LOPID®
(Gemfibrozilo)
Tabletas Recubiertas

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

LOPID 600 mg Tabletas Recubiertas.
LOPID 900 mg Tabletas Recubiertas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de LOPID 600 mg y 900 mg contiene: 600 mg y 900 mg de gemfibrozilo, respectivamente.

Excipiente(s)
Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 7.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta recubierta.

5. DATOS CLÍNICOS

5.1 Indicaciones Terapéuticas

LOPID está indicado como complemento de la dieta y otro tratamiento no farmacológico (como ejercicio, pérdida de peso) para lo siguiente:
- Tratamiento de hipertrigliceridemia grave con o sin colesterol HDL bajo.
- Hiperlipidemia mixta cuando las estatinas están contraindicadas o no se toleran.
- Hipercolesterolemia primaria cuando las estatinas están contraindicadas o no se toleran.

Prevención primaria
Reducción de la morbididad cardiovascular en hombres con colesterol no-HDL alto y que corren gran riesgo de sufrir un primer episodio cardiovascular cuando una estatina está contraindicada o no se tolera (ver sección 6.1).

5.2 Posología y Método de Administración

Antes de iniciar el tratamiento con gemfibrozilo, deben controlarse lo mejor posible otras enfermedades como el hipotiroidismo y la diabetes mellitus y los pacientes deben seguir una dieta hipolipemiante estándar que se deberá continuar durante el tratamiento. LOPID debe administrarse por vía oral.

Posología

Adultos
El rango de dosis es de 900 a 1200 mg al día.

La única dosis con un efecto documentado sobre la morbilidad es 1200 mg al día.

Ver Forma de administración.

Ancianos (mayores de 65 años)
Igual que para adultos.

Niños y adolescentes
No se ha estudiado el tratamiento con gemfibrozilo en niños. Debido a la ausencia de datos, no se recomienda el uso de gemfibrozilo en niños.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (Velocidad de filtración glomerular 50-80 y 30-<50 ml/min/1,73 m^2, respectivamente), el tratamiento se iniciará con 900 mg al día y se valorará la función renal antes de aumentar la dosis. LOPID no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.3).

Insuficiencia hepática
El gemfibrozilo está contraindicado en insuficiencia hepática (ver sección 5.3).

Forma de administración
La dosis de 1200 mg se toma como 600 mg dos veces al día, media hora antes del desayuno y de la cena.

La dosis de 900 mg se toma como una dosis única media hora antes de la cena.

5.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 7.1.
- Disfunción hepática.
- Disfunción renal grave.
- Antecedentes de/o enfermedad preexistentes de la vesícula biliar o vías biliares, incluyendo cálculos biliares.
- Uso concomitante de repaglinida, dasabuvir, selexipag (ver sección 5.5), simvastatina o rosuvastatina 40 mg (ver secciones 5.4 y 5.5).
- Pacientes con antecedentes de fotoalergia o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos.

5.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso

Trastornos musculares (miopatía/rabdomiólisis)
Se han comunicado casos de miositis, miopatía y elevaciones significativas de creatinina fosfoquinasa asociadas con gemfibrozilo. Se ha informado raramente de casos de rabdomiólisis.

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

Inhibidores de la HMG CoA reductasa concomitantes
Está contraindicada la administración concomitante de gemfibrozilo y simvastatina, al igual que con rosuvastatina 40 mg. Solamente debe utilizarse el tratamiento concomitante de gemfibrozilo con dosis bajas de rosuvastatina cuando el beneficio compense el riesgo. Se han comunicado casos de miositis grave con elevaciones significativas de creatincinasa y mioglobinuria (rabdomiólisis) cuando se administraron de forma concomitante gemfibrozilo e inhibidores de la HMG CoA reductasa (ver secciones 5.3 y 5.5). Pueden existir también interacciones farmacocinéticas (ver también sección 5.5) y podría ser necesario una adaptación posológica.

El beneficio de cambios adicionales en los niveles lipídicos mediante el uso combinado de gemfibrozilo e inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe ser valorado con cuidado frente a los riesgos potenciales de

tales combinaciones y se recomienda el monitoreo clínico.

