

I PRIEDAS

VAISTŲ PAVADINIMŲ, FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ, REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	450 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	900 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Belgija	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapsulės	Peroralinis
Belgija	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Belgija	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Danija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsulės	Peroralinis
Danija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Danija	Pfizer ApS	Lopid	600 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
	Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup				
Suomija	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Kapsulės	Peroralinis
Suomija	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Prancūzija	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Vokietija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Vokietija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Vokietija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Vokietija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Vokietija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Graikija	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	600 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Graikija	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	900 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Islandija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsulės	Peroralinis
Islandija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Islandija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Airija	Warner Lambert UK Ltd, prekiaujanti kaip: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ	Lopid	300 mg	Kapsulės	Peroralinis

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
	Jungtinė Karalystė				
Airija	Warner Lambert UK Ltd, prekiaujanti kaip: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Jungtinė Karalystė	Lopid	600 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	600 mg	Tabletės	Peroralinis
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	900 mg	Tabletės	Peroralinis
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	900 mg	Granulės	Peroralinis
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	1200 mg	Granulės	Peroralinis
Liuksemburgas	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapsulės	Peroralinis

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Liuksemburgas	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Liuksemburgas	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Nyderlandai	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Dengtos tabletės	Peroralinis
Nyderlandai	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Dengtos tabletės	Peroralinis
Portugalija	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Kapsulės	Peroralinis
Portugalija	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Dengtos tabletės	Peroralinis
Portugalija	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Dengtos tabletės	Peroralinis
Ispanija	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B	Lopid	600 mg	Tabletės	Peroralinis

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
	Parque Empresarial La MPeroralinėseja 28108 Alcobendas (Madrid)				
Ispanija	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La MPeroralinėseja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	900 mg	Tabletės	Peroralinis
Švedija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Kapsulės	Peroralinis
Švedija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Švedija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis
Jungtinė Karalystė	Warner Lambert UK Ltd, prekiaujanti kaip: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue	Lopid	300 mg	Kapsulės	Peroralinis

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
	Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Jungtinė Karalystė				
Jungtinė Karalystė	Warner Lambert UK Ltd, prekiaujanti kaip: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Jungtinė Karalystė	Lopid	600 mg	Plėvele dengtos tabletės	Peroralinis

II PRIEDAS

**MOKSLINES IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKU PATAISU
PAGRINDIMAS, KURIUOS PRISTATO EUROPOS VAISTU VERTINIMO AGENTURA**

MOKSLINĖS IŠVADOS

„LOPID“ IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ (žr. I Priedą) MOKSLINIO ĮVERTINIMO REZIUOMĖ

- Kokybės reikalavimų nesutapimai

Nebuvo nustatyta reikšmingų kokybės nesutapimų.

Buvo suderinti preparato charakteristikų santraukų nesutapimai, išskyrus skyrius, kurie turi būti pateikiami šalies narės viduje, įdiegiant suderintą preparato charakteristikų santrauką (6 skyrius).

- Veiksmingumo aprašymų nesutapimai

ES šalių narių preparato charakteristikų santraukose skirtumų buvo šiuose skyriuose:

4.1 skyrius „Terapinės indikacijos“

Registravimo liudijimo turėtojas privalėjo pateikti ir mokslškai pagrįsti bendrą Europos Sąjungos metodą, nes atskirose šalyse buvo skirtumų dėl „Lopid“ skyrimo:

- Hiperlipoproteinemijos gydymui.
- Pirminei širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai.

Įvertinus registravimo liudijimo turėtojo pateiktus dokumentus ir dabartinę ES klinikinę „Lopid“ vartojimo praktiką buvo nuspręsta, kad suderinto 4.1 skyriaus „Indikacijos“ tekstą geriausia išdėstyti taip:

Statinais šiuo metu yra tinkamiausi vaistai lipidų sutrikimų turintiems pacientams, kai farmakologinė intervencija neabejotinai siejama su palankiais rezultatais. Vartojami tiek pirminei, tiek antrinei širdies ligų ir mirštamumo nuo jų prevencijai, statinai pasirodė ypatingai veiksmingi. Gydymas gemfibroziliu turėtų būti skiriamas situacijose, kai statinai negali būti vartojami dėl padidėjusio jautrumo statinams ar pacientams, turintiems tam tikrų lipidų apykaitos sutrikimų. Be to, laisva rekomendacija naudoti produktą, kuris nėra statinas, dislipoproteinemijos bei Fredricksono tipų II a ir b (turbūt ir tipo III) gydymui neatspindi dabartinės praktikos.

Firminių vaistų komitetas suabejojo Fredricksono klasifikacijos įtraukimu į indikacijų formuluotę iš dalies dėl to, kad ši klasifikacija pasenusi.

Galutinai suderinta indikacijų teksto redakcija atitinka Europos ir Jungtinių Valstijų lipidų apykaitos sutrikimų gydymo nuorodas, kuriose reikalaujama ir diagnozės patvirtinimo laboratoriniais tyrimais, ir gyvenimo būdo pakeitimo prieš pradėdant lipidų kiekio mažinamąjį gydymą.

• Dislipidemijos gydymas

Gemfibrozilio veikimo mechanizmas nėra tiksliai nustatytas. Žmogaus organizme gemfibrozilis stimuliuoja periferinę triglicerido lipolizę, kurioje gausu lipoproteinų, pvz., labai mažo tankio lipoproteinų (VLDL) ir chilomikronų. Tai vyksta per lipoproteino lipazės (LPL) stimuliavimą. Gemfibrozilis taip pat slopina VLDL sintezę kepenyse. Gemfibrozilis padidina didelio tankio lipoproteinų HDL₂ ir HDL₃ bei apolipoproteinų A-I ir A-II subfrakcijas.

