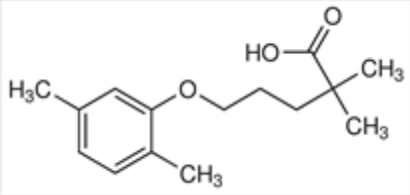
GEMFIBROZILO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gemfibrozilo 600 mg tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:
Gemfibrozilo 600 mg.
Excipientes c.s.



Ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gemfibrozilo 600 mg se presenta como tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Gemfibrozilo 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.

4.2. Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con gemfibrozilo, debe 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. Gemfibrozilo 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.

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.

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.

Pacientes con 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. Gemfibrozilo no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

Gemfibrozilo está contraindicado en insuficiencia hepática.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula.
- Embarazo y lactancia.
- Disfunción hepática.
- Disfunción renal grave.
- Antecedentes de/o enfermedades pre-existentes de la vesícula biliar o vías biliares, incluyendo cálculos biliares.
- Uso concomitante con repaglinida o Simvastatina.
- Pacientes con antecedentes de fotoalergia o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos musculares (miopatía/rabdomiolisis)

Se han comunicado casos de miositis, miopatía y elevaciones significativas de creatinin-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 estatinas. Se han comunicado casos de miositis grave con elevaciones significativas de creatincinasa y mioglobinuria (rabdomiolisis) cuando se administran de forma concomitante gemfibrozilo e inhibidores de la HMG CoA reductasa. Pueden existir interacciones farmacocinéticas y podría ser necesaria 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 esta combinación y se recomienda seguimiento clínico.

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

- Insuficiencia renal.
- Hipertiroidismo.
- 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 HMGCoA reductasa y gemfibrozilo no compensa el riesgo de poder presentar miopatía severa, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda.

<u>Uso en pacientes con riesgo de formación de cálculos biliares</u>

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.

<u>Control de los niveles lipídicos</u>

Son necesarias durante el tratamiento con gemfibrozilo las determinaciones periódicas de los lípidos séricos. 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.

Interacción con otros medicamentos

Uso concomitante con otros sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 y UGTA3

El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo, produciendo un aumento en la exposición de muchos medicamentos si se administran concomitantemente con gemfibrozilo.

Gemfibrozilo inhibe fuertemente los enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 y UGTA3.

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.

Anticoagulantes orales concomitantes

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 administraconcomitantemente con gemfibrozilo. Puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante para mantener el nivel del tiempo de protrombina deseado

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo. Los estudios in vivo indican que gemfibrozilo es un potente inhibidor de CYP2C8 (un enzima importante en el metabolismo por ejemplo de repaglinida, rosiglitazona y paclitaxel). Los estudios in vitro han mostrado que gemfibrozilo es un potente inhibidor de CYP2C9 (un enzima implicado en el metabolismo por ejemplo de warfarina y glimepirida), pero también de CYP2C19, CYP1A2 y UGTA1 y UGTA3.

Repaglinida

La combinación de gemfibrozilo con repaglinida está contraindicada. La administración concomitante ha producido aumentos de 8 veces en las concentraciones plasmáticas de repaglinida, probablemente mediante la inhibición del isoenzima CYP2C8, dando lugar a reacciones de hipoglucemia.

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.

Inhibidores de la HMG CoA reductasa

Está contraindicada la administración concomitante de gemfibrozilo y estatinas. 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 rabdomiolisis, 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.

Anticoagulantes

Gemfibrozilo puede potenciar los efectos de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K tipo cumarina tales como warfarina, acenocumarol, o femprocumon. La administración concomitante de gemfibrozilo con estos anticoagulantes precisa un control estricto del tiempo de protrombina (INR)

Bexaroteno

No se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno. La administración concomitante de gemfibrozilo da 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 rabdomiolisis 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.

Gemfibrozilo presenta una alta afinidad para unirse a proteínas plasmáticas y potencialmente puede dar lugar a interacciones por el desplazamiento de otros fármacos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de Gemfibrozilo en mujeres embarazadas. Los estudios con animales son insuficientes para extraer conclusiones claras sobre el embarazo y desarrollo fetal. Se desconoce el riesgo para los humanos. Por lo tanto, Gemfibrozilo no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

Se han observado disminuciones reversibles de la fertilidad masculina en estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. 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, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), incluyendo comunicaciones aisladas:

Clasificación por sistemas orgánicos	**Frecuencia**	**Efecto adverso**
Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación	Raro	Insuficiencia de la médula ósea, anemia grave, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia

Trastornos psiquiátricos	Raro	Depresión, reducción de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Vértigo, dolor de cabeza
	Raro	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	Dispepsia
	Frecuente	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia
	Raro	Pancreatitis, apendicitis
Trastornos hepato-biliares	Raro	Ictericia colestática, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, anormalidad de la función hepática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Eczema, erupción
	Raro	Angioedema, dermatitis exfoliativa, urticaria, dermatitis, alopecia, reacción de fotosensibilidad, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raro	Rabdomiolisis, 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	Frecuente	Fatiga
Exploraciones complementarias	Raro	Reducción de la hemoglobina, reducción del hematocrito, reducción del número de leucocitos, aumento de la creatin fosfoquinasa sanguínea

4.9. 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. Si se produce una sobredosis, deben adoptarse medidas de soporte sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapeútico: Hipolipemiante, subgrupo químico: Fibrato, código ATC: C10AB04

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

El mecanismo de acción de gemfibrozilo no ha sido establecido claramente. En el hombre, gemfibrozilo estimula la lipólisis periférica de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como las VLDL y los quilomicrones (estimulando el LPL). Gemfibrozilo también inhibe la síntesis de VLDL en el hígado. Gemfibrozilo aumenta las subfracciones HDL2 y HDL3 así como las apolipoproteínas A-I y AII.

Los estudios en animales sugieren que 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Gemfibrozilo se absorbe bien en el tracto gastrointestinal tras su administración oral con una biodisponibilidad próxima al 100%. Dado que la presencia de alimentos altera ligeramente su biodisponibilidad, gemfibrozilo debe tomarse 30 minutos antes de las comidas. Los niveles máximos plasmáticos se alcanzan en una a dos horas. Tras la administración de 600 mg dos veces al día, se alcanza una Cmax en el rango de 15 a 25 mg/ml.

Distribución

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

Biotransformación

Gemfibrozilo sufre una oxidación de un grupo metilo del anillo para formar sucesivamente un metabolito hidroximetilo y 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.

No se conocen los enzimas implicados en el metabolismo de gemfibrozilo. El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo. Estudios in vivo e in vitro han demostrado que gemfibrozilo inhibe CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 y UGTA3.

Eliminación

Gemfibrozilo se elimina mayoritariamente metabolizado. Aproximadamente el 70% de la dosis administrada a humanos se excreta en 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.

5.3. 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, Celulosa microcristalina, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, povidona, propilenglicol, almidón pregelatinizado, alcohol etílico, dióxido de titanio, eudragit L100 (ácido metacrilico, metil metacrilato), Talco, Polietilenglicol 1450.

6.2. Incompatibilidades
No se han reportado.

6.3. Período de validez
No usar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el estuche.

6.4. Precauciones especiales de conservación
Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C, protegido de la humedad y la luz.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase
Gemfibrozilo 600 mg tabletas recubiertas se presenta en caja por 10, 20, 30, 50, 100, 200, 210, 300, 500, 600, 900 tabletas en blíster de PVC/Aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
No se requieren.

7. FABRICANTE
Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO
9 de Julio de 2015.

10. REFERENCIA
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.