Deben determinarse los niveles de creatinina fosfoquinasa (CPK) antes de utilizar esta combinación en pacientes con algunos de los siguientes factores predisponentes de rabdomiólisis:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Alcoholismo.
- Mayores de 70 años.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular con otro fibrato o inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

En la mayoría de los pacientes que han tenido una respuesta lipídica insatisfactoria a cualquier medicamento por separado, el posible beneficio de una terapia combinada con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y gemfibrozilo no compensa el riesgo de poder presentar miopatía severa, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda.

Uso en pacientes con riesgo de formación de cálculos biliares
El gemfibrozilo puede aumentar la excreción de colesterol en bilis, aumentado el riesgo de formación de cálculos biliares. Se han comunicado casos de colelitiasis con el tratamiento con gemfibrozilo. Si se sospecha colelitiasis, está indicada la realización de estudios de la vesícula biliar. Si se encuentran cálculos biliares debe interrumpirse el tratamiento con gemfibrozilo.

Control de los niveles lipídicos
Son necesarias las determinaciones periódicas de los lípidos séricos durante el tratamiento con gemfibrozilo. A veces puede producirse un aumento paradójico de los niveles de colesterol (total y LDL) en pacientes con hipertrigliceridemia. Si tras 3 meses de tratamiento con las dosis recomendadas, la respuesta es insuficiente, debe interrumpirse el tratamiento y considerar métodos alternativos.

Control de la función hepática
Se han comunicado casos de elevaciones de los niveles de ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina, LDH, CK y bilirrubina. Estos son normalmente reversibles cuando se interrumpe el tratamiento con gemfibrozilo. Por tanto, deben realizarse de forma periódica ensayos de función hepática. Debe interrumpirse el tratamiento con gemfibrozilo si persisten las anomalías.

Control del hemograma
Se recomienda realizar hemogramas periódicos durante los 12 primeros meses de tratamiento con gemfibrozilo. Se han comunicado raramente anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e hipoplasia de la médula ósea (ver sección 5.8).

Interacción con otros medicamentos (ver secciones 5.3 y 5.5)

Uso concomitante con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3 y OATP1B1
El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo, produciendo un aumento en la exposición de muchos medicamentos si se administran concomitantemente con gemfibrozilo.

El gemfibrozilo inhibe fuertemente los enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 y UDP-glucuroniltransferasa (UGTA1 y UGTA3), y también inhibe al polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) (ver sección 5.5). Además, gemfibrozilo se metaboliza en gemfibrozilo 1-O-β-glucurónido, que también inhibe CYP2C8 y OATP1B1.

Uso concomitante con fármacos hipoglucemiantes
Se han comunicado reacciones de hipoglucemia tras el uso concomitante de gemfibrozilo y fármacos hipoglucemiantes (fármacos orales e insulina). Se recomienda el control de los niveles de glucosa (ver secciones 5.3 y 5.5).

Anticoagulantes concomitantes
El 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 (ver sección 5.5).

Dieta baja en sodio
LOPID 900 mg contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por tableta recubierta. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento está esencialmente "exento de sodio".

5.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo. Los estudios *in vivo* indican que gemfibrozilo y su metabolito gemfibrozilo 1-O-β-glucurónido son potentes inhibidores de CYP2C8 (una enzima importante en el metabolismo por ejemplo de dabrafenib, enzalutamida, loperamida, montelukast, repaglinida, rosiglitazona, pioglitazona, dasabuvir, selexipag y paclitaxel). La administración concomitante de gemfibrozilo y repaglinida, dasabuvir o selexipag está contraindicada (ver sección 5.3). Además, puede ser necesario reducir la dosis de medicamentos que son metabolizados principalmente por el enzima CYP2C8 cuando se utilizan concomitantemente con gemfibrozilo. Los estudios *in vitro* han mostrado que gemfibrozilo es un potente inhibidor de CYP2C9 (una enzima implicada en el metabolismo de por ejemplo warfarina y glimepirida), pero también de CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1, y UGTA1 y UGTA3 (ver sección 5.4). Gemfibrozilo 1-O-β-glucurónido también inhibe OATP1B1.

