

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: NEVEK, GYÓGYSZERFORMÁK, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY DÓZISOK,
ALKALMAZÁSI MÓDOK, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A
TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	450 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Ausztria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	900 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Belgium	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapszulák	Orális
Belgium	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Belgium	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Dánia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapszulák	Orális
Dánia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Dánia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Finnország	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Kapszulák	Orális
Finnország	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Franciaország	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Németország	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Németország	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Németország	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Németország	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Németország	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Görögország	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5	Lopid	600 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Görögország	116-33 Athens Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	900 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Izland	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapszulák	Orális
Izland	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Izland	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Írország	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	300 mg	Kapszulák	Orális
Írország	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	600 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Olaszország	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	600 mg	Tabletta	Orális
Olaszország	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	900 mg	Tabletta	Orális
Olaszország	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	900 mg	Granulátum	Orális
Olaszország	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	1200 mg	Granulátum	Orális
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapszulák	Orális
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Hollandia	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Bevont tabletták	Orális
Hollandia	Pfizer BV Postbus 37	Lopid	900 mg	Bevont tabletták	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
	NL – 2900 AA Capelle a/d Ijssel				
Portugália	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Kapszulák	Orális
Portugália	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Bevont tabletták	Orális
Portugália	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Bevont tabletták	Orális
Spanyolország	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La MORal useeja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Tabletta	Orális
Spanyolország	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La MORal useeja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	900 mg	Tabletta	Orális
Svédország	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Kapszulák	Orális
Svédország	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Svédország	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális
Egyesült Királyság	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	300 mg	Kapszulák	Orális
Egyesült Királyság	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	600 mg	Filmréteggel bevont tabletták	Orális

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS INDOKLÁSOK AZ EMEA ÁLTAL ELKÉSZÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK (SPC) MÓDOSÍTÁSÁHOZ

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A LOPID ÉS KAPCSOLÓDÓ MÁS MEGNEVEZÉSŰ TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁLTALÁNOS ÖSSZEFOGLALÁSA (lásd az I. Mellékletet)

- Minőség

A minőséggel kapcsolatban jelentős probléma nem merült fel.

Az alkalmazási előírás (Summary of Product Characteristics, SPC) gyógyszerkészítményre vonatkozó adatait harmonizálták, kivéve azokat a fejezeteket, melyeket a tagállamoknak nemzeti szinten kell bevezetniük a harmonizált SPC hatálya lépésekor (6. fejezet).

- Hatékonyság

Az EU tagállamok alkalmazási előírásaiban korábban fennálló eltérések az alábbiakat foglalták magukba:

4.1 fejezet: Terápiás javallatok

Megkérték a forgalomba hozatali engedély birtokosát (Marketing Authorisation Holder, MAH), hogy tegyen javaslatot egy közös EU szintű megközelítésre, és tudományosan indokolja azt meg, mivel eltérések voltak a nemzeti szintű jóváhagyásokban a Lopid alkalmazását illetően az alábbi kérdésekben:

- A hiperlipoproteinémia kezelése
- A kardiovaszkuláris morbiditás primer prevenciója

A MAH által rendelkezésre bocsátott dokumentáció és a Lopid alkalmazásával kapcsolatban EU-szerte jelenleg folytatott klinikai gyakorlat kiértékelését követően az alábbi tekintendő az indikációkra vonatkozó 4.1 fejezet leginkább megfelelő, harmonizált szövegének:

Jelenleg a sztatinok képviselik a kezelés első vonalát az olyan lipid abnormalitásban szenvedő betegek számára, ahol a gyógyszeres beavatkozás határozottan előnyös következményekkel járt. A sztatinok meggyőző hatékonyságot mutattak a kardiális mortalitás és morbiditás primer és szekunder prevenciójában. A gemfibrozillal történő kezelés főleg olyan esetekben fontolandó meg, ahol például a sztatinokkal szembeni intolerancia miatt nem alkalmazhatók a sztatinok, vagy konkrét lipid rendellenességben szenvedő betegeknél. Ezen túlmenően, egy nem sztatin készítmény használatának korlátozás nélküli ajánlása Frederickson II. a. és b. típusú (és valószínűleg III. típusú) diszlipoproteinémiában szenvedő betegek kezelésére nem tükrözi a jelenlegi gyakorlatot.

A törzskönyvi kötelezettséggel bíró gyógyszerek értékelő bizottsága (Committee on Proprietary Medicinal Products, CPMP) megkérdőjelezte a Frederickson szerinti osztályozás beemelését az indikáció megszövegezésébe, részben abból a tényből kiindulva, hogy ez az osztályozás lassan elavultnak tekinthető.

Végezetül a harmonizált indikáció összhangban van a lipid rendellenességek kezelésére vonatkozó európai és egyesült államokbeli irányelvekkel, melyek megkívánják a diagnózis laboratóriumi vizsgálatokkal alátámasztott igazolását és az életmód megváltoztatását a lipid-csökkentő kezelés megkezdése előtt.

- **A diszlipidémia kezelése**

A gemfibrozil hatásmechanizmusa még nincs egyértelműen tisztázva. Emberben a gemfibrozil stimulálja az olyan trigliceridben gazdag lipoproteinek perifériás lipolízisét, mint a nagyon alacsony CHMP/1268/04

sűrűségű lipoproteinek (very low-density lipoproteins, VLDL) és a kilomikronok (a lipoprotein lipaze /LPL/ stimulálása révén). A gemfibrozil a VLDL szintézisét is gátolja a májban. A gemfibrozil növeli a nagy sűrűségű HDL₂ és HDL₃ lipoprotein szubfrakciók, valamint az A-I és A-II. apolipoproteinek mennyiségét.

