

LIITE I

LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA, ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A-1070 Wien	Gevillon	450 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Itävalta	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A-1070 Wien	Gevillon	900 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Belgia	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	kapselit	suun kautta
Belgia	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Belgia	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Tanska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	kapselit	suun kautta
Tanska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tanska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Suomi	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	kapselit	suun kautta
Suomi	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Ranska	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Saksa	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Saksa	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Film-coated tablets	Oral use
Saksa	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Saksa	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1	Continulipid	450 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	D – 76139 Karlsruhe Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Kreikka	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	600 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Kreikka	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	900 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Islanti	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	kapselit	suun kautta
Islanti	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Islanti	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Irlanti	Warner Lambert UK Ltd; liiketoiminta: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue	Lopid	300 mg	kapselit	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Yhdistynyt kuningaskunta				
Irlanti	Warner Lambert UK Ltd; liiketoiminta: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Yhdistynyt kuningaskunta	Lopid	600 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	600 mg	tabletit	suun kautta
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	900 mg	tabletit	suun kautta
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	900 mg	rakeet	suun kautta
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	1 200 mg	rakeet	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	kapselit	suun kautta
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Alankomaat	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	päällystetyt tabletit	suun kautta
Alankomaat	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	päällystetyt tabletit	suun kautta
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	kapselit	suun kautta
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	päällystetyt tabletit	suun kautta
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10	Lopid	900 mg	päällystetyt tabletit	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	2740-244 Porto Salvo				
Espanja	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	tabletit	suun kautta
Espanja	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	900 mg	tabletit	suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	kapselit	suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Warner Lambert UK Ltd; liiketoiminta:	Lopid	300 mg	kapselit	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Yhdistynyt kuningaskunta	Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Yhdistynyt kuningaskunta Warner Lambert UK Ltd; liiketoiminta: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Yhdistynyt kuningaskunta	Lopid	600 mg	kalvopäällysteiset tabletit	suun kautta

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA EMEAN ESITTÄMÄT PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO LOPIDIN JA LIITÄNNÄISNIMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (ks. liite I)

- Laatu koskevat kysymykset

Merkittäviä laatuun liittyviä kysymyksiä ei todettu.

Valmisteyhteenvedon farmaseuttiset tiedot harmonisoitiin, paitsi kohdat, jotka on lisättävä jäsenvaltioissa kansallisesti harmonisoidun valmisteyhteenvedon toteuttamisen yhteydessä (kohta 6).

- Tehokkuutta koskevat kysymykset

EU:n jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa aiemmin esiintyneitä eroavuuksia olivat:

Kohta 4.1 Käyttöaiheet

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin esittämään ja perustelemaan tieteellisesti yhteinen EU:n laajuinen kanta, koska Lopidin käyttöä koskeissa kansallisissa hyväksynnöissä oli eroja, jotka koskivat seuraavia:

- Hyperlipoproteinemian hoito,
- Sydän- ja verisuonitautisairastuvuuden primaariehkäisy.

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Lopidia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen katsottiin seuraava sopivimmaksi harmonisoiduksi tekstiksi 4.1 Käyttöaiheet:

Statiinit ovat tällä hetkellä ensimmäisen vaiheen hoito potilaille, joilla on lipidipoikkeavuuksia, joiden läkehoidosta on selvää hyötyä. Statiinit ovat osoittaneet vakuuttavaa tehoa sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden ja -sairastuvuuden primaari- ja sekundaariehkäisyssä. Gemfibrosiilihoitoa tulisi harkita pääasiassa silloin, kun statineja ei voida käyttää, esimerkiksi silloin, kun potilaat eivät siedä statiniä tai kun potilailla on erityisiä lipidihäiriöitä. Tämänhetkistä käytäntöä ei myöskään vastaa se, että suositellaan muun lääkevalmisteen kuin statiinin rajoittamatonta käyttöä sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on Fredricksonin tyyppien II a ja b (ja mahdollisesti myös tyyppin III) dyslipoproteinemia.

