

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gevilon® 450 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 450 mg Gemfibrozil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gevilon ist indiziert als Zusatz zu diätetischen Maßnahmen und einer anderen nicht pharmakologischen Behandlung (z. B. Sport, Gewichtsreduzierung) bei folgenden Erkrankungen:

- Therapie einer schweren Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrigem HDL-Cholesterin
- Gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird
- Primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird

Primäre Prävention

Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines kardiovaskulären Erstereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der Gabe von Gemfibrozil müssen andere medizinische Probleme wie eine Schilddrüsenunterfunktion und Diabetes mellitus bestmöglich unter Kontrolle gebracht werden. Die Patienten sollten auf eine fettarme Standarddiät gesetzt werden, die während der Behandlung fortgeführt wird. Gevilon wird oral eingenommen.

Dosierung

Erwachsene

Der Dosierungsbereich liegt zwischen 900 mg und 1200 mg täglich. Auswirkungen auf die Morbidität sind lediglich bei der Dosierung 1200 mg täglich dokumentiert. Siehe „Art der Anwendung“.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Wie bei Erwachsenen

Kinder und Jugendliche

Eine Therapie mit Gemfibrozil ist bei Kindern noch nicht untersucht worden. Aufgrund der fehlenden Daten wird der Gebrauch von Gevilon bei Kindern nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate 50 - 80 bzw. 30 - 50 ml/min/1,73 m²) sollte die Behandlung mit 900 mg täglich begonnen und vor einer Dosiserhöhung die Nierenfunktion geprüft werden. Gevilon darf nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Gemfibrozil ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die 1200-mg-Dosis wird 2-mal täglich zu je 600 mg eingenommen, eine halbe Stunde vor dem Frühstück und eine halbe Stunde vor dem Abendessen.

Die 900-mg-Dosis wird als Einmaldosis eine halbe Stunde vor dem Abendessen eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Eingeschränkte Leberfunktion
- Schwere Niereninsuffizienz
- Bekannte Gallenblasen- oder Gallenwegserkrankung mit Cholelithiasis, auch in der Anamnese
- Gleichzeitige Gabe von Repaglinid, Dasabuvir, Selexipag (siehe Abschnitt 4.5) oder Simvastatin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Patienten mit photoallergischen oder phototoxischen Reaktionen unter Behandlung mit Fibraten in der Anamnese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erkrankungen der Muskulatur (Myopathie/Rhabdomyolyse)

Es wurden Fälle von Myositis, Myopathie und deutlich erhöhter Kreatinphosphokinase, die mit Gemfibrozil in Zusammenhang standen, beobachtet. Auch Rhabdomyolysen wurden selten berichtet.

Eine Muskelschädigung muss bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der eine diffuse Myalgie, Muskelschwäche und/oder eine deutliche Erhöhung der Muskel-CPK-Werte (> 5 x ULN) aufweist. In diesen Fällen muss die Therapie abgesetzt werden.

Gleichzeitige Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern

Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil mit Simvastatin ist kontraindiziert. Es wurden Fälle von schwerer Myositis mit deutlich erhöhter Kreatinphosphokinase im Blut und Myoglobinausscheidung im Harn (Rhabdomyolyse) berichtet, wenn Gemfibrozil und HMG-CoA-Reduktase-Hemmer gleichzeitig angewendet wurden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Es kann auch zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommen (siehe auch Abschnitt 4.5), die eine Dosisanpassung notwendig machen.

Der Nutzen einer weiteren Verbesserung der Lipidwerte durch die kombinierte Anwendung von Gemfibrozil und eines HMG-CoA-Reduktase-Hemmers sollte sorgfältig gegen die möglichen Risiken einer solchen Kombination abgewogen werden. Außerdem wird eine klinische Kontrolle empfohlen.

Die Kreatinphosphokinase (CPK) muss vor Beginn der Behandlung mit einer solchen Kombination bei Patienten mit den folgenden prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse kontrolliert werden:

- eingeschränkte Nierenfunktion
- Schilddrüsenunterfunktion
- Alkoholmissbrauch
- Alter > 70 Jahre
- Eigene oder Familienanamnese einer vererbten Muskelerkrankung
- Anamnese einer Muskelschädigung durch andere Fibrate oder HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

Bei den meisten Patienten, deren Lipidwerte von keinem der beiden Mittel allein zufriedenstellend gesenkt werden konnten, wiegt der zu erwartende Vorteil einer Kombinationstherapie mit einem HMG-CoA Reduktasehemmer und Gemfibrozil das Risiko einer schweren Myopathie, Rhabdomyolyse oder eines akuten Nierenversagens nicht auf.

