

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**LOPID®**

Gemfibrozilo

Cápsulas

**300 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

LOPID®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Gemfibrozilo

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

Gemfibrozilo	300 mg
Excipiente c.b.p.	1 cápsula

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Gemfibrozilo es un agente regulador de lípidos que está indicado en:

1. La prevención primaria de enfermedad coronaria (EC) y el infarto al miocardio (IM) en pacientes con hipercolesterolemia, dislipidemia mixta e hipertrigliceridemia, la clasificación de Fredrickson tipos IIa, IIb, y IV.
2. Tratamiento de otras dislipidemias:
  - a. Fredrickson tipos III y V.
  - b. Asociados con la diabetes.
  - c. Asociado con xantomas.
3. Tratamiento de pacientes adultos con niveles elevados de triglicéridos séricos (hiperlipidemia tipos IV y V), que presentan un riesgo de pancreatitis y que no responden adecuadamente a una dieta estricta específica para controlarlos.

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### 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 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 fármaco aumentaron significativamente cuando se administró media hora antes de las comidas. El área bajo la curva (ABC) promedio se redujo en 14% a 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% 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 Dosis y Vía de Administración).

**Distribución** – Gemfibrozilo se une fuertemente a las proteínas en plasma y existe un potencial para interacciones de desplazamiento con otros fármacos (ver sección Precauciones Generales).

**Metabolismo** – Gemfibrozilo sufre una 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.

## Propiedades farmacodinámicas

### Mecanismo de Acción

No se ha establecido definitivamente el mecanismo de acción de Gemfibrozilo. En los seres humanos, el gemfibrozilo inhibe la lipólisis periférica y reduce la extracción hepática de ácidos grasos libres. El gemfibrozilo también inhibe la síntesis y aumenta la depuración de la apolipoproteína B que es un acarreador de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL, Very Low Density Lipoprotein, por sus siglas en inglés) provocando una disminución en la producción de VLDL. Gemfibrozilo aumenta el nivel de las subfracciones de la lipoproteína de alta densidad (HDL, High Density Lipoprotein, por sus siglas en inglés), 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), 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 EC (en los años 4 y 5 del estudio la disminución de EC 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 EC fue significativamente menor para los pacientes tratados con Gemfibrozilo que para los que recibieron placebo ( $p < 0.02$ , dos colas).

## 6. CONTRAINDICACIONES

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

El uso concomitante de Gemfibrozilo está contraindicado con cualquiera de los siguientes fármacos:

- Simvastatina
- Repaglinida
- Dasabuvir
- Selexipag

Ver sección Precauciones Generales y sección Interacciones Medicamentosas y de otro género.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### Colelitiasis

Gemfibrozilo puede aumentar la excreción de colesterol hacia la bilis, elevando el potencial de formación de cálculos biliares. Si existen sospechas de coleditiasis, se deben llevar a cabo los estudios pertinentes. La terapia con gemfibrozilo debe ser descontinuada 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 creatina quinasa (CK) y mioglobina (rhabdomiólisis) 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 fármacos 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, rhabdomiólisis, e insuficiencia renal aguda (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otras Género).

### 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 la determinación frecuente del tiempo de protrombina hasta que se haya determinado definitivamente que los tiempos de protrombina se han estabilizado.

### Sustrato CYP2C8

Gemfibrozilo, un inhibidor de CYP2C8, puede aumentar la exposición de sustratos CYP2C8 cuando se administra de forma concomitante (ver secciones Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género).

### 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 una larga administración. Rara vez se ha reportado anemia severa, leucopenia, trombocitopenia, esofinofilia e hipoplasia de médula ósea. Por lo tanto, se recomiendan realizar pruebas de recuentos hematológicos periódicos durante los primeros 12 meses de administración de Gemfibrozilo.

### Información para el paciente.

Los pacientes deben ser instruidos de comunicar al médico si está en estado de embarazo, lactando o está pensando en quedar embarazada. Los pacientes tomando gemfibrozil deben ser instruidos sobre la importancia de tomar este medicamento bajo prescripción y sobre la importancia del monitoreo de los niveles lipídicos a través de exámenes de laboratorio y reportar cualquier efecto secundario que se presente.

### Efectos relacionados a la habilidad de manejar o usar maquinas.

No conocidos.