Lääkevalmistekomitea (CPMP) asetti kyseenalaiseksi Fredricksonin luokituksen sisällyttämisen käyttöaiheen sanamuotoon erityisesti siitä syystä, että tämä luokittelu on jäämässä pois käytöstä.

Lopuksi todettiin, että harmonisoitu käyttöaihe on sopusoinnussa lipidihäiriöiden hallintaa koskevien EU:n ja Yhdysvaltojen ohjeiden kanssa, joissa vaaditaan, että ennen lipidejä alentavan hoidon aloittamista diagnoosi varmistetaan laboratoriokokein ja elintapoja muutetaan.

• Dyslipidemian hoito

Gemfibrosiilin vaikutusmekanismia ei ole osoitettu selvästi. Ihmisellä gemfibrosiili kiihdyttää runsaasti triglyseridejä sisältävien lipoproteiinien kuten VLDL-lipoproteiinien ja kylomikronien perifeeristä lipolyysia (kiihdyttämällä lipoproteiinilipaasia, LPL). Gemfibrosiili estää myös VLDL:n synteesiä maksassa. Gemfibrosiili lisää HD-lipoproteiinien jakeiden HDL₂ ja HDL₃ sekä apolipoproteiini A-I:n ja A-II:n pitoisuuksia.

Nyt statiinit ovat ensimmäinen valinta hyperkolesterolemiapotilaille, koska niillä on hyvät LDL-kolesterolia alentavat ominaisuudet ja koska niiden tulosten hyöty on osoitettu. Lihashaittojen

lisääntyneen riskin vuoksi ei enää suositella gemfibrosiilin ja statiinien yhdistelmäkäyttöä, ja tästä syystä gemfibrosiilin käyttö on varattu pääasiassa potilaille, joiden dyslipidemiaa osoittaa korkea triglyseridipitoisuus ja/tai alhainen HDL-kolesterolipitoisuus. Tämä osoitettiin kahdella gemfibrosiilitutkimuksella (Helsingin sydäntutkimuksella, the Helsinki Heart Study, ja veteraanien HDL-hoitoa koskevalla tutkimuksella, Veterans Affairs HDL Intervention Trial [VA-HIT-tutkimus]). Helsingin sydäntutkimuksen julkaisivat Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: Dyslipidemiaa sairastavien keski-ikäisten miesten primaariehkäisy gemfibrosiililla. N Engl J Med 1987;317:1237–1245. VA-HIT-tutkimuksen julkaisivat Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrosiili alhaisen HD-lipoproteiinikolesterolitason omaavien miesten sepelvaltimotaudin sekundaariehkäisyssä. N Engl J Med 1999; 341:410–418.

Helsingin sydäntutkimuksen alaryhmän analysoinnissa havaittiin, että gemfibrosiili esti erityisen tehokkaasti sydäntautia potilailla, joiden seerumin triglyseridipitoisuudet olivat korkeat ja joilla sen lisäksi oli joko alhainen HDL-kolesterolin tai suuri LDL-kolesterolin ja HDL-kolesterolin suhde (Circulation 1992; 85: 37). Toisessa tutkimuksessa eli VA-HIT-tutkimuksessa gemfibrosiili alensi merkittävästi merkittävien sydän- ja verisuonitautitapausten riskiä sepelvaltimotautipotilailla, joiden primaarinen lipidipoiikkeavuus oli alhainen HDL-kolesterolin ja joiden LDL-kolesterolitasoja pidettiin normaaleina ($\leq 3,6$ mmol/l).

Gemfibrosiilin käyttöaihe on tästä syystä potilaille, joilla on korkea triglyseridi ja/tai alhainen HDL-kolesterolin. Käyttöaihe on edelleen hyperkolesterolemia, mutta pääasiassa silloin, kun siihen liittyy tällainen dyslipidemia.

