamente.



A dose diária recomendada é de 900-1200 mg, não devendo ultrapassar a dose máxima de 1500 mg/dia. A dose de 900 mg deve ser administrada como dose única, meia hora antes do jantar. A dose de 1200 mg deve ser dividida em duas tomadas diárias, meia hora antes do desjejum e do jantar (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Uso em pacientes com disfunção renal, hepática, mulheres grávidas ou em período de amamentação: vide o item “Advertências”.

Uso em pacientes idosos e crianças: vide o item “Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco”.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar Lopid® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

ADVERTÊNCIAS

Devido aos efeitos tóxicos potenciais observados com o clofibrato (fármaco química e farmacologicamente relacionado à genfibrozila), tais como malignidade, doenças da vesícula biliar, dor abdominal levando à apendicectomia e outras cirurgias abdominais, incidência aumentada de mortalidade não-coronariana e o aumento relativo de 44% na mortalidade por todas as causas durante o período de ensaios clínicos. O benefício potencial de Lopid® (genfibrozila) no tratamento de pacientes com dislipidemia Fredrickson tipo IIa com elevações apenas de LDL-colesterol possivelmente não ultrapassa os riscos. Lopid® também não está indicado para o tratamento de pacientes com níveis baixos de HDL-colesterol quando essa for a única alteração em seu perfil lipídico.

Colelitíase

Lopid® pode aumentar a excreção do colesterol na bile, aumentando o potencial para formação de cálculos biliares. Se houver suspeita de colelitíase, a vesícula biliar deve ser examinada. O tratamento com Lopid® deve ser descontinuado se forem encontrados cálculos biliares. Casos de colelitíase foram relatados com o tratamento com Lopid®.

Inibidores da HMG-CoA redutase

Foram relatados casos de miosite grave, com elevação acentuada dos níveis de creatina quinase e mioglobulinúria (rabdomiólise) quando Lopid® e inibidores da HMG-CoA redutase foram usados concomitantemente, mais notavelmente com cerivastatina (vide “Contraindicações”). O possível benefício do tratamento concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase e Lopid® não supera os riscos de miopatia grave, rabdomiólise e insuficiência renal aguda na maioria dos indivíduos que têm apresentado resposta lipídica insatisfatória quando esses fármacos são usados isoladamente (vide “Interações Medicamentosas”).

Anticoagulantes



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

Testes Laboratoriais

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

Hematopoiético

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

Uso durante a Gravidez e a Lactação

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

A segurança em lactantes não está estabelecida. Não se sabe se a genfibrozila é excretada no leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno, a paciente deve descontinuar a amamentação antes de iniciar o tratamento com Lopid®.

A paciente deve ser instruída a informar se ela estiver grávida, amamentando ou com planos de engravidar.

Lopid® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em Pacientes com Disfunção Hepática: vide “Contra-indicações” e “Advertências”

Uso em Pacientes com Disfunção Renal: vide “Contra-indicações” e “Advertências”.

Uso durante a Gravidez e a Lactação: vide “Advertências”.

Uso em Crianças: a segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.



Uso em Idosos: as mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, observando as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos nos itens “Advertências” e “Contra-indicações”.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes

Deve-se ter cautela ao administrar anticoagulantes juntamente com Lopic® (genfibrozila). A dose de anticoagulante deve ser reduzida para manter o tempo de protrombina no nível desejado, a fim de prevenir complicações de sangramento. São aconselháveis determinações freqüentes do tempo de protrombina, até ficar definitivamente determinado que os níveis estão estabilizados.

Inibidores da HMG-CoA redutase

Foram relatados casos de miosite grave e mioglobinúria (rabdomiólise) quando genfibrozila e outros inibidores da HMG-CoA redutase, particularmente a cerivastatina, foram empregados concomitantemente (vide “Contra-indicações” e “Advertências”).

Resinas que se ligam aos Ácidos Biliares

Quando Lopic® for administrado simultaneamente com fármacos sob a forma de grânulos de resina, tais como colestipol, pode haver redução da biodisponibilidade da genfibrozila. Recomenda-se que os dois fármacos sejam administrados com um intervalo de 2 horas ou mais.

Repaglinida

Em voluntários sadios, a co-administração de genfibrozila e repaglinida aumentou a concentração plasmática de repaglinida e prolongou seu efeito hipoglicêmico. A co-administração de genfibrozila e repaglinida aumenta o risco de ocorrer hipoglicemia grave e, portanto, é contra-indicada (vide “Contra-indicações”).

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Na fase duplo-cega controlada do estudo *Helsinki Heart*, 2046 pacientes receberam genfibrozila durante até 5 anos, apresentando as seguintes reações adversas estatisticamente mais freqüentes:

	genfibrozila (n=2046)	placebo (n=2035)
Freqüência em porcentagem de pacientes		
Reações gastrintestinais	34,2	23,8
Dispepsia	19,6	11,9
Dor abdominal	9,8	5,6
Apendicite aguda	1,2	0,6
Fibrilação atrial	0,7	0,1



As reações adversas relatadas por mais de 1% dos pacientes, porém sem diferença significativa entre os dois grupos, foram:

	genfibrozila (n=2046)	placebo (n=2035)
	Freqüência em porcentagem de pacientes	
Diarréia	7,2	6,5
Fadiga	3,8	3,5
Náusea/Vômitos	2,5	2,1
Eczema	1,9	1,2
Erupção cutânea (<i>rash</i>)	1,7	1,3
Vertigem	1,5	1,3
Constipação	1,4	1,3
Cefaléia	1,2	1,1

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

APARELHO OU SISTEMA	REAÇÃO ADVERSA
Gastrintestinal	Icterícia colestática, pancreatite.
Sistema nervoso central	Tonturas, sonolência, parestesia, neurite periférica, cefaléia, depressão, diminuição da libido.
Olhos	Visão turva.
Geniturinário	Impotência.
Músculo-esquelético	Artralgia, sinovite, mialgia, miopatia, miastenia, extremidades dolorosas, rabdomiólise.
Dérmico	Dermatite esfoliativa, erupção cutânea (<i>rash</i>), dermatite, prurido.
Imunológico	Angioedema, edema da laringe, urticária.
Hematopoiético	Anemia grave, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoplasia da medula óssea (vide "Advertências - Hematopoiético").

Foram relatadas reações adversas adicionais que incluíram fotossensibilidade, alopecia, colecistite e colelitíase (vide "Advertências").

SUPERDOSE

Foram relatados casos de superdose com Lopid® (genfibrozila). Os sintomas relatados foram: câibras abdominais, alterações de enzimas hepáticas, diarréia, aumento da CK, dor muscular e articular, náusea e vômito. Os pacientes recuperaram-se totalmente. Caso ocorra superdose, torna-se necessária a instituição de tratamento sintomático e de suporte.

ARMAZENAGEM



Lopid® (genfibrozila) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.



PARTE IV

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0098

Farmacêutico Responsável: José Francisco Bomfim – CRF-SP nº 7009

Lopid® (genfibrozila) 600 mg

Produto fabricado por:

Pfizer Pharmaceuticals LTD

Vega Baja – Porto Rico

Lopid® (genfibrozila) 900 mg

Produto fabricado por:

W-L LLC

Cali – Colômbia

Embalado e distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Monteiro Lobato, 2.270

CEP 07190-001 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

S.A.C. Linha Pfizer 0800-167575

LOP07a