

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopid 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg gemfibrotsiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus

Valkoinen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lopid-valmistetta käytetään ruokavalion ja muiden lääkkeettömien hoitojen (esim. liikunta, laihduttaminen) liitännäishoitona seuraavissa sairauksissa:

- Vaikea hypertriglyseridemia, johon voi liittyä alhainen HDL-kolesteroli
- Kombinoitu hyperlipidemia, kun statiini on vasta-aiheinen tai ei ole siedetty
- Primaarinen hyperkolesterolemia, kun statiinin käyttö on vasta-aiheista tai jos potilas ei siedä statiineja.

Primaaripreventio

Sydän- ja verisuonisairastuvuuden vähentäminen miehillä, joiden kolesteroliarvot (HDL-arvoa lukuun ottamatta) ovat kohonneet ja joilla on suuri riski saada ensimmäistä kertaa sydän- ja verisuonitapahtuma, kun statiinien käyttö on vasta-aiheista tai jos potilas ei siedä statiineja (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Ennen kuin gemfibrotsiilihoito aloitetaan, potilaan muut sairaudet (kuten kilpirauhasen vajaatoiminta ja diabetes mellitus) on saatava hallintaan mahdollisimman hyvin ja potilaalle on aloitettava vakiohoitoon kuuluva lipidiarvoja alentava ruokavalio. Ruokavaliohoitoa on jatkettava myös lääkehoidon aikana. Lopid-tabletit otetaan suun kautta.

Annostus

Aikuiset

Vuorokausiannos on 900–1 200 mg.

Ainoa vuorokausiannos, jolla on tutkitusti vaikutusta sairastuvuuteen, on 1 200 mg.

Katso *Antotapa*.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Sama annostus kuin aikuisille.

Lapset ja nuoret

Gemfibrotsiilihoitoa ei ole tutkittu lapsilla. Koska tietoja ei ole saatavilla, Lopid-valmisteen käyttöä lapsille ei suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt lievästi (glomerulusten suodattumisnopeus 50–80 ml/min/1,73 m²) tai keskivaikeasti (30 - < 50 ml/min/1,73 m²), aloita hoito 900 mg:lla vuorokaudessa ja arvioi munuaistoimintaa uudestaan ennen annoksen suurentamista. Lopid-valmistetta ei saa käyttää potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Gemfibrotsiilia ei saa antaa potilaalle, jonka maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.3).

Antotapa

1 200 mg:n annos otetaan kahtena 600 mg:n annoksena vuorokaudessa. Ensimmäinen annos otetaan puoli tuntia ennen aamiaista ja toinen puoli tuntia ennen ilta-ateriaa.

900 mg:n annos otetaan kerta-annoksena puoli tuntia ennen ilta-ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Heikentynyt maksan toiminta.
- Vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta.
- Aiempi tai nykyinen sappirakko- tai sappitesairaus, mukaan lukien sappikivitauti.
- Repaglinidin, dasabuviriin tai seleksipagin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5) tai simvastatiinin samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Anamneesissa valoallergia tai fototoksinen reaktio fibraattihoidon aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lihashäiriöt (myopatia/rabdomyolyyysi)

Gemfibrotsiilin käyttöön on ilmoitettu liittyneen myosiittia, myopatiaa ja selvästi kohonneita kreatiinikinaasiarvoja. Myös rabdomyolyyysiä on ilmoitettu joissakin harvinaisissa tapauksissa. Lihasvaurion mahdollisuus on aina otettava huomioon, jos potilaalla ilmenee epämääräistä lihaskipua, lihasarkuutta ja/tai selvästi kohonneita lihaksen kreatiinikinaasiarvoja (>5 x normaalin yläraja-arvo). Tällöin hoito on lopetettava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikainen käyttö

Simvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Vaikeaa myosiittia, johon on liittynyt selvästi kohonnut kreatiinikinaasiarvo ja myoglobinuria (rabdomyolyyysi), on raportoitu, kun gemfibrotsiilia ja HMG-CoA-reduktaasin estäjiä on käytetty samanaikaisesti (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Tällöin voi ilmetä myös farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. myös kohta 4.5) ja annostusta on ehkä muutettava.

Lisähyötyä, joka saavutetaan lipidiarvoihin gemfibrotsiilin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhteiskäytöllä, on punnittava tarkoin vasten haittoja, joita tällainen yhdistelmähoito voi aiheuttaa ja kliinistä seurantaa suositellaan.

Kreatiinikinaasiarvot on mitattava ennen tällaisen yhdistelmähoidon aloittamista, jos potilaalla on seuraavia raskauden riskitekijöitä:

- heikentynyt munuaisten toiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- alkoholin väärinkäyttö
- ikä >70 vuotta
- potilaan omassa anamneesissa tai suvussa perinnöllinen lihashäiriö
- aiempi lihastoksisuus jostakin toisesta fibraatista tai HMG-CoA-reduktaasin estäjästä.

Useimmille henkilöille, joille HMG-CoA-reduktaasin estäjällä tai gemfibrotsiililla yksinään ei ole saatu riittävää vastetta lipidipitoisuuksiin, näiden lääkeaineiden yhdistelmähoidon mahdolliset edut eivät riitä suhteessa vaikean myopatian, raskauden ja akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskeihin.

Potilaat, joilla on sappikivien muodostusta

Gemfibrotsiili voi lisätä kolesterolin erittymistä sappinesteeseen ja siten suurentaa sappikivien muodostumisriskiä. Gemfibrotsiilihoitoon yhteydessä on ilmoitettu sappikivitautitapauksia. Jos sappikivitautia epäillään, potilaan sappirakko on tutkittava. Gemfibrotsiilihoito on lopetettava, jos sappikiviä löydetään.

Seerumin lipidiarvojen seuranta

Seerumin lipidiarvot on määritettävä säännöllisesti gemfibrotsiilihoitoa aikana. Joskus (kokonais- ja LDL-) kolesteroliarvot voivat riittävästi kohota potilailla, joilla on hypertriglyseridemia. Jos kolmen kuukauden hoito suositusannoksilla ei tuota riittävää hoitovastetta, hoito on lopetettava ja harkittava muita hoitoja.

Maksan toiminnan seuranta

ALAT-, ASAT-, alkalisen fosfaatin, LDH-, kreatiinikinaasi- ja bilirubiiniarvojen kohoamista on ilmoitettu. Muutokset korjaantuvat tavallisesti, kun gemfibrotsiilihoito lopetetaan. Maksan toiminta on siis tutkittava säännöllisesti. Gemfibrotsiilihoito on lopetettava, jos poikkeamat eivät korjaannu.

