

4. marts 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Lopid, kapsler, hårde

0. D.SP.NR.
6351

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Lopid

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver hård kapsel indeholder 300 mg gemfibrozil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Kapsler, hårde

Beskrivelse

Lopid 300 mg: fint hvidt pulver i en hård gelatinekapsel med en hvid uigennemsigtig underdel og en rødbrun uigennemsigtig hætte præget med "Lopid 300" på hver kapselhalvdel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lopid er indiceret som et supplement til diæt og anden ikke-farmakologisk behandling (f.eks. motion, vægtreduktion) til:

- Behandling af alvorlig hypertriglyceridæmi med eller uden lavt HDL-kolesterol.
- Blandet hyperkolesterolæmi, når et statin er kontraindiceret eller ikke tolereres.
- Primær hyperkolesterolæmi, når et statin er kontraindiceret eller ikke tolereres.

Primær forebyggelse

Reduktion af kardiovaskulær morbiditet hos mænd med øget ikke-HDL-kolesterol og med høj risiko for en første kardiovaskulær hændelse, når et statin er kontraindiceret eller ikke tolereres (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Før gemfibrozil initieres, skal der så godt som muligt kontrolleres for andre medicinske lidelser, som f.eks. hypothyreoidisme og diabetes mellitus, og patienterne skal sættes på en standard lipidsænkende diæt, som skal fortsættes under behandlingen. Lopid bør indtages oralt.

Dosering

Voksne:

Dosis er 900-1200 mg dagligt.

Den eneste dosis, der har dokumenteret effekt på morbiditet er 1200 mg dagligt.

Se Administration.

Ældre (over 65 år):

Som for voksne.

Børn og unge:

Gemfibrozilbehandling er ikke undersøgt hos børn. Lopid bør ikke anvendes til børn, da der ikke er tilstrækkelig dokumentation.

Nedsat nyrefunktion:

Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed på henholdsvis 50-80 og 30-<50 ml/min/1,73 m²) er startbehandlingen 900 mg dagligt, og nyrefunktionen bør vurderes, før dosis øges. Lopid bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion:

Gemfibrozil er kontraindiceret ved nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Administration

Dosis på 1200 mg indtages som 600 mg 2 gange dagligt ½ time før morgenmaden og ½ time før aftensmaden.

Dosis på 900 mg indtages som enkeltdosis ½ time før aftensmaden.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Nedsat leverfunktion.
- Svært nedsat nyrefunktion.
- Kendt eller præ-eksisterende lidelser i galdeblæren eller galdevejene, herunder galdesten.
- Samtidig brug af repaglinid, dasabuvir, selexipag (se pkt. 4.5), simvastatin eller rosuvastatin af styrken 40 mg (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Patienter, der tidligere i anamnesen, har haft fotoallergi eller fototoksiske reaktioner ved behandling med fibrater.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Muskellidelser (myopati/rhabdomyolyse)

Der er rapporteret myositis, myopati og markant forhøjet kreatinphosphokinase (CPK) i forbindelse med gemfibrozil. Rhabdomyolyse er set i sjældne tilfælde.

Muskelskader må overvejes hos patienter, der får diffus myalgi, muskelømhed og/eller markant forhøjet muskel CPK-værdier (>5 gange den øvre normalgrænse); ved disse tilstande skal behandlingen seponeres.

Samtidig HMG-CoA reductasehæmmere

Samtidig brug af gemfibrozil og simvastatin eller rosuvastatin af styrken 40 mg er kontraindiceret. Samtidig behandling med gemfibrozil og lavere doser rosuvastatin bør kun anvendes, hvis fordelen opvejer risikoen. Der er set tilfælde af alvorlig myositis med markant forhøjede kreatinkinase-niveauer og myoglobinuria (rhabdomyolyse), når gemfibrozil og HMG-CoA reductasehæmmere anvendes samtidig (se pkt. 4.3 og 4.5). Farmakokinetiske interaktioner kan være tilstede (se også pkt. 4.5), og dosisjustering kan være nødvendig.

Fordelen ved yderligere ændringer i lipidniveauer ved kombination af gemfibrozil og HMG-CoA reductasehæmmere bør omhyggeligt opvejes mod den potentielle risiko ved sådanne kombinationer, og klinisk monitorering anbefales.