## 8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

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

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

## 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En la fase controlada doble ciego del Estudio Cardíaco de Helsinki; 2046 pacientes recibieron gemfibrozilo por hasta cinco 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

Se reportaron eventos adversos 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
Eccema	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 a causa de una relación del tratamiento con Gemfibrozilo son:

<u>Sistema corporal SOC</u>	<u>Reacción adversa</u>
Trastornos hepato biliares	Ictericia colestásica.
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis.
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo, somnolencia, parestesia, neuritis periférica, cefalea.
Trastornos psiquiátricos	Disminución de libido, depresión.
Trastornos oculares	Visión borrosa.
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Impotencia.
Trastornos Musculo esquelético y del tejido conectivo	Artralgia, sinovitis, mialgia, miopatía, miastenia, dolor en extremidades, rabdomiólisis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis exfoliativa, erupción, dermatitis, prurito, angioedema y urticaria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Edema de laringe.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia severa, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoplasia de médula ósea (ver sección Precauciones Generales – <u>Hematopoyesis</u> ).

Las reacciones adversas adicionales que se han reportado incluyen fotosensibilidad, alopecia, colecistitis y colelitiasis (ver sección Precauciones generales).

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

**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 del sangrado. Se aconseja realizar determinaciones 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 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 Contraindicaciones y Sección Precauciones Generales).

### **Sustratos CYP2C8**

Gemfibrozilo es un inhibidor de CYP2C8 y puede aumentar la exposición de los fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8 (por ejemplo, dabrafenib, enzalutamida, loperamida, montelukast, paclitaxel, pioglitazona, rosiglitazona) (ver sección Precauciones generales). Por lo tanto, puede ser necesario reducir la dosis de medicamentos que se metabolizan principalmente por la enzima CYP2C8 cuando se administra gemfibrozilo concomitantemente.

En voluntarios sanos, la administración conjunta con gemfibrozilo o con gemfibrozilo e itraconazol prolonga sus efectos hipoglucemiantes. Por lo tanto, la administración conjunta de gemfibrozilo y repaglinida aumenta el riesgo de hipoglucemia severa y está contraindicado (ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales).

La administración concomitante de gemfibrozilo con dasabuvir, incremento el ABC y  $C_{max}$  (relación 11.3 y 2.01, respectivamente) debido a la inhibición del CYP2C8. La exposición puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT, por lo tanto, la administración conjunta de gemfibrozilo con dasabuvir está contraindicado (ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales).

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 Contraindicaciones).

En voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 160 mg de enzalutamida después de 600 mg de gemfibrozilo administrado dos veces al día, el ABC de enzalutamida y el metabolito activo (N-desmetil enzalutamida) aumentó 2,2 veces y la  $C_{max}$  correspondiente disminuyó un 16%. El aumento de la exposición a enzalutamida puede aumentar el riesgo de convulsiones. Si su coadministración se considera necesaria, la dosis de enzalutamida debe reducirse (ver sección Precauciones generales).

**Resinas de Unión al Acido Biliar:** Puede haber biodisponibilidad reducida de Gemfibrozilo al administrarlo en forma simultánea con fármacos de gránulos de resina como colestipol. Se recomienda la administración de las drogas dos horas o con mayor diferencia.

**Colchicina:** El riesgo de toxicidad neuromuscular y rhabdomiólisis 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 del retiro de la colchicina. Se recomienda monitoreo clínico y biológico, especialmente al comienzo del tratamiento combinado.

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

Los estudios in vitro han mostrado que gemfibrozilo es un inhibidor de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, UDP-glucuroniltransferasa (UGT) 1A1 y 1A3 (ver sección Precauciones generales).

### **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

#### Pruebas de laboratorio

Rara vez se han reportado pruebas elevadas de función hepática (PFH) como las transaminasas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST, transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT)] y alanina amino transferasa [ALT transaminasa glutámico-pirúvica oxalacética sérica (SGPT)], niveles elevados de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH), CK, y en ocasiones 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 anomalías.

### **12. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE 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 nódulos hepáticos benignos y carcinomas hepáticos 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 fármacos 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 los tres fármacos.

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 demostraron ser carcinogénicas con otros fibratos. La administración de aproximadamente 2 veces la dosis humana (basado en el área de la 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 fármaco 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.

### **13. DOSIS Y VÍA 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 en suero durante el tratamiento de Gemfibrozilo. El fármaco debe ser retirado o iniciar terapia adicional si la respuesta de los lípidos resulta inadecuada después de tres meses.

La dosis diaria recomendada es 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 1200 mg se administra en dos dosis divididas una media hora antes del desayuno y la otra dosis media hora antes de la cena. (Ver sección Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas).

**Uso en Pacientes con disfunción hepática** – Ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales).

**Uso en pacientes con disfunción renal** – Ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales).

**Uso en niños** – No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños, menores de 18 años.

#### **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Se ha reportado sobredosis con Gemfibrozilo. Los síntomas reportados con la sobredosis fueron calambres abdominales LFT, diarrea, creatinina 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.

#### **15. PRESENTACIONES**

Caja con 30 cápsulas con 300 mg.

#### **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.

#### **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

No se use durante el embarazo y la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en menores de 18 años.