Statinai šiuo metu yra tinkamiausi vaistai pacientams, sergantiems hipercholesterolemija, visų pirma dėl jų savybės mažinti mažo tankio lipoproteinų (LDL) kiekį ir dėl gerų rezultatų. Dėl padidėjusios raumenų sutrikimų rizikos nerekomenduojama gemfibrozilį ir statinus vartoti kartu, tačiau gemfibrozilis pirmiausiai skiriamas pacientams, sergantiems dislipidemija, kuriai būdingas didelis CHMP/1268/04 10/23 ©EMA 2004

triglicerido kiekis ir (arba) mažas didelio tankio lipoproteinų (HDL) kiekis. Tai parodė du pastarieji gemfibrozilio tyrimai: (vadinamosios „Helsinkio Širdies studijos“ (*Helsinki Heart study*) ir „Veteranams būdingų ligų HDL intervencinių bandymų (žymimi kodu VA-HIT) studijos“ (*Veterans Affairs HDL Interventional Trial [denoted by VA-HIT] studies*),). „Helsinkio Širdies studijas“ paskelbė M. H. Frick, O. Elo, K. Happa ir kiti pavadinimu „Helsinkio Širdies studijos: pirminė prevencija vartojant gemfibrozilį vidutinio amžiaus vyrams, sergantiems dislipidemija“ (*Helsinki Heart Study: primary prevention with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia*) žurnale *The New England Journal of Medicine* 1987 metais (317:1237-1245). „VA-HIT studijos“ paskelbė H. B. Rubins, S. J. Robins, D. Collins ir kiti pavadinimu „Gemfibrozilis, skirtas vainikinių širdies arterijų ligos antrinei prevencijai, vyrams, turintiems mažą kiekį didelio tankio lipoproteinų cholesterolio“ (*Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol*) žurnale *The New England Journal of Medicine* 1999 metais (341:410-418).

Helsinkio Širdies studijų pogrupio analizė parodė, kad gemfibrozilis ypač efektyvus širdies ligų prevencijoje pacientams, kurių serumo triglicerido koncentracija yra aukšta ir (arba) HDL cholesterolio kiekis yra mažas arba LDL / HDL cholesterolio santykis (*Circulation* 1992, 85: 37) yra didelis. Antras iš pastarųjų tyrimų (VA-HIT studijos) parodė, kad gemfibrozilis žymiai sumažina daugelio širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką pacientams, sergantiems širdies vainikinių kraujagyslių liga, kurių pirminė lipidų apykaitos anomalija buvo mažas HDL cholesterolio kiekis ir kuriems buvo nustatytas normalus LDL cholesterolio kiekis (≤ 3.6 mmol/l).

Todėl gemfibrozilis ypač rekomenduojamas pacientams, kurių kraujyje yra didelis kiekis triglicerido ir (arba) mažas kiekis HDL cholesterolio. Hipercholesterolemija tebepriskiriama prie indikacijų, tačiau dažniausiai tuomet, jei pacientas serga dar ir dislipidemija.

- **Pirminė prevencija (Širdies ir kraujagyslių ligų pavojaus mažinimas)**

Ši indikacija daugiausia paremta Helsinkio Širdies studijų rezultatais. Šių studijų metu buvo tiriama didelė placebo kontroliuojama grupė, kurią sudarė 4081 vyras. Tai buvo 40 – 55 metų amžiaus vyrai, sergantys pirmine dislipidemija (daugiausia su padidėjusiu ne HDL (*non-HDL*) cholesterolio kiekiu +/- hipergliceridemija) ir anksčiau širdies vainikinių kraujagyslių liga nesirgę vyrai. Vartojant 600 mg gemfibrozilio dukart per dieną žymiai sumažėjo bendrasis trigliceridų kiekis plazmoje, bendrasis ir žemo tankio lipoproteinų cholesterolio kiekis, taip pat žymiai padidėjo aukšto tankio lipoproteinų cholesterolio kiekis. Širdies ligų galutinių padarinių (širdies mirties ar nemirtinų miokardo infarktų) kumuliacinis kiekis per penkerių metų pastarąjį tyrimą buvo 27,3/1000 gemfibrozilio grupėje (56 asmenys) ir 41,4/1000 placebo grupėje (84 asmenys), tai reiškia 34,0 % (95 % patikimumo intervalas nuo 8,2 iki 52,6, $p < 0,02$) santykinę rizikos sumažėjimą ir 1,4 % absoliutųjį rizikos sumažėjimą gemfibrozilio grupėje lyginant su placebo grupe. Nemirtinų miokardo infarktų atvejų sumažėjo 37 %, o mirčių nuo širdies sutrikimų atvejų – 26 %. Mirčių nuo kitų priežasčių skaičius praktiškai nesiskyrė (44 gemfibrozilio grupėje ir 43 placebo grupėje). Diabetu sergantiems pacientams ir pacientams, turintiems sunkių lipidų frakcijos sutrikimų, vainikinių širdies ir kraujagyslių galutinių padarinių atvejų sumažėjo atitinkamai 68 % ir 71 %.

Tyrimuose dalyvavo tik 40 – 55 metų amžiaus vyrai, gyvenantys Suomijoje, kur tuo metu buvo itin padidėjusi vyrų ischeminės širdies ligos rizika. Šis faktas riboja rezultatų išorinį pritaikomumą bendrajai populiacijai.

Pacientai buvo parenkami remiantis ne HDL (*non-HDL*) cholesterolio kiekiu (pereinamasis kiekis buvo 5.2 mmol/l, neišskiriant LDL ir HDL cholesterolio bei trigliceridų kiekių). Pogrupio analizė parodė, kad gydymas buvo veiksmingesnis pacientams, sergantiems hipertrigliceridemija ir mišriąja dislipidemija, nei sergantiems hipercholesterolemija. Pacientams, sergantiems izoliuotąja hipercholesterolemija, patartina skirti statinus.