- **Primaariehkäisy (Sydän- ja verisuonitautisairastuvuuden vähentäminen)**

Tämä käyttöaihe perustuu pääasiassa Helsingin sydäntutkimukseen. Se oli suuri lumekontrolloitu tutkimus. Siihen osallistui 4 081 miestä, joiden ikäjakauma oli 40–55 vuotta ja joilla oli primaarinen dyslipidemia (pääasiassa kohonnut muu kuin HDL-kolesterolin ja/tai hypertriglyseridemia) mutta ei aikaisempaa sepelvaltimotautia. 600 mg gemfibrosiilia kahdesti päivässä alensi merkittävästi plasman kokonastriglyseridejä, kokonaiskolesterolia ja LD-lipoproteiinikolesterolia sekä lisäsi merkittävästi HD-lipoproteiinikolesterolia. Kumulatiivinen sydäntauteja koskeva tulos (sydäntautikuolemat ja muut sydäninfarktit) viiden vuoden seurannan aikana oli 27,3/1000 gemfibrosiilia saaneiden ryhmässä (56 henkilöä) ja 41,4/1000 lumelääkettä saaneiden ryhmässä (84 henkilöä), mikä osoittaa, että suhteellinen riski vähentyi 34,0 % (95 %:n luotettavuusväli 8,2–52,6, $p < 0,02$) ja absoluuttinen riski vähentyi 1,4 % gemfibrosiilia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään. Muiden sydäninfarktien määrä väheni 37 % ja sydäntautikuolemien määrä aleni 26 %. Kaikista syistä johtuvien kuolemantapausten määrä ei kuitenkaan ollut erilainen (44 % gemfibrosiilia saaneiden ryhmässä ja 43 % lumelääkettä saaneiden ryhmässä). Potilailla, joilla oli diabetes tai vaikea lipidifraktion poikkeavuus, sepelvaltimotautitapausten määrä aleni 68 % tai 71 %.

Tutkimus suoritettiin vain 40–55-vuotiaille miehille Suomessa aikana, jolloin miehillä oli erityisen suuri iskeemisen sydäntaudin riski. Tämä vaikeuttaa tulosten soveltamista koko väestöön yleensä.

Potilaat valittiin muun kuin HDL-kolesterolin perusteella (hyväksyttävyytaso $\geq 5,2$ mmol/l spesifioimatta LDL- ja HDL-kolesterolitasoja ja triglyseridejä). Alaryhmien analysointi osoitti, että teho oli selvin potilailla, joilla todennäköisesti oli pikemminkin hypertriglyseridemia ja sekamuotoinen dyslipidemia, kuin hyperkolesterolemiapotilailla. Statiinit ovat oikea lääkevalmiste erillistä hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden hoitoon.

4.1 Käyttöaiheet

Lopidin käyttöaiheita ovat ruokavalioon ja muihin lääkkeettömiin hoitomuotoihin (esim. liikunta, painon lasku) yhdistettynä seuraavat:

Dyslipidemian hoito

Sekamuotoinen dyslipidemia, jota osoittaa hypertriglyseridemia ja/tai alhainen HDL-kolesteroli. Primaarinen hyperkolesterolemia, erityisesti silloin, kun statiniä ei pidetä riittävänä tai kun potilas ei siedä sitä.

Primaariehkäisy

Sydän- ja verisuonitautisairastuvuuden vähentäminen miehillä, joilla on kohonnut muu kuin HDL-kolesteroli ja joilla on suuri ensimmäisen sydän- ja verisuonitapahtuman riski, erityisesti silloin, kun statiniä ei pidetä riittävänä tai kun potilas ei siedä sitä (ks. kohta 5.1).

Kohta 4.2. Annostus ja antotapa

Kaikissa jäsenvaltioissa ei ole hyväksytty kaikkia vahvuuksia. Annoksia koskeissa suosituksissa havaittiin pieniä eroavuuksia. Merkittävää oli, että yksikään jäsenvaltio ei suositellut vuorokautista enimmäisannosta, joka olisi alle 1 200 mg (se oli Helsingin sydäntutkimuksessa käytetty annos). Jos enimmäisannosta suositeltiin, se oli yhdenmukaisesti 1 500 mg.

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin perustelemaan tieteellisesti jäsenvaltioiden poikkeavia tietoja ja perustelemaan ehdotettua yhteistä sanamuotoa, erityisesti sitä, joka koskee terapeuttista vuorokausiannosta.

