RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopid 300 mg cápsulas
Lopid 600 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 300 mg de gemfibrozil.

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de gemfibrozil.

Lista completa dos excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula
Comprimido revestido por película

Descrição:

- Lopid 300 mg: pó branco, fino contido numa cápsula de gelatina com corpo opaco branco e uma tampa opaca castanho-avermelhada, com a impressão "Lopid 300" em cada metade da cápsula.
- Lopid 600 mg: comprimidos revestidos por película brancos, biconvexos e ovais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Lopid está indicado como um adjuvante da dieta ou outro tratamento não farmacológico (por exemplo exercício físico, redução de peso), nas seguintes situações:

- Tratamento da hipertrigliceridemia com ou sem níveis baixos de colesterol HDL.
- Hiperlipidemia mista, quando uma estatina está contraindicada ou não é tolerada.
- Hipercolesterolemia primária, quando uma estatina está contraindicada ou não é tolerada.

<u>Prevenção primária</u>

Diminuição da morbilidade cardiovascular em homens com colesterol não HDL aumentado e com risco elevado de um primeiro acontecimento cardiovascular, quando uma estatina está contraindicada ou não é tolerada (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Antes de iniciar o tratamento com gemfibrozil, é necessário que outras situações clínicas, tais como o hipotiroidismo e a diabetes mellitus, se encontrem controladas tanto quanto possível, e que o doente seja sujeito a uma dieta convencional de redução de lípidos, a qual deve ser continuada durante o tratamento. Lopid deve ser administrado por via oral.

Posologia

Adultos
O intervalo de dose é de 900 mg a 1200 mg por dia.
A única dose com efeito documentado sobre a morbilidade é a de 1200 mg por dia.

Ver Modo de administração.

Idosos (acima de 65 anos)
Idêntico aos adultos.

Crianças e adolescentes
O tratamento com gemfibrozil em crianças não foi investigado. Devido à falta de dados, a utilização de Lopid em crianças não é recomendada.

Compromisso renal
Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (Taxa de filtração glomerular de 50 - 80 e 30 - < 50 ml/min/1,73 m2, respetivamente), o tratamento deve ser iniciado com 900 mg por dia e a função renal deve ser avaliada antes de aumentar a dose. Lopid não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3.).

Compromisso hepático
O gemfibrozil está contraindicado no compromisso hepático (ver secção 4.3).

Modo de administração
A dose de 1200 mg deve ser administrada sob a forma de 600 mg, duas vezes ao dia, meia hora antes do pequeno-almoço e meia hora antes da refeição da noite.

A dose de 900 mg deve ser administrada em toma única, meia hora antes da refeição da noite.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados

na secção 6.1.

- Compromisso hepático
- Compromisso renal grave
- Antecedentes ou pré-existência de doença na vesícula biliar ou no trato biliar, incluindo cálculos biliares
- Utilização concomitante de repaglinida, dasabuvir, selexipag (ver secção 4.5.), sinvastatina, ou rosuvastatina 40 mg (ver secções 4.4 e 4.5)
- Doentes com antecedentes de fotossensibilidade ou reações fototóxicas durante o tratamento com fibratos

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Distúrbios musculares (miopatia/rabdomiólise)
Ocorreram relatos de miosite, miopatia e níveis de creatina fosfoquinase marcadamente elevados associados ao gemfibrozil. Também a rabdomiólise foi raramente relatada.
É de considerar a ocorrência de lesões musculares em qualquer doente que apresente mialgia difusa, hipersensibilidade muscular dolorosa e/ou aumento marcado dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK) (> 5 vezes o Limite Superior Normal); nestas situações o tratamento deve ser suspenso.

Utilização concomitante com inibidores da redutase da HMG-CoA
A administração concomitante de gemfibrozil com sinvastatina, bem como com rosuvastatina 40 mg está contraindicada. A terapêutica concomitante de gemfibrozil com doses mais baixas de rosuvastatina deve ser usada apenas quando o benefício é superior ao risco. Ocorreram relatos de miosite grave com níveis de creatina quinase marcadamente elevados e mioglobinúria (rabdomiólise) quando gemfibrozil e inibidores da redutase da HMG-CoA foram utilizados concomitantemente (ver secções 4.3 e 4.5). Podem também ocorrer interações farmacocinéticas (ver também secção 4.5) e pode ser necessário fazer ajustes posológicos.

