



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LOPID® 300 mg Cápsulas
LOPID® 600 mg Tabletas recubiertas
LOPID® 900 mg Tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Gemfibrozilo
Cada cápsula contiene 300 mg de gemfibrozilo
Cada tableta recubierta contiene 600 mg o 900 mg de gemfibrozilo

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas y tabletas recubiertas.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

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

1. En la prevención primaria de la enfermedad coronaria y del infarto de miocardio en pacientes con hiperlipidemia, dislipidemia mixta e hipertrigliceridemia, según la clasificación de Fredrickson el tipo IIa, IIb y IV.
2. Tratamiento de otras dislipidemias:
 - a. Fredrickson tipo III y V
 - b. Asociada con diabetes
 - c. Asociada con xantomas
3. Tratamiento en adultos con niveles séricos elevados de triglicéridos (hiperlipidemias tipo IV y V), quienes presenten riesgo de pancreatitis y no respondan adecuadamente a dieta.

4.2. Posología y Método de Administración

General

Se deben medir los niveles elevados 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 de 900 mg a 1200 mg. La dosis máxima diaria es 1.500 mg. 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 – (ver sección **4.3 – Contraindicaciones** y sección **4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Uso en pacientes con disfunción renal – (ver sección **4.3 – Contraindicaciones** y sección **4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

Vía de administración: Oral

4.3. Contraindicaciones

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

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

- simvastatina
- rosuvastatina a 40 mg
- repaglinide
- dasabuvir
- selexipag

Ver secciones **4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso** y **4.5 - Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción**).

El uso concomitante de gemfibrozilo con estatinas puede ocasionar alteraciones musculares graves (rabdomiólisis).

El gemfibrozilo está contraindicado en embarazo o cuando se supone su existencia y durante la lactancia.

4.4. Advertencias y Precauciones especiales para su Uso

Colelitiasis

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

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

La administración concomitante de gemfibrozilo con simvastatina, así como con rosuvastatina a 40 mg, está contraindicada. El tratamiento concomitante de gemfibrozilo con dosis más bajas de rosuvastatina debe utilizarse sólo cuando el beneficio supere los riesgos. Ha 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, más notablemente

cerivastatina. En la mayoría de los sujetos que han tenido una respuesta insatisfactoria en los niveles de los lípidos a cualquiera de los dos medicamentos por sí 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 warfarina. La dosis de warfarina debe ser reducida para mantener los niveles deseados del tiempo de protrombina para prevenir complicaciones de sangrado. Se aconseja el monitoreo frecuente hasta que se haya determinado definitivamente que el tiempo de protrombina se ha estabilizado.

Sustratos de CYP2C8

Gemfibrozilo, un inhibidor de CYP2C8, puede aumentar la exposición de sustratos de CYP2C8 cuando se administran concomitantemente (ver sección 4.3 - **Contraindicaciones** y sección 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 (PFH) 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, lactato deshidrogenasa (LDH), CK y bilirrubina con la administración de gemfibrozilo. Estas 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 anormalidades.

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 les debe indicar a las pacientes que deberán comunicarle al médico si están embarazadas, lactando, o si están planeando quedar embarazadas.

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

Se debe tener precaución al administrar warfarina junto con gemfibrozilo. Se debe reducir la dosis de warfarina para mantener el tiempo de protrombina al nivel deseado para prevenir complicaciones de sangramiento. Se aconseja realizar evaluaciones frecuentes del tiempo de protrombina hasta que se determine definitivamente que se haya estabilizado el tiempo de protrombina.

Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa

La administración concomitante de gemfibrozilo con simvastatina, así como con rosuvastatina a 40 mg, está contraindicada. El tratamiento concomitante de gemfibrozilo con dosis más bajas de rosuvastatina sólo debe utilizarse cuando el beneficio supere los riesgos. 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 de drogas metabolizadas principalmente por CYP2C8 (por ejemplo, dabrafenib, enzalutamida, loperamida, montelukast, paclitaxel, pioglitazona, rosiglitazona) (ver sección – 4.4 **Advertencias y precauciones especiales para su uso**). Por lo tanto, se puede requerir una reducción de la dosis de drogas principalmente metabolizada por la enzima CYP2C8 cuando se usa concomitantemente con gemfibrozilo.