4.1 Terapinės indikacijos

„Lopid“ skiriamas kaip maisto ar kito nefarmakologinio gydymo (pvz., mankštos, svorio mažinimo) papildas šioms indikacijoms:

Dislipidemijos gydymas

Mišrioji dislipidemija, pasireiškianti hipertrigliceridemija ir (arba) mažu HDL cholesterolio kiekiu. Pirminė hipercholesterolemija, ypač jei statino preparatas nedavė laukiamų rezultatų ar pastebėtas jautrumas jam.

Pirminė prevencija

Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos sumažinimas vyrams, kurių kraujyje padidėjęs ne HDL (*non-HDL*) cholesterolio kiekis ir kurie priklauso pirminių širdies ir kraujagyslių ligų atvejų didelės rizikos grupei, ypač jei statino preparatas nedavė laukiamų rezultatų ar pastebėtas jautrumas jam (žr. 5.1 skyrių).

4.2 skyrius „Dozavimas ir vartojimo metodas“

Atskirose šalyse narėse registruotos ne visų stiprumų preparato formos. Buvo nustatyti nedideli neatitikimai rekomenduojamose dozėse. Dar svarbiau, kad nė viena šalis narė nerekomenduoja skirti maksimalios dienos dozės <1.200 mg (tokia dozė buvo skiriama Helsinkio Širdies tyrimuose). Kur buvo rekomenduojama maksimali dozė, ji paprastai buvo 1.500 mg.

Registravimo liudijimo turėtojas privalėjo pateikti mokslinių įrodymų dėl skirtumų šalyse narėse ir pagrįsti faktais įprastą formuluotę ypač dėl terapinės dienos dozės dydžių.

Buvo pasiūlyta racionalizuoti registruotus preparato „Lopid“ stiprumus. 1.200 mg tabletės ir pakeliai jau išimti ir bus išimami iš prekybos. 300 mg kapsulės ir 450 mg, 600 mg ir 900 mg tabletės bus registruojamos ir toliau. Rekomenduojama dienos dozė yra 1.200 mg; minimali rekomenduojama dienos dozė – 900 mg, o maksimali – 1.500 mg. Ilgametė medicininė praktika parodė, kad patartina dienos rekomenduojamą dozę suvartoti ne iškart, o keliomis mažesnėmis dozėmis, nors buvo registruotos ir didesnio stiprumo preparato formos.

Siūlomas dozavimas atitinka šiuo metu galiojančias rekomendacijas. Papildomai prie rekomenduojamos vartojimo dozės Firminių vaistų komitetas nusprendė, kad bus tikslinga paskelbti ir rekomenduojamą minimalią, ir maksimalią dozes. Kadangi dviejuose pastaruosiuose dideliuose tyrimuose - Helsinkio Širdies studijose ir VA-HIT studijose - buvo skiriamos 1.200 mg dienos dozės (2x600 mg), Firminių vaistų komitetas nusprendė, kad rekomenduojama dienos dozė turėtų būti 1.200 mg. Tam tikros rekomendacijos buvo pateiktos pacientų, turinčių silpną ar vidutinio laipsnio inkstų veiklos sutrikimų, gydymui.

Įvertinus registravimo liudijimo turėtojo pateiktus dokumentus ir dabartinę ES klinikinę „Lopid“ vartojimo praktiką buvo nuspręsta, kad suderinto 4.2 skyriaus „Dozavimas ir vartojimo metodas“ tekstą geriausia išdėstyti taip:

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Prieš pradėdant vartoti gemfibrozilį, būtina kuo geriau išspręsti kitas medicinines problemas, pvz., hipotireozę ir cukrinį diabetą (lot. diabetes mellitus), taip pat pacientai turi laikytis standartinės lipidų kiekį mažinančios dietos, kuri tęsiama ir gydymo metu. „Lopid“ vartojamas per burną.

Suaugusieji

Dienos dozė yra nuo 900 mg iki 1.200 mg.

Vienintelė dozė, kurios gydomasis poveikis pagrįstas dokumentais, yra 1.200 mg per dieną.

1.200 mg dienos dozė suvartojama po 600 mg dukart per dieną, pusvalandį prieš pusryčius ir pusvalandį prieš vakarienę.

900 mg dienos dozė suvartojama pusvalandį prieš vakarienę.

Vyresnio amžiaus asmenys (virš 65 metų)

Kaip ir suaugusiesiems.

Vaikai ir paaugliai

Nebuvo tirtas gydymo gemfibroziliu poveikis vaikams. Dėl duomenų stokos vaikams skirti „Lopid“ nerekomenduojama.

Inkstų veiklos sutrikimai

Pacientams, turintiems silpnų ar vidutinio laipsnio inkstų veiklos sutrikimų (glomerulų filtracija atitinkamai 50 – 80 ir 30 – < 50 ml/min/1,73 m²), gydymas pradedamas nuo 900 mg per dieną, o prieš didinant dozę įvertinama inkstų veikla. „Lopid“ neturėtų būti skiriamas pacientams, turintiems sunkių inkstų veiklos sutrikimų (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimai

Draudžiama skirti gemfibrozilį pacientams, turintiems kepenų veiklos sutrikimų (žr. 4.3 skyrių).

- Saugumo reikalavimų nesutapimai

4.3 skyrius „Kontraindikacijos“

Registravimo liudijimo turėtojas privalėjo pateikti ir moksliškai pagrįsti bendrą Europos Sąjungos metodą, nes šalyse narėse nebuvo suderinta naudojama kontraindikacijų teksto redakcija, ypač dėl preparato skyrimo šiems pacientams:

- sergantiems (sunkiomis) kepenų ir inkstų ligomis bei tulžies pūslės ligomis.

Neseniai nustatyta vaistinio preparato sąveika su repaglinidu įtraukta į kontraindikacijas. Gemfibrozilio vartojimas su repaglinidu sąlygojo 8 kartus didesnę repaglinido išsiskyrimą, savo ruožtu sukėlusį hipoglikemiją.

Įvertinus registravimo liudijimo turėtojo pateiktus dokumentus ir dabartinę ES klinikinę „Lopid“ vartojimo praktiką buvo nuspręsta, kad suderinto 4.3 skyriaus „Kontraindikacijos“ tekstą geriausia išdėstyti taip:

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas gemfibroziliui ar kuriai nors pagalbinei medžiagai.

Kepenų veiklos sutrikimai.

Sunkūs inkstų veiklos sutrikimai.

Pacientas yra sirgęs ar serga tulžies pūslės ar tulžies trakto ligomis, taip pat ir tulžies akmenimis.

Vartojimas su repaglinidu (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo fibratais metu pacientui yra pasireiškęs fotoalerginis arba fototoksinis jautrumas šviesai.

4.4 skyrius „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“

Įvertinus registravimo liudijimo turėtojo pateiktus dokumentus ir dabartinę ES klinikinę „Lopid“ vartojimo praktiką buvo patvirtintas geriausiai suderinto 4.4 skyriaus „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“ tekstas (žr. III Priedą). Suderintoje preparato charakteristikų santraukoje buvo akcentuota raumenų sutrikimų (miopatijos / rbdomiolizės) rizika ir pateikti specialūs perspėjimai ir vartojimo atsargumo priemonės kartu vartojant HMG CoA reduktazės inhibitorius. Papildomai į

preparato „Lopid“ charakteristikų santrauką įtrauktos naujai nustatytos vaistinio preparato sąveikos su kitais medikamentais.

4.5 skyrius „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“

Įvertinus registravimo liudijimo turėtojo pateiktus dokumentus ir dabartinę ES klinikinę „Lopid“ vartojimo praktiką buvo patvirtintas geriausias suderinto 4.5 skyriaus „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“ tekstas (žr. III Priedą). Papildomai į preparato „Lopid“ charakteristikų santrauką įtrauktos naujai nustatytos vaistinio preparato sąveikos su kitais medikamentais. Suderintoje preparato charakteristikų santraukoje buvo ypač pabrėžta sąveikos su kitais medikamentais rizika (ypač su preparatais, kurių apykaita vyksta per CYP2C9 ir CYP2C8).

Visi kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai buvo suderinti kaip paskyrimo peržiūrėti rezultatas (išskyrus „Žiūrėkite toliau“ ir „Administracinių reikalavimų nesutapimai“).

Pabaigoje Firminių vaistų komitetas nusprendė, kad visi preparato pristatymai gali būti naudingi gydant pacientus, kurie turi aprobuotose indikacijose pateiktų sutrikimų.

Naudos / rizikos įvertinimas

Remdamasis registravimo liudijimo turėtojo pateiktais dokumentais ir moksline diskusija, Firminių vaistų komitetas nusprendė, kad „Lopid“ vartojimo naudos / rizikos santykis yra palankus, kai:

„Lopid“ skiriamas kaip maisto ar kito nefarmakologinio gydymo (pvz., mankštos, svorio mažinimo) papildas šioms indikacijoms:

Dislipidemijos gydymas

Mišrioji dislipidemija, pasireiškianti hipertrigliceridemija ir (arba) mažu HDL cholesterolio kiekiu. Pirminė hipercholesterolemija, ypač jei statino preparatas nedavė laukiamų rezultatų ar pastebėtas jautrumas jam.

Pirminė prevencija

Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos sumažinimas vyrams, kurių kraujyje padidėjęs ne HDL (*non-HDL*) cholesterolio kiekis ir kurie priklauso pirminių širdies ir kraujagyslių ligų atvejų didelės rizikos grupei, ypač jei statino preparatas nedavė laukiamų rezultatų ar pastebėtas jautrumas jam (žr. 5.1 skyrių)

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS(-Ų) PATAISŲ PAGRINDIMAS

Kadangi

- paskyrimo peržiūrėti priežastis buvo Preparato charakteristikų santraukų peržiūrėjimas,
- registracijos leidimo turėtojo pateikta Preparato charakteristikų santrauka buvo įvertinta remiantis pristatytais dokumentais ir moksline diskusija Komiteje,
- į Preparato charakteristikų santrauką buvo įtraukta nauja svarbi informacija apie sąveiką su tam tikrais medikamentais,

Firminių vaistų komitetas rekomendavo atlikti pataisas registracijos liudijimuose, kurių dalies „Nuomonė apie „Lopid“ ir susijusius pavadinimus“ (žr. I Priedą) III Priede pateikiama Preparato charakteristikų santrauka. Nustatyti neatitikimai buvo pašalinti informacijos peržiūrėjimo pradžioje.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Pastaba: ši Preparato charakteristikų santrauka yra vienintelis priedas, kuris buvo pridėtas prie Komisijos sprendimo dėl šios kreipimosi procedūros, kurios buvo imtasi remiantis 30 straipsniu dėl vaistų, kurių sudėtyje yra gemfibrozilio. Tuo metu tekstas galiojo.

Kaip reikalaujama, po Komisijos sprendimo valstybės narės kompetetingos įstaigos atnaujina informaciją apie preparatą. Todėl ši Preparato charakteristikų santrauka nebūtinai atitinka dabartinį tekstą.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

<(Lopid ir susiję pavadinimai)> <(stiprumas)> mg <tabletės> <kapsulės> <granulės>
<plėvele dengtos tabletės> <dengtos tabletės>

[Žr. I priedą. Priklausomai nuo atskiros valstybės]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 300 mg gemfibrozilio.

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 450 mg, 600 mg ar 900 mg gemfibrozilio.