Repaglinida
En voluntarios sanos, la administración concomitante con gemfibrozilo produjo un aumento del ABC y la $C_{máx}$ de repaglinida de 8,1 y 2,4 veces, respectivamente. En el mismo estudio, la administración concomitante con gemfibrozilo e itraconazol produjo un aumento del ABC y la $C_{máx}$ de repaglinida de 19,4 y 2,8 veces, respectivamente. Además, la administración concomitante con gemfibrozilo o con gemfibrozilo e itraconazol prolongó sus efectos hipoglucémicos. Por lo tanto, la administración concomitante de gemfibrozilo y repaglinida aumenta el riesgo de hipoglucemia grave y está contraindicada (ver sección 5.3).

Dasabuvir
La administración concomitante de gemfibrozilo con dasabuvir aumentó el ABC y la $C_{máx}$ de dasabuvir (índices: 11,3 y 2,01, respectivamente) debido a la inhibición de CYP2C8. El aumento de la exposición de dasabuvir puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT; por lo tanto, la administración concomitante de gemfibrozilo y dasabuvir está contraindicada (ver sección 5.3).

Selexipag
La administración concomitante de gemfibrozilo y selexipag, un sustrato de CYP2C8, duplicó la exposición (ABC) a selexipag y aumentó la exposición (ABC) al metabolito activo, ACT-333679, aproximadamente 11 veces. La administración concomitante de gemfibrozilo y selexipag está contraindicada (ver sección 5.3).

Enzalutamida
En voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 160 mg de enzalutamida después de 600 mg de gemfibrozilo dos veces al día, el ABC de enzalutamida y su metabolito activo (N-desmetil-enzalutamida) aumentó 2,2 veces y la $C_{máx}$ correspondiente se redujo en un 16%. El aumento de la exposición de enzalutamida puede incrementar el riesgo de convulsiones. Debe evitarse el tratamiento concomitante con gemfibrozilo y enzalutamida; si se considera necesaria la administración concomitante, la dosis de enzalutamida debe reducirse (ver sección 5.4).

Rosiglitazona

La combinación de gemfibrozilo con rosiglitazona debe manejarse con precaución. La administración concomitante ha producido un aumento de 2,3 veces en la exposición sistémica de rosiglitazona, probablemente por inhibición del enzima CYP2C8 (ver sección 5.4).

Inhibidores de la HMG CoA reductasa
Está contraindicada la administración concomitante de gemfibrozilo y simvastatina, al igual que con rosuvastatina 40 mg (ver secciones 5.3 y 5.4). Debe evitarse el uso combinado de gemfibrozilo y una estatina (ver sección 5.4). El uso de fibratos solos se ha asociado ocasionalmente con miopatía. Se ha comunicado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos relacionados con los músculos, incluyendo rabdomiólisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con estatinas.

También se ha comunicado que gemfibrozilo afecta la farmacocinética de simvastatina, lovastatina, pravastatina y rosuvastatina. Gemfibrozilo produjo casi un aumento de 3 veces en el ABC de simvastatina ácida posiblemente debido a la inhibición de la glucuronidación vía UGTA1 y UGTA3, y un aumento de 3 veces en el ABC de pravastatina que puede ser debido a la interacción con las proteínas de transporte. Un estudio ha indicado que la administración conjunta de una dosis única de rosuvastatina de 80 mg en voluntarios sanos que recibían gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,2 veces en la $C_{máx}$ media y de 1,9 veces en el ABC de rosuvastatina. La administración conjunta de una dosis única de lovastatina de 40 mg con gemfibrozilo (600 mg dos veces al día durante 3 días) en voluntarios sanos produjo un aumento de 2,8 veces en la $C_{máx}$ media y en el ABC de ácido lovastatínico. La administración conjunta de una dosis única de atorvastatina de 40 mg con gemfibrozilo (600 mg dos veces al día durante 7 días) en voluntarios sanos produjo un aumento de 1,35 veces en el ABC pero sin aumentar la $C_{máx}$ media de atorvastatina.

Anticoagulantes
El 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 control estricto del tiempo de protrombina (INR) (ver sección 5.4).

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.

Ácidos biliares – resinas de intercambio
La administración simultánea con una resina granulada como colestipol puede dar lugar a una reducción de la biodisponibilidad de gemfibrozilo. Se recomienda la administración de estos productos con un intervalo entre sus tomas de dos horas como mínimo.