Verenkuvan seuranta

On suositeltavaa määrittää verenkuvan säännöllisesti gemfibrotsiilihoitoa 12 ensimmäisen kuukauden aikana. Joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu anemiaa, leukopeniaa, trombosytopeniaa, eosinofiliaa ja luuytimen hypoplasiaa (ks. kohta 4.8).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5)

Samanaikainen käyttö CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP1A2-, UGT1A1-, UGT3A3- ja OATP1B1-substraattien kanssa

Gemfibrotsiilin interaktioprofiili on monimutkainen, minkä seurauksena monien lääkeaineiden pitoisuudet elimistössä suurenevät, jos potilas saa samanaikaisesti gemfibrotsiilia.

Gemfibrotsiili estää voimakkaasti CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP1A2- ja UDP-glukuronyylitransferaasi- (UGT1A1 ja UGT3A3) entsyymejä. Se estää myös orgaanista anioneja kuljettavaa polypeptidi 1B1:stä (OATP1B1) (ks. kohta 4.5). Sen lisäksi gemfibrotsiili metaboloituu gemfibrotsiili-1-O-β-glukuronidiksi, joka myös estää CYP2C8:aa ja OATP1B1:stä.

Samanaikainen käyttö hypoglykeemisten aineiden kanssa

Hypoglykeemisiä reaktioita on ilmoitettu tulleen gemfibrotsiilin ja hypoglykeemisten aineiden (suun kautta otettavat lääkkeaineet ja insuliini) samanaikaisen käytön jälkeen. Verensokeriarvon seurantaa suositellaan.

Samanaikainen käyttö antikoagulanttien kanssa

Gemfibrotsiili voi potensoida kumariinityyppisten K-vitamiiniantagonistiantikoagulanttien kuten varfariinin, asenokumarolin tai fenprokumonin vaikutuksia. Protrombiiniaikaa (INR-arvo; International Normalised Ratio) on seurattava tarkoin, jos gemfibrotsiilia käytetään samanaikaisesti näiden antikoagulanttien kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos tällaisia kumariinityyppisiä K-vitamiiniantagonistiantikoagulantteja annetaan yhdessä gemfibrotsiilin kanssa. Antikoagulantin annostusta on ehkä pienennettävä, jotta halutut protrombiiniajat säilyvät (ks. kohta 4.5).

Natriumrajoitus ruokavaliossa

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä tabletissa. Vähän natriumia sisältävää ruokavaliota noudattavia potilaille tulisi informoida, että sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gemfibrotsiilin interaktioprofiili on monimutkainen. *In vivo* -tutkimusten mukaan gemfibrotsiili ja sen metaboliitti gemfibrotsiili-1-O- β -glukuronidi estävät potentisti CYP2C8:aa (tärkeä entsyymi esim. dabrafenibin, entsalutamidin, loperamidin, montelukastin, repaglinidin, rosiglitasonin, pioglitasonin, dasabuviirin, seleksipagin ja paklitakselin metaboliassa). Gemfibrotsiilia ei saa käyttää samanaikaisesti repaglinidin, dasabuviirin eikä seleksipagin kanssa (ks. kohta 4.3). Sen lisäksi lääkeaineiden, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2C8-entsyymin välityksellä, annostusta voi olla tarpeen pienentää, jos niitä käytetään samanaikaisesti gemfibrotsiilin kanssa. *In vitro* -tutkimusten mukaan gemfibrotsiili estää voimakkaasti CYP2C9:ää (entsyymi, joka osallistuu mm. varfariinin ja glimepiridin metaboliaan) sekä CYP2C19:sta, CYP1A2:sta, OATP1B1:stä ja UGT1A1- ja UGT3A3-entsyymejä (ks. kohta 4.4). Gemfibrotsiili-1-O- β -glukuronidi estää myös OATP1B1:stä.

Repaglinidi

Terveillä vapaaehtoisilla gemfibrotsiilin samanaikainen anto 8,1-kertaisti repaglinidin AUC-arvon ja 2,4-kertaisti $C_{\max}$ -arvon. Samassa tutkimuksessa gemfibrotsiilin ja itrakonatsolin samanaikainen anto nosti repaglinidin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot 19,4- ja 2,8-kertaisiksi. Lisäksi gemfibrotsiilin tai gemfibrotsiilin ja itrakonatsolin samanaikainen käyttö pidensi repaglinidin hypoglykeemistä vaikutusta. Tästä syystä gemfibrotsiilin ja repaglinidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se suurentaa vaikean hypoglykemian riskiä (ks. kohta 4.3).

Dasabuviiri

Gemfibrotsiilin ja dasabuviirin samanaikainen anto 11,3-kertaisti dasabiviirin AUC-arvon ja 2,01-kertaisti $C_{\max}$ -arvon, mikä johtui CYP2C8-entsyymin estosta. Suurentunut dasabuviirialtistus voi suurentaa QT-ajan pidentymisen riskiä, minkä vuoksi gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö dasabiviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Seleksipagi

Gemfibrotsiilin ja seleksipagin (CYP2C8-entsyymin substraatti) samanaikainen anto kaksinkertaisti seleksipagin AUC-arvon ja noin 11-kertaisti sen aktiivisen metaboliitin ACT-333679:n AUC-arvon. Gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö seleksipagin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Entsalutamidi

Terveillä vapaaehtoisilla 160 mg kerta-annos entsalutamidia gemfibrotsiilin annon (600 mg x 2/pv) jälkeen suurensi entsalutamidin ja sen aktiivisen metaboliitin (N-desmetyylientsalutamidi) AUC-arvon 2,2-kertaiseksi ja vastaava $C_{\max}$ -arvo laski 16 prosentilla. Lisääntynyt entsalutamidialtistus voi lisätä kouristusriskiä. Samanaikaista hoitoa entsalutamidilla ja gemfibrotsiililla tulee välttää. Jos gemfibrotsiilin ja entsalutamidin samanaikainen käyttö on aiheellista, entsalutamidin annosta tulee pienentää (ks. kohta 4.4).

Rosiglitatsoni

Varovaisuutta on noudatettava gemfibrotsiilin ja rosiglitatsonin yhteiskäytössä. Gemfibrotsiilin samanaikainen anto rosiglitatsonin kanssa on 2,3-kertaistanut rosiglitatsonipitoisuuden verenkierrossa luultavasti CYP2C8-isoentsyymien eston kautta (ks. kohta 4.4).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Simvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Gemfibrotsiilin ja statiinin yhteiskäyttöä olisi yleensä vältettävä (ks. kohta 4.4). Pelkkä fibraattihoito aiheuttaa joskus myopatiaa. Fibraattien ja statiinien yhteiskäytön on ilmoitettu suurentavan lihaksiin kohdistuvien haittatapahtumien, mukaan lukien rhabdomyolyyysin, riskiä.