Jelenleg a sztatinok az elsőként választandó szerek a hiperkoleszterolémias betegek kezelésében a kiváló alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL)-koleszterol-csökkentő tulajdonságuk és az igazolt kedvező hatásaik miatt. Az izombetegségek megnövekedett kockázata miatt a gemfibrozil és a sztatinok kombinált alkalmazása már nem ajánlott, ezért a gemfibrozil alkalmazása elsősorban a magas triglicerid szintekkel és/vagy alacsony HDL koleszterol szintekkel jellemzett diszlipidémiában szenvedő betegek kezelésére van fenntartva. Ezt a gemfibrozil kezelés eredményességére irányuló két vizsgálat (a Helsinki Heart Study és Veteran Affairs HDL Intervention Trial néven ismert [a VA-HIT által leírt] vizsgálatok) eredményei is igazolták. A Helsinki Heart Study eredményeit Frick MH, Elo O, Haapa K et al. publikálta. (Helsinki Heart Study: primary prevention with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia, N Engl J Med 1987; 317:1237-1245.) A VA-HIT tanulmány eredményeit Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. tette közzé (Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol, N Engl J Med 1999; 341:410-418.)

A Helsinki Heart Study egy alcsoport analízise során megállapításra került, hogy a gemfibrozil különösen hatékony volt a magas szérum triglicerid koncentrációval plusz vagy alacsony HDL szinttel vagy magas LDL/HDL koleszterol aránnyal rendelkező betegek szívbetegségének prevenciójában (Circulation 1992; 85: 37). A második eredményességi vizsgálatban (VA-HIT tanulmány) a gemfibrozil a súlyos kardiovaszkuláris események kockázatának jelentős csökkenését eredményezte az olyan koronária betegségben szenvedő betegeknél, akiknél a primer lipid rendellenesség a normál értékűnek tekintett LDL koleszterol szintekkel ($\leq 3,6$ mmol/l) társult alacsony HDL koleszterol szint volt.

A gemfibrozil ezért különösen a magas triglicerid és/vagy alacsony HDL koleszterol szinttel rendelkező betegek kezelésére javallt. A hiperkoleszterinémia még mindig indikáció, de főképpen az ilyen diszlipidémiával kombinálva.

- **Primer prevenció (a kardiovaszkuláris morbiditás csökkentése)**

Ez az indikáció főleg a Helsinki Heart Study vizsgálaton alapul, ami nagyszámú betegen végzett placeboval kontrollált vizsgálat volt. A vizsgálatba 4.081 olyan 40 és 55 év közötti primer diszlipidémiában szenvedő férfi beteg (predominánsan emelkedett non-HDL koleszterol szinttel +/- hipertrigliceridémia) lett bevonva, akik kortörténetében nem szerepelt korábbi szívkoszorúér megbetegedés. A betegek naponta kétszer 600 mg gemfibrozilt kaptak, ami a teljes plazma triglicerid szint, az összes és az alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterol szint jelentős csökkenését, valamint a magas sűrűségű lipoprotein koleszterol szint jelentős növekedését eredményezte. A kardiális végpont kumulált aránya (szívhalál és nem fatális miokardiális infarktus) az 5 éves követési időszakban 27,3/1000 volt a gemfibrozil csoportban (56 beteg), és 41,4/1000 a placebo csoportban (84 beteg), ami 34,0%-os relatív kockázat csökkenést (95% konfidencia intervallummal, 8,2-52,6 $p < 0,02$) és 1,4% abszolút kockázat csökkenést jelez a gemfibrozil csoportban a placebo csoporthoz viszonyítva. 37%-kal csökkent a nem fatális miokardiális infarktusok és 26%-kal a szívhalálok száma. Nem volt azonban különbség az összes halálok miatti halálesetek számában (44 a gemfibrozil csoportban, 43 placebo csoportban). A diabeteszes betegek és a súlyos lipid frakció eltérésben szenvedő betegek 68% ill. 71% CHD végpont csökkenést mutattak.

A vizsgálatot kizárólag 40 és 55 év közötti férfi betegeken, Finnországban végezték, ahol abban az időben különösen nagy volt a férfiak iszkémiás szívbetegségének kockázata. Ez gátolja az általános populációra kiterjedő külső validitást.

A betegek beválasztása $\geq 5,2$ mmol/l elfogadhatósági szintű non-HDL koleszterol-szint alapján történt (az LDL- és HDL-koleszterol, valamint a triglicerid szintek meghatározása nélkül). Az alcsoport elemzések azt mutatták, hogy az előnyök azoknál a betegeknél voltak hangsúlyosabbak, akiket inkább a hipertrigliceridémia és a kevert diszlipidémia betegek közé sorolhatnánk, mint a hiperkoleszterinémiában szenvedő betegek közé. A sztatinok a választandó szerek az izolált hiperkoleszterinémiában szenvedő betegek kezelésében.

4.1 Terápiás javallatok

A Lopid alkalmazása diéta vagy más nem gyógyszeres kezelés (pl. testmozgás, testsúly csökkentés) kiegészítéseként javasolt a következő esetekben:

Diszlipidémia kezelése

Hipertrigliceridémiával és/vagy alacsony HDL-koleszterol-szinttel járó kevert diszlipidémia. Primer hiperkoleszterinémia különösen akkor, ha sztatin alkalmazása nem tekinthető megfelelő kezelésnek vagy nem tolerált.

Primer prevenció

A kardiovaszkuláris morbiditás csökkentése megnövekedett non-HDL koleszterol szinttel rendelkező és az első kardiovaszkuláris esemény magas rizikójának kitett férfi betegeknél különösen akkor, ha sztatin alkalmazása nem megfelelőnek vagy nem tolerálhatónak tekinthető (lásd az 5.1 fejezetet).