Colchicina
El riesgo de miopatía y rabdomiólisis puede incrementarse con la administración concomitante de colchicina y gemfibrozilo. Dicho riesgo puede aumentar en el caso de pacientes de edad avanzada y pacientes con disfunción hepática o renal. Se recomienda realizar un control clínico y biológico, especialmente al inicio del tratamiento combinado.

El gemfibrozilo presenta una alta afinidad para unirse a proteínas plasmáticas y potencialmente de interacciones por el desplazamiento de otros fármacos.

5.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo
No existen datos adecuados sobre el uso de LOPID en mujeres embarazadas. Los estudios con animales son insuficientes para extraer conclusiones claras sobre el embarazo y desarrollo fetal (ver sección 6.3). Se

desconoce el riesgo para los humanos. LOPID no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia
No hay datos sobre la excreción de gemfibrozilo en la leche materna. LOPID no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad
Se han observaron disminuciones reversibles de fertilidad masculina en estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas (ver sección 6.3).

5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

5.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son de carácter gastrointestinal y se observan en aproximadamente el 7% de los pacientes. Estas reacciones adversas no suelen llevar normalmente a la interrupción del tratamiento.

Se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10,000 a <1/1000); muy raras (<1/10,000), incluyendo comunicaciones aisladas:

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Efecto Adverso**
Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación Raros	Insuficiencia de la médula ósea, anemia grave, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia
Trastornos psiquiátricos Raros	Depresión, reducción de la libido
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Raros	Vértigo, dolor de cabeza Neuropatía periférica, parestesia, mareos, somnolencia
Trastornos oculares Raro	Visión borrosa
Trastornos cardiacos Poco frecuente	Fibrilación auricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Raro	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales Muy frecuente Frecuentes Raros	Dispepsia Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia. Pancreatitis, apendicitis
Trastornos hepato-biliares Raros	Ictericia colestática, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, anormalidad de la función hepática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo Frecuentes Raros	Eczema, erupción Angioedema, dermatitis exfoliativa, urticaria,

Clasificación por Órganos y Sistemas	Efecto Adverso
	dermatitis, alopecia, reacción de fotosensibilidad, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Raros	Rabdomiólisis, miopatía, miositis, debilidad muscular, sinovitis, mialgia, artralgia, dolor en las extremidades.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Raro	Disfunción eréctil
Trastornos generales y del punto de administración Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias Raros	Reducción de la hemoglobina, reducción del hematocrito, reducción del número de leucocitos, aumento de la creatin fosfoquinasa sanguínea

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe.

5.9 Sobredosis

Se han comunicado casos de sobredosis. En estos casos los síntomas comunicados fueron calambres abdominales, alteraciones en las pruebas de función hepática, diarrea, aumento de los niveles de CPK, dolores musculares y articulares, náuseas y vómitos. Los pacientes se recuperaron totalmente. Si se produce una sobredosis, deben adoptarse medidas de soporte sintomático.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Hipolipemiante, subgrupo químico: Fibrato, código ATC: C10A B04.

El gemfibrozilo es un ácido fenoxipentanoíco no halogenado. El gemfibrozilo es un regulador lipídico que regula las fracciones lipídicas.

El mecanismo de acción de gemfibrozilo no ha sido establecido claramente. En el hombre, el gemfibrozilo estimula la lipólisis periférica de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como las VLDL y los quilomicrones (estimulando el LPL). El gemfibrozilo también inhibe la síntesis de VLDL en el hígado. El gemfibrozilo aumenta las subfracciones HDL_2 y HDL_3 así como las apolipoproteínas A-I y A-II.

Los estudios en animales sugieren que el gemfibrozilo aumenta el recambio y eliminación del colesterol en el hígado.