Gemfibrotsiilin on ilmoitettu vaikuttavan myös simvastatiinin, lovastatiinin, pravastatiinin ja rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan. Samanaikaisesti annettu gemfibrotsiili lähes kolminkertaisti simvastatiinihapon AUC-arvon luultavasti UGT1A1- ja UGT3A-entsyymien välityksellä tapahtuvan glukuronidaation eston kautta, ja kolminkertaisti pravastatiinin AUC-arvon luultavasti kuljettajaproteiinien häiriintymisen vuoksi. Erään tutkimuksen mukaan 80 mg rosuvastatiinia kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille, jotka jo saivat gemfibrotsiilia (600 mg kahdesti vuorokaudessa), suurensi rosuvastatiinin keskimääräisen $C_{\max}$ -arvon 2,2-kertaiseksi ja keskimääräisen AUC-arvon 1,9-kertaiseksi.

Antikoagulantit

Gemfibrotsiili voi voimistaa kumariinityyppisten K-vitamiiniantagonistiantikoagulanttien kuten varfariinin, asenokumarolin tai fenprokumonin vaikutuksia. Protrombiiniaikaa (INR-arvo) on seurattava tarkoin, jos gemfibrotsiilia käytetään samanaikaisesti näiden antikoagulanttien kanssa (ks. kohta 4.4).

Beksaroteeni

Gemfibrotsiilin samanaikaista antoa beksaroteenin kanssa ei suositella. Populaatioanalyysi ihon T-solulymfomaa sairastavien potilaiden plasman beksaroteenipitoisuuksista osoitti, että gemfibrotsiilin samanaikainen anto suurensi plasman beksaroteenipitoisuuksia huomattavasti.

Sappihappoja sitovat resiinit

Gemfibrotsiilin biologinen hyötyosuus voi pienentyä, jos sen kanssa annetaan samanaikaisesti jotakin anioninvaihtajahartsia, kuten kolestipolia. Näiden lääkeaineiden annon väliin on suositeltavaa jättää vähintään kaksi tuntia.

Kolkisiini

Myopatian ja rhabdomyolyyysin riski voi olla kohonnut kolkisiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämä riski voi olla kohonnut iäkkäillä ja potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt. Kliinistä ja biologista seurantaa suositellaan, erityisesti yhdistelmähoitoa aloitettaessa.

Gemfibrotsiili sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Siksi se saattaa syrjäyttää niistä muita lääkeaineita ja aiheuttaa näin yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lopid-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimusten tulokset eivät ole riittävän selviä, jotta niiden perusteella voitaisiin tehdä johtopäätöksiä valmisteen vaikutuksesta raskauteen ja sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Lopid-valmistetta ei saa käyttää raskausaikana, jollei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Gemfibrotsiilin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Lopid-valmistetta ei saa käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa on urosrotilla todettu ohimenevää hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Yksittäistapauksissa voi ilmetä heitehuimausta ja näköhäiriöitä, jotka voivat haitata ajamista.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset kohdistuvat ruoansulatuskanavaan. Niitä on tullut noin 7 %:lle potilaista. Nämä haittavaikutukset eivät tavallisesti johda hoidon lopettamiseen.

Haittavaikutukset luokitellaan ilmaantuvuuden mukaan seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), mukaan lukien yksittäistapaukset:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Veri ja imukudos Harvinaiset	Luuytimen vajaatoiminta, vaikea anemia, trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia
Psyykkiset häiriöt Harvinaiset	Masennus, sukupuolivietin heikkeneminen
Hermosto Yleiset Harvinaiset	Kiertohuimaus, päänsärky Perifeerinen neuropatia, parestesia, heitehuimaus, uneliaisuus
Silmät Harvinaiset	Näön hämärtyminen
Sydän Melko harvinaiset	Eteisvärinä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Harvinaiset	Kurkunpään turvotus
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleiset Yleiset Harvinaiset	Ruoansulatushäiriöt Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus, ilmavaivat Haimatulehdus, äkillinen umpilisäkkeen

	tulehdus
Maksa ja sappi Harvinaiset	Kolestaattinen keltaisuus, maksatulehdus, sappikivitauti, sappirakkotulehdus, maksan toimintahäiriöt
Iho ja ihonalainen kudos Yleiset Harvinaiset	Ekseema, ihottuma Angioedeema, hilseilevä ihotulehdus, nokkosihottuma, ihotulehdus, alopesia, valoyliherkkyysreaktio, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos Harvinaiset	Rabdomyolyysi, myopatia, myosiitti, lihasheikkous, synoviitti, lihaskipu, nivelkipu, kivuliaat raajat
Sukupuolielimet ja rinnat Harvinaiset	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen	Väsymys
Tutkimukset Harvinainen	Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen pieneneminen, valkosolujen määrän väheneminen, kreatiniinifosfokinaasiarvon nousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu. Yliannostuksesta on raportoitu tulleen seuraavia oireita: vatsan kouristukset, epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset, ripuli, suurentunut kreatiinikinaasin arvo, nivel- ja lihaskipu, pahoinvointi ja oksentelu. Potilaat toipuivat täysin. Mahdollisessa yliannostuksessa potilaalle on annettava oireenmukaista peruselintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Seerumin lipidejä vähentävät lääkeaineet, fibraatit, ATC-koodi: C10A B04

Gemfibrotsiili on halogenoimaton fenoksipentanoiinihappo. Gemfibrotsiili on lipidifraktioita säätelevä lääkeaine.

Gemfibrotsiilin vaikutusmekanismi ei ole täysin selvillä. Ihmisessä gemfibrotsiili stimuloi runsaasti triglyseridiä sisältävien lipoproteiinien, kuten VLDL:n ja kylomikronien, perifeeristä lipolyysiä (lipoproteiinilipaasin stimulaation kautta). Gemfibrotsiili estää myös VLDL:n synteesiä maksassa. Gemfibrotsiili lisää HDL₂- ja HDL₃-subfraktioita sekä apolipoproteiini A1:tä ja A2:ta.

Eläintutkimukset viittaavat siihen, että gemfibrotsiili lisää kolesterolin kiertokulkua (turnover) ja poistumista maksasta.

Fibraattihoito saattaa vähentää sepelvaltimotautitapahtumia, mutta fibraattien ei ole osoitettu vähentävän kokonaiskuolleisuutta sydän- ja verisuonitaudin primaarissa tai sekundaarisessa ehkäisyssä.