Ehdotettiin, että Lopidin hyväksytyt vahvuudet rationalisoidaan. Myynnistä on jo poistettu ja tullaan poistamaan lääkemuodot 1 200 mg:n tabletti ja annosjauhe. Tästä syystä 300 mg:n kapseli ja 450 mg:n, 600 mg:n ja 900 mg:n tabletit hyväksytään edelleen. Suositeltava vuorokausiannos on 1 200 mg, vähimmäisannos 900 mg ja suositeltava enimmäisannos 1 500 mg. Pitkäaikainen lääketieteellinen käytäntö on vakiinnuttanut sen, että pienempiä annoskokoja yhdistellään suositeltavan vuorokausiannoksen saavuttamiseksi, vaikka suurempia vahvuuksia on hyväksytty.

Ehdotettu annostus soveltuu nykyisiin suosituksiin. Suositeltavan ylläpitoannoksen lisäksi CPMP piti tarpeellisenä myös sekä vähimmäis- että enimmäisannoksen suosittelemista. Koska kaksi merkittävää kliinistä tutkimusta, Helsingin sydäntutkimus ja VA-HIT-tutkimus, on suoritettu käyttäen 1 200 mg:n vuorokausiannosta, (2x600 mg), CPMP katsoi, että suositeltavan vuorokausiannoksen tulisi olla 1 200 mg. Lisättiin potilassuosituksia potilaille, joilla on vähäinen tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Lopidia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen katsottiin seuraava sopivimmaksi harmonisoiduksi tekstiksi kohtaan 4.2 Annostus ja antotapa:

4.2 Annostus ja antotapa

Ennen gemfibrosiilihoidon aloittamista tulee tarkistaa mahdollisimman hyvin muut sairaudet kuten hypotyreoosi ja diabetes ja potilaiden tulisi noudattaa lipidejä alentavaa standardiruokavaliota, jota tulisi jatkaa hoidon ajan. Lopid tulisi ottaa suun kautta.

Aikuinen

Vuorokausiannos on 900–1 200 mg.

Ainoa vuorokausiannos, jonka teho sairastuvuuteen on dokumentoitu, on 1 200 mg.

1 200 mg:n annos otetaan kahdesti vuorokaudessa 600 mg kerrallaan, puoli tuntia ennen aamiaista ja puoli tuntia ennen iltä-ateriaa.

900 mg:n annos otetaan yhtenä annoksena puoli tuntia ennen iltä-ateriaa.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Kuten aikuiset

Lapset ja nuoret

Lasten gemfibrosiilihoitoa ei ole tutkittu. Koska siitä ei ole tietoja, ei suositella Lopidin käyttöä lapsille.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (glomerulaarinen suodattumisnopeus 50–80 tai $30 < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), hoito aloitetaan 900 mg:n vuorokausiannoksella ja munuaisten toiminta arvioidaan ennen annoksen suurentamista. Lopidia ei tulisi käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta on gemfibrosiilin vasta-aihe (ks. kohta 4.3).

- Turvallisuutta koskevat kysymykset

Kohta 4.3 Vasta-aiheet

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin esittämään ja perustelemaan tieteellisesti yhteinen EU:n laajuinen kanta, koska eri jäsenvaltioiden vasta-aiheita koskevaa tekstiä ei ollut harmonisoitu, erityisesti koskien käyttöä potilailla, joilla on:

- (vaikea) maksa- ja munuaissairaus ja sappirakon sairaus.

Vasta-aiheisiin on lisätty äskettäin raportoitu yhteisvaikutus repaglinidin kanssa. Gemfibrosiili ja repaglinidi yhdessä aiheuttivat kahdeksan kertaa suurentuneen repaglinidialtistuksen, jonka seurauksena oli hypoglykemia.

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Lopidia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen katsottiin seuraava sopivimmaksi harmonisoiduksi tekstiksi kohtaan 4.3 Vasta-aiheet:

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys gemfibrosiilille tai jollekin apuaineelle.