Su venta requiere receta médica.

Contiene colorante azul FD&C No. 1, el cual puede producir reacciones alérgicas.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

[farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com)

#### **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Pfizer S.A. de C.V.

Km 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial C.P. 50140  
Toluca, México, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Número SSA:** 122M2015 SSA IV  
® Marca Registrada

**Clave de IPP:** 183300415D0002  
**Fecha de aprobación:** 01-Mar-2018

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Holman Cañas
Fecha de elaboración:	06/DIC/2017
Médico que revisó y aprobó:	Georgina Chi
Fecha de Aprobación:	08/NOV/2016
Revisión regulatoria:	Janahara Howard
Fecha de Aprobación:	19/DIC/2017
Referencia:	CDSv9.0 (29/NOV/2017)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros: Contraindicaciones, Interacciones medicamentosas y de otro género y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**LOPID®**

Gemfibrozilo

Cápsulas

**300 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

LOPID®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Gemfibrozilo

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

Gemfibrozilo	300 mg
Excipiente c.b.p.	1 cápsula

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Gemfibrozilo es un agente regulador de lípidos que está indicado en:

1. La prevención primaria de enfermedad coronaria (EC) y el infarto al miocardio (IM) en pacientes con hipercolesterolemia, dislipidemia mixta e hipertrigliceridemia, la clasificación de Fredrickson tipos IIa, IIb, y IV.
2. Tratamiento de otras dislipidemias:
  - a. Fredrickson tipos III y V.
  - b. Asociados con la diabetes.
  - c. Asociado con xantomas.
3. Tratamiento de pacientes adultos con niveles elevados de triglicéridos séricos (hiperlipidemia tipos IV y V), que presentan un riesgo de pancreatitis y que no responden adecuadamente a una dieta estricta específica para controlarlos.

### 5. CONTRAINDICACIONES

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

El uso concomitante de Gemfibrozilo está contraindicado con cualquiera de los siguientes fármacos:

- Simvastatina
- Repaglinida
- Dasabuvir
- Selexipag

Ver sección Precauciones Generales y sección Interacciones Medicamentosas y de otro género.

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

### Colelitiasis

Gemfibrozilo puede aumentar la excreción de colesterol hacia la bilis, elevando el potencial de formación de cálculos biliares. Si existen sospechas de coleditiasis, se deben llevar a cabo los estudios pertinentes. La terapia con gemfibrozilo debe ser descontinuada 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 creatina quinasa (CK) y mioglobulinuria (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 fármacos 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 Interacciones Medicamentosas y de Otras Género).

### 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 la determinación frecuente del tiempo de protrombina hasta que se haya determinado definitivamente que los tiempos de protrombina se han estabilizado.

### Sustrato CYP2C8

Gemfibrozilo, un inhibidor de CYP2C8, puede aumentar la exposición de sustratos CYP2C8 cuando se administra de forma concomitante (ver secciones Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género).

### 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 una larga administración. Rara vez se ha reportado anemia severa, leucopenia, trombocitopenia, esofinofilia e hipoplasia de médula ósea. Por lo tanto, se recomiendan realizar pruebas de recuentos hematológicos periódicos durante los primeros 12 meses de administración de Gemfibrozilo.

### Información para el paciente.

Los pacientes deben ser instruidos de comunicar al médico si está en estado de embarazo, lactando o está pensando en quedar embarazada. Los pacientes tomando gemfibrozil deben ser instruidos sobre la importancia de tomar este medicamento bajo prescripción y sobre la importancia del monitoreo de los niveles lipídicos a través de exámenes de laboratorio y reportar cualquier efecto secundario que se presente.

### Efectos relacionados a la habilidad de manejar o usar maquinas.

No conocidos.

## 7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

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

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

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En la fase controlada doble ciego del Estudio Cardíaco de Helsinki; 2046 pacientes recibieron gemfibrozilo por hasta cinco 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

Se reportaron eventos adversos 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
Eccema	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 a causa de una relación del tratamiento con Gemfibrozilo son:

<u>Sistema corporal SOC</u>	<u>Reacción adversa</u>
Trastornos hepato biliares	Ictericia colestásica.
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis.
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo, somnolencia, parestesia, neuritis periférica, cefalea.
Trastornos psiquiátricos	Disminución de libido, depresión.
Trastornos oculares	Visión borrosa.
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Impotencia.
Trastornos Musculo esquelético y del tejido conectivo	Artralgia, sinovitis, mialgia, miopatía, miastenia, dolor en extremidades, rabdomiólisis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis exfoliativa, erupción, dermatitis, prurito, angioedema y urticaria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Edema de laringe.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia severa, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoplasia de médula ósea (ver sección Precauciones Generales – <u>Hematopoyesis</u> ).