Existen evidencias de que el tratamiento con fibratos puede reducir los episodios de cardiopatía coronaria pero no se ha demostrado que reduzca la mortalidad por cualquier causa en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

En el Helsinki Heart Study, que fue un gran estudio controlado con placebo incluyendo 4081 sujetos varones, de 40 a 55 años, con dislipidemia primaria (fundamentalmente elevación del colesterol no-HDL +/- hipertrigliceridemia), pero sin antecedentes de enfermedad coronaria, la administración de 600 mg dos veces al día produjo una reducción significativa de los triglicéridos plasmáticos totales, del colesterol total y del unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y un aumento significativo del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). La incidencia acumulada de eventos cardíacos (muerte cardíaca e infarto de miocardio no mortal) durante el periodo de seguimiento de 5 años fue de 27,3/1000 en el grupo de gemfibrozilo (56 sujetos) y 41,4/1000 en el grupo placebo (84 sujetos), originando una reducción relativa del 34,0% (intervalo de confianza del 95% de 8,2 a 52,6, p<0,02) en el grupo de gemfibrozilo comparado con el grupo placebo. Hubo un 37% de reducción en infartos de miocardio no mortal y un 26% de reducción en muertes cardíacas. No obstante, el número de muertes de cualquier causa no fue diferente (44 en el grupo de gemfibrozilo y 43 en el grupo placebo). Los pacientes con diabetes y con graves desviaciones en las fracciones lipídicas mostraron una reducción en los criterios de evaluación cardíacos del 68% y 71%, respectivamente.

El estudio VA-HIT fue un estudio doble-ciego para comparar gemfibrozilo (1200 mg al día) y placebo en 2531 hombres con antecedentes de cardiopatía coronaria, niveles de HDL-C inferiores a 40 mg/dL (1,0 mmol/L), y niveles normales de LDL-C. Al cabo de un año, el nivel medio de HDL-C era un 6% más alto y el nivel medio de triglicéridos era un 31% más bajo en el grupo de gemfibrozilo que en el grupo de placebo. El episodio primario de infarto de miocardio no mortal o de muerte cardíaca se produjo en un 17,3% de los pacientes tratados con gemfibrozilo y en un 21,7% de los tratados con placebo (reducción de riesgo relativo del 22%; 95% IC, 7 a 35 %; P=0,006). Entre los resultados secundarios, las reducciones relativas de riesgo entre los pacientes tratados con gemfibrozilo fueron del 25% (95% IC–6-47%, p=0,10) para ictus, del 24% (95% IC 11-36%, p<0,001) para los resultados combinados de muerte por enfermedad coronaria cardíaca (CHD), infarto de miocardio no mortal o ictus confirmado, del 59% (95% IC 33-75%, p<0,001) para ataque isquémico de breve duración, y del 65% (95% II 37-80%, p<0,001) para endarterectomía carotidea.

6.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
El gemfibrozilo se absorbe bien en el tracto gastro-intestinal tras su administración oral con una biodisponibilidad próxima al 100%. Dado que la presencia de alimentos altera ligeramente la biodisponibilidad, el gemfibrozilo debe tomarse 30 minutos antes de la comida. Los niveles máximos plasmáticos se alcanzan en una a dos horas. Tras la administración de 600 mg dos veces al día, se alcanza una $C_{máx}$ en el rango de 15 a 25 mg/L.

Distribución
El volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 9-13 L. La unión a proteínas plasmáticas de gemfibrozilo y su principal metabolito es de al menos el 97%.

Biotransformación
El gemfibrozilo sufre una oxidación de un grupo metilo del anillo para formar sucesivamente un metabolito hidroximetilo y un carboxilo (el principal metabolito). Este metabolito tiene una baja actividad comparado con el compuesto original gemfibrozilo y una semivida de eliminación de aproximadamente 20 horas. La glucuronidación a gemfibrozilo 1-O-β-glucurónido es otra importante ruta de eliminación de gemfibrozilo en seres humanos.

No se conocen las enzimas implicadas en el metabolismo de gemfibrozilo. El perfil de interacciones de gemfibrozilo y sus metabolitos es complejo (ver secciones 5.3, 5.4 y 5.5). Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que gemfibrozilo inhibe CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3 y OATP1B1. Gemfibrozilo 1-O-β-glucurónido también inhibe CYP2C8 y OATP1B1.

Eliminación
El gemfibrozilo se elimina mayoritariamente metabolizado. Aproximadamente el 70% de la dosis administrada a humanos se excreta en la orina, fundamentalmente como conjugados de gemfibrozilo y sus

metabolitos. Menos del 6% de la dosis se excreta inalterada en la orina. El seis por ciento de la dosis se encuentra en las heces. El aclaramiento total de gemfibrozilo está en el rango de 100 a 160 mL/min, y la semivida de eliminación entra en el rango de 1,3 a 1,5 horas. La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis terapéutico.

Grupos especiales de pacientes
No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con alteración de la función hepática.

Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave sin diálisis. Estos datos limitados apoyan el uso de hasta 1200 mg al día en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada que no reciban otro fármaco hipolipemiante.

6.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio a 2 años con gemfibrozilo, se presentaron cataratas subcapsulares bilaterales en un 10% y unilaterales en un 6,3% de las ratas macho tratadas con 10 veces la dosis en humanos.

En un estudio de carcinogenicidad en ratones con dosis que correspondían a 0,1 y 0,7 veces la exposición clínica (en base al ABC), no hubo diferencias significativas con el grupo control respecto a la incidencia de tumores. En un estudio de carcinogenicidad en ratas con dosis correspondientes a 0,2 y 1,3 veces la exposición terapéutica en humanos (en base al ABC) aumentó significativamente la incidencia de nódulos hepáticos benignos y carcinomas hepáticos en los machos tratados con la dosis alta y la incidencia de carcinomas hepáticos también aumentó en los machos tratados con la dosis baja, pero este aumento no fue estadísticamente significativo.

Los tumores hepáticos inducidos por gemfibrozilo y otros fibratos en pequeños roedores se consideran generalmente como relacionados con una gran proliferación de peroxisomas en estas especies y consecuentemente de menor relevancia clínica.

En la rata macho, gemfibrozilo también indujo tumores benignos de las células de Leydig. La relevancia clínica de este hallazgo es mínima.

En estudios de toxicidad sobre la reproducción, la administración de dosis de gemfibrozilo de aproximadamente 2 veces la dosis terapéutica en humanos (en base al área de superficie corporal) en ratas macho durante 10 semanas produjo una reducción de la fertilidad. La fertilidad se recuperó tras un periodo de descanso del fármaco de 8 semanas. Gemfibrozilo no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos. La administración de dosis de Gemfibrozilo de 1 y 3 veces la dosis en humanos (en base al área de superficie corporal) en conejos hembra durante la organogénesis, produjo una reducción del tamaño de la camada dependiente de la dosis. La administración de dosis de Gemfibrozilo de 0,6 y 2 veces la dosis en humanos (en base al área de superficie corporal) en ratas hembra desde el Día 5 de gestación hasta el destete, produjo una reducción del peso de las crías y supresión del crecimiento de estas durante la lactancia relacionados con la dosis. Se observó toxicidad materna en ambas especies y se desconoce la relevancia clínica de la reducción del tamaño de la camada de los conejos y del peso de las crías de rata.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de Excipientes

LOPID 600 mg tabletas recubiertas
Dióxido de Silicio Coloidal, Agua purificada, Polisorbato 80, Hidroxipropil Celulosa, Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Estearato de Calcio.
Opadry blanco II 85F18378 (Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio CI 77891, Polietilenglicol, Talco), Agua purificada, Cera candelilla.

LOPID 900 mg tabletas recubiertas

Dióxido de Silicio Coloidal, Agua purificada, Polisorbato 80, Glicolato sódico de almidón, Almidón pregelatinizado, Estearato de magnesio.
Opadry blanco OY-SR-7163 (Hipromelosa, Talco, Dióxido de titanio CI 77891, Polietilenglicol, Emulsión de simeticona) y Agua purificada.

7.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

7.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

7.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

7.5 Naturaleza y contenido del envase

LOPID 600 mg tabletas recubiertas
Caja de cartón por 20 tabletas recubiertas en envase blíster de PVC/PVDC incoloro y aluminio.

LOPID 900 mg tabletas recubiertas
Caja de cartón por 30 tabletas recubiertas en envase blíster de Aluminio – PVC/PVDC incoloro.

7.6 Precauciones Especiales de Eliminación y Otros Tipos de Manipulación:

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Teléfono: +511-615-2100 (Perú)

LLD_Per_SpainSPC_06Sep2021_v1