

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOPID 600 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Gemfibrozil 600 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

LOPID, beyaz, elips şeklinde film kaplı tablettir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LOPID, diyet ve diğer ilaç dışı tedaviye (örn., egzersiz, kilo verme) yardımcı olarak aşağıdakiler için endikedir:

Dislipideminin tedavisi:

- Düşük HDL kolesterolün olduğu veya olmadığı ciddi hipertrigliseridemi tedavisi.
- Bir statinin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumdaki karma hiperlipidemi.
- Bir statinin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumdaki primer hiperkolesterolemi.

Birincil korunma:

Bir statinin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumda, non-HDL kolesterolün arttığı ve ilk kardiyovasküler olay için yüksek riske sahip erkeklerde kardiyovasküler morbiditenin azaltılması (bkz. Bölüm 5.1).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor, farklı bir kullanım önermemişse, tavsiye edilen günlük doz 900-1200 mg'dır. 1200 mg'lık doz günde 2 kez 600 mg, sabah kahvaltısından yarım saat önce 600 mg ve akşam yemeğinden yarım saat önce 600 mg olarak verilir (bkz. Bölüm 5.2). Piyasada sadece bölünmeye uygun olmayan 600mg'lık tabletler halinde bulunduğundan tek seferde 900 mg gemfibrozil verilmesi gereken hastalarda alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Lipid düzeylerinin tutarlı biçimde anormal olduğundan emin olmak için düzeyler birden fazla kez ölçülmelidir. Gemfibrozil tedavisine başlamadan önce serum lipidlerini uygun diyet, alkol alımının kısıtlanması, egzersiz ve obez hastalarda kilo vermeyle kontrol altına

almak için her türlü girişimde bulunmak gerekir; ayrıca lipid düzeylerinin anormal oluşuna katkıda bulunabilecek diabetes mellitus ya da hipotiroidi gibi diğer medikal sorunlar da kontrol altına alınmalıdır. Hasta gemfibrozil tedavisi boyunca standart bir kolesterol düşürücü diyetle devam etmelidir. Gemfibrozil tedavisi sırasında serum lipidleri periyodik olarak belirlenmelidir. Üç aydan sonra lipid yanıtı yetersizse ilaç kesilmeli ya da ek tedavi düzenlenmelidir.

**Uygulama şekli:**

Ağız yolu ile alınır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği (Glomerüler filtrasyon hızı sırasıyla 50 – 80 ve 30 - < 50 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda tedaviye günlük 900 mg ile başlanmalı ve doz artırılmadan önce böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir. LOPID ürünü Türkiye piyasasında sadece 600mg doz olarak bulunuyor olup 900mg için alternatif tedaviler tavsiye edilmelidir. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda LOPID kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

**Karaciğer yetmezliği:**

Gemfibrozil karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4)

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda gemfibrozilin güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Çocuklarda LOPID kullanımı üzerine veri olmamasından dolayı kullanımı tavsiye edilmez.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yetişkin dozu ile aynıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Gemfibrozile veya Bölüm 6.1’de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir.
- Gemfibrozil karaciğer veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.
- Önceden varolan safra taşı dahil safra kesesi hastalığı veya safra sistemi ile ilgili hastalığı olan hastalarda kontrendikedir.
- Gemfibrozilin repaglinid, dasabuvir, seleksipag (bkz. Bölüm 4.5), simvastatin veya rosuvastatin 40 mg (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) ile kullanımı kontrendikedir.
- Fibratlarla tedavi sırasında önceden fotoalerji veya fototoksik reaksiyona ilişkin hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Kas bozuklukları (miyopati/rabdomiyoliz)

Gemfibrozille ilişkili miyozit, miyopati ve belirgin düzeyde yüksek kreatin fosfokinaz (CPK) bildirilmiştir. Nadiren rabdomiyoliz de rapor edilmiştir.

Diffüz miyalji, kas hassasiyeti ve/veya kas CPK düzeylerinde belirgin artış (>5x NÜS) gösteren tüm hastalarda kas hasarı değerlendirilmelidir; bu koşullarda tedavi kesilmelidir.