Kreatinphosphokinase (CPK) niveau bør måles før start af en sådan kombinationsbehandling hos patienter med præ-disponerede faktorer for rhabdomyolyse, som f.eks.:

- Nedsat nyrefunktion
- Hypothyreoidisme
- Alkoholmisbrug
- Alder >70 år
- Personlig eller familiær anamnese med arvelig muskellidelse
- Tidligere muskeltoksicitet med andre fibrater eller HMG-CoA reductasehæmmere i anamnesen.

Hos de fleste patienter, som har en utilfredsstillende lipidrespons på begge produkter hver for sig, opvejer den mulige fordel ved kombinationsbehandlingen med HMG-CoA reductasehæmmere og gemfibrozil ikke risikoen for alvorlig myopati, rhabdomyolyse og akut nyresvigt.

Brug hos patienter med galdestensdannelse

Gemfibrozil kan øge kolesteroludskillelsen i galden, og dermed øge potentialet for galdestensdannelse. Tilfælde af cholelithiasis er set under gemfibrozilbehandling. Hvis der er mistanke om cholelithiasis, bør galdeblæren undersøges. Gemfibrozilbehandling bør seponeres, hvis der findes galdesten.

Monitorering af serumlipider

Under behandling med gemfibrozil er det nødvendigt jævnligt at monitorere serumlipider. Undertiden kan en paradoksalt stigning i (total og LDL) kolesterol opstå hos patienter med hypertriglyceridæmi. Hvis respons er utilstrækkeligt efter 3 måneders behandling med anbefalede doser, bør behandlingen seponeres, og alternative behandlingsmuligheder overvejes.

Monitorering af leverfunktionen

Der er set stigninger i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, LDH, kreatinkinase (CK) og bilirubin. Disse er sædvanligvis reversible, når gemfibrozil seponeres. Derfor bør der regelmæssigt tages leverfunktionsprøver. Gemfibrozilbehandling bør seponeres, hvis der er vedvarende abnorme værdier.

Monitorering af blodtælling

I de første 12 måneder af gemfibrozilbehandlingen anbefales jævnligt blodtælling. Anæmi, leukopeni, trombocytopeni, eosinofili og knoglemarvshypoplasi er set i sjældne tilfælde (se pkt. 4.8).

Interaktioner med andre lægemidler (se også pkt. 4.3 og 4.5)

Samtidig brug af CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT3A3 og OATP1B1 substrater

Interaktionsprofilen af gemfibrozil er kompleks, og fører til en øget eksponering af mange lægemidler, hvis de anvendes sammen med gemfibrozil.

Gemfibrozil er en potent hæmmer af CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 og UDP-glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT3A3) enzymer og organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) (se pkt. 4.5). Derudover omdannes gemfibrozil til gemfibrozil 1-O- β -glucuronide som også hæmmer CYP2C8 og OATP1B1.

Samtidig brug af hypoglykæmiske midler

Der er set hypoglykæmiske reaktioner, når gemfibrozil anvendes sammen med hypoglykæmiske midler (orale midler og insulin). Det anbefales at monitorere glucoseniveauerne.

Samtidig brug af antikoagulantia

Gemfibrozil kan forstærke virkningen af vitamin K antagonist antikoagulantia af coumarintypen såsom warfarin, acenocoumarol eller phenprocoumon. Samtidig administration af gemfibrozil med disse antikoagulantia nødvendiggør omhyggelig monitorering af protrombintiden (INR – International Normalised Ratio). Forsigtighed tilrådes, når vitamin K antagonist antikoagulantia af coumarintypen gives sammen med gemfibrozil. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af det antikoagulerende middel for at fastholde den ønskede protrombintid (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsprofilen af gemfibrozil er kompleks. *In vivo* forsøg viser, at gemfibrozil og dets metabolit gemfibrozil 1-O- β -glucuronid er potente hæmmere af CYP2C8 (et enzym, der er vigtig for metabolismen af f.eks. dabrafenib, enzalutamid, loperamid, montelukast, repaglinid, rosiglitazon, pioglitazon, dasabuvir, selexipag og paclitaxel). Samtidig anvendelse af gemfibrozil med repaglinid, dasabuvir eller selexipag er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Det kan desuden være nødvendigt at reducere dosis af lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via CYP2C8 enzymer, når de anvendes samtidig med gemfibrozil. *In vitro* forsøg viser, at gemfibrozil er en stærk hæmmer af CYP2C9 (et enzym der er vigtig for metabolismen af f.eks. warfarin og glimepirid) men også af CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1 og UGT1A1 og UGT3A3 (se pkt. 4.4). Gemfibrozil 1 O- β -glucuronid hæmmer også OATP1B1.