Maksan vajaatoiminta.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Aikaisempi tai olemassa oleva sappirakon tai sappitiehyiden sairaus, mukaan lukien sappikivet.

Repaglinidin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on aikaisemmin ollut fotoallerginen tai fototoksinen reaktio fibraattihoidon aikana.

Kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Lopidia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen hyväksyttiin sopivin harmonisoitu teksti kohtaan 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet (ks. liite III). Harmonisoidussa valmisteyhteenvedossa tähdennettiin edelleen lihashaittojen (myopatia/rabdomyolyyysi) riskiä ja HMG CoA -reduktaasi-inhibiittoreiden samanaikaista käyttöä koskevia varoituksia ja käyttöön liittyviä varotoimia. Lopidin valmisteyhteenvedoon lisättiin myös äskettäin raportoidut yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Kohta 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Lopidia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen hyväksyttiin sopivin harmonisoitu teksti kohtaan 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset (ks. liite III). Lopidin valmisteyhteenvedoon lisättiin myös äskettäin raportoidut yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa. Harmonisoidussa valmisteyhteenvedossa tähdennettiin edelleen yhteisvaikutuksen riskiä muiden lääkevalmisteiden kanssa (erityisesti niiden lääkevalmisteiden, joita metaboloivat CYP2C9 ja CYP2C8).

Valmisteyhteenvedon kaikki muut kohdat harmonisoitiin lähetekäsittelyssä (paitsi Ks. alh., Hallinnolliset kysymykset).

Lopuksi CPMP tuli siihen tulokseen, että kaikista esityksistä voi olla hyötyä, kun potilaita hoidetaan hyväksyttyjen käyttöaiheiden osalta.

Hyöty/riskinäkökohdat

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella CPMP katsoi, että Lopidin hyöty/riskisuhde on suotuista käytettäessä sitä seuraavaan:

Lopid yhdistettynä ruokavalioon ja muihin lääkkeettömiin hoitomuotoihin (esim. liikunta, painon lasku) seuraaviin:

Dyslipidemian hoito

Sekamuotoinen dyslipidemia, jota osoittaa hypertriglyseridemia ja/tai alhainen HDL-kolesteroli. Primaarinen hyperkolesterolemia, erityisesti silloin, kun statiinia ei pidetä riittävänä tai kun potilas ei siedä sitä.

Primaariehkäisy

Sydän- ja verisuonitautisairastuvuuden vähentäminen miehillä, joilla on kohonnut muu kuin HDL-kolesteroli ja joilla on suuri ensimmäisen sydän- ja verisuonitapahtuman riski, erityisesti silloin, kun statiinia ei pidetä riittävänä tai kun potilas ei siedä sitä (ks. kohta 5.1).

VALMISTEYHTENVETOJEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- pyyntö koski valmisteyhtenvetojen harmonisointia,
- myyntiluvan haltijoiden ehdottamat valmisteyhteenvedot on arvioitu toimitetun dokumentaation ja komitean tieteellisen keskustelun pohjalta,
- valmisteyhteenvedoon sisällytettiin tärkeää uutta tietoa yhteisvaikutuksista useiden lääkevalmisteiden kanssa,

CPMP suositteli niiden valmisteiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo on Lopidia ja rinnakkaisnimiä (ks. liite I) koskevan lausunnon liitteessä III. Käsittelyn alussa todetut mielipide-erot on ratkaistu.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli gemfibrotsiiliä sisältäviä lääkkeitä käsittelevän 30 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<(LOPID ja muut kauppanimet)> <(vahvuus)> mg <tabletti> <kapselit> <rakeet> <kalvopäällysteiset tabletit> <päällystetyt tabletit>

[Ks. Liite I. Täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 300 mg gemfibrotsiilia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 450 mg, 600 mg tai 900 mg gemfibrotsiilia.