Anwendung bei Patienten mit Gallensteinbildung

Gemfibrozil kann die Cholesterinausscheidung in die Gallenflüssigkeit erhöhen, wodurch sich vermehrt Gallensteine bilden können. Fälle von Cholelithiasis wurden im Zusammenhang mit einer Gemfibrozil-Therapie berichtet. Bei Verdacht auf eine Cholelithiasis werden Untersuchungen der Gallenblase empfohlen. Die Therapie mit Gemfibrozil sollte abgesetzt werden, wenn Gallensteine gefunden wurden.

Kontrolle der Lipidwerte

Während der Behandlung mit Gemfibrozil sind regelmäßige Kontrollen der Lipidwerte erforderlich. Manchmal kann eine paradoxe Erhöhung des Cholesterins (gesamt und LDL) bei Patienten mit einer Hypertriglyceridämie auftreten. Wenn nach 3 Monaten Therapie mit der empfohlenen Dosierung kein ausreichender Behandlungserfolg eingetreten ist, sollte die Behandlung abgesetzt und eine Alternativbehandlung in Betracht gezogen werden.

Kontrolle der Leberfunktion

Es wurden erhöhte Werte von ALAT, ASAT, alkalischer Phosphatase, LDH, CK und Bilirubin berichtet. Diese sind normalerweise nach Absetzen von Gemfibrozil reversibel. Daher sollten regelmäßig Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei persistierenden pathologischen Werten muss die Therapie mit Gemfibrozil abgesetzt werden.

Kontrolle des Blutbilds

Während der ersten 12 Monate der Behandlung mit Gemfibrozil werden regelmäßige Kontrollen des Blutbilds empfohlen. Selten wurden Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie und Knochenmarkshypoplasie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5)

Gleichzeitige Anwendung von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT3 und OATP1B1 Substraten

Das Wechselwirkungsprofil von Gemfibrozil ist komplex und verursacht eine erhöhte Exposition von zahlreichen Arzneimitteln, wenn sie gleichzeitig mit Gemfibrozil angewendet werden.

Gemfibrozil ist ein potenter Hemmer der Enzyme CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 und UDP Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT3) und hemmt auch das organische Anionen-Transport-Polypeptid 1B1 (OATP1B1) (siehe Abschnitt 4.5). Zusätzlich wird Gemfibrozil auch zu Gemfibrozil-1-O- β -Glucuronid metabolisiert, das ebenfalls CYP2C8 und OATP1B1 hemmt.

Gleichzeitige Anwendung von Antidiabetika

Es wurde über Fälle berichtet, in denen nach der gleichzeitigen Anwendung von Gemfibrozil mit Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin) hypoglykämische Reaktionen auftraten. Es wird empfohlen, die Glucosewerte zu überwachen.

Gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen

Gemfibrozil kann die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten vom Cumarintyp, wie Warfarin, Acenocoumarol oder Phenprocoumon verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil mit diesen Antikoagulanzen erfordert eine sorgfältige Überwachung der Prothrombinzeit (INR – International Normalised Ratio). Vitamin-K-Antagonisten vom Cumarintyp sollten nur vorsichtig mit Gemfibrozil kombiniert werden. Um die gewünschten Prothrombinwerte aufrecht zu erhalten, kann eine Verringerung der Antikoagulanzendosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Wechselwirkungsprofil von Gemfibrozil ist komplex. In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Gemfibrozil und sein Metabolit Gemfibrozil-1-O- β -Glucuronid eine starke Hemmwirkung auf CYP2C8 (ein Enzym, das beispielweise für den Metabolismus von Dabrafenib, Enzalutamid, Loperamid, Montelukast, Repaglinid, Rosiglitazon, Pioglitazon, Dasabuvir, Selexipag und Paclitaxel wichtig ist) ausüben. Eine gemeinsame Anwendung von Gemfibrozil mit Repaglinid, Dasabuvir oder Selexipag ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zusätzlich könnte bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil eine Dosisreduktion von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2C8 metabolisiert werden, erforderlich sein. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Gemfibrozil ein starker Hemmer von CYP2C9 (einem Enzym, das am Metabolismus von z.B. Warfarin und Glimperid beteiligt ist), aber auch von CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1 und UGT1A1 sowie UGT1A3 ist (siehe Abschnitt 4.4). Gemfibrozil-1-O- β -Glucuronid hemmt ebenfalls OATP1B1.

