

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

1) Denominación Distintiva.

RAYPID

2) Denominación Genérica.

Gemfibrozilo

3) Forma Farmacéutica y Formulación.

Forma Farmacéutica: **Tabletas**

Formulación:

Gemfibrozilo	600	mg
Vehículo c b p	1	tableta

4) Indicaciones Terapéuticas.

a) Prevención primaria de la cardiopatía coronaria (CPC) y del infarto del miocardio(IM) en pacientes con hipercolesterolemia. Dislipidemias tipos IIa, IIb, y IV, respectivamente, según la clasificación de Fredrickson

b) Tratamiento de otras dislipidemias:

Tipos III y V de Fredrickson

Asociados con diabetes

Asociados con xantomas

c) Tratamiento de pacientes adultos con concentraciones elevadas de triglicéridos séricos (hiperlipidemias tipos IV y V) que presenten riesgos de pancreatitis y no respondan adecuadamente a un esfuerzo dietético para controlarlas.

El Gemfibrozilo está indicado cuando han fracasado el ejercicio, la reducción de peso y las medidas dietéticas u otras medidas no farmacológicas, como limitar la ingesta de alcohol. Otros padecimientos médicos como el hipotiroidismo y la diabetes deben ser controlados hasta donde sea posible.

Durante el tratamiento con Gemfibrozilo, se deben obtener determinaciones periódicas de los lípidos séricos. El fármaco debe ser descontinuado o debe instituirse tratamiento adicional si la respuesta de los lípidos es inadecuada después de tres meses.

5) Farmacocinética y Farmacodinamia.

Farmacocinética y metabolismo: El Gemfibrozilo es un agente liporregulador que reduce el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (HDL-colesterol), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y

los triglicéridos , y aumenta el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol).

Después de su administración oral, el Gemfibrozilo es bien absorbido del tracto intestinal. Las concentraciones plasmáticas pico se presentan de una a dos horas después, con una vida media plasmática de 1.5 horas después de la administración de dosis repetidas. Las concentraciones plasmáticas parecen proporcionales a la dosis y no demuestran acumulación a través del tiempo después de la administración de dosis repetidas.

El Gemfibrozilo experimenta oxidación de un grupo metilo anular para formar, sucesivamente, un metabolito hidroximetilo y un carboxilo. Aproximadamente 70% de la dosis humana administrada es excretada en la orina, principalmente como glucuronoconjugado, con menos de 2% excretado como gemfibrozilo intacto. Seis por ciento de la dosis es excretada en las heces.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción del gemfibrozilo no ha sido establecido en forma definitiva. En el hombre, el gemfibrozilo inhibe la lipólisis periférica y disminuye la extracción hepática de ácidos grasos libres.

El gemfibrozilo también inhibe la síntesis y aumenta la depuración de la apolipoproteína B, la cual es portadora de las VLDL lo cual da como resultado una disminución en la producción de VLDL. El gemfibrozilo aumenta la concentración de las subfracciones de la lipoproteína de alta densidad, HDL₂ y HDL₃, así como de las apolipoproteínas A-I y A-II.

Los estudios en animales sugieren que el recambio y la eliminación de colesterol del hígado son aumentados por el gemfibrozilo.

6) Contraindicaciones.

El gemfibrozilo está contraindicado en pacientes con disfunción hepática y renal serias, colecistitis preexistente y pacientes que sean hipersensibles al gemfibrozilo.

7) Precauciones Generales.

Las concentraciones de los lípidos deben ser medidas en más de una ocasión, para asegurar que sean consistentemente anormales. Antes de instituir el tratamiento con gemfibrozilo, deben hacerse todos los esfuerzos por controlar los lípidos séricos con dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso corporal en los pacientes obesos, además controlar otros problemas médicos como diabetes mellitus o hipotiroidismo, que puedan contribuir a las anormalidades de las concentraciones de los lípidos.

Información para los pacientes: Se deben dar instrucciones a los pacientes de que informen a su médico si están embarazadas, están amamantando al seno o piensan embarazarse.

A los pacientes que toman gemfibrozilo debe dárseles instrucciones acerca de la importancia de tomar el fármaco de acuerdo con el régimen prescrito, la importancia de las pruebas de laboratorio para monitorear las concentraciones de los lípidos y de que reporten los efectos secundarios que experimenten.