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

[Žr. I priedą. Priklausomai nuo atskiros valstybės]

3. VAISTO FORMA

<Kapsulė> <Plėvele dengta tabletė> <Tabletė> <Granulės> <Dengta tabletė>

[Žr. I priedą. Priklausomai nuo atskiros valstybės]

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos

Lopid skiriamas kaip maisto ar kito nefarmakologinio gydymo (pvz., mankštos, svorio mažinimo) papildas šioms indikacijoms:

Dislipidemijos gydymas

Mišrioji dislipidemija, pasireiškianti hipertrigliceridemija ir (arba) mažu DTL cholesterolio kiekiu. Pirminė hipercholesterolemija, ypač jei statino preparatas nedavė laukiamų rezultatų ar pastebėtas jautrumas jam.

Pirminė profilaktika

Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos sumažinimas vyrams, kurių kraujyje padidėjęs ne DTL cholesterolio kiekis ir kurie priklauso pirminių širdies ir kraujagyslių ligų atvejų didelės rizikos grupei, ypač jei statino preparatas nedavė laukiamų rezultatų ar pastebėtas jautrumas jam (žr.5.1 skyrių).

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Prieš pradėdant vartoti gemfibrozilio, būtina kuo geriau sureguliuoti kitus sutrikimus, pvz., hipotirozę ir cukrinį diabetą, taip pat pacientai turi laikytis standartinės lipidų kiekį mažinančios dietos, kuri tęsiama ir gydymo metu. Lopid geriamas.

Suaugę žmonės

Dienos dozė yra nuo 900 mg iki 1 200 mg.

Vienintelė dozė, kurios gydomasis poveikis pagrįstas dokumentais, yra 1 200 mg per dieną.

1 200 mg dienos dozė suvartojama po 600 mg dukart per dieną, pusvalandį prieš pusryčius ir pusvalandį prieš vakarienę.

900 mg dienos dozė suvartojama iškart pusvalandį prieš vakarienę.

Vyresnio amžiaus žmonės (vyresni kaip 65 metų)

Kaip ir suaugusiems žmonėms.

Vaikai ir paaugliai

Nebuvo tirtas gydymo gemfibroziliu poveikis vaikams. Dėl duomenų stokos Lopid skirti vaikams nerekomenduojama.

Inkstų veiklos sutrikimai

Pacientams, kuriems yra silpnų ar vidutinio laipsnio inkstų veiklos sutrikimų (glomerulų filtracija atitinkamai 50 - 80 ir 30 - < 50 ml/min/1,73 m²), gydymą reikia pradėti nuo 900 mg per dieną, o prieš didinant dozę ištirti inkstų veiklą. Lopid neturėtų būti skiriamas pacientams, kuriems yra sunkių inkstų veiklos sutrikimų (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimai

Draudžiama skirti gemfibrozilį pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimų (žr. 4.3 skyrių).

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas gemfibroziliui ar kuriai nors pagalbinei medžiagai.

Kepenų veiklos sutrikimai.

Sunkūs inkstų veiklos sutrikimai.

Pacientas yra sirgęs ar serga tulžies pūslės ar tulžies trakto ligomis, taip pat ir tulžies akmenimis.

Vartojimas su repaglinidu (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo fibratais metu pacientui yra pasireiškęs fotoalerginis arba fototoksinis jautrumas šviesai.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Raumenų sutrikimai (miopatija / rabdomiolizė)

Yra duomenų apie su gemfibrozilio vartojimu susijusius miozito, miopatijos ir stipriai padidėjusio kreatino fosfokinazės kiekio atvejus.

Taip pat yra pranešimų, jog retkarčiais gali pasireikšti rabdomiolizė.

Jei pacientams pasireiškia su raumenų pažeidimais sietinos būsenos: difuzinė mialgija, raumenų skausmingumas ir (arba) raumenyse stipriai padidėja kreatinino fosfokinazės kiekis (>5 kart didesnis nei viršutinė normos riba), gydymas turi būti nutrauktas.

Vartojimas su HMG CoA reduktazės inhibitoriais

Preparatą vartojant su HMG CoA reduktazės inhibitoriais, padidėja raumenų pažeidimo pavojus. Taip pat gali pasireikšti farmakokinetinės sąveika (dar žr. 4.5 skyrių); gali prireikti nustatyti kitas vartojimo dozes.

Skiriant gemfibrozilį ir HMG CoA reduktazės inhibitorius kartu, būtina nuodugniai ištirti kitų lipidų kiekio pokyčių privalumus ir galimą riziką, be to, šiuo atveju būtina klinikinė priežiūra.

Kreatinino fosfokinazės kiekis nustatomas prieš skiriant šį derinį pacientams, kuriems yra šių rabdomiolizės rizikos faktorių:

- inkstų veiklos sutrikimai
- hipotirozė
- piktnaudžiavimas alkoholiu
- jei pacientui daugiau nei 70 metų
- jei pacientas ar jo šeimos nariai turi paveldimų raumenų sutrikimų
- jei pacientui yra pasireiškęs toksinis poveikis raumenims kitų fibratų ar HMG CoA reduktazės inhibitorių vartojimo metu

Skyrimas pacientams, kuriems yra tulžies akmenų

Gemfibrozilis gali padidinti cholesterolio išsiskyrimą į tulžį ir tuo paskatinti tulžies akmenų formavimąsi. Yra duomenų apie gydymo gemfibroziliu metu pasireiškusių cholelitiazę. Įtarus cholelitiazę būtina atlikti tulžies pūslės tyrimus. Jei randama tulžies akmenų, gydymą gemfibroziliu būtina nutraukti.

Serumo lipidų kiekio sekimas

Gydymo gemfibroziliu metu reikia periodiškai atlikti serumo lipidų tyrimus. Pacientams, sergantiems hipertrigliceridemija, kartais gali pasireikšti paradoksinis cholesterolio (bendro ir MTL) kiekio padidėjimas. Jei po 3 mėnesių gydymo rekomenduojamomis dozėmis poveikis nepakankamas, preparato vartojimą reikia nutraukti ir skirti alternatyvius gydymo metodus.

Kepenų funkcijos sekimas

Yra duomenų apie gydymo metu padidėjusį alaninaminotransferazės (ALAT), aspartataminotransferazės (ASAT), šarminės fosfatazės, laktato dehidrogenazės (LDH), kreatino kinazės ir bilirubino kiekį. Paprastai šių medžiagų kiekis tampa normalus nutraukus gemfibrozilio vartojimą. Todėl būtina periodiškai atlikti kepenų veiklos tyrimus. Radus anomalijų, gydymą gemfibroziliu būtina nutraukti.

Kraujo ląstelių tyrimai

Pirmuosius 12 gemfibrozilio vartojimo mėnesių patartina periodiškai tirti kraują. Yra duomenų apie retkarčiais pasitaikančią anemiją, leukopeniją, trombocitopeniją, eozinofiliją ir kaulų čiulpų hipoplaziją (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika (dar žr. 4.3 ir 4.5 skyrius)

Vartojimas su CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 ir UGT3 substratais

Sąveika su gemfibroziliu yra sudėtinga ir pasireiškia padidėjusiu daugumos vaistinių preparatų, vartojamų su gemfibroziliu, išsiskyrimu.

Gemfibrozilis stipriai slopina CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 ir UGT3 fermentus (žr. 4.5 skyrių)

Vartojimas su hipoglikeminiais preparatais

Yra duomenų apie hipoglikemines reakcijas, pasireiškusias gemfibrozilį vartojant su hipoglikeminiais preparatais (geriamaisiais preparatais ir insulinu). Patartina sekti gliukozės kiekį.

Vartojimas su geriamaisiais antikoaguliantais

Gemfibrozilis gali sustiprinti geriamųjų antikoagulantų poveikį, todėl būtina atidžiai sekti antikoagulantų dozavimą. Skiriant gemfibrozilį su antikoaguliantais būtina imtis atsargumo priemonių. Reikiamam protrombino kiekiui išlaikyti gali reikėti sumažinti antikoagulantų dozę (žr. 4.5 skyrių)

4.5. Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Gemfibrozilio sąveika su kitais preparatais yra sudėtinga. *In vivo* tyrimų metu nustatyta, kad gemfibrozilis yra stiprus CYP2C8 (repaglinido, rosiglitazono, paklitakselio ir kt. apykaitai svarbaus fermento) inhibitorius. *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad gemfibrozilis yra stiprus CYP2C9 (varfarino, glimepirido ir kt. apykaitoje dalyvaujančio fermento) bei CYP2C19, CYP1A2, UGT1 ir UGT3 inhibitorius (žr. 4.4 skyrių).

Repaglinidas

Draudžiama vartoti gemfibrozilį su repaglinidu (žr. 4.3 skyrių). Vartojant šiuos preparatus kartu, aštuonis kartus padidėjo repaglinido koncentracija plazmoje (spėjama, kad dėl CYP2C8 fermento slopinimo), ir pasireiškė hipoglikeminės reakcijos.

Rosiglitazonas

Gemfibrozilį su rosiglitazonu reiktų skirti atsargiai. Vartojant vaistą su rosiglitazonu 2,3 karto padidėjo rosiglitazono sisteminė ekspozicija. Spėjama, kad tai sąlygojo CYP2C8 fermento slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

HMG CoA reduktazės inhibitoriai

Reiktų vengti gemfibrozilio vartojimo su statinu (žr. 4.4 skyrių). Vien fibratų vartojimas kai kuriais atvejais siejamas su miopatija. Yra duomenų apie fibratų derinimo su statinais sukulto nepageidaujamo poveikio raumenims rizikos padidėjimą, įskaitant rhabdmiolizę.

Taip pat pateikta informacijos apie gemfibrozilio poveikį simvastatino, lovastatino, pravastatino ir rosuvastatino farmakokinetinėms savybėms. Nuo gemfibrozilio beveik triskart padidėjo plotas po simvastatino koncentracijos kreive (AUC), spėjama, kad dėl UGT1 ir UGT3 sukulto gliukuroninimo slopinimo. Taip pat triskart padidėjo pravastatino AUC, galbūt dėl sąveikos su pernešančiais baltymais. Vienų tyrimų metu nustatyta, jog nuo vienos 80 mg rosuvastatino dozės, suvartotos sveikų savanorių, gėrusių gemfibrozilį (du kart per dieną po 600 mg), 2,2 kartus padidėjo didžiausios koncentracijos C_{max} plazmoje vidurkis ir 1,9 karto padidėjo rosuvastatino AUC vidurkis.

Geriamieji antikoagulantai

Gemfibrozilis gali sustiprinti geriamųjų antikoagulantų poveikį, todėl būtina atidžiai sekti antikoagulantų dozavimą (žr. 4.4 skyrių).

Beksarotenas

Nerekomenduojama skirti gemfibrozilio su beksarotenu. Pacientų, turinčių odos T ląstelių limfomą, beksaroteno koncentracijos plazmoje tyrimai parodė, kad jo vartojimas su gemfibroziliu stipriai padidina beksaroteno koncentraciją plazmoje.

Tulžies rūgštis surišančios dervos

Vartojant gemfibrozilį vienu metu su granuliuotų dervų preparatais, pvz., kolestipoliu, gali sumažėti gemfibrozilio biologinis prieinamumas. Šiuos preparatus rekomenduojama vartoti ne mažesniu nei dviejų valandų intervalu.

4.6. Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Apie Lopid poveikį nėščioms moterims pakankamai duomenų nėra. Tyrimų su gyvūnais metu nepateikta pakankamai aiškų išvadų, taikytinų nėštumo eigai ir embriono vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Potenciali rizika žmonėms nėra žinoma. Nėštumo metu Lopid gali būti skiriamas tik ypatingo būtinumo atvejais.

Žindymas

Nėra duomenų apie gemfibrozilio išsiskyrimą į motinos pieną. Lopid neturėtų vartoti krūtimi maitinančios moterys.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Atskirais atvejais pasireiškiantis galvos svaigimas ir regėjimo sutrikimai gali turėti neigiamo poveikio gebėjimui vairuoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Remiantis pranešimais, dažniausiai pasireiškia su skrandžio ir žarnyno veikla susijęs nepageidaujamas poveikis, kuriuo skundėsi apie 7% pacientų. Pasireiškus tokiam nepageidaujamam poveikiui, gydymas paprastai nėra nutraukiamas.

Nepageidaujamas poveikis klasifikuojamas pagal pasireiškimo dažnumą: pasireiškiantis labai dažnai ($>1/10$), dažnai ($>1/100$, $<1/10$), nedažnai ($>1/1\,000$, $<1/100$), retai ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$), labai retai ($<1/10\,000$), įskaitant pavienius atvejus:

Trombocitų, kraujavimo ir krešėjimo sutrikimai

Retai: trombocitopenija.

Eritrocitų sutrikimai

Retai: sunki anemija. Savaime praeinantis, nedidelis hemoglobino ir hematokrito kiekio sumažėjimas pastebėtas gydymo gemfibroziliu pradžioje.

Leukocitų ir retikuloendotelinės sistemos sutrikimai

Retai: leukopenija, eozinofilija, kaulų čiulpų hipoplazija. Savaime praeinantis, leukocitų kiekio padidėjimas pastebėtas gydymo gemfibroziliu pradžioje.

Centrinė ir periferinė nervų sistema

Dažnai: galvos sukimasis, galvos skausmas.

Retai: sąnarių, mieguistumas, parestzija, periferinis neuritas, libido sumažėjimas.

Regos sutrikimai

Retai: miglotas matymas.

Širdies susitraukimų dažnio ir ritmo sutrikimai

Nedažnai: prieširdžių virpėjimas.

Skrandžio ir žarnyno sistemos sutrikimai

Labai dažnai: virškinimo sutrikimai.

Dažnai: pilvo skausmai, diareja, meteorizmas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas.

Retai: pankreatitas, ūmus apendicitas.

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Retai: cholestatinė gelta, kepenų veiklos sutrikimai, hepatitas, cholelitiazė, cholecistitas.

Odos ir jos priedų sutrikimai

Dažnai: egzema, bėrimas.

Retai: eksfoliacinis dermatitas, dermatitas, niežulys, alopecija.

Raumenų ir griaučių sutrikimai

Retai: artralgija, sinovitas, mialgija, miopatija, miastenija, galūnių skausmai ir miozitas, lydimas kreatino kinazės kiekio padidėjimu, rbdomiolizė.

Šlapimo sistemos sutrikimai

Retai: impotencija.

Bendrieji organizmo sutrikimai

Dažnai: nuovargis.

Retai: jautrumas šviesai, angioedema, gerklų edema, dilgėlinė.

4.9 Perdozavimas

Yra pranešimų apie perdozavimą. Pastebėti nespecifiniai simptomai pykinimas ir vėmimas. Pacientai visiškai pasveiko. Perdozavus preparato reikia imtis bendrųjų simptominių palaikomųjų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1. Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – serumo lipidų kiekį mažinantis preparatas

Cheminis pogrupis – fibratai

ATC kodas – C10A B04

Gemfibrozilis yra nehalogeninta fenoksipentano rūgštis. Gemfibrozilis yra preparatas, reguliuojantis lipidų frakcijas.

Gemfibrozilio veikimo būdas nėra tiksliai nustatytas. Žmogaus organizme gemfibrozilis stimuliuoja lipoproteinų, kuriuose gausu trigliceridų, pvz., labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) ir chilomikronų, periferinę lipolizę (lipoproteino lipazės (LPL) stimuliavimo būdu). Taip pat gemfibrozilis slopina LMTL sintezę kepenyse. Gemfibrozilis padidina didelio tankio lipoproteinų DTL₂ ir DTL₃ bei apolipoproteinų A-I ir A-II subfrakcijas.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad gemfibrozilis skatina cholesterolio apykaitą ir pasišalinimą iš kepenų.

Helsinkio Širdies studijų metu buvo tiriama didelė placebo kontroliuojama grupė iš 4 081 vyro, kurių amžius nuo 40 iki 55 metų, sergančių pirmine dislipidemija (daugiausia pasireiškiančia padidintu ne DTL cholesterolio kiekiu +/- hipergliceridemija), ir kurie anksčiau nėra sirgę širdies vainikinių kraujagyslių liga. Vartojant 600 mg gemfibrozilio dukart per dieną labai sumažėjo bendrasis trigliceridų kiekis plazmoje, bendrasis ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio kiekis, taip pat labai padidėjo didelio tankio lipoproteinų cholesterolio kiekis. Širdies ligų galutinių pasekmių (mirtinų ar nemirtinų miokardo infarktų) kumuliacinis kiekis per 5 metų paskesnį tyrimą buvo 27,3/1 000 gemfibrozilio grupėje (56 žmonės) ir 41,4/1 000 placebo grupėje (84 žmonės), tai reiškia 34,0% (95% patikimumo intervalas nuo 8,2 iki 52,6, $p < 0,02$) santykinę rizikos sumažėjimą ir 1,4% absoliutų rizikos sumažėjimą gemfibrozilio grupėje lyginant su placebo grupe. Nemirtinų miokardo infarktų atvejų sumažėjo 37%, o mirčių nuo širdies sutrikimų atvejų – 26%. Mirčių nuo visų priežasčių skaičius praktiškai nesiskyrė (44 gemfibrozilio grupėje ir 43 placebo grupėje). Diabetu sergantiems pacientams ir pacientams, kuriems yra sunkių lipidų frakcijos sutrikimų, vainikinių širdies kraujagyslių galutinių pasekmių atvejų sumažėjo atitinkamai 68% ir 71%.

5.2. Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Skrandžio ir žarnyno traktas labai gerai absorbuoja per burną vartojamą gemfibrozilį, biologinis prieinamumas siekia beveik 100%. Maisto buvimas turi nedidelės įtakos biologiniam prieinamumui, todėl gemfibrozilį reikia vartoti 30 minučių prieš valgį. Maksimali koncentracija plazmoje pasiekama per vieną–dvi valandas. Vartojant po 600 mg dukart per dieną pasiekama C_{max} 15–25 mg/ml.

Pasiskirstymas

Nusistovėjus pusiausvyrai pasiskirstymo tūris yra 9 – 13 l. Ne mažiau kaip 97% gemfibrozilio ir jo pagrindinių metabolitų jungiasi su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Oksiduojant gemfibrozilio prie žiedo prisijungusią metilo grupę, paeiliui susidaro hidroksimetilo ir karboksilo metabolitas (pagrindinis metabolitas). Šis metabolitas, lyginant su pirminiu junginiu gemfibroziliu, yra mažai aktyvus, jo pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 20 valandų.

Nėra žinoma, kokie fermentai dalyvauja gemfibrozilio apykaitoje. Gemfibrozilio sąveika su kitais preparatais yra sudėtinga (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius). *In vitro* ir *in vivo* tyrimai parodė, kad gemfibrozilis slopina CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 ir UGT3.

Eliminacija

Gemfibrozilis šalinamas daugiausia per medžiagų apykaitos sistemą. Apie 70% suvartotos dozės, daugiausia gemfibrozilio ir jo metabolitų junginių pavidalu, iš žmogaus organizmo pasišalina su šlapimu. Mažiau nei 6% suvartotos dozės į šlapimą išsiskiria nepakitusio pavidalo. 6% suvartotos dozės pasišalina su išmatomis. Bendrasis gemfibrozilio klirensas siekia nuo 100 iki 160 ml/min., o pusinės eliminacijos periodas – nuo 1,3 iki 1,5 val. Terapinių dozių intervale farmakokinetika yra tiesinė.

Ypatingų pacientų grupės

Nėra atlikta farmakokinetinių tyrimų su pacientais, turinčiais kepenų veiklos sutrikimų.

Nedaug duomenų yra apie preparato vartojimą pacientams, kuriems yra silpnų, vidutinio sunkumo ir sunkių (kai netaikoma dializė) inkstų veiklos sutrikimų. Yra nedaug duomenų, rodančių, kad galima vartoti iki 1 200 mg dienos dozę pacientams, kuriems yra silpnų arba vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų ir nevartojantiems kitų lipidų kiekį mažinančių medikamentų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dvejų metų gemfibrozilio tyrimai parodė, kad abipusė subkapsulinė katarakta pasireiškia 10%, o vienpusė – 6,3% žiurkių patinų, kuriems buvo skirta 10 kartų didesnė, nei atitinkama žmonių, dozė.

Pelių kancerogenezės tyrimų metu gyvūnams vartojant dozes, atitinkančias 0,1 ir 0,7 gydomosios ekspozicijos dalį (remiantis AUC), nebuvo didelių navikų kiekio skirtumų, lyginant su kontroline grupe. Žiurkių kancerogenezės tyrimų metu gyvūnams vartojant dozes, atitinkančias 0,2 ir 1,3 gydomosios ekspozicijos dalį (remiantis AUC), didelės dozės gavusių patinų gerybinių kepenų mazgelių ir kepenų karcinomų kiekis buvo daug didesnis. Karcinomų padaugėjo patinams ir nuo mažų dozių, tačiau šis padidėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Manoma, kad su gemfibroziliu ir kitais fibratais sietinų kepenų navikų atsiradimas smulkiems graužikams iš esmės susijęs su šioms rūšims būdingu dideliu peroksisomų dauginimusi, todėl šie duomenys yra mažos klinikinės svarbos.

Žiurkių patinams gemfibrozilis dar sukėlė gerybinius Leidigo ląstelių navikus. Šių duomenų klinikinė svarba minimali.

Toksinio poveikio dauginimuisi tyrimai parodė, kad žiurkių patinams, kuriems buvo skiriama maždaug 2 kartus didesnė, nei atitinkama žmonių, gemfibrozilio dozė (remiantis kūno paviršiaus plotu), per 10 savaičių sumažėjo vaisingumas. Vaisingumas atsinaujino per 8 savaites po vaisto vartojimo nutraukimo. Nei žiurkėms, nei triušiams gemfibrozilis nesukėlė teratogeninio poveikio. Triušių patelės, kurioms organogenezės metu buvo skiriamos 1 ir 3 kartus didesnės, nei atitinkamos žmonių, gemfibrozilio dozės (remiantis kūno paviršiaus plotu), atsivedė mažesnes vadas. Žiurkių patelės, kurioms buvo skiriamos 0,6 ir 2 kartus didesnės, nei atitinkamos žmonių, gemfibrozilio dozės (remiantis kūno paviršiaus plotu), duodant vaisto nuo 15-tos vaikingumo dienos iki atjunkymo ir priklausomai nuo dozės didumo, atsivedė mažesnės masės jauniklius ir jie silpniau augo laktacijos metu. Motinų intoksikacija pasireiškė abiem rūšims, tačiau triušių vadų gausumo ir žiurkių jauniklių masės sumažėjimo klinikinė svarba nėra aiški.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

[Priklausomai nuo atskiros valstybės]

6.2 Nesuderinamumas

[Priklausomai nuo atskiros valstybės]

6.3 Tinkamumo laikas

[Priklausomai nuo atskiros valstybės]

6.4 Specialios laikymo sąlygos

[Priklausomai nuo atskiros valstybės]

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės
[Priklausomai nuo atskiros valstybės]

6.6 Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija

[Priklausomai nuo atskiros valstybės]

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

[Priklausomai nuo atskiros valstybės]

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

[Priklausomai nuo atskiros valstybės]

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

[Priklausomai nuo atskiros valstybės]

10. (DALINĖS) TEKSTO PERŽIŪROS DATA