Repaglinid

Samtidig brug af gemfibrozil og repaglinid hos raske frivillige forsøgspersoner forøgede AUC og C_{max} for repaglinid henholdsvis 8,1 og 2,4 gange. I samme studie blev AUC og C_{max} for repaglinid forøget henholdsvis 19,4 og 2,8 gange ved samtidig anvendelse af gemfibrozil og

itraconazol. Desuden blev repaglinids hypoglykæmiske effekt forlænget ved samtidig anvendelse af gemfibrozil eller gemfibrozil og itraconazol. Samtidig anvendelse af gemfibrozil og repaglinid er derfor kontraindiceret, da det kan øge risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.3).

Dasabuvir

Samtidig brug af gemfibrozil og dasabuvir forøgede AUC og $C_{\max}$ for dasabuvir (ratio: henholdsvis 11,3 og 2,01) pga. hæmning af CYP2C8. Forøget eksponering af dasabuvir kan øge risikoen for QT-forlængelse, og samtidig anvendelse af gemfibrozil og dasabuvir er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Selexipag

Samtidig administration af gemfibrozil og selexipag - et CYP2C8 substrat, fordoblede eksponeringen (AUC) af selexipag og øgede eksponeringen (AUC) af de aktive metabolitter (ACT-333679) ca. 11 gange. Samtidig brug af gemfibrozil og selexipag er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Enzalutamid

AUC for enzalutamid plus den aktive metabolit (N-desmethylenzalutamid) blev forøget 2,2 gange og den tilsvarende $C_{\max}$ blev reduceret med 16% hos raske frivillige, der fik en enkelt 160 mg dosis enzalutamid efter 600 mg gemfibrozil to gange dagligt. Øget eksponering for enzalutamid kan øge risikoen for anfald. Samtidig brug af gemfibrozil og enzalutamid bør undgås, hvis samtidig administration anses at være nødvendig, skal dosis af enzalutamid reduceres.

Rosiglitazon

Kombinationsbehandling med gemfibrozil og rosiglitazon bør anvendes med forsigtighed. Samtidig anvendelse med rosiglitazon resulterer i en 2,3 gange stigning i rosiglitazons systemiske dosis, sandsynligvis ved hæmning af CYP2C8 isozym (se pkt. 4.4).

HMG-CoA reduktasehæmmere

Samtidig brug af gemfibrozil og simvastatin eller rosuvastatin af styrken 40 mg er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4). Samtidig anvendelse af gemfibrozil og et statin bør generelt undgås (se pkt. 4.4). Brugen af fibrater alene er lejlighedsvis forbundet med myopati. Der ses en øget risiko for muskelrelaterede bivirkninger, inklusive rhabdomyolyse, når fibrater anvendes sammen med statiner.

Gemfibrozil kan også påvirke farmakokinetikken af simvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin og atorvastatin. Gemfibrozil forårsager næsten en 3 gange stigning i AUC af simvastatinsyren formodentlig på grund af hæmning af glukuronideringen via UGT1A1 og UGT1A3, og en 3 gange stigning i pravastatins AUC, som måske skyldes interferens med transportproteiner. Et studie med raske frivillige forsøgspersoner viser, at samtidig anvendelse af en enkeltdosis rosuvastatin på 80 mg og gemfibrozil (600 mg 2 gange dagligt) resulterer i en 2,2 gange stigning i den gennemsnitlige $C_{\max}$ og en 1,9 gange stigning i den gennemsnitlige AUC af rosuvastatin. Samtidig administration af en enkelt lovastatin dosis på 40 mg og gemfibrozil (600 mg 2 gange dagligt i 3 dage) hos raske frivillige forsøgspersoner resulterede i en 2,8 gange stigning i den gennemsnitlige AUC og $C_{\max}$ for lovastatinsyre. Samtidig administration af en enkelt atorvastatin dosis på 40 mg og gemfibrozil (600 mg 2 gange dagligt i 7 dage) hos raske frivillige forsøgspersoner resulterede i en 1,35 gange stigning i den gennemsnitlige AUC og ingen stigning i den gennemsnitlige $C_{\max}$ for atorvastatin.