Laajassa lumekontrolloidussa Helsinki Heart Studyssa gemfibrotsiilia annettiin 600 mg kahdesti vuorokaudessa 4 081:lle iältään 40–55-vuotiaalle miespuoliselle tutkimushenkilölle, joilla oli primaarinen dyslipidemia (pääasiassa kohonnut ei-HDL-kolesteroli +/- hypertriglyseridemia), mutta ei aiempaa sepelvaltimotautia. Tulosten mukaan plasman kokonastriglyseridiarvo ja kokonais- ja LDL-kolesteroliarvot alenivat merkitsevästi ja HDL-kolesteroliarvo kohosi merkitsevästi. Sydämeen liittyvien päätetapahtumien (sydänkuolema ja ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti) kumulatiivinen määrä oli 5-vuotis seurannassa 27,3/1 000 gemfibrotsiiliryhmässä (56 tutkimushenkilöä) ja 41,4/1 000 lumelääkeryhmässä (84 tutkimushenkilöä); suhteellinen riski pieneni 34,0 % (95 %:n luottamusväli 8,2–52,6, $p < 0,02$) ja absoluuttinen riski 1,4 % gemfibrotsiiliryhmässä verrattuna lumelääkkeeseen. Ei-kuolemaan johtaneet sydäninfarktit vähenivät 37 % ja sydänkuolemat 26 %. Kaikista eri syistä johtuvien kuolemien lukumäärä ei kuitenkaan eronnut (44 gemfibrotsiiliryhmässä ja 43 lumelääkeryhmässä). Sepelvaltimotautiin liittyvät päätetapahtumat vähenivät diabeetikoilla 68 % ja vaikeita lipidifraktioiden poikkeamia omaavilla potilailla 71 %.

Kaksoissokkoutetussa VA-HIT-tutkimuksessa verrattiin gemfibrotsiilin (1200 mg/vrk) ja lumelääkkeen vaikutusta 2531 miehellä, joilla oli sepelvaltimotauti, HDL-kolesteroliarvo alle 1,0 mmol/l (<40 mg/dl) ja LDL-kolesteroliarvo normaali. Yhden vuoden jälkeen gemfibrotsiiliryhmän miehillä HDL-arvo oli keskimäärin 6 % suurempi ja triglyseridiarvo keskimäärin 31 % pienempi kuin lumelääkeryhmän miehillä. Ensisijainen päätetapahtuma (ei-fataali sydäninfarkti tai sydänkuolema) esiintyi 17,3 %:lla gemfibrotsiiliryhmän potilaista ja 21,7 %:lla lumelääkeryhmän potilaista (suhteellinen riski pieneni 22 %, 95 % luottamusväli 7–35 %; $p=0,006$). Toissijaisista päätetapahtumista gemfibrotsiilihoitoa saaneiden potilaiden aivohalvauksen suhteellinen riski pieneni 25 % (95 % luottamusväli 6–47 %, $p=0,10$), kuolemaan johtaneen sepelvaltimosairauden, ei-fataalin sydäninfarktin ja todetun aivohalvauksen yhdistetty suhteellinen riski pieneni 24 % (95 % luottamusväli 11–36 %, $p<0,001$), ohimenevän aivoverenkiertohäiriön suhteellinen riski pieneni 59 % (95 % luottamusväli 33–75 %, $p<0,001$) ja karotisendarterektomian suhteellinen riski pieneni 65 % (95 % luottamusväli 37–80 %, $p<0,001$).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nielty gemfibrotsiili imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, ja sen biologinen hyötyosuus on lähes 100 %. Koska ruoan nauttiminen muuttaa biologista hyötyosuutta hieman, gemfibrotsiili on otettava 30 minuuttia ennen ateriaa. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1–2 tunnissa. Anto 600 mg kahdesti vuorokaudessa tuottaa C_{max}-arvon 15–25 mg/l.

Jakautuminen

Vakaan tilan jakautumistilavuus on 9–13 litraa. Gemfibrotsiilin ja sen päämetaboliitin plasman proteiineihin sitoutumisaste on vähintään 97 %.

Biotransformaatio

Gemfibrotsiili käy läpi rengasmetyyliryhmän oksidaation, jonka seurauksena muodostuvat hydroksimetyyli- ja karboksyyli-metaboliitit (päämetaboliitti). Karboksyyli-metaboliitin aktiivisuus on vähäistä verrattuna gemfibrotsiili-kantayhdisteeseen ja sen eliminaation puoliintumisaika on noin 20 tuntia. Toinen tärkeä eliminoitumisreitti ihmisillä on gemfibrotsiilin glukuronidaatio gemfibrotsiili-1-O- β -glukuronidiksi.

Gemfibrotsiilin metaboliaan osallistuvia entsyymejä ei tunneta. Gemfibrotsiilin ja sen metaboliittien interaktioprofiili on monimutkainen (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5). *In vitro* ja *in vivo* -tutkimusten mukaan gemfibrotsiili estää CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP1A2-, UGT1A1- ja UGT1A3-entsyymejä sekä OATP1B1:stä. Gemfibrotsiili-1-O- β -glukuronidi estää myös CYP2C8:aa ja OATP1B1:stä.

Eliminaatio

Gemfibrotsiili eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Noin 70 % ihmiselle annetusta annoksesta erittyy virtsaan, pääasiassa gemfibrotsiilin konjugaatteina ja metaboliitteina. Alle 6 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Kuusi prosenttia annoksesta todetaan ulosteesta. Gemfibrotsiilin kokonaispuhdistuma on 100–160 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika on 1,3–1,5 h. Farmakokinetiikka on lineaarinen lääkehoidossa käytetyllä annosalueella.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty gemfibrotsiilin farmakokinetiikkaa selvittäviä tutkimuksia. Niukasti tietoja on potilaista, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ilman dialyysihoitoa. Niukat tiedot tukevat enintään 1 200 mg vuorokausiannoksen käyttöä potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka eivät saa mitään muuta lipiditasoja alentavaa lääkettä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Gemfibrotsiilin kaksivuotisessa tutkimuksessa 10 %:lla urosrotista ilmeni subkapsulaarista kaihia molemmissa silmissä ja 6,3 %:lla yhdessä silmässä, kun rottien saama annos oli kymmenen kertaa suurempi kuin ihmiselle annettava annos.

Hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytetyt annokset olivat 0,1 ja 0,7 kertaa suuremmat kuin kliininen altistus (AUC-arvon perusteella), kasvainten ilmaantuvuus ei eronnut merkitsevästi verrokkiryhmästä. Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytetyt annokset olivat 0,2 ja 1,3 kertaa suurempia kuin kliininen altistus (AUC-arvon perusteella), hyvänlaatuisten maksakystojen ja maksakarsinoomien ilmaantuvuus suureni merkitsevästi suurta annosta saaneilla urosrotilla. Maksakarsinoomien ilmaantuvuus suureni myös pientä annosta saaneilla urosrotilla, mutta ilmaantuvuuden lisäys ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Maksakasvaimet, joita gemfibrotsiili ja muut fibraatit pienjyrsijöille aiheuttavat, liitetään yleensä näillä eläinlajeilla tapahtuvaan laajaan peroksisomien proliferaatioon, joten näiden tutkimustulosten kliininen merkitys on vähäinen.

Gemfibrotsiili aiheutti urosrotille myös hyvänlaatuisia leydiginsolukasvaimia. Tämän löydöksen kliininen merkitys on erittäin pieni.

Kun gemfibrotsiilia annettiin lisääntymistoksisuustutkimuksissa urosrotille noin kaksi kertaa suurempi annos kuin ihmisen hoitoannos (ihon pinta-alan perusteella) 10 viikon ajan, urosten hedelmällisyys heikkeni. Hedelmällisyys palautui 8 viikon lääkkeettömän jakson jälkeen.

Gemfibrotsiili ei ollut teratogeeninen rotille eikä kaniineille. Kun naaraskaniineille annettiin organogeenin aikana 1 ja 3 kertaa suuremmat gemfibrotsiiliannokset kuin ihmisen annos (ihon pinta-alan perusteella), poikueiden koot pienenevät annoksesta riippuvasti. Kun naarasrotille annettiin 15. tiineyspäivästä vieroitusajan loppuun saakka 0,6 ja 2 kertaa suuremmat annokset kuin ihmisen hoitoannos (ihon pinta-alan perusteella), vastasyntyneiden syntymäpaino laski ja poikasten kasvu imetysaikana heikkeni annoksesta riippuvasti. Molemmilla eläinlajeilla havaittiin emotoksisuutta. Ei tiedetä varmasti, onko kaniinin poikueen koon ja rotanpoikasten painon pienenemisellä kliinistä merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu tärkkelys
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E 551)
Polysorbaatti 80 (E 433)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti (E 470b)

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E 464)
Titaanidioksidi (E 171)
Talkki (E 553b)
Dimetikoni
Makrogoli 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 196, 500 ja 600 tablettia läpipainopakkauksissa (PVC/Alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10579

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.10.1991
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopid 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg gemfibrozil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Beskrivning

Vit, bikonvexa, oval filmdragerad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lopid är indicerat som komplement till diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktminskning) i följande fall:

- Behandling av svår hypertriglyceridemi med eller utan lågt HDL-kolesterol
- Blandad hyperlipidemi när en statin är kontraindicerad eller inte tolereras
- Primär hyperkolesterolemi, när en statin är kontraindicerad eller inte tolereras

Primärprevention

Reduktion av kardiovaskulär morbiditet hos män med förhöjt icke-HDL-kolesterol och som löper hög risk för en första kardiovaskulär händelse när en statin är kontraindicerad eller inte tolereras (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Innan behandling inleds med gemfibrozil måste andra medicinska tillstånd (som hypotyreos och diabetes mellitus) behandlas optimalt, och patienterna bör sättas på en lipidsänkande kost av standardtyp, vilken bör tillämpas under hela behandlingstiden. Lopid-tabletter intas oralt.

Dosering

Vuxna

Daglig dos är 900–1200 mg.

Den enda dos som har dokumenterad effekt på morbiditet är 1200 mg dagligen.

Se *Administreringssätt*.

Äldre patienter (över 65 år)

Samma som för vuxna.

Barn och ungdomar

Behandling av barn med gemfibrozil har inte studerats. Eftersom data saknas rekommenderas inte Lopid vid behandling av barn.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med lätt nedsättning av njurfunktionen (glomerulär filtration 50 – 80 ml/min/1,73 m²) eller måttlig (30 - <50 ml/min/1,73 m²) inleds behandlingen med 900 mg per dag, och njurfunktionen kontrolleras innan dosen ökas. Lopid bör inte ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Gemfibrozil är kontraindicerat vid nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Dosen 1 200 mg tas som 600 mg två gånger per dag, en halvtimme före frukost och en halvtimme före kvällsmålet.

Dosen 900 mg tas som en engångsdos en halvtimme före kvällsmålet.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nedsatt leverfunktion.
- Gravyt nedsatt njurfunktion.
- Tidigare eller pågående sjukdom i gallblåsa eller gallvägar inklusive gallsten.
- Samtidig användning av repaglinid, dasabuvir eller selexipag (se avsnitt 4.5) eller simvastatin (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Patienter som uppvisat fotoallergisk eller fototoxisk reaktion vid behandling med fibrater.

4.4 Varningar och försiktighet

Muskelpåverkan (myopati/rabdomyolys)

Rapporter har inkommit om myosit, myopati och påtagligt förhöjda värden av kreatinkinas i samband med gemfibrozil. Även enstaka fall av rabdomyolys har rapporterats.

Muskelskador måste misstänkas om patienten uppvisar diffus myalgi, muskelömheter och/eller påtagligt ökade nivåer av kreatinkinas (>5 x övre normalgränsen). I sådana fall skall behandlingen avbrytas.

Samtidig användning av HMG-CoA-reduktashämmare

Samtidig användning av gemfibrozil och simvastatin är kontraindicerad. Rapporter har inkommit om allvarlig myosit med påtagligt förhöjda värden av kreatinkinas och myoglobinuri (rabdomyolys) när gemfibrozil och HMG-CoA-reduktashämmare användes samtidigt (se avsnitt 4.3 och 4.5). Farmakokinetiska interaktioner kan också föreligga (se avsnitt 4.5) med åtföljande krav på dosjusteringar.

Ytterligare förbättringar av lipidnivåerna genom kombinerad användning av gemfibrozil och HMG-CoA-reduktashämmare bör vägas noggrant mot de potentiella riskerna med kombinerad användning, och fortlöpande klinisk uppföljning rekommenderas.

Nivån av kreatinkinas bör mätas innan en sådan kombinationsbehandling sätts in hos patienter med faktorer som predisponerar för rabdomyolys, exempelvis:

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- alkoholmissbruk
- ålder > 70 år
- tidigare fall av ärftlig muskelsjukdom hos patienten eller i patientens släkt
- tidigare muskeltoxiska symtom vid användning av annan fibrat eller en HMG-CoA-reduktashämmare

För flertalet patienter med otillräcklig lipidsänkning av något av läkemedlen uppväger den eventuella nyttan av kombinationsterapi med HMG-CoA-reduktashämmare och gemfibrozil inte riskerna för allvarlig myopati, rabdomyolys och akut njursvikt.