O benefício resultante das alterações dos níveis lipídicos pela utilização concomitante do gemfibrozil com inibidores da redutase da HMG-CoA deve ser cuidadosamente ponderado contra os potenciais riscos dessa mesma combinação, sendo recomendável a monitorização clínica.

Os níveis de creatina fosfoquinase (CPK) devem ser determinados antes de iniciar este tratamento combinado, em doentes com os seguintes fatores de predisposição para o aparecimento de rabdomiólise:
- Compromisso renal
- Hipotiroidismo
- Abuso de álcool
- Idade acima dos 70 anos
- Antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares hereditárias
- Antecedentes de toxicidade muscular devida a outros fibratos ou a inibidores da redutase da HMG-CoA

Na maioria dos indivíduos que apresentaram uma resposta lipídica insatisfatória a ambos os fármacos isoladamente, os possíveis benefícios da terapêutica combinada com inibidores da redutase da HMG-CoA e gemfibrozil não se sobrepõem aos riscos de ocorrência de miopatia grave, rabdomiólise e insuficiência renal aguda.

Administração em doentes com cálculos biliares
O gemfibrozil pode aumentar a excreção de colesterol através da bílis aumentando o potencial de formação de cálculos biliares. Foram relatados casos de colelitíase durante o tratamento com gemfibrozil. Caso se suspeite de colelitíase, devem ser realizados exames à vesícula biliar. O tratamento com gemfibrozil deve ser interrompido caso se encontrem cálculos biliares.

Monitorização dos níveis lipídicos
É necessário efetuar determinações periódicas dos níveis lipídicos durante o tratamento com gemfibrozil. Ocasionalmente, pode ocorrer um aumento paradoxal dos níveis de colesterol (total e LDL) em doentes com hipertrigliceridemia. O tratamento deve ser interrompido e deve-se considerar outra alternativa terapêutica, caso a resposta seja insuficiente após 3 meses de terapêutica com as doses recomendadas.

Monitorização da função hepática
Foram notificados níveis elevados de ALAT, ASAT, fosfatase alcalina, LDH, CK e bilirrubina. Estes níveis são geralmente reversíveis com a suspensão do tratamento com gemfibrozil. Assim, devem ser realizados testes à função hepática periodicamente. O tratamento com gemfibrozil deve ser interrompido caso estas anomalias persistam.

Monitorização da contagem de células sanguíneas
Recomenda-se a determinação periódica da contagem de células sanguíneas durante os primeiros 12 meses de administração do gemfibrozil. Foi relatada raramente a ocorrência de anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e hipoplasia da medula óssea (ver secção 4.8).

Interação com outros medicamentos (ver também a secção 4.3 e 4.5)
Utilização concomitante com substratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3 e OATP1B1.
O perfil de interação do gemfibrozil é complexo provocando uma exposição aumentada de muitos medicamentos quando administrados concomitantemente com o gemfibrozil.

O gemfibrozil inibe potencialmente as enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 e UDP-glicuroniltransferase (UGTA1 e UGTA3) e também inibe o polipeptídeo de transporte de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1) (ver secção 4.5). Além disso, o gemfibrozil é metabolizado em gemfibrozil 1-O-β-glucuronídeo que também inibe a CYP2C8 e o OATP1B1.

Utilização concomitante com agentes hipoglicemiantes

Ocorreram relatos de reações hipoglicémicas após administração concomitante de gemfibrozil com agentes hipoglicemiantes (agentes orais e insulina). Recomenda-se a monitorização dos níveis de glucose.