Antikoagulantia

Gemfibrozil kan forstærke virkningen af vitamin K antagonist antikoagulantia af coumarintypen såsom warfarin, acenocoumarol eller phenprocoumon. Samtidig administration af gemfibrozil med disse antikoagulantia nødvendiggør omhyggelig monitorering af protrombintiden (INR) (se pkt. 4.4).

Bexaroten

Samtidig anvendelse af gemfibrozil og bexaroten kan ikke anbefales. En populationsanalyse af plasmabexarotenkonzentrationer hos patienter med kutant T-cellelymfom (CTCL) viser, at samtidig anvendelse af gemfibrozil resulterer i en væsentlig stigning i plasmakonzentrationerne af bexaroten.

Galdesyre - anionbyttere

Gemfibrozils biotilgængelighed kan nedsættes, når det anvendes samtidig med anionbyttere, som f.eks. colestipol. Det anbefales at indtage midlerne forskudt med mindst 2 timers interval.

Colchicin

Der er set en øget risiko for myopati og rhabdomyolyse ved samtidig administration af colchicin og gemfibrozil. Risikoen kan være øget hos ældre og hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Klinisk og biologisk monitorering anbefales, især i starten af kombinationsbehandlingen.

Gemfibrozil er stærkt bundet til plasmaproteiner, og der er muligvis displacering-interaktioner med andre lægemidler.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Der er ikke tilstrækkelig data for anvendelse af Lopid til gravide. Erfaringsgrundlaget fra dyreforsøg er utilstrækkeligt, hvad angår virkningerne på svangerskab og den føtale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Lopid bør ikke anvendes til gravide, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning:

Der foreligger ingen dokumentation for udskillelse af gemfibrozil i modermælk. Lopid bør ikke anvendes i ammeperioden.

Fertilitet:

Der er set en reversibel nedsættelse af fertiliteten hos hanrotter i reproduktionstoxicitetsstudier med rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der kan opstå isolerede tilfælde af svimmelhed og visuelle forstyrrelser, som kan påvirke evnen til at køre bil.

4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger er gastrointestinale og ses hos ca. 7% af patienterne. Disse bivirkninger fører sædvanligvis ikke til seponering af behandlingen.

Bivirkningerne er anført efter hyppighed i henhold til følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), inklusive enkeltstående rapporter:

System organklasser	Bivirkninger
Blod og lymfesystem Sjælden	Knoglemarvssvigt, alvorlig anæmi, trombocytopeni, leukopeni, eosinofili
Psykiske forstyrrelser Sjælden	Depression, nedsat libido
Nervesystemet Almindelig Sjælden	Vertigo, hovedpine Perifer neuropati, paræstesi, svimmelhed, somnolens
Øjne Sjælden	Sløret syn
Hjerte Ikke almindelig	Atrieflimren
Luftveje, thorax og mediastinum Sjælden	Larynxødem
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig Almindelig Sjælden	Dyspepsi Diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter, forstoppelse, luftafgang Pankreatitis, appendicitis
Lever og galdeveje Sjælden	Kolestatisk ikterus, hepatitis, koleliatiasis, kolecystitis, forstyrrelser i leverfunktionen
Hud og subkutane væv Almindelig Sjælden	Eksem, udslæt Angioødem, exfoliativ dermatitis, nældefeber, dermatitis, alopeci, fotosensitivitet, kløe
Knogler, led, muskler og bindevæv Sjælden	Rhabdomyolyse, myopati, myositis, muskelsvaghed, synovitis, myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter
Det reproduktive system og mammae Sjælden	Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig	Træthed
Undersøgelser Sjælden	Nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit, nedsat antal hvide blodlegemer, øget serumkreatinin

	phosphokinase.
--	----------------

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er set overdosering. Følgende symptomer er set ved overdosering: abdominalkramper, unormale leverfunktionstest, diarré, forhøjet kreatininphosphokinase, led- og muskelsmerter, kvalme og opkastning. Patienterne kom sig fuldstændig. Symptomatisk behandling bør gives i tilfælde af overdosering.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: C10A B04

Farmakoterapeutisk gruppe: Serum-lipidsænkende middel

Kemisk undergruppe: Fibrater

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Gemfibrozil er en ikke-halogeneret phenoxypentansyre. Gemfibrozil er et lipidregulerende middel, som regulerer lipidfraktionerne.

