

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 biconvexas

Gemfibrozilo STADA 900 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, con forma alargada y caras biconvexas

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 hipolipemiente estándar que se deberá continuar durante el tratamiento. Gemfibrozilo debe administrarse por vía oral.

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.

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).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a gemfibrozilo o a alguno de los excipientes.

Disfunción hepática.

Disfunción renal grave.

Antecedentes de/o enfermedades preexistentes de la vesícula biliar o vías biliares, incluyendo cálculos biliares.

Uso concomitante de repaglinida (ver sección 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/ rabdomiolísis)

Se han comunicado casos de miositis, miopatía y elevaciones significativas de la creatinina fosfoquinasa asociadas con gemfibrozilo. Se ha informado raramente de casos de rabdomiolísis. 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

El riesgo de daño muscular puede estar aumentado en el caso de combinaciones con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. 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 creatinina fosfoquinasa (CPK) antes de utilizar esta combinación en pacientes con algunos de los siguientes factores predisponentes de rabdomiolísis:

- 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

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 indica 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, debe 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, UGT1A1 y UGT3A3.

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, UGT1A1 y UGT3A3 (ver sección 4.5)

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 orales concomitantes

Gemfibrozilo puede potenciar los efectos de los anticoagulantes orales, por lo que es necesario un estricto control de las dosis de los anticoagulantes. Debe tenerse precaución cuando se administran anticoagulantes concomitantemente con gemfibrozilo. Puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante para mantener el nivel del tiempo de protrombina deseado (ver sección 4.5).

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 UGT1A1 y UGT3A3 (ver sección 4.4).

Repaglinida

La combinación de gemfibrozilo con repaglinida está contraindicada (ver sección 4.3). 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 (ver sección 4.4).

Inhibidores de la HMG CoA reductasa

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 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 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.

Anticoagulantes orales

Gemfibrozilo puede potenciar los efectos de los anticoagulantes orales, que precisan un control estricto de la dosis del anticoagulante. (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 las 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.

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

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 (>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.

Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación

Rara: Trombocitopenia

Trastornos eritrocitarios

Raras: anemia grave. Al inicio del tratamiento con gemfibrozilo se han observado reducciones autolimitantes leves de la hemoglobina y del hematocrito.

Trastornos leucocitarios y del sistema retículo endotelial

Raras: leucopenia, eosinofilia, hipoplasia de la médula ósea. Al inicio del tratamiento con gemfibrozilo se ha observado reducciones autolimitantes leucocitarias leves.

Sistema nervioso central y periférico

Frecuentes: vértigo, dolor de cabeza.

Raras: mareos, somnolencia, parestesia, neuritis periférica, reducción de la libido.

Trastornos visuales

Rara: visión borrosa.

Trastornos de la frecuencia y ritmo cardíacos

Poco frecuente: fibrilación ventricular.

Trastornos del sistema gastro-intestinal

Muy frecuente: dispepsia

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, estreñimiento.

Raras: pancreatitis, apendicitis aguda.

Trastornos hepáticos y del sistema biliar

Raras: ictericia colestásica, alteraciones de la función hepática, colelitiasis, colecistitis.

Trastornos de la piel y apéndices

Frecuentes: eczema y erupción

Raras: dermatitis exfoliativa, dermatitis, prurito, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos

Raras: artralgia, sinovitis, mialgia, miopatía, miastenia, dolor en las extremidades y miositis acompañada por un aumento de la creatinina quinasa (CK), rabdomiolisis.

Trastornos del sistema urinario

Rara: impotencia

Trastornos del organismo en general

Frecuente: fatiga

Raras: fotosensibilidad, angioedema, edema laríngeo, urticaria.

4.9 Sobredosis

Se han comunicado casos de sobredosis. Los síntomas no específicos comunicados fueron 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: Hipolipemiente

Subgrupo químico: Fibrato

Código ATC: C10A B04

Gemfibrozilo es un ácido fenoxipentanoico 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.

En el Helsinki Heart Study, que fue un gran estudio controlado con placebo incluyendo 4081 sujetos varones, de 40 a 55 años, con hiperlipidemia 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 proteínas 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% (intervalo de confianza del 95% de 8,2 a 52,6; p<0,02) en el grupo de gemfibrozilo comparado con el grupo placebo. Hubo un 37% de reducción en infartos de miocardio no mortal y un 26% de reducción en muertes cardíacas. No obstante, el número de muertes de cualquier origen 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.

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.

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 de < 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 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 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% IC 37-80%, p<0,001) para endarterectomía carotídea,

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 (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.

Eliminación

Gemfibrozilo se elimina mayoritariamente metabolizado. Aproximadamente el 70% de la dosis administrada a humanos se excreta en orina, fundamentalmente 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, polisorbato 80, carboximetilalmidón de sodio de patata, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio. Recubrimiento:

Hipromelosa, dióxido de titanio¹, propilenglicol.

¹ Como dióxido de titanio se utiliza una suspensión comercial denominada Opaspray K-1-7000 o Sepisperse K 7001 blanco.

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).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gemfibrozilo STADA 600 mg comprimidos E.F.G.	Número de Registro: 61.830
Gemfibrozilo STADA 900 mg comprimidos E.F.G.	Número de Registro: 61.831

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2011