4.2 fejezet: Adagolás és az alkalmazás módja

Nem minden hatáserősség volt engedélyezve minden EU tagállamban. Kis eltérés volt tapasztalható a dózisa vonatkozó ajánlások között. Még fontosabb azonban, hogy egyetlen tagállam sem javasolta a készítmény <1200 mg/nap (a Helsinki Heart Trial során alkalmazott adag) maximális adagban történő alkalmazását. Ahol volt maximum dózisa vonatkozó ajánlás, ott az következetesen 1500 mg volt.

Megkérték a MAH-ot, hogy tudományosan igazolja a tagállamok EU-szerte eltérő adatait, és hogy indokolja meg a javasolt közösen alkalmazandó megfogalmazást, különös tekintettel a napi terápiás dózis tartományra.

Javaslat született a Lopid engedélyezett hatáserősségeinek racionalizálására. Az 1200 mg-os tablettát és gyógyszeres tasakot kivonják a piacról. A 300 mg-os kapszula, valamint a 450 mg-os, 600 mg-os és a 900 mg-os tabletták azonban még meg fogja kapni az engedélyt. Az ajánlott napi adag 1200 mg, 900 mg-os ajánlott legkisebb és 1500 mg-os legnagyobb adaggal. Az elmúlt évek orvosi gyakorlata kialakította a kisebb adagolási méretek kombinált alkalmazását az ajánlott napi adagok elérésére még annak ellenére is, hogy a nagyobb hatáserősségek is megkapták a jóváhagyást.

A javasolt adagolás a jelenlegi ajánlásokhoz illeszkedik. Az ajánlott fenntartó adag mellett a CMPM megfelelőnek tekintette a minimum és a maximum dózisa vonatkozó ajánlásokat is. Mivel a két legjelentősebb klinikai eredményesség vizsgálat (a Helsinki Heart Study és a VA-HIT tanulmány) 1200 mg-os napi adagot (2x600 mg) alkalmazott a CMPM úgy ítélte meg, hogy 1200 mg-nak kell a napi ajánlott adagnak lennie. Néhány ajánlást vezettek be az enyhe és közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek számára is.

A MAH által rendelkezésre bocsátott dokumentáció és a Lopid alkalmazásával kapcsolatban EU szerte jelenleg folytatott klinikai gyakorlat kiértékelését követően az alábbi tekintendő az adagolásra és az alkalmazás módjára vonatkozó 4.2 fejezet leginkább megfelelő, harmonizált szövegének:

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

A gemfibrozil kezelés megkezdése előtt az olyan más orvosi ellátást igénylő problémákat, mint pl. a csökkent pajzsmirigy működéses állapot és a diabétesz mellitusz a lehető legnagyobb mértékben ellenőrzés alá kell vonni, és a beteget standard lipid-csökkentő diétára kell állítani, amit a kezelés egész ideje alatt folytatnia kell. A Lopidot szájon át kell bevenni.

Felnőtteknek

A napi dózis tartomány 900 mg – 1200 mg.

Az egyetlen dokumentált, morbiditásra hatást gyakorló dózis a napi 1200 mg.

A napi 1200 mg 2 x 600 mg adagban alkalmazandó, fél órával a reggeli és fél órával az esti étkezés előtt.

A 900 mg-os adag egyszeri adagként, fél órával az esti étkezés előtt alkalmazandó.

Időseknek (65 év fölött)

Mint a felnőtteknek.

Gyermekeknek és serdülőknek

A gemfibrozil terápia még nem lett gyermekeken vizsgálva. Megfelelő adatok hiányában a Lopid alkalmazása gyermeknél nem ajánlott.

Csökkent veseműködésben

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (a glomerulus filtráció sebessége 50 - 80 ill. 30 - <50 ml/perc/1,73 m²) a kezelést napi 900 mg-mal kezdjük, és a dózis emelése előtt vizsgáljuk meg a vesefunkciót. Ne alkalmazzuk a Lopidot súlyosan csökkent vesefunkciójú betegeknél. (lásd a 4.3. fejezetet).

Csökkent májműködésben

A gemfibrozil alkalmazása ellenjavalt csökkent májműködés esetén (lásd a 4.3 fejezetet).

- Biztonságosság

4.3 fejezet: Ellenjavallatok

Megkérték a MAH-ot, hogy tegyen javaslatot az ellenjavallatok EU-szerte közösen alkalmazandó megfogalmazására és annak tudományos indoklására, különös tekintettel az alábbi betegeknél történő alkalmazásra, mivel ez sem lett harmonizálva a tagállamok között:

- (Súlyos) máj- és vesebetegségek és az epehólyag betegségei.

Egy nemrégiben bejelentett repaglinid interakciót is az ellenjavallatokhoz csatoltak. A gemfibrozil és a repaglinid kombinált alkalmazása nyolcszoros repaglinid hatást eredményezett, melynek eredményeként hipoglikémia alakult ki.

A MAH által rendelkezésre bocsátott dokumentáció és a Lopid alkalmazásával kapcsolatban EU-szerte jelenleg folytatott klinikai gyakorlat kiértékelését követően az alábbi tekintendő az ellenjavallatokra vonatkozó 4.3 fejezet leginkább megfelelő, harmonizált szövegének:

4.3 Ellenjavallatok

A gemfibrozillal vagy a készítmény bármelyik komponensével szembeni túlérzékenység.
Csökkent májműködés.
Súlyos veseelégtelenség
Előzetesen fennálló vagy a kórtörténetben előforduló epehólyag vagy eperendszeri betegség, beleértve az epekövet is.
Repaglinid egyidejű alkalmazása (lásd a 4.5 fejezetet).
A beteg kórtörténetben korábban előforduló fotoallergia, vagy fibrát kezelés alatti fototoxikus reakciók.