En voluntarios sanos, la coadministración de gemfibrozilo aumentó el área bajo la curva (ABC) y C_{max} de repaglinida 8,1 veces y 2,4 veces, respectivamente. En el mismo estudio, la coadministración de gemfibrozilo e itraconazol aumentaron el ABC y C_{max} de repaglinida 19,4 veces y 2,8 veces, respectivamente. Adicionalmente, la coadministración de gemfibrozilo o de gemfibrozilo e itraconazol prolongó sus efectos hipoglucémicos. Por lo tanto, la coadministración de gemfibrozilo y repaglinida aumenta el riesgo de hipoglucemia severa y está contraindicada (ver sección 4.3 - **Contraindicaciones** y sección 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

La coadministración de gemfibrozilo con dasabuvir aumentó el ABC y C_{max} de dasabuvir (ratio: 11,3 y 2,01 respectivamente) dado a la inhibición de CYP2C8. Un aumento en exposición de dasabuvir puede aumentar el riesgo de prolongación QT, por lo tanto, la coadministración de gemfibrozilo con dasabuvir está contraindicada (ver sección 4.3 - **Contraindicaciones** y sección 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

La coadministración de gemfibrozil con selexipag duplicó la exposición (ABC) a selexipag y aumentó la exposición (ABC) al metabolito activo, ACT-333679, aproximadamente 11 veces. La administración concomitante de gemfibrozil con selexipag está contraindicada (ver sección 4.3 – **Contraindicaciones**).

En voluntarios sanos a los que se les administró una dosis única de 160 mg de enzalutamida después de 600 mg de gemfibrozilo administrado dos veces al día, el ABC de enzalutamida y del metabolito activo (N-desmetil enzalutamida) aumentó 2,2 veces y la C_{max} correspondiente disminuyó un 16%. El aumento de la exposición a enzalutamida podría aumentar el riesgo de convulsiones. Si su coadministración se considera necesaria, la dosis de enzalutamida debería ser reducida"(ver sección 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Resinas de Unión al Acido Biliar

Puede haber biodisponibilidad reducida de gemfibrozilo al administrarlo en forma simultánea con drogas de gránulos de resina como colestipol. Se recomienda la administración de las drogas con una diferencia de 2 horas o más.

Colchicina

El riesgo de toxicidad neuromuscular y de rabdomiólisis puede aumentar con la administración concomitante de colchicina y gemfibrozilo. Este riesgo puede aumentar en pacientes ancianos y en pacientes con disfunción

hepática o renal. Los síntomas duran usualmente entre 1 semana y varios meses después del retiro de la colchicina. Se recomienda monitoreo clínico y biológico, especialmente al comienzo del tratamiento combinado.

Estudios *in-vitro* de enzimas CYP, enzimas UGTA y transportador OATP1B

Estudios *in-vitro* han demostrado que gemfibrozilo es un inhibidor de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 y 1A3 (ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El uso de gemfibrozilo en el embarazo está contraindicado. No se ha establecido la seguridad en madres lactantes. Se desconoce si gemfibrozilo es excretado en la leche materna. Dado que muchas drogas se excretan en la leche materna, el paciente debe discontinuar la lactancia antes de iniciar la terapia con gemfibrozilo.

4.7. Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas

Ninguno conocido.