El gemfibrozilo puede incrementar la excreción de colesterol en la bilis, aumentando el potencial de formación de cálculos biliares. Si se sospecha coleditiasis, están indicados estudios de vesícula biliar. Se debe discontinuar el tratamiento con gemfibrozilo si se encuentran cálculos biliares.

Han habido reportes de miositis seria con concentraciones notablemente elevadas de creatinacinaza y mioglobulinuria (rabdomiólisis) cuando se utilizaron concomitantemente gemfibrozilo y lovastatina. En la mayoría de los sujetos que han tenido una respuesta insatisfactoria de los lípidos a cualquiera de los dos fármacos en forma individual, el beneficio del tratamiento combinado con lovastatina (u otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa) y gemfibrozilo no supera en importancia los riesgos de miopatía severa, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. Se debe proceder con precaución con el uso concomitante de anticoagulantes. La dosis del anticoagulante debe ser reducida para mantener los niveles deseados del tiempo de protrombina. Se recomienda hacer determinaciones frecuentes de TP hasta que se estabilice.

8) Precauciones o Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia.

No se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El uso de gemfibrozilo durante el embarazo debería reservarse para los pacientes donde los beneficios claramente sean más importantes que los riesgos para la paciente o el feto. No se ha establecido la seguridad en los niños cuyas madres recibiendo este tratamiento los amamanten. No se sabe si el gemfibrozilo es excretado en la leche humana.

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y eficiencia del producto en pacientes pediátricos.

9) Reacciones Secundarias y Adversas.

En la fase controlada, doble ciega, del estudio cardiovascular de Helsinki 2,046 pacientes recibieron gemfibrozilo hasta por cinco años. En ese estudio, las siguientes reacciones adversas fueron estadísticamente más frecuentes en los sujetos del grupo de gemfibrozilo.

	Gemfibrozilo (N = 2,046)	Placebo (N = 2,035)
	Frecuencia en porcentajes de sujetos	
Reacciones gastrointestinales	34.2	23.8
Dispepsia	19.6	11.9
Dolor abdominal	9.8	5.6
Apendicitis aguda	1.2	0.6
Fibrilación auricular	0.7	0.1

Eventos adversos reportados por mas de 1% de los sujetos, pero sin diferencia significativa entre los grupos:

	Gemfibrozilo (N = 2,046)	Placebo (N = 2,035)
	Frecuencia en porcentajes de sujetos	
Diarrea	7.2	6.5
Fatiga	3.8	3.5
Náuseas / vómito	2.5	2.1
Eccema	1.9	1.2
Erupción cutánea	1.7	1.3
Vértigo	1.5	1.3
Estreñimiento	1.4	1.3
Cefalea	1.2	1.1

Otras reacciones adversas que se han reportado donde hay una probable relación causal con el tratamiento de gemfibrozilo son:

Sistema corporal	Reacción adversa
Gastrointestinal	Ictericia colestática, pancreatitis
Sistema nervioso central	Mareo, somnolencia, parestesia, neuritis periférica, cefalea, depresión, disminución de la libido.
Ojos	Visión borrosa
Genitourinario	Impotencia
Músculo-esquelético	Artralgia, sinovitis, mialgia, miopatía, miastenia,

	extremidades dolorosas, rabdomiólisis
Piel y anexos	Dermatitis exfoliativa, dermatitis, prurito y exantema.
Inmunológico	Angioedema, edema laríngeo, urticaria
Hematopoyético	(véase Precauciones y Alteración de pruebas de laboratorio)

Se han reportado reacciones adversas adicionales incluyendo la fotosensibilidad.

10) Interacciones Medicamentosas y de Otro Género.

Interacciones farmacológicas: Se debe proceder con precaución cuando se administren anticoagulantes en conjunción con gemfibrozilo. La dosis del anticoagulante debe ser reducida para mantener el tiempo de protrombina en el nivel deseado para prevenir las complicaciones de sangrado. Es recomendable hacer determinaciones frecuentes del tiempo de protrombina hasta que se determine que este tiempo se ha estabilizado.

Han habido reportes de miositis severa y mioglobinuria (rabdomiólisis) cuando se utilizaron concomitantemente gemfibrozilo y lovastatina u otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa.