Repaglinid

Bei gesunden Freiwilligen erhöhte eine gleichzeitige Anwendung mit Gemfibrozil AUC und C_{max} von Repaglinid um das 8,1- bzw. das 2,4-Fache. In der gleichen Studie erhöhte die gleichzeitige Anwendung mit Gemfibrozil und Itraconazol AUC und C_{max} von Repaglinid um das 19,4- bzw. das 2,8-Fache. Zusätzlich verlängerte eine gleichzeitige Anwendung mit Gemfibrozil oder Gemfibrozil und Itraconazol auch seine hypoglykämischen Wirkungen. Folglich erhöht eine gemeinsame Anwendung von Gemfibrozil und Repaglinid das Risiko einer schweren Hypoglykämie und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dasabuvir

Eine gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil mit Dasabuvir erhöhte aufgrund der Hemmung von CYP2C8 AUC und C_{max} von Dasabuvir (11,3- bzw. 2,01-Faches). Die erhöhte Exposition mit Dasabuvir kann das Risiko einer QT-Verlängerung erhöhen, und eine gemeinsame Anwendung von Gemfibrozil mit Dasabuvir ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Selexipag

Bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil mit Selexipag, ein Substrat von CYP2C8, verdoppelte sich die Exposition (AUC) mit Selexipag, und die Exposition (AUC) mit dem aktiven Metaboliten ACT-333679 erhöhte sich um ca. das 11-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil mit Selexipag ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Enzalutamid

Bei gesunden Freiwilligen erhöhte eine einmalige Dosis von 160 mg Enzalutamid nach zweimal täglicher Gabe von 600 mg Gemfibrozil die AUC von Enzalutamid sowie dessen aktiven Metaboliten (N-Desmethyl-enzalutamid) um das 2,2-Fache und die entsprechende C_{max} reduzierte sich um 16 %. Eine erhöhte Enzalutamidexposition kann das Risiko für Anfälle erhöhen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Gemfibrozil und Enzalutamid sollte vermieden werden; wenn eine gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird, sollte die Dosis von Enzalutamid reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Rosiglitazon

Eine Kombination von Gemfibrozil mit Rosiglitazon sollte nur vorsichtig vorgenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Rosiglitazon führte, wahrscheinlich durch Hemmung der CYP2C8-Isoenzyme, zu einer 2,3fachen Erhöhung der systemischen Rosiglitazon-Exposition (siehe Abschnitt 4.4).

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil mit Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Kombination von Gemfibrozil mit einem Statin sollte generell unterbleiben (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit einer Myopathie verbunden. Ein erhöhtes Risiko von unerwünschten muskuloskelettalen Ereignissen, einschließlich einer Rhabdomyolyse, wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von Fibraten zusammen mit Statinen beobachtet.

Gemfibrozil beeinflusst auch die Pharmakokinetik von Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Rosuvastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil sind die AUC-Werte von Simvastatinsäure um beinahe das 3fache und die von Pravastatin um das 3fache erhöht. Der Mechanismus der Wechselwirkung mit Simvastatin beruht wahrscheinlich auf der Hemmung der Glukuronidation über UGTA1 und UGTA3. Die Wechselwirkung mit Pravastatin könnte aufgrund einer Störung der Transportproteine auftreten. In einer Studie mit gesunden Probanden, die 2-mal täglich 600 mg Gemfibrozil erhielten, führte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 80 mg Rosuvastatin zu einer 2,2fachen Erhöhung der mittleren C_{max} und einer 1,9fachen Erhöhung der mittleren AUC von Rosuvastatin.

Antikoagulanzen

Gemfibrozil kann die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten vom Cumarintyp, wie Warfarin, Acenocoumarol oder Phenprocoumon verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil mit diesen Antikoagulanzen erfordert eine sorgfältige Überwachung der Prothrombinzeit (INR) (siehe Abschnitt 4.4).

Bexaroten

Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil mit Bexaroten wird nicht empfohlen. Eine Untersuchung der Konzentrationen von Bexaroten bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) ergab, dass die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil zu einer erheblichen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Bexaroten führte.