4.8. Efectos Indeseables

En la fase controlada doble ciego del Estudio Cardíaco 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 = 2.046)	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 = 2.046)	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:

SOC sistema corporal	Reacción adversa
Trastornos hepatobiliares	Ictericia colestásica
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, parestesias, neuritis periférica, cefalea
Trastornos psiquiátricos	Disminución de la libido, depresión
Trastornos oculares	Visión borrosa
Trastornos del sistema reproductor y la mama	Impotencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, sinovitis, mialgia, miopatía, miastenia, dolor en las extremidades, rabdomiólisis
Trastornos de la piel y el 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 grave, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoplasia de la médula ósea (ver sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso – Hematopoyético)

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. Sobredosificación

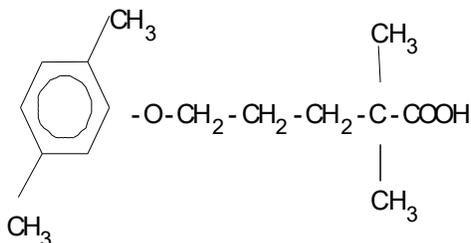
Se ha reportado sobredosis con gemfibrozilo. Los síntomas reportados con la sobredosis fueron calambres abdominales, LFT, diarrea, creatina fosfoquinasa (CPK) elevada, dolor en articulaciones y músculos, náusea y vómito. Los pacientes se recuperaron totalmente.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Gemfibrozilo es un ácido fenoxipentanóico 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 C₁₅H₂₂O₃.

Gemfibrozilo es un compuesto blanco con un punto de fusión de 58 °C a 61 °C. Su solubilidad es 0,0019% en agua y 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 humanos, 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 de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), provocando una disminución en la producción de 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, aleatorio, doble ciego, controlado por placebo involucrando a sujetos con colesterol no HDL en suero 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 CC (en los años 4 y 5 del estudio la disminución de CC fue mayor que 50%). Hubo una disminución de 37% en el IM no letal y una disminución de 26% en las muertes cardíacas. La diferencia global en la incidencia de CHD 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 de 1 a 2 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 de la droga aumentaron significativamente cuando se administró media hora antes de las comidas. El ABC promedio se redujo en 14% a 44% cuando se administró gemfibrozilo después de las comidas, en comparación con 0,5 horas 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% a 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 – Posología y Método de Administración**).

Distribución

Gemfibrozilo se une altamente a las proteínas en plasma y existe un potencial para interacciones de desplazamiento con otras drogas (ver sección **4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Metabolismo

Gemfibrozilo es sometido a oxidación de un grupo del anillo metil 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. Información 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 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 neoplasmas hepáticos benignos y malignos.

También se efectuó un estudio comparativo de carcinogenicidad en ratas comparando tres drogas en 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 todas las drogas.

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 libre de droga 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.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

Cápsulas de 300 mg: Dióxido de silicio, polisorbato 80, almidón starcap 1500 (almidón de maíz y almidón pregelatinizado) y estearato de magnesio.

Tabletas recubiertas de 600 mg: Dióxido de silicio coloidal, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, estearato de calcio, celulosa microcristalina, opadry blanco II 85F18378, cera candelilla y agua purificada.

Tabletas recubiertas de 900 mg: Dióxido de silicio coloidal, polisorbato 80, glicolato sódico de almidón, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, opadry blanco OY-SR-7163 y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No relevante.

6.3. Período de Validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4. Precauciones Especiales de Almacenamiento

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Presentaciones Comerciales:

Cápsulas de 300 mg

Caja x 3 blísteres x 10 cápsulas c/u + prospecto

Tabletas recubiertas de 600 mg

Caja x 2 blísteres x 10 tabletas recubiertas c/u + prospecto

Caja x 3 blísteres x 10 tabletas recubiertas c/u + prospecto

Tabletas recubiertas de 900 mg

Caja x 1, 2, 3 blísteres x 10 tabletas recubiertas + prospecto

Caja x 1 blíster x 2 tabletas recubiertas + prospecto (Muestra médica)

6.6. Instrucciones para el Uso/Manipulación

Ninguna.

Fabricado por: Pfizer S.A. de C.V., Toluca - México

Importado y distribuido por: Pfizer Cía. Ltda. Quito – Ecuador

Basado en CDS v10.0 del 06 de Mayo del 2020.

Nombre Genérico: Gemfibrozilo

Número del Documento de Producto: CDS versión 10.0

Fecha: 06 de Mayo del 2020

Reemplaza: 29 de Noviembre del 2017