La biodisponibilidad de gemfibrozilo puede disminuir cuando se le administra concomitantemente con fármacos de gránulos de resina, como el colestipol.

Se recomienda administrar estos fármacos con un intervalo de dos horas o más entre uno y otro.

11) Alteraciones en los Resultados de las Pruebas de Laboratorio.

En raras ocasiones se han reportado pruebas elevadas de la función hepática, como transaminasas (AST [SGOT] y ALT [SGPT]), fosfatasa alcalina, LDH, creatinacinas (CC) y bilirrubina, asociadas con la administración de gemfibrozilo. Estas alteraciones generalmente revierten con la discontinuación del gemfibrozilo. Por lo tanto, se recomienda hacer biometrías hemáticas periódicas de la función hepática, y el tratamiento con gemfibrozilo debe ser suspendido si persisten anomalías.

Al iniciar el tratamiento con gemfibrozilo, ocasionalmente se han observado decrementos leves de hemoglobina, hematocrito y leucocitos. Sin embargo, estos valores se estabilizan durante la administración a largo plazo. En raras ocasiones se han reportado casos de anemia severa, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e hipoplasia de la médula ósea. Por lo tanto, se

recomienda hacer biometrías hemáticas periódicas durante los primeros 12 meses de administración del gemfibrozilo.

12) Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad: No se han hecho estudios adecuados y bien controlados en humanos.

Se han hecho estudios a largo plazo en ratas utilizando 0.2 y 2.0 veces la dosis humana (con base en el área de la superficie corporal mg/m^2). De acuerdo con los estudios toxicocinéticos de dos semanas, se estimó que la exposición (ABC) de los dos grupos de dosificación fue de 0.2 y 1.3 veces la exposición humana. La frecuencia de nódulos hepáticos benignos y carcinomas hepáticos fue significativamente mayor en ratas macho tratadas con la dosis alta. En las ratas hembra tratadas con la dosis alta, hubo un aumento significativo en la frecuencia combinada de neoplasias hepáticas benignas y malignas.

Se han hecho estudios a largo plazo en ratones utilizando 0.1 y 1.0 veces la dosis humana (con base en el área de la superficie corporal mg/m^2). No hubo diferencias estadísticamente significativas en comparación con los controles en la frecuencia de tumores hepáticos, pero las dosis probadas fueron más bajas que las que demostraron ser carcinogénicas con otros fibratos. La administración de aproximadamente 0.6 y 2.0 veces la dosis humana (con base en el área de la superficie corporal) a ratas macho durante 10 semanas produjo un decremento de la fertilidad relacionado con la dosis. Estudios subsecuentes demostraron que este efecto revirtió después de un periodo sin fármaco de aproximadamente ocho semanas y no fue transmitido a las crías. Con los niveles posológicos altos se observó fetotoxicidad leve, la cual se manifestó como reducción de las tasas de nacimiento.

13) Dosis y Vía de Administración.

Vía de administración: Oral

Dosis: La dosis diaria recomendada es de 900-1,200 mg. La dosis máxima diaria de 1,500 mg. La dosis de 1,200 mg se administra en dosis divididas media hora antes de los alimentos de la mañana y de la tarde

14) Manifestaciones y Manejo de la sobredosificación e ingesta accidental.

En caso de sobredosificación con gemfibrozilo, han sido reportados síntomas inespecíficos de náuseas y vómito. Los pacientes se recuperan

totalmente. En caso de sobredosis se deben adoptar medidas sintomáticas de apoyo.

15) Presentaciones.

-Caja con 14 tabletas recubiertas de 600 mg para Venta al Público y Exportación.

-Frasco etiquetado con 50 tabletas recubiertas de 600 mg para Venta al Público y Exportación.

16) Recomendaciones sobre almacenamiento.

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 C y en lugar fresco.

Conserve el frasco bien tapado.

Contiene un desecante NO INGERIBLE. Consérvelo dentro del frasco.

17) Leyendas de Protección.

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Este medicamento no deberá administrarse durante el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 12 años.

18) Nombre y Domicilio del Laboratorio.

Farmacéuticos Rayere, S.A.

Emiliano Zapata N° 72

México, D.F. 03300

19) Número de Registro del Medicamento e IPP:

Reg. No. 174M2004 SSA IV

Clave IPP : KEAR-04363103135/RM 2004