4.4 fejezet: Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A MAH által rendelkezésre bocsátott dokumentáció és a Lopid alkalmazásával kapcsolatban EU-szerte jelenleg folytatott klinikai gyakorlat kiértékelését követően az alábbi tekintendő a különleges figyelmeztetésekre és óvintézkedésekre vonatkozó 4.4 fejezet leginkább megfelelő, harmonizált szövegének. (Lásd a III. Mellékletet). Az izombetegségek rizikója (miopatia/rabdomiolízis), és a HMG CoA reduktaze inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazására vonatkozó különleges figyelmeztetések és óvintézkedések továbbra is hangsúlyozva szerepelnek a harmonizált alkalmazási előírásokban. Ezen kívül az utóbbi időkben más gyógyszerkészítményekkel kapcsolatban jelentett interakciókat is beemelték a Lopid alkalmazási előírásába.

4.5 fejezet: Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A MAH által rendelkezésre bocsátott dokumentáció és a Lopid alkalmazásával kapcsolatban EU-szerte jelenleg folytatott klinikai gyakorlat kiértékelését követően az alábbi tekintendő a gyógyszerkölsönhatásokra és más jellegű interakciókra vonatkozó 4.5 fejezet leginkább megfelelő, harmonizált szövegének (Lásd a III. Mellékletet). Ezen kívül az utóbbi időkben más gyógyszerkészítményekkel kapcsolatban jelentett interakciókat beemelték a Lopid alkalmazási előírásába. A harmonizált alkalmazási előírásában továbbra is hangsúlyozva szerepel a más (különösen a CYP2C9 és CYP2C8 rendszeren keresztül metabolizálódó) gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos interakciók kockázata is.

A döntési folyamat eredményeként az alkalmazási előírás valamennyi fejezetének harmonizálása megtörtént (kivéve a lejjebb látható adminisztratív kérdéseket).

Végezetül a CPMP úgy ítélte meg, hogy valamennyi kiserelés hasznos lehet a betegek számára a jóváhagyott indikációkban alkalmazva.

Előny/kockázat megfontolások

A MAH által benyújtott dokumentáció és a Bizottság keretein belül folytatott tudományos megbeszélések alapján a CPMP úgy ítélte meg, hogy a Lopid előny/kockázat aránya kedvező az alábbi alkalmazásokban:

A Lopid a diéta és más nem gyógyszeres kezelés (pl. testmozgás, súlycsökkentés) kiegészítéseként az alábbi esetekben alkalmazható:

Diszlipidémia kezelése

Hipertrigliceridémiával és/vagy alacsony HDL-koleszterol szinttel jellemezhető kevert diszlipidémia. Primer hiperkoleszterolemia különösen akkor, ha sztatin alkalmazása nem megfelelő vagy nem tolerált.

Primer prevenció

A kardiovaszkuláris morbiditás csökkentése megnövekedett non-HDL koleszterol szinttel rendelkező és az első kardiovaszkuláris esemény magas rizikójának kitett férfi betegeknél különösen akkor, ha sztatin alkalmazása nem megfelelő vagy nem tolerált. (lásd az 5.1 fejezetet).

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS(OK) MÓDOSÍTÁSÁNAK OKAI

Tekintettel arra, hogy

- a betérjesztés az alkalmazási előírások harmonizálására vonatkozott,
- a forgalomba hozatali engedély birtokosa által javasolt alkalmazási előírás kiértékelése a benyújtott dokumentáció és a Bizottságon belüli tudományos megbeszélés alapján történt,
- több gyógyszerkészítménnyel kapcsolatos interakcióra vonatkozó fontos új információk kerültek felvételre az alkalmazási előírásába,

a CPMP a forgalomba hozatali engedélyek módosítását javasolta. Az ehhez tartozó alkalmazási előírás, a Lopidra vonatkozó szakvélemény és az ahhoz kapcsolódó megnevezések a III. Mellékletében találhatók. Az egyeztetés elején azonosított eltérések rendezve lettek.

III. sz. MELLÉKLET

TERMÉKJELLEGEZETESSÉGEK ÖSSZEFOGLALÓJA

Megjegyzés: Ezt az alkalmazási előírást az gemfibrozil-tartalmú gyógyszerkészítményekre vonatkozó bizottsági határozat 30. cikkéhez mellékeltek. A szöveg abban az időpontban érvényes volt.

Amennyiben szükséges, a bizottsági határozat után a tagállami illetékes hatóságok fogják a terméktájékoztatót aktualizálni. Azaz ez az alkalmazási előírás nem feltétlenül egyezik meg a jelenleg érvényben lévő szövegezéssel.

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

<(LOPID és kapcsolódó más megnevezések)> <(hatáserősség)> mg <tabletta> <kapszula>
<granulátum> <filmtabletta> <bevont tabletta>

[Lásd az I. sz. mellékletet. Tagállami szinten töltendő ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg gemfibrozil kapszulánként
450 mg, 600 mg vagy 900 mg gemfibrozil filmtablettánként
A segédanyagokat lásd a 6.1. pontban.

[Lásd az I. sz. mellékletet. Tagállami szinten töltendő ki]

3. GYÓGYSZERFORMA

<Kapszula> <Filmtabletta> <Tabletta> <Granulátum> <Bevont tabletta>

[Lásd az I. sz. mellékletet. Tagállami szinten töltendő ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1. Terápiás javallatok

A Lopid alkalmazása diéta vagy más nem gyógyszeres kezelés (pl. testmozgás, testsúly-csökkentés) kiegészítéseként javasolt a következő esetekben:

Dyslipidaemia kezelése

Hypertriglyceridaemiával és/vagy alacsony HDL-koleszterin-szinttel járó kevert dyslipidaemia. Primer hypercholesterinaemia különösen akkor, ha sztatín alkalmazása nem megfelelőnek vagy nem tolerálhatónak tekinthető.

Primer prevenció

A cardiovascularis morbiditás csökkentése növekedett non-HDL koleszterinszinttel rendelkező és az első cardiovascularis esemény magas rizikójának kitett férfi betegeknél különösen akkor, ha sztatín alkalmazása nem megfelelőnek vagy nem tolerálhatónak tekinthető (lásd az 5.1 pontot).

4.2. Adagolás és alkalmazás módja

A gemfibrozil kezelés megkezdése előtt az egyéb orvosi ellátást igénylő problémákat, mint pl. a hypothyreoidismus és a cukorbetegség, a lehető legnagyobb mértékben ellenőrzés alá kell vonni, és a beteget standard lipidcsökkentő diétára kell állítani, amit a kezelés egész ideje alatt folytatnia kell. A Lopid-ot szájon át kell bevenni.

Felnőttek

A napi dózistartomány 900 mg – 1200 mg.

A napi 1200 mg-os dózis az egyetlen, aminek bizonyított hatása van a morbiditásra.

A napi 1200 mg-ot 2 x 600 mg adagban kell bevenni, fél órával a reggeli és fél órával az esti étkezés előtt.

A 900 mg-os adagot egyszeri adagként, fél órával az esti étkezés előtt kell bevenni.

Idősek (65 év fölött)

Mint a felnőtteknek.

Gyermekek és serdülők

A gemfibrozil terápiát még nem vizsgálták gyermekeken. Megfelelő adatok hiányában a Lopid alkalmazása gyermeknél nem ajánlott.

Vesekárosodás

Enyhe illetve közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (a glomeruláris filtrációs ráta 50 - 80 ill. 30 - <50 ml/perc/1,73 m²) a kezelést napi 900 mg-mal kezdjük, és a dózis emelése előtt vizsgáljuk meg a vesefunkciót. Ne alkalmazzuk a Lopid-ot súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd a 4.3. pontot).

Májkárosodás

A gemfibrozil alkalmazása ellenjavalt májkárosodás esetén (lásd a 4.3 pontot).

4.3. Ellenjavalatok

A gemfibrozillal vagy a készítmény bármelyik összetevőjével szembeni túlérzékenység.

Májkárosodás.

Súlyos vesekárosodás.

Előzetesen fennálló vagy a kórtörténetben előforduló epehólyag vagy eperendszeri betegség, beleértve az epekövet is.

Repaglinid egyidejű alkalmazása (lásd a 4.5 pontot).

A beteg anamnézisében korábban előforduló fényallergia, vagy fibrát kezelés alatti fototoxikus reakciók.

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Izombetegségek (myopathia/rhabdomyolysis)

A gemfibrozil alkalmazásával kapcsolatban myositisről, myopathiáról és határozottan magas kreatinin foszfokinázszintekről számoltak be. Ritkán rhabdomyolysist is jelentettek. Az izomkárosodást, a diffúz myalgiaival, az izom nyomásérzékenységgel és/vagy az izom CPK-szintjének kifejezett növekedésével (>5x ULN (normál tartomány felső határértéke)) jelentkező beteg esetén gondolni kell az izomkárosodás lehetőségére; ezekben az esetekben a kezelést abba kell hagyni.

Együtt adása HMG CoA reduktáz gátlókkal

Az izomkárosodás kockázata megnövekedhet egy HMG-CoA reduktáz gátlóval kombinációban történő alkalmazás esetén. Farmakokinetikai interakciók is megjelenhetnek (lásd a 4.5 pontot) és szükség lehet az adagolás módosítására.

A gemfibrozil és a HMG-CoA reduktáz gátlók kombinált alkalmazása által eredményezett további lipidszint változások előnyeit gondosan mérlegelni kell az ilyen kombinációk potenciális kockázataival szemben és klinikai monitorozás ajánlott.

Egy ilyen kombinációs kezelés megkezdése előtt meg kell mérni a kreatinin foszfokináz- (CPK) szintet azoknál a betegeknél, akiknek az esetében rhabdomyolysisre hajlamosító tényezővel kell számolni:

- Vesekárosodás
- Hypothyreoidismus

- Alkoholizmus
- 70 év feletti életkor
- Örökletes izomkárosodás a beteg vagy családjának kórtörténetében
- Más fibrát készítmény vagy HMG-Co-A redukáz inhibitor alkalmazásához kapcsolódóan korábban előforduló izomkárosodás.

Alkalmazása epeköves betegekben

A gemfibrozil fokozhatja a koleszterin kiválasztódását az epébe, ami megnöveli az epekőképződés valószínűségét. A gemfibrozil terápiával kapcsolatban cholelithiasisról számoltak be. Ha cholelithiasis gyanítható, akkor javasolt az epehólyag vizsgálata. Ha epekő mutatható ki, akkor meg kell szakítani a gemfibrozil terápiát.

Szérum lipidszintek monitorozása

A gemfibrozil kezelés során a szérum lipidszintek időnkénti ellenőrzése szükséges. Néhány esetben paradox módon a (össz és LDL) koleszterinszint növekedése következhet be hypertriglyceridaemiás betegekben. Amennyiben 3 hónapos kezelést követően sem kielégítő az ajánlott dózist alkalmazó kezelés által kiváltott lipidszint csökkenés, akkor a gemfibrozil adagolását abba kell hagyni és megfontolandó más alternatív kezelési mód alkalmazása.

