



DOCUMENTO DE PRODUCTO LOCAL

Título del Documento de Producto: Gemfibrozilo
Número de Documento de Producto: CDS versión 9.0
Fecha: 29 de Noviembre de 2017
Sustituye a: 14 de Octubre de 2016

1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO MEDICINAL

LOPID®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Gemfibrozilo
Cada tableta contiene 600 mg o 900 mg de gemfibrozilo

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta recubierta

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. Indicaciones terapéuticas

Gemfibrozilo es un agente regulador de los lípidos que está indicado para lo siguiente:

- a) Trastornos primarios graves del metabolismo de los lípidos con aumento predominante de los triglicéridos (lípidos neutros) cuando no es posible disminuir adecuadamente la concentración de los lípidos en el suero mediante la dieta u otras modificaciones del estilo de vida).
- b) Aumento secundario grave de triglicéridos que es imposible combatir con el tratamiento de la enfermedad primaria (como la diabetes mellitus y la gota) y si no responden a la dieta u otras modificaciones del estilo de vida.

4.2. Dosis y método de administración

General

Se deben medir los niveles de lípidos en más de una ocasión para asegurarse que los niveles están consistentemente anormales. Antes de iniciar la terapia con gemfibrozilo, se deben hacer todos los intentos para controlar los niveles de lípidos en suero con dieta adecuada, limitando la ingesta de alcohol, el ejercicio y la baja de peso en pacientes obesos, así como controlando otros problemas médicos como la diabetes mellitus o el hipotiroidismo que pueden contribuir a los niveles lípidos anormales. El paciente debe continuar con una dieta estándar reductora del colesterol durante el tratamiento con gemfibrozilo. Se deben hacer evaluaciones periódicas de los niveles de lípidos. El medicamento debe ser retirado o iniciar terapia adicional si la respuesta de los lípidos resulta inadecuada después de 3 meses.

La dosis diaria recomendada es 900 mg a 1200 mg. La única dosis con un efecto documentado sobre la morbilidad es 1200 mg al día. La dosis de 900 mg se administra como una dosis única, media hora antes de la cena. La dosis de 1.200 mg se administra en dos dosis divididas media hora antes del desayuno y la cena. (Ver sección **5.2 – Propiedades farmacocinéticas**).

Uso en Pacientes con disfunción hepática

Gemfibrozilo está contraindicado en insuficiencia hepática Ver las secciones **4.3. – Contraindicaciones y 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso.**

Uso en pacientes con disfunción renal

Ver las secciones **4.3 – Contraindicaciones y 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso.**

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

4.3. Contraindicaciones

Gemfibrozilo está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática, enfermedad preexistente en la vesícula, y en pacientes que presentan hipersensibilidad a gemfibrozilo o cualquiera de los ingredientes inertes.

El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado con los siguientes medicamentos:

- simvastatina
- repaglinida
- dasabuvir
- selexipag

Pacientes con antecedentes de fotoalergia o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos.

Ver sección **4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso y sección 4.5 – Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.**

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

Trastornos musculares (miopatía/rabdomiólisis)

Se han descrito casos de miositis, miopatía y elevaciones significativas de creatinín fosfoquinasa asociadas con gemfibrozilo. También se ha informado raramente casos de rabdomiólisis.

El daño muscular debe ser considerado en cualquier paciente que presente mialgia difusa, debilidad muscular y/o notable aumento en los niveles de la CPK muscular (> 5 x ULN); bajo estas circunstancias debe interrumpirse el tratamiento.

Colelitiasis

Gemfibrozilo puede aumentar la excreción de colesterol hacia la bilis, elevando el potencial de formación de cálculos biliares. En caso de sospecha de coleditiasis, se indican estudios de vesícula. La terapia con gemfibrozilo debe ser discontinuada si se observan cálculos en la vesícula. Se han reportado casos de coleditiasis con la terapia con gemfibrozilo.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