Las reacciones adversas adicionales que se han reportado incluyen fotosensibilidad, alopecia, colecistitis y colelitiasis (ver sección Precauciones generales).

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

**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 del sangrado. Se aconseja realizar determinaciones 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 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 Contraindicaciones y Sección Precauciones Generales).

### **Sustratos CYP2C8**

Gemfibrozilo es un inhibidor de CYP2C8 y puede aumentar la exposición de los fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8 (por ejemplo, dabrafenib, enzalutamida, loperamida, montelukast, paclitaxel, pioglitazona, rosiglitazona) (ver sección Precauciones generales). Por lo tanto, puede ser necesario reducir la dosis de medicamentos que se metabolizan principalmente por la enzima CYP2C8 cuando se administra gemfibrozilo concomitantemente.

En voluntarios sanos, la administración conjunta con gemfibrozilo o con gemfibrozilo e itraconazol prolonga sus efectos hipoglucemiantes. Por lo tanto, la administración conjunta de gemfibrozilo y repaglinida aumenta el riesgo de hipoglucemia severa y está contraindicado (ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales).

La administración concomitante de gemfibrozilo con dasabuvir incremento el ABC y  $C_{max}$  (relación 11.3 y 2.01, respectivamente) debido a la inhibición del CYP2C8. La exposición puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT, por lo tanto, la administración conjunta de gemfibrozilo con dasabuvir está contraindicado (ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales).

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 Contraindicaciones).

En voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 160 mg de enzalutamida después de 600 mg de gemfibrozilo administrado dos veces al día, el ABC de enzalutamida y el metabolito activo (N-desmetil enzalutamida) aumentó 2,2 veces y la  $C_{max}$  correspondiente disminuyó un 16%. El aumento de la exposición a enzalutamida puede aumentar el riesgo de convulsiones. Si su coadministración se considera necesaria, la dosis de enzalutamida debe reducirse (ver sección Precauciones generales).

**Resinas de Unión al Acido Biliar:** Puede haber biodisponibilidad reducida de Gemfibrozilo al administrarlo en forma simultánea con fármacos de gránulos de resina como colestipol. Se recomienda la administración de las drogas dos horas o con mayor diferencia.

**Colchicina:** El riesgo de toxicidad neuromuscular y rabdomiólisis 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 del retiro de la colchicina. Se recomienda monitoreo clínico y biológico, especialmente al comienzo del tratamiento combinado.

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

Los estudios in vitro han mostrado que gemfibrozilo es un inhibidor de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, UDP-glucuroniltransferasa (UGT) 1A1 y 1A3 (ver sección Precauciones generales).

### **10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE 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 neoplasmas hepáticos benignos y malignos.

También se efectuó un estudio comparativo de carcinogenicidad en ratas comparando tres fármacos 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 los tres fármacos.

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 demostraron ser carcinogénicas con otros fibratos. La administración de aproximadamente 2 veces la dosis humana (basado en el área de la 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 fármaco 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.

### **11. DOSIS Y VÍA 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 en suero durante el tratamiento de Gemfibrozilo. El fármaco debe ser retirado o iniciar terapia adicional si la respuesta de los lípidos resulta inadecuada después de tres meses.

La dosis diaria recomendada es 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 1200 mg se administra en dos dosis divididas una media hora antes del desayuno y la otra dosis media hora antes de la cena. (Ver sección Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas).

**Uso en Pacientes con disfunción hepática** – Ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales).

**Uso en pacientes con disfunción renal** – Ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales).

**Uso en niños** – No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños, menores de 18 años.

## 12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se ha reportado sobredosis con Gemfibrozilo. Los síntomas reportados con la sobredosis fueron calambres abdominales LFT, diarrea, creatinina 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.

## 13. PRESENTACIONES

Caja con 30 cápsulas con 300 mg.

## 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use durante el embarazo y la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en menores de 18 años.

Su venta requiere receta médica.

Contiene colorante azul FD&C No. 1, el cual puede producir reacciones alérgicas.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

[farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com)

## 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A. de C.V.

Km 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial C.P. 50140

Toluca, México, México.

## 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Número SSA:** 122M2015 SSA IV

® Marca Registrada

**Clave de IPP:** 183300415D0002

**Fecha de aprobación:** 01-Mar-18

Para control Interno de Pfizer

Elaboró: Holman Cañas

---

Fecha de elaboración:	04/DIC/2017
Médico que revisó y aprobó:	Georgina Chi
Fecha de Aprobación:	08/NOV/2016
Revisión regulatoria:	Janahara Howard
Fecha de Aprobación:	19/DIC/2017
Referencia:	CDS versión 9.0 (29/NOV/2017)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Contraindicaciones, Interacciones medicamentosas y de otro género y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.

---