Utilização concomitante com anticoagulantes
O gemfibrozil pode potenciar os efeitos dos anticoagulantes cumarínicos do tipo antagonistas da vitamina K como a varfarina, acenocumarol ou femprocumona. A administração concomitante de gemfibrozil com estes anticoagulantes exige uma monitorização cuidadosa do tempo de protrombina, (INR – Razão Normalizada Internacional). É necessária precaução quando são administrados anticoagulantes cumarínicos do tipo antagonistas da vitamina K concomitantemente com o gemfibrozil. Pode ser necessário reduzir a dose do anticoagulante para manter os níveis desejados de tempo de protrombina (ver secção 4.5).

Sódio proveniente da dieta
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido. Doentes com uma dieta com baixo teor em sódio devem ser informados que este medicamento é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O perfil de interação do gemfibrozil é complexo. Estudos in vivo indicam que o gemfibrozil e o seu metabolito gemfibrozil 1-O-β-glucuronídeo são potentes inibidores da CYP2C8 (uma enzima importante no metabolismo de dabrafenib, enzalutamida, loperamida, montelucaste, repaglinida, rosiglitazona, pioglitazona, dasabuvir, selexipag e paclitaxel, por ex.). A coadministração de gemfibrozil com repaglinida, dasabuvir ou selexipag é contraindicada (ver secção 4.3). Adicionalmente, pode ser necessário proceder a uma redução posológica de fármacos que sejam principalmente metabolizados pela enzima CYP2C8, quando o gemfibrozil é utilizado concomitantemente. Estudos in vitro demonstraram que o gemfibrozil é um forte inibidor da CYP2C9 (uma enzima envolvida no metabolismo da varfarina e da glimepirida por ex.), mas também da CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1, UGTA1 e UGTA3 (ver secção 4.4.). O gemfibrozil 1-O-β-glucuronídeo também inibe o OATP1B1.

Repaglinida
Em voluntários saudáveis, a coadministração com gemfibrozil aumentou a AUC e a Cmáx da repaglinida em 8,1 vezes e 2,4 vezes, respetivamente. No mesmo estudo, a coadministração com gemfibrozil e itraconazol aumentou a AUC e a Cmáx da repaglinida em 19,4 vezes e 2,8 vezes, respetivamente. Além disso, a coadministração com gemfibrozil ou com gemfibrozil e itraconazol prolongou os seus efeitos hipoglicémicos. Por conseguinte, a coadministração de gemfibrozil e repaglinida aumenta o risco de hipoglicemia grave e é contraindicada (ver secção 4.3).

Dasabuvir

A coadministração de gemfibrozil com dasabuvir aumentou a AUC e a Cmáx (rácios: 11,3 e 2,01, respetivamente) do dasabuvir devido à inibição da CYP2C8. Uma exposição acrescida do dasabuvir pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, pelo que a coadministração de gemfibrozil com dasabuvir é contraindicada (ver secção 4.3).

Selexipag
A coadministração de gemfibrozil com selexipag, um substrato da CYP2C8, duplicou a exposição (AUC) ao selexipag e aumentou a exposição (AUC) ao metabolito ativo, ACT-333679, aproximadamente 11 vezes. A administração concomitante de gemfibrozil com selexipag é contraindicada (ver secção 4.3).

Enzalutamida
Em voluntários saudáveis, aos quais foi administrada uma dose única de 160 mg de enzalutamida após 600 mg de gemfibrozil duas vezes ao dia, a AUC da enzalutamida mais o seu metabolito ativo (N-desmetil enzalutamida) aumentou 2,2 vezes e a Cmáx correspondente diminuiu 16%. A exposição aumentada à enzalutamida pode aumentar o risco de convulsões. O tratamento concomitante com gemfibrozil e enzalutamida deve ser evitado. Se a administração concomitante for considerada necessária, a dose de enzalutamida deve ser reduzida (ver secção 4.4).

Rosiglitazona
A combinação de gemfibrozil com rosiglitazona deve ser avaliada cuidadosamente. A administração concomitante com a rosiglitazona originou um aumento de 2,3 vezes da exposição sistémica da rosiglitazona, provavelmente devido à inibição da isoenzima CYP2C8 (ver secção 4.4).