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

[Ks. Liite I. Täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

<Kapseli> <Kalvopäällysteinen tabletti> <Tabletti> <Rakeet> <Päällystetty tabletti>

[Ks. Liite I. Täytetään kansallisesti]

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lopid on tarkoitettu ruokavalion ja muun lääkkeettömän hoidon (kuten liikunnan, laihdutuksen) lisänä seuraaviin käyttöaiheisiin:

Dyslipidemian hoito

Kombinoitunut dyslipidemia, jolle on tyypillistä hypertriglyseridemia ja/tai matala HDL-kolesterolitaso. Primaarinen hyperkolesterolemia, etenkin silloin kun statiineja ei pidetä potilaalle sopivina tai potilas ei niitä siedä.

Ensisijainen estohoito

Sydän- ja verisuonisairastuvuuden vähentäminen koskien miehiä, joiden kolesterolitasot (HDL-tasoa lukuun ottamatta) ovat kohonneet ja joilla on suuri riski saada ensimmäistä kertaa sydän- ja verisuonitapahtuma, etenkin silloin kun statiineja ei pidetä potilaalle sopivina tai potilas ei niitä siedä (ks. 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 lipiditasoja alentava ruokavalio. Ruokavaliohoitoa on jatkettava myös lääkehoidon aikana. Lopid niellä.

Aikuiset

Vuorokausiannos on 900 – 1 200 mg.

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

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.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annostus kuten aikuisille.

Lapset ja nuoret

Lapsille annettua gemfibrotsiilihoitoa ei ole tutkittu. Koska tietoa ei ole saatavana, Lopidin käyttöä lapsille ei suositella.

Heikentynyt munuaisten toiminta

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. Lopidia ei saa käyttää potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (ks. 4.3).

Heikentynyt maksan toiminta

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys gemfibrotsiilille tai jollekin valmisteiden apuaineelle.

Heikentynyt maksan toiminta.

Vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta.

Aiempi tai nykyinen sappirakko- tai sappitiesairaus, mukaan lukien sappikivitauti.

Repaglinidin samanaikainen käyttö (ks. 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 kreatiinikinaasitasoja. Myös rabdomyolyyysiä on ilmoitettu joissakin harvinaisissa tapauksissa. Lihasvaurion mahdollisuus on aina otettava huomioon, jos potilaalla ilmenee epämääräistä lihaskipua, lihasarkuutta ja/tai selvästi kohonneita lihaksen kreatiinikinaasitasoja (>5 x normaalin yläraja-arvo). Tällöin hoito on lopetettava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikainen käyttö

Lihasvaurion riski voi suurentua, jos gemfibrotsiili yhdistetään HMG-CoA-reduktaasin estäjään. Tällöin voi ilmetä myös farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. myös 4.5) ja annostusta on ehkä muutettava.

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

Kreatiinikinaasitasot on mitattava ennen tällaisen yhdistelmähoidon aloittamista, jos potilaalla on seuraavia rabdomyolyyseille altistavia tekijöitä:

- 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.

Potilaat, joilla on sappikivien muodostusta

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

Seerumin lipiditasojen seuranta

Seerumin lipiditasot on määritettävä säännöllisesti gemfibrotsiilihoidon aikana. Joskus (kokonais- ja LDL-) kolesterolitasot voivat ristiriitaisesti kohota potilailla, joilla on hypertriglyseridemia. Jos kolmen kuukauden hoito suositusannoksilla ei tuota riittävää hoitovastetta, hoito on lopetettava ja harkittava vaihtoehtoisia hoitomenetelmiä.

Maksan toiminnan seuranta

ALAT-, ASAT-, alkalisen fosfataasin, LDH-, kreatiniini- ja bilirubiinitasojen 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 verenkuvaa säännöllisesti gemfibrotsiilihoidon 12 ensimmäisen kuukauden aikana. Joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu anemiasia, leukopeniasia, trombositopeniasia, eosinofiliaa ja luuytimen hypoplasiasia (ks. 4.8).

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

Samanaikainen käyttö CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP1A2-, UGT1- ja UGT3-substraattien kanssa

Gemfibrotsiilin interaktioprofiili on monimutkainen, minkä seurauksena monien lääkevalmisteiden pitoisuudet elimistössä suurenevät, jos potilas saa samanaikaisesti gemfibrotsiilia. Gemfibrotsiili estää voimakkaasti CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP1A2-, UGT1- ja UGT3-entsyymejä (ks. 4.5).