A májfunkció monitorozása

A gemfibrozil kezelés során megnövekedett ALAT-, ASAT-, alkalikus foszfatáz-, LDH-, CK- és bilirubinszintekről számoltak be. Ezek az értékek a gemfibrozil kezelés abbahagyása után rendszerint normalizálódnak. Ezért a terápia során rendszeresen ellenőrizni kell a májműködést, és tartósan észlelhető rendellenességek esetén abba kell hagyni a készítmény adagolását.

A vérkép ellenőrzése

A gemfibrozil kezelés első 12 hónapjában ajánlott a vérkép rendszeres ellenőrzése. Ritkán anaemiát, leucopeniát, thrombocytopeniát, eosinophiliát és csontvelő hypoplasiát jelentettek (lásd a 4.8 pontot).

Gyógyszerkölcsonhatások (lásd a 4.3 és 4.5 pontot is)

Együtt adása CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 és UGT3A3-szubsztrátokkal.

A gemfibrozil interakció profilja komplex, ami az együtt adott gyógyszerek expozíciójának növelésében nyilvánul meg.

A gemfibrozil hatékonyan gátolja a CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 és az UGT3A3 enzimek működését (lásd a 4.5 pontot).

Együtt adása hypoglycaemiát kiváltó szerekkel

A gemfibrozil és a hypoglycaemiát kiváltó szerek (orális készítmények vagy inzulinok) egyidejű alkalmazását követően hypoglycaemiás reakciókról számolta be. Ajánlott a vércukorszint folyamatos ellenőrzése.

Együtt adása orális antikoagulánsokkal

A gemfibrozil fokozhatja az orális antikoagulánsok hatását, ami az antikoagulánsok adagolásának gondos monitorozását teszi szükségessé. Az antikoagulánsok és a gemfibrozil együtt alkalmazásakor fokozott figyelemmel kell eljárni. A prothrombin idő kívánt szinten tartása az antikoaguláns adagjának csökkentését teheti szükségessé (lásd a 4.5 pontot).

4.5. Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A gemfibrozil interakció profilja komplex. Az in vivo vizsgálatok azt jelzik, hogy a gemfibrozil a CYP2C8 (egy pl. a repaglinid, a rosiziglitazon és a paklitaxel metabolizmusában fontos szerepet játszó enzim) hatékony inhibitora. Az in vitro vizsgálatok azt mutatatták, hogy a gemfibrozil erősen gátolja a CYP2C9 (egy, pl. a warfarin és a glimepirid metabolizmusában résztvevő enzim), de a CYP2C19, CYP1A2, valamint az UGT1A1 és az UGT3A3 enzimek működését is (lásd a 4.4 pontot).

Repaglinid

A gemfibrozil repagliniddel kombinált alkalmazása ellenjavalt (lásd a 4.3 pontot). Az egyidejű alkalmazás eredményeként a repaglinidin plazmakoncentrációja nyolcszorosára emelkedett, valószínűleg a CYP2C8 enzim gátlása következményeként, ami hypoglycaemiás reakciót váltott ki.

Rosziglitazon

A gemfibrozilt és a rosziglitazont csak óvatosan szabad kombinálni. Rosziglitazonnal történő együtt adása a rosziglitazon szisztémás expozíciójának 2,3-szoros növekedését eredményezte, valószínűleg a CYP2C8 izoenzim gátlásán keresztül (lásd a 4.4 pontot).

HMG CoA reduktáz gátlók

A gemfibrozil és a sztatínok kombinációban történő alkalmazását általában kerülni kell (lásd a 4.4 pontot). A fibrátok egyedüli alkalmazása alkalmanként myopathiával társult. A fibrátoknak sztatínokkal történő együtt adásakor az izomkárosodás, beleértve a rhabdomyolysist, megnövekedett kockázatáról számoltak be.

A gemfibrozillal kapcsolatban beszámoltak annak a szimvasztatin, lovasztatin, pravasztatin és rezuvasztatin farmakokinetikáját befolyásoló hatásairól is. A gemfibrozil hatására a szimvasztatin sav AUC értéke csaknem háromszorosára emelkedett, valószínűleg annak következtében, hogy az UGT1A1 és UGT3A3 enzimek gátlásán keresztül gátolja a glükuronidizációt, valamint a pravasztatin AUC értéke is háromszorosára emelkedett, ami valószínűleg a transzportfehérjék gátlásának tulajdonítható. Egy vizsgálat azt mutatta, hogy 80 mg rezuvasztatin egyszeri adag alkalmazása (napi kétszer 600 mg) gemfibrozillal kezelt egészséges önkénteseken a rezuvasztatin C_{max} átlagértékének 2,2-szeres, AUC átlagértékének 1,9-szeres növekedését eredményezte.

Orális antikoagulánsok

A gemfibrozil potenciózhatja az orális antikoagulánsok hatását, ami az antikoaguláns adagolásának gondos monitorozását teszi szükségessé (lásd a 4.4 pontot).

Bexaroten

A gemfibrozil és a bexaroten egyidejű alkalmazása nem javasolt. A bőr T-sejtes lymphomájában (CTCL) szenvedő betegek plazmájában mért bexaroten koncentráció populáció analízise azt mutatta, hogy a gemfibrozil egyidejű alkalmazása a bexaroten plazmakoncentrációjának lényeges növekedését eredményezi.

Epesavkötő gyanták

A gemfibrozil csökkent biohasznosulását eredményezheti, ha gyanta-granulátumot, pl. kolesztipolt, tartalmazó készítménnyel adják együtt. Javasolt a két készítményt két óra vagy annál hosszabb időeltéréssel alkalmazni.