Inibidores da redutase da HMG-CoA
A administração concomitante de gemfibrozil com sinvastatina, bem como com rosuvastatina 40 mg está contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4).
A utilização combinada de gemfibrozil com uma estatina deve ser normalmente evitada (ver secção 4.4).
A administração isolada de fibratos está ocasionalmente associada a miopatia. Foi notificado um risco aumentado de ocorrência de acontecimentos adversos musculares, incluindo a rabdomiólise, quando os fibratos são administrados concomitantemente com estatinas.

Foi também notificado que o gemfibrozil influencia a farmacocinética da sinvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e atorvastatina. O gemfibrozil causou um aumento da AUC da sinvastatina ácida em quase 3 vezes, possivelmente devido à inibição da glucoronidação via UGTA1 e UGTA3, e um aumento da AUC da pravastatina em 3 vezes, que pode ser devido à interferência com as proteínas de transporte. Um estudo indicou que a administração concomitante de uma dose única de 80 mg de rosuvastatina, a voluntários saudáveis em tratamento com gemfibrozil (600 mg duas vezes ao dia), originou um aumento de 2,2 vezes da Cmáx média e um aumento de 1,9 vezes da AUC média da rosuvastatina. A administração concomitante

de uma dose única de 40 mg de lovastatina com gemfibrozil (600 mg duas vezes ao dia durante 3 dias) em voluntários saudáveis, originou um aumento de 2,8 vezes da AUC e Cmáx médias do ácido da lovastatina. A administração concomitante de uma dose única de 40 mg de atorvastatina com gemfibrozil (600 mg duas vezes ao dia durante 7 dias) em voluntários saudáveis, originou um aumento de 1,35 vezes da AUC média, não aumentando a Cmáx média da atorvastatina.

Anticoagulantes
O gemfibrozil pode potenciar os efeitos dos anticoagulantes cumarínicos do tipo antagonistas da vitamina K como a varfarina, acenocumarol ou femprocumona. A administração concomitante de gemfibrozil com estes anticoagulantes exige uma monitorização cuidadosa do tempo de protrombina, (INR) (ver secção 4.4).

Bexaroteno
A administração concomitante de gemfibrozil com bexaroteno não é recomendada. Uma análise populacional das concentrações plasmáticas de bexaroteno, em doentes com linfoma cutâneo das células T (CTCL), indicou que a administração concomitante de gemfibrozil origina aumentos substanciais das concentrações plasmáticas de bexaroteno.

Ácidos biliares – resinas ligantes
A biodisponibilidade do gemfibrozil pode ser reduzida quando administrado simultaneamente com fármacos grânulos de resinas, tais como o colestipol. Recomenda-se a administração destas substâncias com 2 horas ou mais de intervalo.

Colquicina
O risco de miopatia e rabdomiólise pode aumentar com a administração concomitante de colquicina e gemfibrozil. Este risco pode aumentar nos idosos e nos doentes com disfunção hepática ou renal. Recomenda-se a monitorização clínica e biológica, sobretudo no início de um tratamento combinado.

O gemfibrozil liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, pelo que existe potencial para a ocorrência de interações por deslocação com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem dados adequados sobre a utilização de Lopid em mulheres grávidas. Os estudos em animais não são suficientemente esclarecedores para permitir retirar conclusões sobre a gravidez e o desenvolvimento fetal (ver secção 5.3). O risco potencial para os humanos é desconhecido. Lopid não deve ser administrado durante a gravidez exceto quando claramente necessário.

Amamentação
Não existem dados sobre a excreção de gemfibrozil no leite. O gemfibrozil não deve ser utilizado durante o aleitamento.

Fertilidade
Tem-se observado uma diminuição reversível na fertilidade masculina em estudos sobre toxicidade reprodutiva com ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.
Em casos isolados, pode ocorrer tonturas e distúrbios visuais que podem afetar negativamente a capacidade de conduzir.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados são de carácter gastrointestinal e são observados em aproximadamente 7% dos doentes. Estes efeitos indesejáveis não conduzem geralmente à interrupção do tratamento.