Gemfibrozils virkningsmekanisme kendes ikke fuldstændigt. Hos mennesker stimulerer gemfibrozil perifer lipolyse af triglyceridrige lipoproteiner, som f.eks. VLDL og kolymikroner (ved stimulering af LPL). Gemfibrozil hæmmer også syntesen af VLDL i leveren. Gemfibrozil øger HDL₂ og HDL₃ subfraktionerne samt apolipoprotein A-I og A-II.

Dyreforsøg antyder, at omsættelse og fjernelse af kolesterol fra leveren øges af gemfibrozil.

Der er bevis for, at behandling med fibrater kan nedsætte antallet af hændelser af koronar hjertesygdom (CHD), men der er ikke vist en nedsat total mortalitet i den primære eller sekundære forebyggelse af hjertesygdomme.

I det kliniske studie, Helsinki Heart Study, der er et stort placebo-kontrolleret studie med 4081 mandlige patienter i alderen 40-55 år med primær dyslipidæmi (hovedsagelig forhøjet ikke-HDL kolesterol +/- hypertriglyceridæmi), men ingen tidligere koronar hjertesygdom i anamnesen viste, at behandling med 600 mg gemfibrozil 2 gange dagligt signifikant kunne reducere total plasmatriflycerider, total og LD-lipoprotein kolesterol og gav en signifikant stigning i HD-lipoprotein kolesterol. Den kummulative hyppighed af kardielle endepunkter (hjertedød og ikke-dødelig myokardieinfarkt) var i løbet af en 5 års opfølgningsperiode

27,3/1.000 i gemfibrozilgruppen (56 patienter) og 41,4/1000 i placebogruppen (84 patienter) og viser en relativ risikoreduktion på 34% (95% konfidensinterval 8,2-52,6; $p < 0,02$) og en absolut risikoreduktion på 1,4% i gemfibrozilgruppen sammenlignet med placebo. Der er en 37% reduktion i ikke-dødelig myokardieinfarkt og en 26% reduktion i hjertedød. Imidlertid er antallet af dødsfald af alle årsager ikke forskellig (44 i gemfibrozilgruppen og 43 i placebogruppen). Diabetespatienter og patienter med svær lipidfraktionsafvigelser viser en reduktion af CHD endepunkter på henholdsvis 68% og 71%.

I det dobbeltblindede VA-HIT-studie blev gemfibrozil (1.200 mg dagligt) sammenlignet med placebo hos 2.531 mænd med koronar hjertesygdom i anamnesen og med HDL-kolesterol (HDL-C)-niveauer < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) og normalt LDL-kolesterol (LDL-C)-niveau. Efter 1 år var gennemsnitligt HDL-C-niveau 6 % højere og gennemsnitligt triglycerid-niveau 31 % lavere i gemfibrozilgruppen end i placebogruppen. Det primære endepunkt, ikke-letal myokardieinfarkt eller hjertedød, blev nået hos 17,3 % af de gemfibrozilbehandlede patienter og hos 21,7 % af de placebobehandlede patienter (relativ risikoreduktion 22 %; 95 % CI 7-35 %; $p = 0,006$). Blandt sekundære endepunkter blev der hos patienter behandlet med gemfibrozil set en relativ risikoreduktion på 25 % (95 % CI –6-47 %; $p = 0,10$) for apopleksi; 24% (95% CI 11-36%, $p < 0,001$) for det sammensatte endepunkt død af CHD, ikke-letal myokardieinfarkt og bekræftet apopleksi; 59% (95% CI 33-75%; $p < 0,001$) for transitorisk cerebral iskæmi og 65% (95% CI 37-80%; $p < 0,001$) for carotis-endarterektomi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Gemfibrozil absorberes fuldstændigt i mave-tarmkanalen efter oral anvendelse med en biotilgængelighed på næsten 100%. Da føde påvirker biotilgængeligheden en smule, bør gemfibrozil indtages 30 minutter før et måltid. Maksimal plasmakonzentration opnås efter 1-2 timer. Ved indtagelse af 600 mg 2 gange dagligt opnås C_{max} på 15-25 mg/l.

Fordeling

Fordelingsvolumen er 9-13 l ved steady state. Plasmaproteinbindingen af gemfibrozil og dets hovedmetabolit er mindst 97%.