Gallensäurebindende Harze

Die Bioverfügbarkeit von Gemfibrozil kann bei gleichzeitiger Gabe mit Ionenaustauschharzen wie Colestipol reduziert sein. Zwischen der Einnahme der beiden Arzneimittel sollte daher ein Mindestabstand von 2 Stunden eingehalten werden.

Colchicin

Bei gleichzeitiger Gabe von Colchicin und Gemfibrozil kann das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöht sein. Dieses Risiko kann bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung erhöht sein. Es werden klinische und biologische Kontrollen empfohlen, insbesondere zu Beginn der Kombinationsbehandlung.

Gemfibrozil hat eine hohe Bindung an Plasmaproteine und ein wechselseitiges Verdrängungspotential mit anderen Substanzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine entsprechenden Daten zur Anwendung von Gevilon in der Schwangerschaft. Tierstudien ergaben keinen eindeutigen Hinweis, der Rückschlüsse auf die Schwangerschaft und auf die Entwicklung des Fetus erlauben würde (siehe Abschnitt 5.3). Das Risikopotential für den Menschen ist nicht bekannt. Gemfibrozil darf während der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation gegeben werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Ausscheidung von Gemfibrozil in die Muttermilch vor. Gemfibrozil darf in der Stillzeit nicht verwendet werden.

Fertilität

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten wurden reversible Abnahmen der männlichen Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. In Einzelfällen können Benommenheit und Sehstörungen auftreten, welche die Fahrtüchtigkeit negativ beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art und wurden bei ca. 7 % der Patienten beobachtet. Diese Nebenwirkungen führen normalerweise nicht zum Absetzen der Behandlung.

Nebenwirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit wie folgt eingestuft: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) einschließlich gemeldeter Einzelfälle:

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Selten	Knochenmarksinsuffizienz, schwere Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie
Psychiatrische Erkrankungen Selten	Depressionen, verringerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems Häufig Selten	Schwindel, Kopfschmerzen Periphere Neuropathie, Parästhesien, Benommenheit, Schläfrigkeit
Augenerkrankungen Selten	Verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen Gelegentlich	Vorhofflimmern

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Selten	Kehlkopfödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig Häufig Selten	Dyspepsie Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen Pankreatitis, Appendizitis
Leber- und Gallenerkrankungen Selten	Cholestatischer Ikterus, Hepatitis, Cholelithiasis, Cholecystitis, abweichende Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig Selten	Ekzem, Ausschlag Angioödem, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Dermatitis, Haarausfall, Lichtempfindlichkeit, Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Selten	Rhabdomyolyse, Myopathie, Myositis, muskuläre Schwäche, Synovitis, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Selten	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufig	Müdigkeit
Untersuchungen Selten	Verringerung der Hämoglobin- und Hämatokritwerte, Verringerung der weißen Blutkörperchen, Erhöhung der Kreatinkinase

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Überdosierungen sind aufgetreten. Die berichteten Symptome einer Überdosierung waren Bauchkrämpfe, abweichende Leberfunktionswerte, Diarrhoe, erhöhte Kreatinkinase, Gelenk- und Muskelschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Diese Symptome waren vollkommen reversibel. Beim Auftreten von Überdosierungserscheinungen ist eine symptomatische Behandlung angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lipidsenker

Chemische Gruppe: Fibrate

ATC Code: C10AB04

Gemfibrozil ist eine nicht halogenierte phenoxy-pentanoische Säure. Gemfibrozil ist ein lipidregulierendes Pharmakon, das die Lipidfraktionen reguliert.

Der genaue Mechanismus der lipidregulierenden Aktivität von Gemfibrozil ist noch nicht endgültig geklärt. Beim Menschen stimuliert Gemfibrozil die periphere Lipolyse von triglyceridreichen Lipoproteinen wie VLDL und Chylomikronen (durch Stimulation von LPL). Gemfibrozil hemmt auch die Synthese von VLDL in der Leber. Gemfibrozil erhöht HDL₂- und HDL₃-Subfraktionen sowie die Apolipoproteine A-I und A-II.

Tierstudien deuten darauf hin, dass Gemfibrozil den Umsatz und Abbau von Cholesterin aus der Leber erhöht.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Behandlung mit Fibraten das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung verringern kann. Eine Verringerung der Todesfälle aller Ursachen bei der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen konnte jedoch nicht gezeigt werden.