Os efeitos indesejáveis são ordenados segundo a sua frequência, utilizando a seguinte classificação: Muito frequentes (≥ 1/10), Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), Pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100), Raros (≥ 1/10000 a < 1/1000), Muito raros (< 1/10000), incluindo comunicações isoladas:

Classe de sistema de órgãos	**Efeitos indesejáveis**
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raros	Insuficiência da medula óssea, anemia grave, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Raros	Depressão, diminuição da libido
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Vertigens, cefaleia
Raros	Neuropatia periférica, parestesia, tonturas, sonolência
Afeções oculares	
Raros	Visão turva
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Fibrilhação auricular
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Raros	Edema da laringe
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Dispepsia
Frequentes	Diarreia, vómitos, náusea, dor abdominal, obstipação, flatulência.
Raros	Pancreatite, apendicite

Afeções hepatobiliares	
Raros	Icterícia colestática, hepatite, colelitíase, colecistite, função hepática anormal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Eczema, erupção cutânea
Raros	Angioedema, dermatite exfoliativa, urticária, dermatite, alopecia, reação de fotossensibilidade, prurido
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Raros	Rabdomiólise, miopatia, miosite, fraqueza muscular, sinovite, mialgia, artralgia, dor na extremidade
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Raros	Impotência
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	
Raros	Decréscimo de hemoglobina, decréscimo do hematócrito, decréscimo da contagem dos leucócitos, aumento da creatinina fosfoquinase sanguínea.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Registaram-se casos de sobredosagem. Os sintomas relatados devido a sobredosagem são cãibras abdominais, anomalias nos testes da função hepática, diarreia, aumento da CPK, mialgia e artralgia, náuseas e vómitos. A recuperação dos doentes foi total. Em caso de sobredosagem, deve ser instituído tratamento sintomático de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7- Aparelho Cardiovascular, Antidislipidémicos
Subgrupo químico: fibratos
Código ATC: C10A B04

O gemfibrozil é um ácido fenoxipentanoico não halogenado. O gemfibrozil é um agente regulador dos lípidos que regula as frações lipídicas.

O mecanismo de ação do gemfibrozil ainda não está definitivamente esclarecido. No homem, o gemfibrozil estimula a lipólise periférica das lipoproteínas enriquecidas em triglicéridos, tais como as VLDL e os quilomicrons (por estimulação das LPL). O gemfibrozil também inibe a síntese das VLDL no fígado. O gemfibrozil aumenta as subfrações HDL2 e HDL3, bem como as apolipoproteínas A-I e A-II.

Estudos em animais sugerem que a transformação e remoção do colesterol do fígado aumentam por ação do gemfibrozil.

Existe evidência de que o tratamento com fibratos pode reduzir os eventos decorrentes da doença coronária, no entanto, estes não demonstraram a diminuição a mortalidade por qualquer causa quando usados na prevenção primária ou secundária da doença cardiovascular.

No Estudo Cardíaco de Helsínquia, que consistiu num vasto ensaio controlado por placebo, em 4081 homens, com idades compreendidas entre 40 e 55 anos, com dislipidemia primária (predominantemente níveis elevados de colesterol não HDL +/- hipertrigliceridemia), sem história prévia de doença coronária, a administração de gemfibrozil na dosagem de 600 mg duas vezes ao dia, produziu uma redução significativa nos níveis totais de triglicéridos plasmáticos, de colesterol total e de colesterol LDL, bem como um aumento significativo no colesterol HDL. A taxa acumulada dos parâmetros de avaliação cardíacos (morte cardíaca e enfarte do miocárdio não fatal), durante o período de seguimento de 5 anos foi de 27,3/1000 no grupo de gemfibrozil (56 sujeitos) e 41,4/1000 no grupo placebo (84 sujeitos), demonstrando uma redução do risco relativo de 34,0% (intervalo de confiança de 95%, 8,2 a 52,6, $p<0,02$) e uma redução do risco absoluto de 1,4% no grupo do gemfibrozil comparativamente ao do placebo. Verificou-se uma redução de 37% no enfarte de miocárdio não fatal e uma redução de 26% nas mortes cardíacas. No entanto, o número de mortes por todas as causas não foi diferente (44 no grupo do gemfibrozil e 43 no

grupo do placebo). Os doentes com diabetes e os doentes com graves desvios nas frações lipídicas demonstraram reduções de 68% e 71%, respetivamente, nos parâmetros de avaliação da doença coronária.