Samanaikainen käyttö hypoglykeemisten aineiden kanssa

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

Samanaikainen käyttö suun kautta otettavien antikoagulanttien kanssa

Gemfibrotsiili voi potensoida suun kautta otettavien antikoagulanttien vaikutuksia, minkä vuoksi antikoagulanttihoitoa on seurattava tarkoin. Varovaisuutta on noudatettava, jos antikoagulantteja annetaan yhdessä gemfibrotsiilin kanssa. Antikoagulantin annostusta on ehkä pienennettävä, jotta halutut protrombiiniajat säilyvät (ks. 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gemfibrotsiilin interaktioprofiili on monimutkainen. *In vivo* -tutkimusten mukaan gemfibrotsiili estää potentisti CYP2C8:aa (tärkeä entsyymi esim. repaglinidin, rosiglitasonin ja paklitakselin metaboliassa). *In vitro* -tutkimusten mukaan gemfibrotsiili estää voimakkaasti CYP2C9:ää (entsyymi, joka osallistuu mm. varfariinin ja glimepiridin metaboliaan) sekä CYP2C19-, CYP1A2- ja UGT1- ja UGT3-entsyymejä (ks. 4.4).

Repaglinidi

Gemfibrotsiilia ei saa yhdistää repaglinidiin (ks. 4.3). Näiden lääkeaineiden samanaikainen anto on 8-kertaistanut plasman repaglinidipitoisuudet luultavasti CYP2C8-entsyymin eston kautta, minkä seurauksena on ollut hypoglykeemisiä reaktioita.

Rosiglitasoni

Varovaisuutta on noudatettava gemfibrotsiin ja rosiglitatsonin yhteiskäytössä. Gemfibrotsiinin samanaikainen anto rosiglitatsonin kanssa on 2,3-kertaistanut rosiglitatsonipitoisuudet verenkierrossa luultavasti CYP2C8-isoentsyymien eston kautta (ks. 4.4).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Gemfibrotsiinin ja statiinien yhteiskäyttöä olisi yleensä vältettävä (ks. 4.4). Pelkkä fibraattihoito aiheuttaa joskus myopatiaa. Fibraattien ja statiinien yhteiskäytön on ilmoitettu suurentavan lihaksiin kohdistuvien haittatapahtumien, mukaan lukien rhabdomyolyyisin, riskiä.

Gemfibrotsiinin 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.

Suun kautta otettavat antikoagulantit

Gemfibrotsiili voi voimistaa suun kautta otettavien antikoagulanttien vaikutuksia. Siksi antikoagulanttihoitoa on seurattava tarkoin (ks. 4.4).

Beksaroteeni

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

Sappihappoja sitovat resiinit

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Gemfibrotsiinin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Lopidia ei saa käyttää imetysaikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteiden vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Yksittäistapauksissa voi ilmetä heitehuimausta ja näköhäiriöitä, jotka voivat haitata ajamista.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset kohdistuvat ruoansulatuskanavaan, ja on noin 7 prosentilla potilaista. Nämä haittavaikutukset eivät tavallisesti johda hoidon lopettamiseen.

Haittavaikutukset luokitellaan ilmaantuvuuden mukaan seuraavasti: erittäin yleiset (> 1/10), yleiset (>1/100, <1/10), melko harvinaiset (>1/1 000, <1/100), harvinaiset (>1/10 000, <1/1 000), erittäin harvinaiset (< 1/10 000), mukaan lukien yksittäistapaukset:

Verihiutale-, verenvuoto- ja hyytymishäiriöt

Harvinaiset: trombosytopenia.

Punasoluhäiriöt

Harvinaiset: vaikea anemia. Gemfibrotsiilihoitoa aloitettaessa on todettu itsestään rajoittuvaa lievää hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen pienenemistä.