In der Helsinki-Herz-Studie, einer großen plazebokontrollierten Studie an 4081 männlichen Patienten zwischen 40 und 55 Jahren mit primärer Dyslipidämie (vorwiegend erhöhtem Nicht-HDL Cholesterin +/- Hypertriglyceridämie) aber keiner koronaren Herzerkrankung in der Anamnese, führte die Gabe von 2 mal täglich 600 mg Gemfibrozil zu einer signifikanten Reduzierung der Gesamtplasma-triglyceride, des Gesamt- und Low-Density- Lipoprotein-Cholesterins und zu einer signifikanten Erhöhung des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins. Die kumulative Rate der kardialen Endpunkte (Herztod und nicht tödlicher Herzinfarkt) während einer 5-jährigen Nachuntersuchungsphase betrug 27,3/1000 in der Gemfibrozil-Gruppe (56 Patienten) und 41,4/1000 in der Plazebo-Gruppe (84 Patienten). Dies entspricht einer relativen Risikoverminderung von 34,0 % (95 % Konfidenzintervall 8,2-52,6, $p < 0,02$) und einer absoluten Risikoverminderung von 1,4 % in der Gemfibrozil-Gruppe, verglichen mit Plazebo. Die Reduzierung bei den nicht tödlichen Herzinfarkten betrug 37 % und 26 % bei Herztod. Die Anzahl der Todesfälle aller Ursachen war jedoch gleich (44 in der Gemfibrozil- und 43 in der Plazebo-Gruppe). Patienten mit Diabetes und mit stark abweichenden Lipidfraktionen zeigten eine Reduzierung der KHK-Endpunkte um 68 % bzw. 71 %.

Bei der VA-HIT-Studie handelte es sich um eine Doppelblindstudie, bei der Gemfibrozil (1200 mg/Tag) bei 2531 männlichen Patienten mit anamnestisch bekannter koronarer Herzkrankheit, HDL-C-Spiegeln unter 40 mg/dl (1,0 mmol/l) und normalen LDL-C-Spiegeln mit Plazebo verglichen wurde. Nach einem Jahr war der durchschnittliche HDL-C-Spiegel um 6 % höher und der durchschnittliche Triglyzeridspiegel in der Gemfibrozil-Gruppe um 31 % niedriger als in der Plazebo-Gruppe. Die primären Endpunkte nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Herztod traten bei 17,3 % der mit Gemfibrozil und bei 21,7 % der mit Plazebo behandelten Patienten auf (relative Risikoreduktion: 22 %; 95 %-KI: 7 - 35 %; $p = 0,006$). Hinsichtlich der sekundären Endpunkte kam es bei den mit Gemfibrozil behandelten Patienten zu einer relativen Risikoreduktion von 25 % (95 %-KI: -6 - 47 %; $p = 0,10$) für Schlaganfall, von 24 % (95 % - KI: 11 - 36 %; $p < 0,001$) für den kombinierten Endpunkt

aus Tod durch koronare Herzkrankheit, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nachgewiesenem Schlaganfall, von 59 % (95 % - KI: 33 - 75 %; $p < 0,001$) für eine transitorische ischämische Attacke und von 65 % (95 % - KI: 37 - 80 %; $p < 0,001$) für eine Karotis-Endarterektomie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Gemfibrozil wird nach oraler Gabe mit einer Bioverfügbarkeit von nahezu 100 % rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Da Nahrung die Bioverfügbarkeit leicht ändert, sollte Gemfibrozil 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Maximale Plasmaspiegel werden 1 - 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach Gabe von 600 mg zweimal täglich wird eine C_{max} zwischen 15 und 25 mg/ml erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 9 - 13 Liter. Die Plasmaproteinbindung von Gemfibrozil und seines Hauptmetaboliten beträgt mindestens 97 %.

Biotransformation

Gemfibrozil wird durch eine Ringmethylgruppe oxidiert und bildet sukzessiv einen Hydroxymethyl- und einen Carboxylmetabolit (als Hauptmetabolit). Dieser Metabolit hat im Vergleich zu der Muttersubstanz Gemfibrozil eine geringe Wirksamkeit und eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 20 Stunden. Die Glukuronidierung zu Gemfibrozil-1-O- β -Glucuronid ist ein weiterer wichtiger Eliminationsweg für Gemfibrozil beim Menschen.