O Estudo VA-HIT foi um estudo de dupla ocultação, que comparou gemfibrozil (1200 mg por dia) com placebo, em 2531 homens com história de doença coronária, níveis de C-HDL < 40 mg/dl (1,0 mmol/L) e níveis de C-LDL normais. Após um ano, o nível médio de C-HDL foi 6% superior e o nível médio de triglicéridos foi 31% inferior no grupo com gemfibrozil comparativamente ao grupo com placebo. O acontecimento principal de enfarte do miocárdio não-fatal ou morte cardíaca, ocorreu em 17,3% dos doentes tratados com gemfibrozil e em 21,7% dos doentes tratados com placebo (redução do risco relativo em 22%; IC de 95%, 7 a 35%; p=0,006). De entre os resultados secundários, os doentes tratados com gemfibrozil apresentaram uma redução do risco relativo de 25% (IC de 95%, 6 a 47%, p=0,10) para o acidente vascular cerebral, 24% (IC de 95%, 11 a 36%, p<0,001) para o resultado composto por morte por doença coronária (DC), enfarte do miocárdio não-fatal ou acidente vascular cerebral confirmado, 59% (IC de 95%, 33 a 75%, p< 0,001) para acidente isquémico transitório e 65% (IC de 95%, 37 a 80%, p <0,001) para a endarteriectomia da carótida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
O gemfibrozil é bem absorvido pelo trato gastrointestinal após administração oral, tendo uma biodisponibilidade próxima de 100%. Uma vez que a presença de alimentos altera ligeiramente a biodisponibilidade, o gemfibrozil deve ser administrado 30 minutos antes da refeição. Os picos plasmáticos ocorrem dentro de 1 a 2 horas. Após administração de 600 mg, duas vezes por dia, é obtida uma Cmáx de 15 a 25 mg/l.

Distribuição
O volume de distribuição no estado estacionário é de 9-13 l. A ligação às proteínas plasmáticas de gemfibrozil e do seu metabolito principal é de, pelo menos, 97%.

Biotransformação
O gemfibrozil sofre oxidação do grupo metilo do seu anel para formar sucessivamente o metabolito hidroximetilo e carboxilo (metabolito principal). Este metabolito tem uma atividade baixa comparativamente à molécula inalterada de gemfibrozil e uma semivida de eliminação de aproximadamente 20 horas. A glucuronidação em gemfibrozil 1-O-β-glucuronídeo é outra via de eliminação importante para o gemfibrozil no Homem.

Desconhece-se quais as enzimas envolvidas no metabolismo do gemfibrozil. O perfil de interação do gemfibrozil e dos seus metabolitos é complexo (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5). Estudos in vitro e in vivo demonstraram que o gemfibrozil inibe as CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3 e OATP1B1. O gemfibrozil 1-O-β-glucuronídeo também inibe a CYP2C8 e o OATP1B1.

Eliminação
O gemfibrozil é eliminado principalmente pelo metabolismo. Cerca de 70% da dose administrada no homem é excretada na urina, na sua maior parte como conjugados de gemfibrozil e dos seus metabolitos. Menos de 6% da dose é excretada na urina, na forma inalterada. Seis por cento da dose é excretada nas fezes. A depuração total do gemfibrozil encontra-se no intervalo de 100 a 160 ml/min, e a semivida de eliminação está entre 1,3 a 1,5 horas. A farmacocinética é linear dentro da margem terapêutica.

Grupos especiais de doentes
Não foram realizados estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática. Existem dados limitados sobre doentes com insuficiência renal ligeira, moderada e grave não sujeita a diálise. Os dados limitados suportam a utilização de até 1200 mg, por dia, em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, que não estejam a tomar outro medicamento para redução dos lípidos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo de 2 anos com gemfibrozil, surgiram cataratas subcapsulares bilaterais e unilaterais, em 10% e 6,3%, respetivamente, dos ratos machos tratados com uma dose 10 vezes superior à humana.

Num estudo de carcinogenicidade em ratinhos, em que se utilizaram doses correspondentes a 0,1 e 0,7 vezes a exposição clínica (baseado na AUC), não ocorreram diferenças significativas relativamente aos controlos no que respeita à incidência de tumores. Num estudo de carcinogenicidade em ratos, em que se utilizaram doses correspondentes a 0,2 e 1,3 vezes a exposição clínica (baseado na AUC), a incidência de nódulos hepáticos benignos e carcinomas hepáticos foi significativamente maior em machos a receber doses elevadas; a incidência de carcinomas hepáticos também aumentou em machos a receber uma dose baixa, no entanto este aumento não foi estatisticamente significativo.

Na generalidade, considera-se que os tumores hepáticos induzidos pelo gemfibrozil e outros fibratos em pequenos roedores estão relacionados com a proliferação extensiva de peroxissomas nestas espécies, pelo que são de pouca relevância clínica.

No rato macho, o gemfibrozil também induziu o aparecimento de tumores benignos das células de Leydig. A relevância clínica deste resultado é mínima.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, a administração do gemfibrozil em doses de aproximadamente 2 vezes superiores à humana (baseada na área de superfície corporal), em ratos machos, durante 10 semanas, resultou num decréscimo da fertilidade. A fertilidade foi restabelecida após um período de 8 semanas livre de fármaco. O gemfibrozil não foi teratogénico em ratos nem em coelhos. A administração de 1 e 3 vezes a dose humana (baseada na área de superfície corporal) de gemfibrozil em coelhos fêmea, durante a organogénese, causou uma redução, dependente da dose, do tamanho da ninhada. A administração de 0,6 e 2 vezes a dose humana (baseada na área

de superfície corporal) de gemfibrozil em ratos fêmea, desde o dia 15 gestacional até ao desmame, causou reduções, dependentes da dose, do peso à nascença e supressão do crescimento das crias durante a lactação. A toxicidade materna foi observada em ambas as espécies e a relevância clínica da redução do tamanho da ninhada do coelho e do peso das crias do rato é incerta.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lopid 300 mg cápsulas
Conteúdo da cápsula:
Polissorbato (E433)
Sílica coloidal
Amido de Milho
Cápsula:
Corpo:
Gelatina
Dióxido de titânio E171
Tampa:
Gelatina
Dióxido de titânio E171
Indigotina E132
Eritrosina E127
Tinta de impressão:
Goma laca
Óxido de ferro preto (E172)

Lopid 600 mg comprimidos revestidos por película
Núcleo do comprimido:
Celulose microcristalina
Amido de milho pré-gelificado
Sílica coloidal (anidra) (E551)
Polissorbato 80 (E433)
Amidoglicolato sódico
Estearato de magnésio
Revestimento do comprimido:
Hidroxipropilmetilcelulose (E464)
Dióxido de titânio E171
Talco (E553b)
Polimetilsiloxano
Polietilenoglicol 6000

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Lopid 300 mg cápsulas: Conservar a temperatura inferior a 25°C, na embalagem de origem, para proteger da humidade.

Lopid 600 mg comprimidos revestidos por película: Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cápsula
300 mg: Blister de alumínio/PVC com 20, 60, 100 e 112 cápsulas.

Comprimidos revestidos por película:
600 mg: Blister de alumínio/PVC com 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 196, 500 e 600 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edificio 10
2740-271 Porto Salvo

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lopid 300 mg cápsulas:
N.º de registo: 8651208 - 20 cápsulas, 300 mg, blister de de alumínio/PVC
N.º de registo: 8651216- 60 cápsulas, 300 mg, blister de de alumínio/PVC

Lopid 600 mg comprimidos revestidos por película:

N.º de registo: 8750000 - 20 comprimidos revestidos por película, 600 mg, blister de alumínio/PVC
N.º de registo: 8750018 - 60 comprimidos revestidos por película, 600 mg, blister de alumínio/PVC

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lopid 300 mg cápsulas:
Data da primeira autorização: 11 de março de 1986
Data da última renovação: 8 de março de 2012

Lopid 600 mg comprimidos revestidos por película:
Data da primeira autorização: 19 de junho de 1990
Data da última renovação: 8 de março de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

08/2024