Valkosolujen ja retikuloendoteliaalijärjestelmän häiriöt

Harvinaiset: leukopenia, eosinofilia, luuytimen hypoplasia. Gemfibrotsiilihoitoa aloitettaessa on todettu itsestään rajoittuvaa valkosolumäärien vähenemistä.

Keskus- ja ääreishermoston häiriöt

Yleiset: kiertohuimaus, päänsärky.

Harvinaiset: heitehuimaus, uneliaisuus, tuntoharhat, perifeerinen neuriitti, sukupuolivietin heikkeneminen.

Näköhäiriöt

Harvinaiset: näön hämärtäminen.

Sydämen syketiheys- ja rytmihäiriöt

Melko harvinaiset: eteisvärinä.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Erittäin yleiset: ruoansulatushäiriöt.

Yleiset: vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ummetus.

Harvinaiset: haimatulehdus, äkillinen umpilisäkkeen tulehdus.

Maksan ja sappiteiden häiriöt

Harvinaiset: kolestaattinen keltaisuus, maksan toimintahäiriöt, maksatulehdus, sappikivitauti, sappirakkotulehdus.

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

Yleiset: ekseema, ihottuma.

Harvinaiset: hilseilevä ihotulehdus, ihotulehdus, kutina, hiustenlähtö.

Tuki- ja liikuntaelimistön häiriöt

Harvinaiset: nivelkipu, synoviitti, lihaskipu, myopatia, lihasheikkous, kivuliaat raajat ja myosiitti, johon liittyy kreatiinikinaasitason kohoaminen, rhabdomyolyyysi.

Virtsateiden häiriöt

Harvinaiset: impotenssi.

Yleisluontoiset häiriöt

Yleiset: väsymys.

Harvinaiset: valoherkkyys, angioedeema, kurkunpään turvotus, nokkosihottuma.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu. Epäspesifisinä oireina on ilmoitettu pahoinvointia ja oksentelua. Potilaat toipuivat täysin. Mahdollisessa yliannostuksessa potilaalle on annettava oireenmukaista peruselintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Seerumin lipidejä vähentävät lääkeaineet
Kemiallinen alaryhmä: 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 lipolyysia (lipoproteiinilipaasin stimulaation kautta). Gemfibrotsiili estää myös VLDL:n synteesiä maksassa. Gemfibrotsiili lisää HDL₂- ja HDL₃-subfraktioita sekä apolipoproteiini A1:tä ja A2:tä.

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

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 kokonastriglyseriditaso ja kokonais- ja LDL-kolesterolitasot alenivat merkitsevästi ja HDL-kolesterolitaso kohosi merkitsevästi. Sydämeen liittyvien päätetapahtumien (sydänkuolema ja ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti) kumulatiivinen määrä oli 5-vuotisseurannassa 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 %.

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/ml.

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). Karboksyylimetaboliitin aktiivisuus on vähäistä verrattuna gemfibrotsiili-kantayhdisteeseen ja sen eliminaation puoliintumisaika on noin 20 tuntia.

Gemfibrotsiilin metaboliaan osallistuvia entsyymejä ei tunneta. Gemfibrotsiilin interaktioprofiili on monimutkainen (ks. 4.3, 4.4 ja 4.5). *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten mukaan gemfibrotsiili estää CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP1A2-, UGT1A1- ja UGT3A3-entsyymejä.

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 urosroilla. Maksakarsinoomien ilmaantuvuus suureni myös pientä annosta saaneilla urosroilla, 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 urosroille myös hyvänlaatuisia leydiginsolukasvaimia. Tämän löydöksen kliininen merkitys on erittäin pieni.

Kun gemfibrotsiilia annettiin lisääntymistoksisuustutkimuksissa urosroille 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 organogeneesin aikana 1 ja 3 kertaa suuremmat gemfibrotsiiliannokset kuin ihmisen annos (ihon pinta-alan perusteella), poikueiden koot pienenevät annoksesta riippuvasti. Kun naarasroille 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 pienemisellä kliinistä merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[Täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[Täytetään kansallisesti]

6.3 Kesto aika

[Täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

[Täytetään kansallisesti]

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohteet

[Täytetään kansallisesti]

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