4.6. Terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre megfelelő vizsgálati adatok a Lopid terhes nők körében történő alkalmazásáról. Az állatkísérletes vizsgálatok nem eléggé egyértelműek ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni a terhességre és a magzat fejlődésére kifejtett hatásait illetően (lásd az 5.3 pontot). Emberre vonatkozó potenciális kockázatai nem ismertek. A Lopid terhességben nem alkalmazható, hacsak nem elkerülhetetlenül szükséges.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre adatok a gemfibrozilnak az anyatejben történő kiválasztódásával kapcsolatban. Szoptatás alatt nem alkalmazható.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nem történtek vizsgálatok a készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásaira vonatkozóan. Izolált esetekben szédülést vagy látászavarokat okozhat, ami negatívan befolyásolja a gépjárművezetési képességet.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban jelentett mellékhatások gastrointestinalis jellegűek, és körülbelül a betegek 7%-ánál fordulnak elő. Ezek a mellékhatások rendszerint nem teszik szükségessé a kezelés megszakítását.

A mellékhatások gyakoriság szerinti besorolása az alábbi megállapodás szerint történik: nagyon gyakori ($>1/10$), gyakori ($>1/100$, $<1/10$), nem gyakori ($>1/1000$, $<1/100$), ritka ($>1/10\,000$, $<1/1000$), nagyon ritka ($<1/10\,000$). Az egyes jelentésekben az alábbiak fordulnak elő:

Thrombocyta, vérzési és véralvadási rendellenességek

Ritka: thrombocytopenia.

Vörösvértest rendellenességek

Ritka: súlyos vérszegénység. Korlátozott, enyhe hemoglobin és hematokrit csökkenést figyeltek meg a gemfibrozil terápia kezdeti szakaszában.

A fehérvérsejt és a reticuloendotheliális rendszer rendellenességei

Ritka: leucopenia, eosinophilia, csontvelő hypoplasia. Korlátozott fehérvérsejtszám csökkenést figyeltek meg a gemfibrozil terápia kezdeti szakaszában.

Központi és perifériás idegrendszer

Gyakori: vertigo, fejfájás

Ritka: szédülés, aluszékonyság, paresthesia, perifériás neuritis, csökkent libido.

Látási rendellenességek

Ritka: homályos látás

Szívfrekvencia és szívritmus rendellenességek

Nem gyakori: pitvarfibrilláció

A gastrointestinalis rendszer rendellenességei

Nagyon gyakori: emésztési zavarok

Gyakori: hasi fájdalom, hasmenés, flatulencia, hányinger, hányás, székrekedés

Ritka: hasnyálmirigy gyulladás, akut vakbélgyulladás

A máj- és eperendszer rendellenességei

Ritka: epepangásos sárgaság, májfunkció zavar, hepatitis, cholelithiasis, cholecystitis.

Bőr és függelékeinek rendellenességei

Gyakori: ekcéma, kiütések

Ritka: exfoliatív dermatitis, dermatitis, pruritus, alopecia.

Vázizomrendszeri rendellenességek

Ritka: arthralgia, synovitis, myalgia, myopathia, myasthenia, végtagfájdalmak és kreatinin kináz (CK) növekedéssel járó myositis, rhabdomyolysis.

Húgyúti rendellenességek

Ritka: impotencia

A test egészére kiterjedő, általános rendellenességek

Gyakori: fáradtság
Ritka: fényérzékenység, angioödéma, gége-ödéma, csalánkiütés

4.9 Túlادagolás

A túlادagolásról szóló jelentések nem specifikus tünetekről - hányingerről és hányásról - számoltak be. A betegek teljesen felgyógyultak. Túlادagolás esetén tüneti támogató terápia alkalmazása javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szérum lipidszint csökkentő szerek

Kémiai alcsoport: fibrátok

ATC kód: C10A B04

A gemfibrozil egy nem halogénezett fenoxi-pentanoát sav. A gemfibrozil egy, a lipid frakciókat szabályozó lipidszint csökkentő szer.

A gemfibrozil hatásmechanizmusa még nincs egyértelműen tisztázva. Emberben a gemfibrozil stimulálja a trigliceridben gazdag lipoproteinek, mint pl. a VLDL és a kilomikronok, perifériás lipolízisét (az LPL stimulálása révén). A gemfibrozil a VLDL szintézisét is gátolja a májban. A gemfibrozil növeli a HDL₂ és HDL₃ lipoprotein szubfrakciók, valamint az A-I és A-II apolipoproteinek mennyiségét.

Az állatkísérletes vizsgálatok azt sugalmazzák, hogy a gemfibrozil növeli a máj koleszterin forgalmát és eltávolítását.

A Helsinki Heart Study vizsgálatba, ami egy kiterjedt, placebo-kontrollos vizsgálat volt, 4081 olyan 40 és 55 év közötti primer dyslipidaemiában szenvedő férfi beteget (túlnyomó részt emelkedett non-HDL koleszterinszinttel +/- hypertriglyceridaemia) vontak be, akik kortörténetében nem szerepelt korábbi szívkoszorúér megbetegedés. A betegek naponta kétszer 600 mg gemfibrozilt kaptak, ami a teljes plazma trigliceridszint, az összes és az alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterinszint jelentős csökkenését, valamint a magas sűrűségű lipoprotein koleszterinszint jelentős növekedését eredményezte. A cardialis végpont összesített aránya (szívhalál és nem fatális miokardiális infarktus) az 5 éves követési időszakban 27,3/1000 volt a gemfibrozil csoportban (56 beteg), és 41,4/1000 a placebo csoportban (84 beteg), ami 34,0%-os relatív kockázatsökkenést (95% konfidencia intervallummal, 8,2-52,6 p<0,02) és 1,4% abszolút kockázatsökkenést jelez a gemfibrozil csoportban a placebo csoporthoz viszonyítva. 37%-kal csökkent a nem fatális miokardiális infarktusok és 26%-kal a szívhalálok száma. Nem volt azonban különbség a halálesetek számában az összes halálokot figyelembe véve (44 a gemfibrozil csoportban, 43 a placebo csoportban). A diabeteses betegekben illetve a súlyos lipidfrakció-eltérést mutató betegekben a CHD végpont 68%- ill. 71%-kal csökkent.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Abszorpció

Orális adagolásnál a gemfibrozil jól felszívódik a tápcsatornából, biohasznosulása közel 100%. Mivel étel jelenléte némileg módosítja a biohasznosulását, a gemfibrozilt étkezés előtt 30 perccel kell bevenni. A plazma csúskoncentrációja egy-két óra alatt alakul ki. Napi 2 x 600 mg alkalmazását követően a C_{max} érték a 15 – 25 mg/ml tartományban alakul ki.