Användning till patienter med gallsten

Gemfibrozil kan öka kolesterolutsöndringen i gallan, vilket medför ökad risk för gallstensbildning. Fall av gallsten har rapporterats i samband med gemfibrozilbehandling. Om gallsten misstänks bör gallblåsan undersökas. Om gallsten föreligger bör behandlingen med gemfibrozil avbrytas.

Kontroll av serumlipider

Regelbunden kontroll av serumlipider måste ske vid behandling med gemfibrozil. Ibland kan en paradoxal ökning av total- och LDL-kolesterolnivåerna ske hos patienter med hypertriglyceridemi. Om svaret på behandlingen är otillräcklig efter 3 månaders behandling med rekommenderad dosering bör behandlingen avbrytas och alternativa behandlingsformer övervägas.

Kontroll av leverfunktion

Förhöjda nivåer av ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas, LDH, kreatinkinas och bilirubin har rapporterats. Dessa förhöjda värden återgår vanligtvis när gemfibrozil sätts ut. Kontroll av leverfunktionen bör därför ske regelbundet. Om avvikande värden kvarstår bör behandlingen med gemfibrozil avbrytas.

Kontroll av blodvärden

Regelbunden kontroll av blodvärden rekommenderas under de första 12 behandlingsmånaderna med gemfibrozil. Anemi, leukopeni, trombocytopeni, eosinofili och benmärgshypoplasi har rapporterats i sällsynta fall (se avsnitt 4.8).

Interaktioner med andra läkemedel (se även avsnitt 4.3 och 4.5)

Samtidig användning av CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT3 och OATP1B1 substrat

Interaktionsprofilen för gemfibrozil är komplex, vilket medför ökad exponering av många läkemedel vid samtidig behandling med gemfibrozil.

Gemfibrozil har starkt hämmande effekt på enzymerna CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 och UDP-glukuronyltransferas (UGT1A1 och UGT3) och hämmar även organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) (se avsnitt 4.5). Dessutom metaboliseras gemfibrozil till gemfibrozil-1-O- β -glukuronid, som också hämmar CYP2C8 och OATP1B1.

Samtidig användning av hypoglykemiska medel

Fall av hypoglykemi har rapporterats vid samtidig användning av gemfibrozil och hypoglykemiska medel (perorala läkemedel och insulin). Uppföljning av glukosnivån rekommenderas.

Samtidig användning av antikoagulantia

Gemfibrozil kan förstärka effekterna av antikoagulantia av kumarintyp så kallade vitamin K-antagonister såsom warfarin, acenokumarol eller fenprokumon. Samtidig användning av gemfibrozil med dessa antikoagulantia kräver en noggrann kontroll av protrombintid (INR – International Normalised Ratio). Försiktighet bör iaktas när antikoagulantia av kumarintyp i form av vitamin K-antagonister ges samtidigt med gemfibrozil. Doseringen av antikoagulantia kan behöva reduceras för att upprätthålla önskad protrombintid (se avsnitt 4.5).

Natrium begränsad kost

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett. Patienter som ordinerats saltfattig kost bör informeras om att detta läkemedel är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsprofilen för gemfibrozil är komplex. Studier *in vivo* indikerar att gemfibrozil och dess metabolit gemfibrozil-1-O- β -glukuronid är starka hämmare av CYP2C8 (ett enzym som är viktigt vid metabolismen av t.ex. dabrafenib, enzalutamid, loperamid, montelukast, repaglinid, rosiglitazon, pioglitazon, dasabuvir, selexipag och paklitaxel). Samtidig tillförsel av gemfibrozil med repaglinid, dasabuvir eller selexipag är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Dessutom kan dosminskning av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via enzymet CYP2C8 krävas när gemfibrozil används samtidigt. Studier *in vitro* har visat att gemfibrozil är en stark hämmare av CYP2C9 (ett enzym som har betydelse vid metabolismen av t.ex. warfarin och glimepirid), men också på CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1 samt UGT1A1 och UGT3A3 (se avsnitt 4.4). Gemfibrozil-1-O- β -glukuronid hämmar också OATP1B1.

Repaglinid

Hos friska frivilliga ökade AUC och $C_{\max}$ för repaglinid 8,1-faldigt respektive 2,4-faldigt vid samtidig tillförsel av gemfibrozil. I samma studie ökade samtidig tillförsel av gemfibrozil och itraconazol AUC och $C_{\max}$ för repaglinid 19,4-faldigt respektive 2,8-faldigt. Dessutom förlängde samtidig tillförsel av gemfibrozil eller gemfibrozil och itraconazol dess hypoglykemiska effekter. Således ökar samtidig tillförsel av gemfibrozil och repaglinid risken för svår hypoglykemi och är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Dasabuvir

Samtidig tillförsel av gemfibrozil med dasabuvir ökade AUC och $C_{\max}$ för dasabuvir (kvoter: 11,3 respektive 2,01) på grund av hämning av CYP2C8. Ökad exponering av dasabuvir kan öka risken för QT-förlängning, därför är samtidig tillförsel av gemfibrozil med dasabuvir kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Selexipag

Samtidig tillförsel av gemfibrozil med selexipag (ett substrat för CYP2C8) fördubblade exponeringen (AUC) för selexipag och ökade exponeringen (AUC) för den aktiva metaboliten ACT-333679 omkring 11 gånger. Samtidig tillförsel av gemfibrozil med selexipag är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Enzalutamid

Hos friska frivilliga som fick en engångsdos om 160 mg enzalutamid efter gemfibrozil 600 mg två gånger dagligen ökade AUC för enzalutamid plus dess aktiva metabolit (N-desmetylenzalutamid) 2,2-faldigt och motsvarande $C_{\max}$ minskade med 16 %. Ökad exponering för enzalutamid kan öka risken för krampanfall. Samtidig användning av gemfibrozil och enzalutamid ska undvikas. Om samtidig användning anses nödvändigt ska enzalutamiddosen sänkas (se avsnitt 4.4).

Rosiglitazon

Vid kombination av gemfibrozil och rosiglitazon bör försiktighet iakttas. Samtidig tillförsel av rosiglitazon med gemfibrozil har resulterat i en 2,3-faldig ökning av den systemiska exponeringen för rosiglitazon, förmodligen till följd av hämning av isoenzym CYP2C8 (se avsnitt 4.4).

HMG-CoA-reduktashämmare

Samtidig användning av gemfibrozil och simvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4). Kombinationen av gemfibrozil och en statin bör generellt undvikas (se avsnitt 4.4). Användningen av enbart fibrater har ibland förknippats med myopati. En ökad risk för muskelrelaterade biverkningar, bland annat rabdomyolys, har rapporterats när fibrater getts i kombination med statiner.