### Eş zamanlı HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

Gemfibrozilin, simvastatin ve ayrıca rosuvastatin 40 mg ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Gemfibrozilin düşük doz rosuvastatin ile eş zamanlı tedavisi, yalnızca yararın risklere ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır. Gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri birlikte kullanıldığında, kreatin kinazda (CK) belirgin artış ve miyoglobüri (rabdomiyoliz) ile birlikte ciddi miyozit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). Farmakokinetik etkileşimler de görülebilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5) ve doz ayarlaması gerekebilir.

Bu tür kombinasyonların potansiyel risklerine karşı gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin kombinasyon halinde kullanımı sonucu lipid düzeylerinde meydana gelen diğer değişikliklerin faydası dikkatle değerlendirilmelidir ve klinik izleme yapılması önerilir.

Rabdomiyoliz için aşağıdaki predispozan faktörleri olan hastalarda bu tür bir kombinasyon uygulamasına başlamadan önce CPK düzeyi ölçülmelidir:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Alkol bağımlılığı
- > 70 yaş
- Kalıtsal kas bozukluklarına ilişkin aile hikayesi veya kişisel hikaye
- Başka bir fibrat veya HMG-CoA redüktaz inhibitörüyle kas toksisitesi öyküsü

Tek başına her iki ilaca da yetersiz lipid yanıtı görülen çoğu bireyde HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve gemfibrozil ile kombine tedavinin olası yararı ciddi miyopati, rabdomiyoliz ve akut böbrek yetersizliği risklerinden daha fazla değildir (bkz. Bölüm 4.5).

### Kolelitiyaz

Gemfibrozil safraya kolesterol atılımını artırarak safra taşı oluşumu potansiyelini artırabilir. Kolelitiyaz kuşkusu varsa safra kesesi incelemeleri yapılmalıdır. Safra taşı bulunursa gemfibrozil tedavisi kesilmelidir. Gemfibrozil tedavisi ile birlikte kolelitiyaz vakaları bildirilmiştir.

### Serum lipidlerinin izlenmesi

Gemfibrozille tedavi sırasında serum lipidlerinin periyodik olarak değerlendirilmesi gereklidir. Hipertrigliseridemi olan hastalarda bazen paradoksal kolesterol artışı (total ve LDL) görülebilir. Önerilen dozlarda 3 aylık tedavi sonrasında yanıt yetersizse, tedavi kesilmeli ve alternatif tedavi yöntemleri değerlendirilmelidir.

### Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Gemfibrozil uygulamasıyla seyrek olarak, karaciğer transaminazları (AST (SGOT) ve ALT (SGPT)) gibi karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, alkali fosfataz, LDH, kreatin kinaz (CK) ve bilirubinde artış bildirilmiştir. Bu sonuçlar genellikle gemfibrozilin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür. Bu nedenle, periyodik olarak karaciğer fonksiyon testleri yapılması tavsiye edilir ve anormallikler sürerse gemfibrozil tedavisi kesilmelidir.

### Kan sayımının izlenmesi

Gemfibrozil tedavisinin ilk 12 ayı boyunca periyodik olarak kan sayımı yapılması tavsiye edilmektedir. Ender olarak anemi, lökopeni, trombositopeni, eozinofili ve kemik iliği hipoplazisi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler (ayrıca bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5)

CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3 ve OATP1B1 substratlarıyla eşzamanlı kullanım:

Gemfibrozilin etkileşim profilinin kompleks olması, gemfibrozille eşzamanlı uygulandığında pek çok tıbbi ürünün maruziyetinin artmasına neden olur.

Gemfibrozil, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 ve UDP glukuroniltransferaz enzimlerini (UGTA1 ve UGTA3) etkin biçimde inhibe etmesine ek olarak organik anyon taşıyan polipeptit 1B1 (OATP1B1) enzimlerini de inhibe eder (bkz. Bölüm 4.5). Bunun yanı sıra gemfibrozil, CYP2C8 ve OATP1B1'i de inhibe eden gemfibrozil 1-O-β glukuronide metabolize edilir.

