



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

GEMFIBROZILO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, monoterapia.

Código ATC: C10AB04.

3.1. Farmacodinamia

El gemfibrozilo es un derivado del ácido fibríco con actividad reguladora de los lípidos sanguíneos. Disminuye las concentraciones séricas de triglicéridos, las de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (colesterol VLDL) y en menor grado las de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), a la vez que incrementa los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL).

Su mecanismo de acción no ha sido bien dilucidado. La investigación clínica revela que reduce la producción hepática de triglicéridos por inhibición de la lipólisis periférica y de la captación hepática de ácidos grasos libres. Inhibe también la síntesis y aumenta la depuración de apoproteína B portadora de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminuyendo con ello la producción de VLDL. Los estudios en animales sugieren que, sumado a la elevación del colesterol HDL, el gemfibrozilo reduce la incorporación de ácidos grasos de cadena larga a los triglicéridos recién formados, acelera el recambio y remoción de colesterol del hígado e incrementa su excreción en las heces.

3.2. Farmacocinética

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

Insuficiencia renal/hepática

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.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas de ambos sexos expuestas a dosis de gemfibrozilo equivalentes a 0,2 y 1,3 veces la dosis terapéutica usada en humanos (DTUH) revelaron una incidencia elevada de carcinomas hepáticos y tumores testiculares (células de Leydig) benignos en los machos, así como de neoplasias (benignas y malignas) en las hembras.

Los ensayos *in vitro* de mutagénesis bacteriana (test de Ames) con y sin activación metabólica realizados con gemfibrozilo resultaron negativos.

Los estudios de reproducción no mostraron evidencias de teratogenicidad en ratas ni en conejos. Sin embargo, la administración de dosis equivalentes a 1 y 3 veces la DTUH en conejas preñadas produjo disminución del tamaño de la camada; y en ratas con dosis 0,6 y 2 veces la DTUH se observó aumento de las crías nacidas muertas, peso reducido de las crías vivas y supresión de su crecimiento durante la lactancia.

En ratas machos con dosis de gemfibrozilo equivalentes a 2 veces la DTUH por 10 semanas se reportó disminución reversible de la capacidad reproductiva.

4. INDICACIONES

Como complemento de la dieta y otras medidas no farmacológicas (como ejercicio y programas de pérdida de peso)



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

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 niveles séricos elevados de colesterol no HDL y alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, cuando las estatinas están contraindicadas o no se toleran.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

La dosis para todas las indicaciones es la misma.

Adultos:

900 - 1200 mg/día

La dosis de 900 mg/día se administra completa media hora antes de la cena. La dosis de 1,200 mg/día se administra dividida en 2 dosis iguales de 600 mg cada una, media hora antes del desayuno y media hora antes de la cena.

5.2. Dosis máxima

Adultos:

1500 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

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 se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Gemfibrozilo está contraindicado insuficiencia hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de gemfibrozilo en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar con medio vaso con agua, 30 minutos antes de una comida.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Anemia grave, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, insuficiencia de médula ósea, hematocrito reducido, disminución de la hemoglobina.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Angioedema, edema laríngeo, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos psiquiátricos

Raras: Depresión, reducción de la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, vértigo.

Raras: Mareos, somnolencia, parestesia, neuropatía periférica, disminución de la libido, neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Raras: Visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Fibrilación auricular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Edema laríngeo.

Frecuencia no conocida: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dispepsia.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Raras: Apendicitis, pancreatitis.
Frecuencia no conocida: Disgeusia.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Aumentos de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina, hepatitis, coledocistitis, colecistitis, ictericia colestásica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, eczema.
Raras: Prurito, urticaria, dermatitis, alopecia, dermatitis exfoliativa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Miopatía, mialgia, artralgia, dolor en extremidades, debilidad muscular, miositis, sinovitis, rabdomiolisis.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Infección del tracto urinario.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Disfunción eréctil.

Trastornos generales

Frecuentes: Fatiga.
Raras: Aumentos de creatina-fosfoquinasa sanguínea.
Frecuencia no conocida: Resfriado común, miastenia.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso combinado de gemfibrozilo e inhibidores de la HGM-CoA-reductasa (estatinas) como simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y similares, aumenta considerablemente el riesgo de rabdomiólisis. Se presume como mecanismo una acción inhibitoria del gemfibrozilo sobre el metabolismo de las estatinas (glucuronidación vía UGT-1A1 y UGT-1A3) que conduce al incremento de los niveles plasmáticos de éstas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis asociado a la colchicina podría incrementarse con el uso concomitante de gemfibrozilo.

El gemfibrozilo puede potenciar los efectos anticoagulantes de la warfarina por inhibición de las isoenzimas (CYP2C9 y CYP2C19) implicadas en su metabolismo.

Como el gemfibrozilo es un inhibidor potente del OATP-1B1, su co-administración con medicamentos que son sustratos de dicho sistema podría incrementar las concentraciones plasmáticas de éstos y el consecuente riesgo de toxicidad. Algunos de tales fármacos incluyen: bosentán, repaglinida, valsartán, olmesartán, gliburida, rifampicina, estatinas y ezetimiba, entre otros.

Debido a su efecto inhibidor sobre CYP2C8, la administración conjunta de gemfibrozilo y medicamentos cuyo metabolismo depende de esta enzima, como loperamida, repaglinida, rosiglitazona, montelukast y paclitaxel, podría incrementar la exposición sistémica de éstos y la posibilidad de sus reacciones adversas.

Las resinas de intercambio iónico como el colestipol o la colestiramina pueden reducir la biodisponibilidad del gemfibrozilo.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Previo al inicio de un tratamiento con gemfibrozilo se recomienda establecer medidas conducentes a corregir la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (dieta apropiada, ejercicios, restricción de alcohol y programas de reducción de peso), así como al control de patologías pre-existentes (como diabetes o hipotiroidismo) que podrían contribuir o ser la causa de la hiperlipidemia.

Durante el uso del gemfibrozilo se deben realizar determinaciones periódicas de los lípidos sanguíneos a objeto de evaluar la eficacia del tratamiento. Si al cabo de 3 meses no se ha logrado la respuesta clínica esperada, se debe suspender medicación y considerar otras medidas terapéuticas.

El uso concomitante de gemfibrozilo e inhibidores de HGM-CoA reductasa (estatinas) se ha asociado a la ocurrencia de toxicidad músculo-esquelética manifestada como rabdomiólisis, aumentos de creatinina-fosfoquinasa (CPK), mioglobinuria, falla renal aguda y muerte. Debido a ello, se recomienda evitar en lo posible la terapia combinada. En pacientes en quienes la administración de estos fármacos por separado no ha





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

generado una respuesta lipídica satisfactoria, el posible beneficio de su uso conjunto no supera al riesgo potencial de dichas complicaciones.

Si durante el tratamiento con gemfibrozilo el paciente presenta mialgias difusas, debilidad muscular, orina oscura y/o niveles elevados de CPK, se debe interrumpir el tratamiento y descartar la posibilidad de una miopatía. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas sugestivos de una lesión muscular inducida por el medicamento, así como de la importancia de comunicar de inmediato al médico si estos se manifiestan.

El gemfibrozilo puede aumentar la excreción de colesterol en bilis y con ello, incrementar el riesgo de formación de cálculos biliares. Por lo tanto, si durante el tratamiento se presentan síntomas sugestivos de colelitiasis, se debe proceder a la evaluación clínica respectiva y, en caso de confirmarse la presencia de cálculos, suspender la medicación.

Como el gemfibrozilo puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina, se debe usar con precaución en pacientes tratados con ésta y vigilar frecuentemente el tiempo de protrombina y los valores de INR (Cociente Internacional

Normalizado). En algunos casos podría resultar necesario reducir la dosis de warfarina.

Dado que con el uso de gemfibrozilo se han reportado aumentos de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina, además de hepatitis e ictericia colestásica, se recomienda practicar exámenes periódicos de la función hepática y, ante la presencia de valores anormales, suspender el tratamiento y evaluar la condición.

En pacientes tratados con gemfibrozilo se han notificado alteraciones sanguíneas que incluyen: reducción del hematocrito, disminución de los niveles de hemoglobina, anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e hipoplasia de médula ósea. Debido a ello, se recomienda realizar control hematológico periódico a los pacientes, en especial durante los primeros 12 meses del tratamiento.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Su empleo en pacientes con niveles de creatinina sérica basal superiores a 2 mg/dl se ha asociado al empeoramiento o exacerbación de la disfunción.

La eficacia y seguridad del gemfibrozilo en niños no ha sido establecida.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.2. Embarazo

Dado que en los ensayos experimentales con gemfibrozilo hubo evidencias de fetotoxicidad y no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el gemfibrozilo se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. Advertencia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o a otros fibratos.

Insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal severa.

Antecedentes o presencia de enfermedad de la vesícula biliar o vías biliares, incluyendo colelitiasis.

Uso concomitante de repaglinida.

Pacientes con antecedentes de fotoalergia o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se han notificado casos de sobredosis. Los síntomas notificados fueron calambres abdominales, alteraciones en las pruebas de función hepática, diarrea, aumento de los niveles de CPK, dolores musculares y articulares, náuseas y vómitos.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos), practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (Emesis o lavado gástrico -según la condición del paciente- más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal severa.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2022



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