Gemfibrozil har också rapporterats kunna påverka farmakokinetiken för simvastatin, lovastatin, pravastatin och rosuvastatin. Gemfibrozil orsakade en nästan 3-faldig ökning av AUC för simvastatinsyra, troligen på grund av hämning av glukoronidisering via UGT1A1 och UGT1A3. En 3-faldig ökning av AUC för pravastatin har rapporterats, vilket kan orsakas av interferens med transportproteiner. En studie indikerade att samtidig tillförsel av en singeldos av rosuvastatin på 80 mg till friska försökspersoner som stod på gemfibrozil (600 mg två gånger dagligen) resulterade i en 2,2-faldig ökning av medelvärdet för $C_{\max}$ och en 1,9-faldig ökning av medelvärdet för AUC för rosuvastatin.

Antikoagulantia

Gemfibrozil kan förstärka effekterna av antikoagulantia av kumarintyp så kallade vitamin K-antagonister såsom warfarin, acenokumarol eller fenprocumon. Samtidig användning av gemfibrozil med dessa antikoagulantia kräver en noggrann kontroll av protrombintid (INR) (se avsnitt 4.4).

Bexaroten

Samtidig användning av gemfibrozil och bexaroten rekommenderas inte. En populationsanalys av nivån av bexaroten i plasma hos patienter med kutant T-cellslymfom indikerade att samtidig tillförsel av gemfibrozil gav en avsevärd höjning av plasmakoncentrationen av bexaroten.

Gallsyrabindande resiner

Biotillgängligheten för gemfibrozil kan reduceras vid samtidig tillförsel av resiner som kolestipol. De båda produkterna bör ges med minst två timmars mellanrum.

Kolkicin

Risken för myopati och rabdomyolys kan vara ökad vid samtidig användning av kolkicin och gemfibrozil. Risken kan vara ökad hos äldre och hos patienter med lever- eller njurdysfunktion. Klinisk och biologisk uppföljning rekommenderas, särskilt vid starten av kombinationsbehandling.

Gemfibrozil binds i hög grad till plasmaproteiner och det finns risk för interaktioner med andra läkemedel p.g.a. bortträngning (displacement).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Lopid saknas. Djurstudier har inte varit tillräckligt tydliga för att medge slutsatser om graviditet och fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. Lopid skall inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Det finns inga data om eventuell utsöndring av gemfibrozil i bröstmjolk. Lopid bör inte användas under amningsperioden.

Fertilitet

En reversibel minskning av fertilitet hos män har observerats i reproduktionstoxiska studier på råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts av effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. I enstaka fall kan yrsel eller synstörningar uppkomma, vilket kan påverka förmågan att köra bil negativt.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är av gastrointestinal karaktär och uppträder hos omkring 7 % av patienterna. Dessa biverkningar leder normalt inte till att behandlingen avbryts.

Biverkningarna rangordnas efter incidens med följande indelning: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), vilket innefattar enstaka rapporter:

Organsystemklass	Biverkning
Blodet och lymfsystemet Sällsynta	Benmärgssvikt, svår anemi, trombocytopeni, leukopeni, eosinofili
Psykiska störningar Sällsynta	Depression, minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga Sällsynta	Vertigo, huvudvärk Perifer neuropati, parestesier, yrsel, sömnhet
Ögon Sällsynta	Dimsyn
Hjärtat Mindre vanliga	Förmaksflimmer
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum Sällsynta	Laryngealt ödem
Magtarmkanalen Mycket vanliga Vanliga	Dyspepsi Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta, förstoppning, gasbildning

Sällsynta	Pankreatit, appendicit
Lever och gallvägar Sällsynta	Kolestatisk gulsot, hepatit, kolelitis, kolekystit, störd leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Vanliga Sällsynta	Eksem, utslag Angioödem, exfoliativ dermatit, urtikaria, dermatit, alopeci, ljuskänslighetsreaktion, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv Sällsynta	Rabdomyolys, myopati, myosit, muskelsvaghet, synovit, myalgi, artralgi, smärta i extremiteterna
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Sällsynta	Erektile dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga	Trötthet
Undersökningar Sällsynta	Minskat hemoglobinvärde, minskat hematokritvärde, minskat antal vita blodkroppar, ökat blodkreatinfosfokinasvärde

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats. Rapporterade symtom var magkramper, patologiska leverfunktionsvärden, diarré, ökat kreatinkinas, led- och muskelsmärter, illamående och kräkningar. Patienterna återfick hälsan helt. Stödande symtomlindrande behandling bör sättas in vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Serumlipidsänkande medel, fibrater, ATC-kod: C10A B04

Gemfibrozil är en icke-halogenerad fenoxipentansyra. Gemfibrozil är en lipidreglerande substans som påverkar lipidfraktionerna.

Den exakta verkningsmekanismen för gemfibrozil har inte helt klarlagts. Hos människan stimulerar gemfibrozil den perifera lipolysen av triglyceridrika lipoproteiner som VLDL och kylomikroner (genom stimulering av lipoproteinlipas). Gemfibrozil hämmar också syntesen av VLDL i levern. Gemfibrozil ökar mängderna av delfraktionerna HDL₂ och HDL₃ liksom av apolipoprotein A1 och A2.

Djurstudier indikerar att omsättningen och utsöndringen av kolesterol i levern påskyndas av gemfibrozil.

Det finns bevis för att behandling med fibrater kan minska kranskärslsjukdomshändelser men de har inte visat sig kunna minska mortalitet av alla orsaker vid primär- eller sekundärprevention av kardiovaskulär sjukdom.

I Helsinki Heart Study, som var en stor placebokontrollerad studie med 4081 manliga patienter, i åldrarna 40 till 55 år, med primär dyslipidemi (framför allt i form av förhöjda värden av icke-HDL-kolesterol med eller utan hypertriglyceridemi) men utan tidigare hjärtsjukdom, så gav gemfibrozil 600 mg två gånger dagligen en signifikant reduktion av triglycerider, totalkolesterol och LDL-kolesterol i plasma, samt en signifikant ökning av HDL-kolesterol. Den kumulativa incidensen av hjärthändelser (dödsfall i hjärtsjukdom och icke fatal hjärtinfarkt) under en femårig uppföljningstid var 27,3/1 000 i gemfibrozilgruppen (56 patienter) och 41,4/1000 i placebogruppen (84 patienter), vilket motsvarar en relativ riskreduktion med 34,0 % (95-procentigt konfidensintervall: 8,2-52,6; $p < 0,02$) och en absolut riskreduktion på 1,4 % i gemfibrozilgruppen jämfört med placebo. Antalet icke fatala hjärtinfarkter minskade med 37 % och antalet dödsfall i hjärtsjukdom med 26 %. Antalet dödsfall oavsett orsak skilde sig emellertid inte mellan grupperna (44 i gemfibrozilgruppen och 43 i placebogruppen). Hos patienter med diabetes och patienter med starkt avvikande lipidvärden minskade antalet kranskärslshändelser med 68 % respektive 71 %.

VA-HIT var en dubbelblind studie som jämförde gemfibrozil (1200 mg per dag) med placebo hos 2531 män med en historia av koronar hjärtsjukdom, HDL-kolesterol på $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl), och normala LDL kolesterol. Efter ett år var den genomsnittliga HDL-C-nivån 6 % högre och den genomsnittliga triglyceridnivån var 31 % lägre i gemfibrozilgruppen än i placebogruppen. Det primära effektmåttet (icke-fatal hjärtinfarkt eller hjärtdöd) inträffade i 17,3 % av gemfibrozilbehandlade och 21,7 % av placebobehandlade patienter (minskad relativ risk 22 %, 95 % CI, 7 till 35 %, $p = 0,006$). Bland sekundära resultatparametrar, sågs patienter som behandlats med gemfibrozil erfara en relativ riskreduktion på 25 % (95 % CI-6-47 %, $p = 0,10$) för stroke, 24 % (95 % CI, 11-36 %, $p < 0,001$) för den kombineraderesultatparametern av dödsfall från kranskärslsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt eller bekräftad stroke, 59 % (95 % CI 33-75 %, $p < 0,001$) för transitorisk ischemisk attack, och 65 % (95 % CI 37-80 %, $p < 0,001$) för karotis endartärektomi.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Gemfibrozil absorberas effektivt från magtarmkanalen efter oral tillförsel. Biotillgängligheten är nästan 100 %. Eftersom närvaron av föda förändrar biotillgängligheten något bör gemfibrozil tas 30 minuter före måltid. Plasmakurvan når sitt toppvärde inom en till två timmar. Efter tillförsel av 600 mg två gånger dagligen uppnås ett $C_{\max}$ på 15–25 mg/l.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state är 9–13 liter. Plasmabindningsgraden är minst 97 % för gemfibrozil och dess viktigaste metaboliter.

Biotransformation

Gemfibrozil genomgår oxidation av en ringmetylgrupp som först bildar en hydroximetyl- och sedan en karboximetylmetabolit (huvudmetaboliten). Denna metabolit har låg aktivitet jämfört med gemfibrozil, och har en elimineringshalveringstid på cirka 20 timmar. Glukuronidering till gemfibrozil-1-O- β -glukuronid är en annan viktig elimineringsväg för gemfibrozil hos människa.

Det är inte känt vilka enzymer som medverkar vid metabolismen av gemfibrozil.

Interaktionsprofilen för gemfibrozil och dess metaboliter är komplex (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Studier *in vitro* och *in vivo* har visat att gemfibrozil hämmar CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT1A3 och OATP1B1. Gemfibrozil-1-O- β -glukuronid hämmar också CYP2C8 och OATP1B1.

Eliminering

Gemfibrozil elimineras främst genom metabolism. Omkring 70 % av den tillförda dosen till människa utsöndras i urinen, främst som konjugat till gemfibrozil och dess metaboliter. Mindre än 6 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen. Sex procent av dosen utsöndras i faeces. Total clearance för gemfibrozil är 100–160 ml/min, och elimineringshalveringstiden är 1,3–1,5 timmar. Farmakokinetiken är linjär inom det terapeutiska doseringsintervallet.

Särskilda patientgrupper

Inga farmakokinetiska studier har gjorts med patienter som har nedsatt leverfunktion.

Det finns begränsade data gällande patienter med lätt, måttlig och icke-dialyserad svår njursvikt. Dessa begränsade data stödjer användning av upp till 1200 mg per dag för patienter med lätt till måttlig nedsättning av njurfunktionen, om inga andra lipidsänkande läkemedel ges samtidigt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Under en tvåårig studie av gemfibrozil uppträdde subkapsulär bilateral katarakt hos 10 % och unilateral katarakt hos 6,3 % av hanrättorna som behandlades med 10 gånger humandosen.

Vid en studie av karcinogenicitet på möss vid doser som motsvarade 0,1 respektive 0,7 gånger den kliniska dosen (utgående från AUC), noterades inga signifikanta skillnader i fråga om förekomsten av tumörer, jämfört med kontrollgruppen. Vid en studie av karcinogenicitet på råttor vid doser som motsvarade 0,2 respektive 1,3 gånger den kliniska dosen (utgående från AUC), var förekomsten av godartade levernoduli och leverkarcinom signifikant ökad hos hanrättor med den högre dosen, och förekomsten av leverkarcinom var ökad även hos hanrättor som fick den lägre dosen; men ökningen i denna grupp var dock inte statistiskt säkerställd.

Leverdumörer som induceras av gemfibrozil och andra fibrater hos smågnagare anses allmänt ha ett samband med den höga bildningen av peroxisomer hos dessa arter, varför den kliniska relevansen är begränsad.

Hos hanrättor inducerade gemfibrozil också godartade tumörer i Leydig-cellerna. Den kliniska relevansen av detta är minimal.

I reproduktionstoxikologiska studier gav en tillförsel av gemfibrozil till hanrättor under 10 veckor med omkring 2 gånger dosen till människa (utgående från kroppsarea) upphov till sänkt fertilitet. Fertiliteten hade återgått till normal nivå 8 veckor efter utsättning av läkemedlet. Gemfibrozil var inte teratogent hos råttor eller kaniner. Tillförsel av gemfibrozil med 1 respektive 3 gånger dosen till

människa (utgående från kroppsarea) till kaninhonor under organogenesen gav upphov till en dosrelaterad minskning av kullstorleken. Tillförsel av gemfibrozil med 0,6 respektive 2 gånger dosen till människa (utgående från kroppsytan) till råtthonor från dräktighetsdag 15 fram till avväjning, gav en dosrelaterad minskning av födelsevikten och en försämrad tillväxt hos ungarna under digivningsperioden. Toxiska effekter på honorna observerades hos båda arterna, och den kliniska relevansen av minskad kullstorlek hos kaniner respektive minskad vikt hos råttungar är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat (E 470b)

Tablethölje:

Hypromellos (E 464)
Titandioxid (E 171)
Talk (E 553b)
Dimetikon
Makrogol 6000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 196, 500 och 600 tabletter i blister (PVC/Aluminium).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10579

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.10.1991
Datum för den senaste förnyelsen: 4.4.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.4.2020