Hipoglisemik ajanlarla eşzamanlı kullanım:

Gemfibrozil ve hipoglisemik ajanlarla (oral ajanlar ve insülin) eşzamanlı kullanım sonrası hipoglisemik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Glikoz düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Antikoagülanlar ile eşzamanlı kullanım:

Gemfibrozil; varfarin, asenokumarol ya da fenprokumon gibi kumarin tipi vitamin K antagonisti antikoagülanların etkisini artırabilir. Gemfibrozil ile bu antikoagülanların birlikte verilmesi protrombin zamanının (INR-International Normalised Ratio) dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir. Böyle bir kumarin tipi vitamin K antagonisti antikoagülanı gemfibrozil ile eşzamanlı verildiğinde dikkat edilmesi gerekir. Antikoagülanın dozu istenilen protrombin zamanı seviyesini sürdürmek amacıyla azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.5).

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Gemfibrozilin etkileşim profili karmaşıktır. *In vivo* çalışmalar, gemfibrozilin ve metaboliti olan gemfibrozil 1-O-β glukuronidin, CYP2C8 (örneğin dabrafenib, enzalutamid, loperamid, montelukast, repaglinid, rosiglitazon, pioglitazon, dasabuvir, seleksipag ve paklitakselin metabolizmasında önemli bir enzim) enziminin güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermektedir. Gemfibrozil ile repaglinidin, seleksipagin veya dasabuvirin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Buna ek olarak, gemfibrozil eşzamanlı kullanıldığında CYP2C8 enzimi tarafından metabolize edilen ilaçların dozajının azaltılması gerekebilir. *In vitro* çalışmalar, gemfibrozilin CYP2C9 (örneğin varfarin ve glimepiridin metabolizmasına katılan bir enzim) ve ayrıca CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1 ve UGTA1 ile UGTA3'ün güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Gemfibrozil 1-O-β glukuronid de OATP1B1'i inhibe eder.

#### Repaglinid

Sağlıklı gönüllülerde gemfibrozil ve repaglinidinin birlikte kullanımı, repaglinidinin EAA ve C<sub>maks</sub> değerlerini sırasıyla 8,1 kat ve 2,4 kat arttırmıştır. Yine aynı çalışmada, gemfibrozil ve itrakonazol ile birlikte uygulanması, repaglinidin EAA ve C<sub>maks</sub> değerini sırasıyla 19,4 kat ve 2,8 kat arttırmıştır. Ayrıca, gemfibrozil ile veya gemfibrozil ve itrakonazol ile birlikte kullanımı, hipoglisemik etkilerini devam ettirmiştir. Bu nedenle, gemfibrozil ve repaglinidin birlikte kullanılması şiddetli hipoglisemi riskini arttırmaktadır ve kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

### Dasabuvir

Gemfibrozilin dasabuvir ile birlikte kullanımı, dasabuvirin EAA ve  $C_{maks}$  değerlerini (oranları sırasıyla 11,3 ve 2,01) CYP2C8 inhibisyonuna bağlı olarak artırmıştır. Dasabuvir maruziyetinin artması QT uzama riskini artırabilir; bu nedenle gemfibrozil ile dasabuvir'in birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

### Seleksipag

Gemfibrozilin seleksipag ile birlikte uygulanması, seleksipaga maruziyeti (EAA) iki katına çıkarmıştır ve aktif metabolit olan ACT-333679'a maruziyeti yaklaşık 11 kat artırmıştır. Gemfibrozilin seleksipag ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

### Enzalutamid

Günde iki kez 600 mg gemfibrozil dozundan sonra tek bir doz 160 mg enzalutamid verilen sağlıklı gönüllülerde, enzalutamid artı aktif metabolitinin (N-desmetil enzalutamid) EAA değeri 2,2 kat artmıştır ve karşılık gelen  $C_{maks}$  değeri %16 azalmıştır. Artan enzalutamid maruziyeti, nöbet riskini artırabilir. Gemfibrozil ve enzalutamidin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer birlikte uygulama gerekli görülürse, enzalutamid dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### Rosiglitazon

Gemfibrozilin rosiglitazon ile kombinasyonuna dikkatle yaklaşılmalıdır. Rosiglitazon ile birlikte uygulama sonucu, büyük olasılıkla CYP2C8 izoziminin inhibe edilmesi nedeniyle rosiglitazon sistemik maruziyeti 2,3 kat artmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

### HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

Gemfibrozilin, simvastatin ve ayrıca rosuvastatin 40 mg ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Gemfibrozil ve bir statinin kombinasyon halinde kullanımından genel olarak kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Fibratların tek başına kullanımı ara sıra miyopatiyle ilişkilendirilir. Fibratlar statinlerle birlikte uygulandığında, rabdomyoliz dahil olmak üzere kas ile ilgili istenmeyen olayların riskinde artış bildirilmiştir.

Gemfibrozilin simvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin ve atorvastatin farmakokinetiği üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Gemfibrozil, büyük olasılıkla UGT1A1 ve UGT3A3 yoluyla glukuronidasyonun inhibe edilmesi nedeniyle simvastatin EAA düzeyinde neredeyse 3 kat artışa yol açarken, pravastatin EAA düzeyinde de taşıyıcı proteinlerle etkileşimden kaynaklanma olasılığı olan 3 kat artışa neden olmuştur. Çalışmalardan biri, gemfibrozil alan (günde iki defa 600 mg) sağlıklı gönüllülere 80 mg'lık tek rosuvastatin dozunun birlikte uygulamasının, rosuvastatinin ortalama  $C_{maks}$  değerinde 2,2 kat, ortalama EAA değerinde ise 1,9 kat artışa neden olduğunu ortaya koymuştur. Sağlıklı gönüllülerde 40 mg'lık tek lovastatin dozunun gemfibrozil (3 gün boyunca günde iki kez 600 mg) ile birlikte uygulanması, lovastatin asidinin ortalama EAA ve  $C_{maks}$  değerinde 2,8 kat artışla sonuçlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde 40 mg'lık tek atorvastatin dozunun gemfibrozil (7 gün boyunca günde iki kez 600 mg) ile birlikte uygulanması, atorvastatinin ortalama EAA değerinde 1,35 kat artışa neden olurken, ortalama  $C_{maks}$  değerinde artışa neden olmamıştır.

### Antikoagülanlar

Gemfibrozil; varfarin, asenokumarol ya da fenprokumon gibi kumarin tipi vitamin K antagonisti antikoagülanların etkisini artırabilir. Gemfibrozil ile bu antikoagülanların birlikte verilmesi protrombin zamanının (INR-International Normalised Ratio) dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir (bkz. Bölüm 4.4).

### Beksaroten

Gemfibrozilin beksaroten ile eşzamanlı uygulaması önerilmemektedir. Kutanöz T hücreli lenfoma (CTLC) bulunan hastalarda plazma beksaroten konsantrasyonlarının popülasyon analizi, gemfibrozille eşzamanlı uygulamanın beksaroten plazma konsantrasyonlarında önemli bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur.

### Safra asidi bağlayıcı reçineler

Gemfibrozil kolestipol gibi reçine-granüllü ilaçlarla aynı zamanda verildiğinde biyoyararlanımı düşebilir. İlaçların en az iki saat arayla uygulanması tavsiye edilir.

### Kolşisin

Gemfibrozil ve kolşisinin birlikte kullanımı, miyopati ve rabdomiyoliz riskini artırabilir. Bu risk, yaşlılarda ve hepatik ya da renal fonksiyon bozukluğu olanlarda artabilir. Kombine tedavide klinik ve biyolojik takibin özellikle tedavinin başlangıcında olmak üzere yapılması önerilir.

Gemfibrozil plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve diğer ilaçlarla yer değiştirme etkileşimi potansiyeli vardır.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Pediyatrik popülasyon:**

Mevcut değil.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Yeterli veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvan çalışmaları, gebelik ve fetal gelişimle ilgili sonuçlara varılmasına olanak tanıyacak kadar belirgin değildir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. LOPID çok gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Gemfibrozilin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirirken LOPID kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Sıçanlarda yürütülen üreme toksisitesi çalışmalarında, erkek fertilitesinde geri dönüşümlü düşüş gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanma yetisi üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. İzole edilmiş vakalarda, araç kullanımını olumsuz biçimde etkileyebilecek baş dönmesi ve görme bozuklukları oluşabilir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

En yaygın biçimde bildirilen istenmeyen etkiler gastrointestinal sistemle ilişkilidir ve hastaların yaklaşık %7'sinde görülmektedir. Bu etkiler, genellikle tedavinin kesilmesine yol açmamaktadır.

İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Kemik iliği yetmezliği, ciddi anemi, trombositopeni, lökopeni, eozinofili

##### **Psikiyatrik hastalıklar:**

Seyrek: Depresyon, libido kaybı

##### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Vertigo, baş ağrısı

Seyrek: Periferik nöropati, parestezi, baş dönmesi, uyuklama

##### **Göz hastalıkları:**

Seyrek: Bulanık görme

##### **Kardiyak hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon

##### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Seyrek: Laringeal ödem

##### **Gastrointestinal hastalıklar:**

Çok yaygın: Dispepsi

Yaygın: Diyare, kusma, bulantı, karın ağrısı, kabızlık, gaz

Seyrek: Pankreatit, apandisit

##### **Hepato-bilier hastalıklar:**

Seyrek: Kolestatik sarılık, hepatit, kolelitiaz, kolesistit, karaciğer fonksiyonunda bozulma

##### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Seyrek: Anjiyoödem, ekfoliyatif dermatit, ürtiker, dermatit, alopesi, ışığa duyarlılık, prüri

##### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Seyrek: Rabdomiyoliz, miyopati, miyozit, kas güçsüzlüğü, sinovit, miyalji, artralji, ekstremitelerde ağrı

##### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları:**

Seyrek: İmpotens, erektil disfonksiyon

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Yaygın: Yorgunluk

### **Araştırmalar:**

Seyrek: Hemoglobin düşüşü, hematokrit düşüşü, beyaz kan hücresi sayısında düşüş, kanda CPK artışı

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Gemfibrozil ile doz aşımı bildirilmiştir. Doz aşımıyla bildirilen semptomlar karında kramplar, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler, diyare, CPK'de artış, kas ve eklemlerde ağrı, bulantı ve kusmadır. Hastalar tam olarak iyileşmiştir.

Doz aşımı meydana gelirse semptomatik destekleyici önlemler alınmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Lipid modifiye edici ajanlar  
ATC kodu: C10AB04

Gemfibrozil, oral yoldan kullanılmaya uygun bir lipid düzenleyicisidir. Kimyasal yönden halojensiz fenokspentanoik asittir. Jenerik adı gemfibrozil, kimyasal adı ise 5-(2,5-dimetilfenoksi)-2,2-dimetil pentanoik asittir.

Gemfibrozilin etki mekanizması kesin olarak belirlenmemiştir. Gemfibrozil, insanlarda periferik lipolizi inhibe eder ve serbest yağ asitlerinin karaciğerden çıkışını azaltır. Gemfibrozil ayrıca çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) taşıyıcısı olan apolipoprotein B'nin sentezini inhibe eder ve kandan temizlenmesini (klirensini) artırır, böylece VLDL yapımını azaltır. Gemfibrozil yüksek dansiteli lipoprotein alt fraksiyonları olan HDL2 ve HDL3'ü ve ayrıca apolipoprotein A-1 ve A-2'yi artırır.

Hayvan deneyleri gemfibrozilin, karaciğerde kolesterol döngüsünü ve atılımını arttırdığını düşündürmektedir.

Fibratlar ile tedavinin koroner kalp hastalığını azaltabileceğine dair kanıtlar bulunmakla birlikte kardiyovasküler hastalıkların primer veya sekonder önlenmesinde tüm nedenlere bağlı ölümü azaltabildiği gösterilmemiştir.

Primer dislipidemi (serum HDL dışı kolesterolü 200 mg/dl'nin (5,2 mmol/L) üstünde, çoğunlukla yükselmiş HDL dışı kolesterol +/- hipertrigliseridemi) olan ve önceden kalp



hastalığı öyküsü olmayan 40-55 yaşları arasında 4081 erkek gönüllüyle yapılmış büyük bir plasebo kontrollü çalışma olan Helsinki Kalp Çalışmasında, günde 2 defa 600 mg gemfibrozil, total plazma trigliseridlerinde anlamlı bir azalma, total ve LDL kolesterolünde orta derecede azalma ve HDL kolesterolünde anlamlı bir artış sağlamıştır. 5 yıllık araştırma süresi içinde gemfibrozil tedavisi gören grupta takip süresince kardiyak son noktaların (kardiyak ölüm ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü) kümülatif oranı, gemfibrozil grubunda (56 gönüllü) 27,3/1000, plasebo grubunda (84 gönüllü) ise 41,4/1000 olmuştur; bu durum, plasebo grubuna kıyasla gemfibrozil grubunda %34'lük bağıl risk düşüşü (%95 güven aralığı 8,2 ila 52,6,  $p<0,02$ ) ve %1,4'lük mutlak risk düşüşünü ortaya koymuştur. Ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünde %37, kardiyak ölümlerde ise %26 düşüş görülmüştür. Tüm nedenlerden kaynaklanan ölümlerin sayısı ise farklılık göstermemiştir (gemfibrozil grubunda 44, plasebo grubunda ise 43). Diyabet hastaları ve şiddetli lipid fraksiyonu sapması gösteren hastalar, KKH son noktalarında sırasıyla %68 ve %71 düşüş göstermiştir.

VA-HIT çalışması; KKH öyküsü olan, HDL-C düzeyleri  $<40$  mg/ dl (1,0 mmol/L) ve LDL-C düzeyleri normal 2531 erkekte gemfibrozilin (günde 1200 mg) plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmadır. Bir yıl sonunda, plasebo grubuna kıyasla gemfibrozil grubunda ortalama HDL-C düzeyleri %6 daha yüksek ve ortalama trigliserid düzeyi %31 daha düşük bulunmuştur. Ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya kardiyak ölüm şeklinde primer olay, gemfibrozil uygulanan hastaların %17,3'ünde ve plasebo uygulanan hastaların %21,7'sinde meydana gelmiştir (görece risk azalması %22; %95 GA, %7 ila %35,  $P=0,006$ ). Gemfibrozil uygulanan hastalarda sekonder sonuçlardaki görece risk azalmaları inme için %25 (%95 GA -%6-%47,  $p=0,10$ ), KKH kaynaklı ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya doğrulanmış inme şeklinde birleşik sonuç için %24 (%95 GA %11-%36,  $p<0,001$ ), geçici iskemik atak için %59 (%95 GA %33-%75,  $p<0,001$ ) ve karotis endarterektomisi için %65 (%95 GA %37-%80,  $p<0,001$ ) olmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Gemfibrozil, oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan iyi emilir, biyoyararlanımı % 100'e yakındır. Yiyecekler biyoyararlanımı az bir oranda değiştirdiği için, gemfibrozil yemeklerden yarım saat önce alınmalıdır. 1-2 saat içinde doruk plazma seviyelerine ulaşılır. Günde iki defa 600 mg uygulamasından sonra 15 ila 25 mg/L aralığında bir  $C_{maks}$  elde edilir.

#### Dağılım:

Gemfibrozil plazma proteinlerine ileri derecede bağlanır ve başka ilaçlarla yer değiştirme etkileşimine girebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kararlı durumda dağılım hacmi 9-13 L'dir. Gemfibrozil ve ana metabolitinin plazma protein bağlanması en az %97'dir.

#### Biyotransformasyon:

Gemfibrozil bir halka metil grubu oksidasyonuna uğradıktan sonra bir hidroksimetil ve bir karboksil metaboliti (ana metabolit) oluşturur. Ana bileşik gemfibrozile kıyasla bu metabolit, düşük aktiviteye ve yaklaşık 20 saatlik eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Gemfibrozilin insandaki bir diğer önemli eliminasyon yolu ise gemfibrozil 1-O- $\beta$ -glukuronide glukuronidasyonudur.

Gemfibrozilin metabolizmasına dahil olan enzimler bilinmemektedir. Gemfibrozil ve metabolitlerinin etkileşim profili komplekstir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5). *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, gemfibrozilin CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT1A3 ve OATP1B1'i inhibe ettiğini göstermiştir. Gemfibrozil 1-O-β-glukuronid de CYP2C8 ve OATP1B1'i inhibe eder.

#### Eliminasyon:

Gemfibrozil, çoğunlukla metabolizma yoluyla elimine edilir. İnsanda uygulanan dozun yaklaşık %70'i idrarla, çoğunlukla glukuronid konjugatı ve metabolitleri olarak atılır, %6'sından azı değişmeden gemfibrozil olarak atılır. Düzün %6'sı dışkıyla atılır. Gemfibrozilin total klerensi 100 ila 160 mL/dak aralığındadır ve eliminasyon yarı ömrü 1,3 ila 1,5 saat aralığındadır.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Farmakokinetik, terapötik doz aralığında doğrusaldır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta şiddetli ve diyaliz edilmeyen şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin veriler sınırlıdır. Sınırlı veriler, başka bir lipid düşürücü ilaç almayan hafif ila orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda günde 1200 mg'ye kadar kullanımı desteklemektedir.

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

2 yıllık bir gemfibrozil çalışmasında, insan dozunun 10 katıyla tedavi edilen erkek sıçanların %10'unda subkapsüler bilateral katarakt, %6,3'ünde ise ünilateral katarakt oluşmuştur.

Farelerde insan maruziyetinin 0,1 ve 0,7 katı (EAA'na göre) düzeyinde yapılan çalışmalarda karaciğer tümörü insidansında kontrollere kıyasla anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Sıçanlarda insan maruziyetinin 0,2 ve 1,3 katı (EAA'na göre) düzeyinde çalışmalar yapılmıştır. Benign karaciğer nodülleri ve karaciğer karsinomlarına ilişkin insidans, yüksek doz verilen erkek sıçanlarda anlamlı oranda artmıştır. Düşük doz verilen erkek sıçanlarda da benign ve malign karaciğer neoplazmalarının birleşik insidansında artış olmuştur fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Küçük kemirgenlerde gemfibrozil ve diğer fibratlar tarafından indüklenen karaciğer tümörlerinin, genellikle bu türlerde yaygın peroksizom proliferasyonu ile ilişkili olduğu ve dolayısıyla minör klinik ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

Gemfibrozil, erkek sıçanlarda benign Leydig hücresi tümörlerini de indüklemiştir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı minimum düzeydedir.

Üreme toksisitesi çalışmalarında, gemfibrozilin erkek sıçanlara 10 hafta boyunca insan dozunun yaklaşık 2 katı (vücut yüzey alanına göre) uygulanması sonucu doğurganlıkta düşüş meydana gelmiştir. 8 haftalık ilaçsız dönem sonrası doğurganlık geri kazanılmıştır. Gemfibrozil sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik olmamıştır. Dişi tavşanlara organogenez

sırasında insan dozunun 1 ve 3 katının (vücut yüzey alanına göre) uygulanması sonucu yavru boyutunda dozla ilişkili küçülme meydana gelmiştir. Dişi sıçanlara gebeliğin 15. gününden süttten kesilmeye kadar insan dozunun 0,6 ve 2 katının (vücut yüzey alanına göre) uygulanması sonucu doğum ağırlığında dozla ilişkili düşüşler ve emzirme sırasında yavru büyümesinde baskılanma meydana gelmiştir. Her iki türde de maternal toksisite görülmüştür ve tavşan yavrusu boyutu ile sıçan yavrusu ağırlığındaki düşüşlerin klinik ilgisi belirsizdir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

#### Tablet Kısımında

Nişasta (Snowflake 12012)

Nişasta

Kolloidal silikon dioksit anhidrus (Aerosil 200)

Magnezyum Stearat

Polisorbat 80

Saf Su \*

#### Film Kaplama Kısımında

Hidroksipropil metilselüloz

Talk

Poliyeten glikol

Titanyum dioksit

Silikon antifoaming agent SH (Simethicone)

Saf Su \*

\* Bitmiş üründe bulunmaz.

### 6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

### 6.3. Raf ömrü

36 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-Aluminyum blister ambalajda 30 ve 100 film kaplı tablet.

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106

Şişli / İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**  
181/63

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**  
İlk ruhsat tarihi: 17.02.1997  
Ruhsat yenileme tarihi: 16.10.2009

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**  
11.10.2021