La administración concomitante de gemfibrozilo con simvastatina está contraindicada. Han habido informes de miositis severa con niveles marcadamente elevados de creatinquinasa (CK) y mioglobinuria (rabdomiólisis) cuando se usaron en forma concomitante gemfibrozilo y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En la mayoría de los sujetos que han tenido una respuesta insatisfactoria en los niveles de los lípidos a cualquiera de los medicamentos solos, el posible beneficio de la terapia combinada con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y gemfibrozilo no supera los riesgos de miopatía severa, rabdomiólisis, e insuficiencia renal aguda. (Ver sección **4.3. – Contraindicaciones y sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

Anticoagulantes

Se debe tener precaución con el uso concomitante de la warfarina. La dosis de warfarina debe ser reducida para mantener el tiempo de protrombina a los niveles deseados para evitar complicaciones de sangrado. Se

aconseja la determinación frecuente del tiempo de protrombina hasta que se determine definitivamente que el tiempo de protrombina se ha estabilizado.

Sustratos de CYP2C8

Gemfibrozilo es un inhibidor de CYP2C8 y puede aumentar la exposición de los sustratos de CYP2C8 cuando se lo administra de manera concomitante (ver sección **4.3 Contraindicaciones**, **4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

Pruebas de laboratorio

Rara vez se han reportado pruebas elevadas de función hepática (LFT) como las transaminasas hepáticas (aspartato transaminasa [AST, transaminasa glutámico oxalacética sérica (SGOT)] y alanina aminotransferasa [ALT, transaminasa glutámico pirúvica sérica (SGPT)], niveles elevados de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH), CK y bilirrubina con la administración de gemfibrozilo. Estas alteraciones suelen ser reversibles al discontinuar gemfibrozilo. Por lo tanto, se recomiendan estudios periódicos de la función hepática y se debe terminar la terapia con gemfibrozilo si persisten las anomalías.

Hematopoyesis

Ocasionalmente se han observado disminuciones leves en los niveles de hemoglobina, hematocrito y glóbulos blancos al iniciar la terapia con gemfibrozilo. Sin embargo, estos niveles se estabilizan durante la administración a largo plazo. Rara vez se ha reportado anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e hipoplasia de médula ósea. Por lo tanto, se recomiendan las determinaciones de recuentos hematológicos periódicos durante los primeros 12 meses de administración de gemfibrozilo.

Información para el paciente

Se debe indicar a la paciente que le informe al médico si está embarazada, lactando, o si está planeando quedar embarazada.

Se debe indicar a los pacientes que toman gemfibrozilo sobre la importancia de tomar el medicamento bajo el régimen prescrito, sobre la importancia de las pruebas de laboratorio para monitorear los niveles de lípidos y reportar cualquier efecto secundario experimentado.

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Anticoagulantes

Gemfibrozilo puede potenciar los efectos de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K tipo cumarina tales como warfarina, acenocumarol, o femprocumon. La administración concomitante de gemfibrozilo con estos anticoagulantes precisa un estricto control del tiempo de protrombina (INR - Índice Internacional Normalizado). Debe tenerse precaución cuando un anticoagulante antagonista de la vitamina K tipo cumarina se administra concomitantemente con gemfibrozilo. Puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante para mantener el nivel del tiempo de protrombina deseado.

Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa

La administración concomitante de gemfibrozilo con simvastatina está contraindicada. Ha habido reportes de miositis severa y mioglobinuria (rabdomiólisis) al utilizar en forma concomitante gemfibrozilo y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ver sección **4.3 – Contraindicaciones** y sección **4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Sustratos de CYP2C8

Gemfibrozilo es un inhibidor de CYP2C8 y puede aumentar la exposición a medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (por ejemplo: dafrabenib, enzalutamida, loperamida, montelukast, paclitaxel, pioglitazona, rosiglitazona) (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**). Por lo tanto, puede ser necesaria la reducción de la dosificación de medicamentos que son metabolizados principalmente por CYP2C8 cuando se administra gemfibrozilo de manera concomitante.