Die am Metabolismus von Gemfibrozil beteiligten Enzyme sind nicht bekannt. Das Wechselwirkungsprofil von Gemfibrozil und seiner Metaboliten ist komplex (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5). In-vitro- und In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Gemfibrozil die Enzyme CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT1A3 und OATP1B1 hemmt. Gemfibrozil-1-O- β -Glucuronid hemmt auch CYP2C8 und OATP1B1.

Elimination

Gemfibrozil wird hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert. Beim Menschen wird etwa 70 % der angewendeten Dosis mit dem Urin ausgeschieden, hauptsächlich in Form von Konjugaten des Gemfibrozil und seiner Metaboliten. Weniger als 6 % der Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. 6 % der Dosis finden sich in den Fäzes. Die Gesamtclearance von Gemfibrozil liegt im Bereich von 100 - 160 ml/min. und die Eliminationshalbwertszeit im Bereich von 1,3 bis 1,5 Stunden. Im therapeutischen Dosierungsbereich ist die Pharmakokinetik linear.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

Über Patienten mit leichter, mäßiger und nicht dialysierter schwerer Niereninsuffizienz gibt es nur limitierte Erfahrungen. Diese limitierten Daten rechtfertigen die Anwendung von bis zu 1200 mg täglich bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz, falls sie kein anderes lipidsenkendes Arzneimittel erhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer 2-Jahres-Studie mit Gemfibrozil an männlichen Ratten, die die 10fache klinische Dosis erhielten, traten subkapsuläre bilaterale Katarakte bei 10 % und unilaterale Katarakte bei 6,3 % der Tiere auf.

In einer Kanzerogenitätsstudie an Mäusen mit Dosierungen die dem 0,1fachen und 0,7fachen der klinischen Exposition entsprachen (basierend auf der AUC), gab es im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Tumorbildungen. In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit Dosierungen die dem 0,2fachen und 1,3fachen der klinischen Exposition entsprachen (basierend auf AUC), war die Häufigkeit von gutartigen Zellwucherungen in der Leber und von Leberkarzinomen bei männlichen Tieren unter der hohen Dosis deutlich erhöht. Die Tiere mit niedriger Dosierung zeigten ebenfalls eine höhere Inzidenz von Leberkarzinomen, allerdings war der Anstieg in dieser Gruppe statistisch nicht signifikant.

Die durch Gemfibrozil und andere Fibrate verursachten Lebertumoren bei kleinen Nagern werden im Allgemeinen der extensiven Peroxisomen-Proliferation bei dieser Tierart zugeschrieben und folglich als klinisch unbedeutend eingestuft.

Bei männlichen Ratten verursachte Gemfibrozil auch gutartige Leydig-Zell-Tumoren. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist gering.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an männlichen Ratten über 10 Wochen führte die Gabe von Gemfibrozil bei Dosierungen von etwa der 2fachen therapeutischen Dosis beim Menschen (bezogen auf die Körperoberfläche) zu einer verringerten Fertilität. Die Fertilität war nach einer medikamentenfreien Phase von 8 Wochen wieder hergestellt. Gemfibrozil war weder bei der Ratte noch beim Kaninchen teratogen. Die Gabe der 1- bis 3fachen humanen Gemfibrozil-Dosis (bezogen auf die Körperoberfläche) an weibliche Kaninchen während der Organogenese resultierte in einer dosiskorrelierten Verringerung der Wurfgröße. Die Gabe der 0,6- und 2fachen klinischen Dosis von Gemfibrozil (bezogen auf die Körperoberfläche) an weibliche Ratten vom 15. Tag der Trächtigkeit bis zur Entwöhnung, hatte eine dosiskorrelierte Verringerung des Geburtsgewichtes sowie eine verzögerte Entwicklung des Wurfes während der Laktation zur Folge. Bei beiden Spezies wurde eine Toxizität der Muttertiere beobachtet. Die klinische Bedeutung der verringerten Wurfgröße beim Kaninchen und der verringerten Gewichtszunahme bei den jungen Ratten ist nicht geklärt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Polysorbat 80 (E 433)
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Talkum
Dimeticon
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/Aluminium) zu 30, 60,100 und 180 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18410

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.06.1988

Datum der Verlängerung der Zulassung: 04.04.2010

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig