

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gemfibrozilo STADA 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Gemfibrozilo STADA 900 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gemfibrozilo STADA 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de gemfibrozilo.

Gemfibrozilo STADA 900 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 900 mg de gemfibrozilo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gemfibrozilo STADA 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, con forma alargada y caras biconexas, marcados con “600” en una cara.

Gemfibrozilo STADA 900 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, con forma alargada y caras biconexas, marcados con “900” en una cara.

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 morbilidad 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 5.1).

4.2. Posología y forma 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. 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.

Ver Forma de administración.

Ancianos (mayores de 65 años)

Igual que para adultos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de gemfibrozilo en niños y adolescentes. Debido a la ausencia de datos, no se recomienda su uso en estos grupos de edad.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (Velocidad de filtración glomerular 50-80 y 30-50 ml/min/1,73 m², respectivamente), el tratamiento se iniciará con 900 mg al día y se valorará la función renal antes de aumentar la dosis. Gemfibrozilo no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Gemfibrozilo está contraindicado en insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

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.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a gemfibrozilo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Disfunción hepática.
- Disfunción renal grave.
- Antecedentes de/o enfermedades preexistentes de la vesícula biliar o vías biliares, incluyendo cálculos biliares.
- Uso concomitante de repaglinida, dasabuvir, selexipag (ver sección 4.5) simvastatina o rosuvastatina 40 mg (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Pacientes con antecedentes de fotoalergia o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos musculares (miopatía/ rabdomiólisis)

Se han comunicado casos de miositis, miopatía y elevaciones significativas de la 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 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 4.3 y 4.5).

Pueden existir interacciones farmacocinéticas (ver también Sección 4.5) 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 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 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

Gemfibrozilo puede aumentar la excreción de colesterol en bilis, aumentando el riesgo de formación de cálculos biliares. Se han comunicado casos de colelitiasis con el tratamiento con gemfibrozilo. Si se sospecha colelitiasis, ésta 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 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. (ver sección 4.8).

Interacción con otros medicamentos (ver secciones 4.3 y 4.5)

Uso concomitante con otros 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. 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 4.5). 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 4.3 y 4.5).

Anticoagulantes 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 administra concomitantemente con gemfibrozilo. Puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante para mantener el nivel del tiempo de protrombina deseado (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes

Gemfibrozilo STADA contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 y su metabolito gemfibrozilo 1-O- β -glucurónido son potentes inhibidores de CYP2C8 (un 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 4.3). 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 (un enzima implicado en el metabolismo por ejemplo de warfarina y glimepirida), pero también de CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1, UGTA1 y UGTA3 (ver sección 4.4). 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_{max} 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_{max} 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 4.3).

Dasabuvir

La administración concomitante de gemfibrozilo con dasabuvir aumentó el ABC y la C_{max} 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 4.3).

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 4.3).

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_{max} 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 4.4).

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 4.4).

Inhibidores de la HMG CoA reductasa

Está contraindicada la administración concomitante de gemfibrozilo y simvastatina, al igual que con rosuvastatina 40 mg (ver secciones 4.3 y 4.4). Debe evitarse el uso combinado de gemfibrozilo y una estatina (ver sección 4.4). 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, rosuvastatina y atorvastatina. Gemfibrozilo produjo casi un aumento de tres 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 en la Cmax 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 Cmax 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 Cmax media de atorvastatina.

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) (ver sección 4.4).

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.

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 (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para humanos. Gemfibrozilo 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. 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 (ver sección 5.3).

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 observaron 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), incluyendo comunicaciones aisladas:

Clasificación por sistemas orgánicos	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 cardíacos Poco frecuente	Fibrilación auricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Raro	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales Muy frecuente Frecuentes	Dispepsia Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia

Raros	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, 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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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. Los pacientes se recuperaron totalmente. Si se produce una sobredosis, deben adoptarse medidas de soporte sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipolipemiantes

Subgrupo químico: Fibrato

Código ATC: C10A B04

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 de HDL₂ y HDL₃ así como las apolipoproteínas A-I y A-II.

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.

En el Helsinki Heart Study, que fue un gran estudio controlado con placebo incluyendo 4081 sujetos varones, de 40 a 55 años, con dislipemia 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 por 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.

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/l.

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. La glucuronidación a gemfibrozilo 1-O-β-glucurónido es otra importante ruta de eliminación de gemfibrozilo en seres humanos.

No se conocen los enzimas implicados en el metabolismo de gemfibrozilo. El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5). Estudios in vivo e in vitro han demostrado que gemfibrozilo inhibe CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 y UGTA3 y OATP1B1. Gemfibrozilo 1-O-β-glucurónido también inhibe CYP2C8 y OATP1B1.

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.

Grupos especiales de pacientes

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con alteraciones 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 dosis de hasta 1200 mg al día en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada que no reciban otro fármaco hipolipemiante.

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

Núcleo: Celulosa microcristalina, almidón de maíz, sílice coloidal anhidra, polisorbato 80, carboximetilalmidón sódico de tipo A, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.
Recubrimiento: Opadry blanco 03F28756: Hipromelosa, dióxido de titanio y macrogol.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Gemfibrozilo STADA 600 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos en blíster de aluminio/PVC.

Gemfibrozilo STADA 900 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos en blíster de aluminio/PVC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gemfibrozilo STADA 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Número de Registro: 61.830
Gemfibrozilo STADA 900 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Número de Registro: 61.831

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: diciembre 1997
Fecha de la última renovación: diciembre 2002

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)