En voluntarios sanos, la coadministración de gemfibrozilo con repaglinida aumentó el ABC y C_{máx} de la repaglinida 8,1 veces y 2,4 veces respectivamente. En el mismo estudio, la coadministración con

gemfibrozilo e itraconazol aumentó el ABC y C_{máx} de repaglinida 19,4 veces y 2,8 veces respectivamente. Además, la coadministración de repaglinida con gemfibrozilo o con gemfibrozilo e itraconazol prolongó sus efectos hipoglicemiantes. Por lo tanto, la coadministración de gemfibrozilo y repaglinida está contraindicada por aumentar el riesgo de hipoglicemia severa (ver sección 4.3 Contraindicaciones, 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

La coadministración de gemfibrozilo con dasabuvir incrementó la ABC y C_{máx} de dasabuvir (proporción 11,3 y 2,01 respectivamente) debido a la inhibición de CYP2C8. El aumento de la exposición a dasabuvir puede incrementar el riesgo de prolongación de QT, por lo tanto, la coadministración de gemfibrozilo y dasabuvir está contraindicada (ver sección 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

La administración conjunta de gemfibrozilo con selexipag incremento al doble la exposición (ABC) al selexipag, así como también incremento la exposición al metabolito activo, ACT-333679, en aproximadamente 11 veces. Está contraindicada la administración concomitante del gemfibrozilo con selexipag (ver **sección 4.3 Contraindicaciones**).

En voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 160 mg de enzalutamida después de gemfibrozil 600 mg dos veces al día, el ABC de la enzalutamida más el metabolito activo (N-desmetil enzalutamida) se incrementó en 2,2 veces y la correspondiente C_{max} disminuyó un 16%. El aumento de la exposición a enzalutamida puede aumentar el riesgo de convulsiones. Si se considera necesaria la co-administración, la dosis de enzalutamida debe ser reducida. (Véase la **sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Resinas de Unión al Acido Biliar

Puede haber biodisponibilidad reducida de gemfibrozilo al administrarlo en forma simultánea con medicamentos de gránulos de resina como colestipol. Se recomienda la administración de los medicamentos s cada 2 horas o con mayor diferencia.

Colchicina

El riesgo de toxicidad neuromuscular y rhabdomiolisis puede verse aumentado con la administración concomitante de gemfibrozilo y colchicina. Este riesgo puede aumentar en ancianos y pacientes con disfunción hepática o renal. Los síntomas usualmente duran entre 1 semana y varios meses después de retirar la colchicina. Se recomienda monitoreo clínico y biológico, especialmente al comienzo del tratamiento combinado.

Estudios *in vitro* de enzimas CYP, UGTA y transportador OATP1B1

Los estudios *in vitro* han demostrado que gemfibrozilo es un inhibidor de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y UDP- glucuroniltransferasa (UGT) 1A1 y 1A3 (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Bexaroteno:

No se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno. Un análisis poblacional de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno en pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTCL) indicó que la administración concomitante de gemfibrozilo dio lugar a aumentos substanciales en las concentraciones plasmáticas de bexaroteno.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El uso de gemfibrozilo durante el embarazo se debe reservar para aquellos pacientes en los cuales los beneficios superen claramente los riesgos para la paciente o el feto.

No se ha establecido la seguridad en madres lactantes. Se desconoce si gemfibrozilo es excretado en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, el paciente debe discontinuar la lactancia antes de iniciar la terapia con gemfibrozilo.

4.7. Efectos en la capacidad para manejar y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y manejar maquinaria. En casos aislados puede producirse mareos y trastornos visuales que pueden afectar negativamente la conducción.

4.8. Efectos indeseables

En la fase controlada doble ciego del Estudio del corazón de Helsinki, 2.046 pacientes recibieron gemfibrozilo por hasta 5 años. En ese estudio, las siguientes reacciones adversas fueron estadísticamente más frecuentes en los sujetos en el grupo gemfibrozilo:

	Gemfibrozilo (n = 2046)	Placebo (n = 2035)
	Frecuencia en el porcentaje de sujetos (%)	
Reacciones gastrointestinales	34,2	23,8
Dispepsia	19,6	11,9
Dolor abdominal	9,8	5,6
Apendicitis aguda	1,2	0,6
Fibrilación auricular	0,7	0,1

Eventos adversos reportados por más de 1% de los sujetos, pero sin una diferencia significativa entre los grupos:

	Gemfibrozilo (n = 2046)	Placebo (N = 2035)
	Frecuencia en el porcentaje de sujetos (%)	
Diarrea	7,2	6,5
Cansancio	3,8	3,5
Náusea/vómito	2,5	2,1
Eczema	1,9	1,2
Erupción	1,7	1,3
Vértigo	1,5	1,3
Constipación	1,4	1,3
Cefalea	1,2	1,1

Las reacciones adversas adicionales que se han reportado en las cuales es probable una relación causal con el tratamiento con gemfibrozilo son:

Sistema corporal	Reacción adversa
Trastornos hepato biliares	Ictericia colestásica
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis
Sistema Nervioso Central	Vértigo, somnolencia, parestesia, neuritis periférica, cefalea
Trastornos psiquiátricos	Disminución de la libido, depresión
Ojo	Visión borrosa
Sistema reproductivo y trastornos de la mama	Impotencia
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Artralgia, sinovitis, mialgia, miopatía, miastenia, dolor en extremidades, rabdomiólisis
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Dermatitis exfoliativa, erupción, dermatitis, prurito, angioedema, urticaria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Edema laríngeo
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia severa, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoplasia de médula ósea (ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso – <u>Hematopoyético</u>).

Las reacciones adversas adicionales que se han reportado incluyeron fotosensibilidad, alopecia, colecistitis y colelitiasis (ver sección 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

4.9. Sobredosis

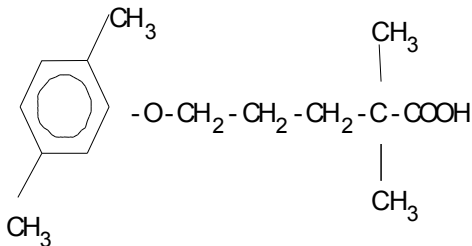
Se ha reportado sobredosis con gemfibrozilo. Los síntomas reportados con la sobredosis fueron dolor abdominal, anormalidades de las pruebas de función hepática (LFT), diarrea, elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK), dolor en articulaciones y músculos, náuseas y vómito. Los pacientes se recuperaron totalmente.

Se deben tomar medidas de apoyo sintomático en caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Gemfibrozilo es un ácido fenoxipentanoico no halogenado con la siguiente fórmula estructural:



Peso molecular = 250,35

El nombre químico es ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico; la fórmula empírica es $C_{15}H_{22}O_3$. Gemfibrozilo es un compuesto blanco con un punto de fusión de 58°C a 61°C. Su solubilidad es 0,0019% en agua y en ácido y, aproximadamente 1% en base diluida. Gemfibrozilo es estable bajo condiciones ordinarias.

Mecanismo de Acción

No se ha establecido definitivamente el mecanismo de acción de gemfibrozilo. En el ser humano, gemfibrozilo inhibe la lipólisis periférica y reduce la extracción hepática de ácidos grasos libres. Gemfibrozilo también inhibe la síntesis y aumenta la depuración de la apolipoproteína B que es un portador del VLDL provocando una disminución en la producción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Gemfibrozilo aumenta el nivel de las subfracciones de la lipoproteína de alta densidad (HDL), HDL2 y HDL3, así como la apolipoproteína A-I y A-II. Los estudios en animales sugieren que el recambio y la remoción de colesterol del hígado aumentan con gemfibrozilo.

Gemfibrozilo es un agente regulador de los lípidos el cual reduce el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el colesterol VLDL y los triglicéridos, y aumenta el colesterol HDL.

En el Estudio del Corazón de Helsinki, un estudio de prevención primaria a gran escala, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el cual participaron sujetos con colesterol no HDL en suero de aproximadamente 200 mg/dl (5,2 mmol/L) y sin historia previa de cardiopatía, gemfibrozilo produjo una disminución significativa en los triglicéridos totales en plasma, disminuciones moderadas en el colesterol total y LDL, y un aumento significativo en el colesterol HDL. Durante el período de estudio de 5 años el grupo gemfibrozilo experimentó una disminución de 34% en la incidencia global de cardiopatía coronaria (CHD) (en los años 4 y 5 del estudio la disminución de CHD fue mayor que 50%). Hubo una disminución de 37% en el infarto del miocardio (MI) no fatal y una reducción de 26% en las muertes cardíacas. La diferencia global en la incidencia de enfermedad coronaria fue significativamente menor para los pacientes tratados con gemfibrozilo que para los que recibieron placebo ($p < 0.02$, dos colas).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Gemfibrozilo es bien absorbido desde el tracto gastrointestinal después de su administración oral. Los niveles pico en plasma ocurren luego de 1 a 2 horas con una vida media en plasma de 1,5 horas después de dosis múltiples. Los niveles en plasma son proporcionales a la dosis y no demuestran acumulación en el tiempo después de múltiples dosis. La farmacocinética de gemfibrozilo es afectada por el tiempo de las comidas con referencia al tiempo de la dosis. En un estudio, tanto la tasa como el grado de absorción del medicamento aumentaron significativamente cuando se administró media hora antes de las comidas. El área bajo la curva (ABC) promedio se redujo en 14% al 44% cuando se administró gemfibrozilo después de las comidas, en comparación con media hora antes de las comidas. En un estudio posterior, la tasa de absorción de gemfibrozilo fue máxima cuando se administró media hora antes de las comidas con la C_{max} 50% al 60% mayor que cuando se administró bien sea con las comidas o en ayunas. En este estudio, no hubo efectos significativos en el ABC del tiempo de la dosis con respecto a las comidas. (Ver sección 4.2. – **Dosis y método de administración**).

Distribución

Gemfibrozilo se une altamente a las proteínas plasmáticas y existe un potencial para interacciones de desplazamiento con otros medicamentos. (Ver sección 4.4. **Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Metabolismo

Gemfibrozilo sufre oxidación de un grupo metilo del anillo para formar sucesivamente un metabolito hidroximetil y un metabolito carboxil.

Excreción

Aproximadamente 70% de la dosis humana administrada se excreta por la orina, en su mayoría como el conjugado glucurónico, con menos de 2% excretado como gemfibrozilo intacto. Seis por ciento de la dosis se excreta en las heces.

5.3. Datos de seguridad preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No existen estudios adecuados, bien controlados en humanos. Se han efectuado estudios a largo plazo en ratas a 0,2 y 1,3 veces la exposición en humanos (basado en el ABC). La incidencia de ganglios hepáticos y carcinomas hepáticos benignos aumentó significativamente en las ratas machos que recibieron la dosis elevada. En las ratas hembras que recibieron la dosis alta, hubo un aumento significativo en la incidencia combinada de neoplasias hepáticas benignas y malignas.

También se efectuó un estudio comparativo de carcinogenicidad en ratas comparando tres medicamentos de esta clase:

Fenofibrato (10 mg/kg y 60 mg/kg; 0,3 y 1,6 veces la dosis humana), clofibrato (400 mg/kg; 1,6 veces la dosis humana), y gemfibrozilo (250 mg/kg; 1,7 veces la dosis en humanos). Los adenomas acinares pancreáticos aumentaron en los machos y las hembras que recibieron fenofibrato; los carcinomas hepatocelular y adenomas acinares pancreáticos aumentaron en los machos y los nódulos neoplásicos hepáticos aumentaron en las hembras tratadas con clofibrato; los nódulos neoplásicos hepáticos aumentaron en los machos y las hembras tratados con gemfibrozilo, mientras que los tumores de célula intersticial testicular aumentaron en los machos que recibieron los tres medicamentos.

Se han efectuado estudios a largo plazo en ratones a 0,1 y 0,7 veces la exposición en humanos (basada en el ABC). No hubo diferencias estadísticamente significativas de los controles en la incidencia de tumores hepáticos, pero las dosis analizadas fueron más bajas que las que se demostraron que fueron carcinogénicas con otros fibratos. La administración de aproximadamente dos veces la dosis humana (basado en el área de superficie) a las ratas machos durante 10 semanas produjo una disminución en la fertilidad relacionada con la dosis. Los estudios subsiguientes demostraron que este efecto se revirtió después de un período sin medicamento de aproximadamente 8 semanas y que no se transmitió a la

descendencia. Se evidenció fetotoxicidad leve mediante los pesos reducidos al nacer observados a los niveles de dosis más elevadas.