Biotransformation

Gemfibrozil undergår oxidation af en ring-methylgruppe og danner i rækkefølge (successivt) en hydroxymethyl- og en carboxylmetabolit (hovedmetabolitten). Denne metabolit har en lav aktivitet sammenlignet med modersubstansen gemfibrozil og en eliminationshalveringstid på ca. 20 timer. Glukuronidering til gemfibrozil 1-O- β -glucuronid er en anden vigtig eliminationsvej i mennesker.

Enzymerne, der er involveret i gemfibrozils metabolisme, er ikke kendt. Interaktionsprofilen af gemfibrozil og dets metabolitter er kompleks (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5). *In-vitro* og *in-vivo* forsøg har vist, at gemfibrozil hæmmer CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT1A3 og OATP1B1. Gemfibrozil 1-O- β -glucuronid hæmmer desuden CYP2C8 og OATP1B1.

Elimination

Gemfibrozil udskilles hovedsageligt via metabolisme. Omtrent 70% af den humane dosis udskilles i urinen, hovedsageligt som konjugater af gemfibrozil og dets metabolitter. Mindre end 6% af dosis udskilles uomdannet i urin. 6% af dosis genfindes i fæces. Totalclearance af

gemfibrozil er 100-160 ml/min, og eliminationshalveringstiden er 1,3-1,5 timer. Ved terapeutiske doser ses lineær farmakokinetik.

Særlige patientgrupper

Der er ikke udført farmakokinetikstudier hos patienter med nedsat leverfunktion. Der er begrænsede data hos patienter med mild, moderat og ikke-dialysebar svært nedsat nyrefunktion. De begrænsede data understøtter brugen af op til 1200 mg dagligt hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion, som ikke får andet lipidsænkende middel.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I et 2-års studie med hanrotter behandlet med gemfibrozil i en dosis, der var 10 gange den humane dosis, ses dobbeltsidig subkapsulær katarakt hos 10 %, og enkeltidig hos 6,3%.

I et carcinogenicitetsstudie med mus i doser svarende til 0,1 og 0,7 gange den kliniske dosis (i forhold til AUC), ses ingen signifikante forskelle fra kontrolgruppen i hyppigheden af tumorer. I et carcinogenicitetsstudie med rotter i doser svarende til 0,2 og 1,3 gange den kliniske dosis (i forhold til AUC), ses en signifikant øget hyppighed af benigne leverknuder og leverkarcinomer hos hanner, der fik høje doser, og hyppigheden af leverkarcinomer steg også hos hanner, der fik lave doser, men denne stigning var ikke signifikant.

Levertumorer induceret af Gemfibrozil og andre fibrater i små gnavere anses for generelt at være relateret til den omfattende proliferation af peroxisomer i disse arter, og er som konsekvens heraf af mindre klinisk betydning.

Hos hanrotter inducerer gemfibrozil også benigne Leydig celletumorer. Den kliniske betydning af disse fund er minimal.

I reproduktionstoksicitetsstudier hos hanrotter fører administration af gemfibrozil i doser omtrent 2 gange den humane dosis (i forhold til kropsoverflade) i 10 uger, til en nedgang i fertilitet. Fertiliteten genvindes efter en lægemiddelfri periode på 8 uger. Gemfibrozil er hverken teratogen i rotter eller kaniner. Anvendelse af 1 og 3 gange den humane dosis (i forhold til kropsoverflade) af gemfibrozil til hunkaniner under organogenesen førte til en dosisrelateret nedgang i kuldstørrelse. Anvendelse af 0,6 og 2 gange den humane dosis (beregnet ud fra kropsoverflade) af gemfibrozil hos hunrotter fra gestationsdag 15 til afvænnning, førte til dosisrelateret fald i fødselsvægt og nedsat vækst hos ungerne i ammeperioden. Maternal toksicitet ses hos begge arter, og den kliniske betydning af nedgang i kuldstørrelse hos kaniner og rotteafkommets vægt er uvis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold:

Hjælpestoffer:

Polysorbat 80 (E433)

Silica, kolloid

Majsstivelse

Kapselskal:

Gelatine

Titandioxid (E171)

Kapselhætte:
Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Erytrosin (E127)

Trykkeblæk:
Farmaceutisk glans (shellac, 22% esterificeret)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendt.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25°C i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

PVC/aluminium blisterpakninger med 20,60, 100 og 112 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler for destruktion.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

11458

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

26. februar 1986

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

4. marts 2022