Disztribúció

Az megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban 9-13 liter. A gemfibrozil és fő metabolitja legalább 97%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A gemfibrozil gyűrűjének metil csoportja oxidálódik és ezt követően hidroximetil és karboxil metabolitok (a fő metabolit) képződnek. Ennek a vegyületnek alacsony az aktivitása a gemfibrozil anyavegyülethez viszonyítva és az eliminációs felezési ideje körülbelül 20 óra.

A gemfibrozil metabolizmusában részt vevő enzimek nem ismertek. A gemfibrozil komplex interakció profillal rendelkezik (lásd a 4.3, 4.4 és 4.5 pontokat). Az in vitro és in vivo vizsgálatok azt mutatták, hogy a gemfibrozil gátolja az CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 és UGT1A3 enzimek működését.

Elimináció

A gemfibrozil főként metabolizmus útján eliminálódik. Az alkalmazott humán dózis körülbelül 70%-a a vizelettel ürül ki, főként a gemfibrozil konjugátumaiként és metabolitjaiként. Kevesebb, mint 6%-a változatlan formában a vizelettel ürül ki. A dózis 6% a székletben található meg. A gemfibrozil teljes clearance-e a 100 – 160 ml/perc tartományban van, eliminációs felezési ideje 1,3 és 1,5 óra között van. Farmakokinetikája lineáris a terápiás dózistartományban.

Speciális betegcsoportok

Nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat csökkent májfunkciójú betegeken. Kevés adat áll rendelkezésre enyhe, közepesen súlyos vagy nem dializált súlyos, beszűkült vesefunkciójú betegek vonatkozásán. A kevés számú adat a gemfibrozil legfeljebb 1200 mg napi adagban történő adagolását indokolja enyhe vagy közepesen súlyos vesebetegségben szenvedő, más lipidcsökkentő terápiában nem részesülő betegek esetén.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hím patkányokkal két éven keresztül végzett gemfibrozil vizsgálat során a humán dózis 10-szeresét alkalmazva subcapsularis bilateralis cataracta az esetek 10%-ában, unilateralis az esetek 6%-ában alakult ki.

Egy, a klinikai expozíció 0,1-szeresének és 0,7-szeresének (AUC alapján) megfelelő adaggal egéren végzett karcinogenitási vizsgálatban nem volt szignifikáns eltérés a kontrol csoporthoz képest a tumorok előfordulását illetően. Egy, a klinikai expozíció 0,2-szeresének és 1,3-szorosának (AUC alapján) megfelelő adaggal patkányon végzett karcinogenitási vizsgálatban a májban lévő benignus csomók és a májkarcinóma előfordulási gyakoriságának növekedését tapasztalták a nagy adagokat kapó hímeknél, és a karcinóma előfordulási gyakorisága a kis adaggal kezelt hímeknél is növekedett. Ez a növekedés azonban nem volt statisztikailag szignifikáns.

A gemfibrozil vagy más fibrátok által kistestű rágcsálókban indukált májtumorokat általában az ezekben a fajokban tapasztalt kifejezett peroxisoma proliferációnak, és következésképpen klinikai szempontból kis relevanciájúnak tulajdonítanak.

A gemfibrozil hím patkányokban a Leydig-sejtek benignus tumorát is indukálta. Ennek a megállapításnak a klinikai relevanciája minimális.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a humán gemfibrozil dózis (testfelszín alapján számítva) körülbelül kétszeresének hím patkányokban 10 hétig történő alkalmazása a fertilitás csökkenését eredményezte. A fertilitás 8 hetes gyógyszermentes időszak után helyreállt. A gemfibrozil nem bizonyult teratogénnek sem patkányokban, sem nyulakban. A gemfibrozil humán dózisének (testfelszín alapján számítva) és annak háromszorosának nőstény nyulaknak az organogenezis ideje alatt történő adagolása az alom méretének dóziszfüggő csökkenését eredményezte. A humán gemfibrozil dózis (testfelszín alapján számítva) 0,6-szorosának és kétszeresének nőstény patkányoknak a 15. gesztációs naptól kezdve az elválasztásig történő adagolása a születési súlyok dóziszfüggő csökkenését és az állatkölykök szoptatás alatti növekedésének lassulását eredményezte. Maternális toxicitás volt megfigyelhető mindkét fajnál, és a nyulak alomméretének, valamint a patkánykölykök súlycsökkenésének klinikai relevanciája nem bizonyított.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[tagállami szinten töltendő ki]

6.2 Inkompatibilitások

[tagállami szinten töltendő ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[tagállami szinten töltendő ki]

6.4 Különleges tárolási utasítások

[tagállami szinten töltendő ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

[tagállami szinten töltendő ki]

6.6 A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó útmutatások

[tagállami szinten töltendő ki]

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[tagállami szinten töltendő ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

[tagállami szinten töltendő ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[tagállami szinten töltendő ki]

10. A SZÖVEG (RÉSZLEGES) ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA