

PIELIKUMS I

**NOSAUKUMU, FARMACEITISKO FORMU, ZĀĻU STIPRUMA, LIETOŠANAS VEIDA,
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ĪPAŠNIEKU SARAKSTS DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceitiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	450 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	900 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Beļģija	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapsulas	Orāli
Beļģija	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Beļģija	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Dānija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsulas	Orāli
Dānija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Dānija	Pfizer ApS	Lopid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceitiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
	Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup				
Somija	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Kapsulas	Orāli
Somija	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Francija	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Vācija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Vācija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Vācija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Vācija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Vācija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceitiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
	D – 76139 Karlsruhe				
Grieķija	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Grieķija	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	900 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Islande	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsulas	Orāli
Islande	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Islande	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Īrija	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Apvienotā Karaliste	Lopid	300 mg	Kapsulas	Orāli

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceitiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Īrija	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Apvienotā Karaliste	Lopid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Itālija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	600 mg	Tabletes	Orāli
Itālija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	900 mg	Tabletes	Orāli
Itālija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	900 mg	Granulas	Orāli
Itālija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	1200 mg	Granulas	Orāli
Luxembourg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapsulas	Orāli
Luksemburga	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceitiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Luksemburga	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Nīderlande	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Nīderlande	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Portugāle	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Kapsulas	Orāli
Portugāle	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Portugāle	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Apvalkotas tabletes	Oral use
Spānija	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Tabletes	Orāli
Spānija	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group)	Lopid	900 mg	Tabletes	Oral use

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceitiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
	Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)				
Zviedrija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Kapsulas	Orāli
Zviedrija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Zviedrija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli
Apvienotā Karaliste	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Apvienotā Karaliste	Lopid	300 mg	Kapsulas	Orāli
Apvienotā Karaliste	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Apvienotā Karaliste	Lopid	600 mg	Apvalkotas tabletes	Orāli

Dalībvalsts

**Reģistrācijas apliecības
īpašnieks**

**Piešķirtais
nosaukums**

Stiprums

Farmaceitiskā forma

Lietošanas veids

PIELIKUMS II
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

LOPID UN AR TO SAISTĪTO CITU NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJIE SECINĀJUMI

- Kvalitātes jautājumi

Netika konstatēti būtiski jautājumi attiecībā uz kvalitāti.

Zāļu apraksta farmaceitiskie rādītāji tika harmonizēti, izņemot nodaļas, kuras ir jāpievieno dalībvalstīm pašām, kad tiks ieviests harmonizētais zāļu apraksts (6. nodaļa).

- Efektivitātes jautājumi

Atšķirības, kas agrāk pastāvēja ES dalībvalstīs zāļu aprakstā, ietvēra:

4.1. nodaļa. Terapeitiskās indikācijas

Tika pieprasīts, lai reģistrācijas apliecības īpašnieks piedāvā un zinātniski pamato kopēju ES mēroga pieeju, jo pastāvēja atšķirības starp nacionālajām atļaujām attiecībā uz Lopid pielietojumu:

- Hiperlipoproteinēmijas ārstēšanā,
- Primārajā sirds un asinsvadu slimību profilaksē.

Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto dokumentu izvērtēšanas, kā arī pašreizējās visas ES klīniskās prakses novērtēšanas attiecībā uz Lopid lietošanu, tika uzskatīts, ka vispiemērotākais harmonizētais teksts 4.1. nodaļai, Indikācijas, ir šāds:

Pašreiz statīni tiek lietoti kā pirmās izvēles līdzekļi pacientiem ar nenormālu lipīdu stāvokli tajos gadījumos, kad ir zināms, ka farmakoloģiskā iejaukšanās noteikti dod labvēlīgu iznākumu. Statīni ir pārliecinoši efektīvi kā primārajā, tā arī sekundārajā sirds un asinsvadu slimību un mirstības profilaksē. Ārstēšana ar gemfibrozilu ir jāapsver galvenokārt tajos gadījumos, kad statīnus nedrīkst lietot, piemēram, kad statīnus nepanes vai pacientiem ir specifiski lipīdu traucējumi. Bez tam, neierobežoti ieteikumi lietot produktu, kas nav statīns, lai ārstētu IIa un b (un, iespējams, arī III) tipa dislipoproteinēmijas pēc Fredriksona klasifikācijas, neatbilst pašreizējai praksei.

Patentēto zāļu komiteja apšaubīja Fredriksona klasifikācijas iekļaušanu indikāciju formulējumā, daļēji arī tāpēc, ka šī klasifikācija sāk novecot.

Beidzot, harmonizētās indikācijas ir saskaņā ar Eiropas un ASV vadlīnijām lipīdu traucējumu ārstēšanā, kas pieprasa gan diagnozes apstiprināšanu ar laboratorijas testiem, gan dzīvesveida izmaiņšanu pirms lipīdu līmeni pazeminošās ārstēšanas.

• Dislipidēmijas ārstēšana

Gemfibrozila darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Cilvēka organismā gemfibrozils stimulē ar triglicerīdiem bagāto lipoproteīdu, piemēram, ļoti zema blīvuma lipoproteīdu (L₂ZBP) un hilomikronu lipolīzi (stimulējot lipoproteīdu lipāzi, LPL). Bez tam gemfibrozils inhibē L₂ZBL sintēzi aknās. Gemfibrozils palielina augsta blīvuma lipoproteīdu HDL₂ un HDL₃ subfrakcijas, kā arī apolipoproteīdu A-I un A-II saturu.

Pašlaik statīni, pateicoties to izcilajām spējām pazemināt zema blīvuma lipoproteīdu ZBL-holesterīna līmeni un pierādītajam ieguvumam galarezultātā, ir pirmās izvēles līdzekļi pacientiem ar hiperholesterolēmiju. Sakarā ar palielināto muskuļu traucējumu risku, gemfibrozila un statīnu

kombinētā lietošana vairs netiek ieteikta, un tāpēc gemfibrozila lietošana, galvenokārt, ir rezervēta tiem pacientiem ar dislipidēmiju, kas raksturojas ar augstu triglicerīdu līmeni un/vai zemu ABL- holesterīna līmeni. Tas tika parādīts ar divu gemfibrozila pētījumu galarezultātiem, kas pazīstami kā Helsinku pētījums (Helsinki Heart Trial) un Veterānu pētījums (Veterans Affairs HDL Intervention Trial) [ko apzīmē kā VA-HIT]. Helsinku pētījums ir publicēts kā: Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary prevention with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. N Engl J Med 1987;317:1237-1245. VA-HIT pētījums ir publicēts kā: Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. 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.

Helsinku pētījuma apakšgrupu analīzē tika noskaidrots, ka gemfibrozils ir sevišķi efektīvs sirds slimību profilaksē slimniekiem ar augstu seruma triglicerīdu koncentrāciju, kuriem papildus bija vai nu zems ABL- holesterīna līmenis vai augsta ZBL/ABL- holesterīna attiecība (Circulation 1992, 85: 37). Otrajā galarezultātu pētījumā jeb VA-HIT pētījumā, gemfibrozila lietošana nozīmīgi samazināja lielāku sirds un asinsvadu problēmu risku pacientiem ar koronāro sirds slimību, kuru primārā novirze no normāla lipīdu stāvokļa bija zems ABL- holesterīna līmenis, kamēr ZBL- holesterīna līmenis bija uzskatāms par normālu ($\leq 3,6$ mmol/l).

Tātad gemfibrozils ir sevišķi indicēts pacientiem ar augstu triglicerīdu līmeni un/vai zemu ABL- holesterīna līmeni. Hiperholesterolēmija joprojām paliek kā indikācija, bet pamatā kombinācijā ar jau minēto dislipidēmiju.

- **Primārā profilakse (Sirds un asinsvadu slimību samazināšana)**

Šī indikācija, galvenokārt, ir pamatota ar rezultātiem, kas iegūti Helsinku pētījumā. Tas bija liels pētījums ar placebo kontroli, kurā tika iesaistīti 4081 vīrieši 40 - 55 gadu vecumā, kam, galvenokārt, bija dislipidēmija (pārsvarā paaugstināts ne-ABL- holesterīna līmenis +/- hipertrigliceridēmija) bez agrākās koronārās sirds slimības. Gemfibrozils pa 600 mg divas reizes dienā izsauca nozīmīgu kopējo plazmas triglicerīdu, kā arī kopējo un zema blīvuma lipoproteīdu holesterīna līmeņu pazeminājumu vienlaikus ar nozīmīgu augsta blīvuma lipoproteīdu holesterīna pieaugumu. Kumulatīvie sirds galarezultāti (mirstība no kardiovaskulāra cēloņa un nefatāls miokarda infarkts) rādītāji 5 gadu ilgā turpinātā apsekošanā bija 27,3/1000 gemfibrozila grupā (56 pacienti) un 41,4/1000 placebo grupā (84 pacienti), kas parāda relatīvo risku 34,0% (95% ticamības robežas no 8,2 līdz 52,6, $p<0,02$) un absolūtā riska samazināšanu par 1,4% gemfibrozila grupā salīdzinājumā ar placebo. Nefatālā miokarda infarkta gadījumu skaits samazinājās par 37% un mirstības no kardiovaskulāra cēloņa gadījumu skaits - par 26%. Taču visu cēloņu izraisīto nāves gadījumu skaits neatšķīrās (44 gemfibrozila grupā un 43 placebo grupā). Diabēta pacientiem un pacientiem ar lielām novirzēm lipīdu frakcijās tika novērots, attiecīgi, 68% un 71% samazinājums koronārās sirds slimības galarezultātos.

Pētījums tika veikts tikai ar 40 - 55 gadus veciem vīriešiem Somijā, kur tajā laikā vīriešiem bija sevišķi augsts sirds išēmiskās slimības risks. Šis apstāklis traucē attiecināt rezultātus uz visu populāciju.

Pacienti tika atlasīti, pamatojoties uz ne-ABL- holesterīna līmeni ar sliksni $\geq 5,2$ mmol/l, nenorādot ZBL- un ABL- holesterīna triglicerīdu līmeņus). Apakšgrupu analīze parādīja, ka ieguvums bija vairāk izteikts pacientiem, kas droši vien bija slimi ar hipertrigliceridēmiju un jauktu dislipidēmiju, nevis ar hiperholesterolēmiju. Statīni ir izvēles līdzekļi tādu pacientu ārstēšanai, kuriem ir izolēta hiperholesterolēmija.

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Lopid ir indicēts kā papildinājums diētai un citiem nefarmakoloģiskiem ārstēšanas pasākumiem (piem., vingrinājumiem, svara samazināšanai) šādos gadījumos:

Dislipidēmijas ārstēšanai

Jaukta dislipidēmija, ko raksturo hipertrigliceridēmija un/vai zems ABL-holesterīna līmenis. Primārā hiperholesterolēmija, sevišķi tad, kad statīns tiek uzskatīts par nepiemērotu vai netiek panests.

Primārā profilakse

Sirds un asinsvadu slimību samazināšana vīriešiem ar paaugstinātu ne-ABL-holesterīnu un ar augstu pirmās sirds un asinsvadu saslimšanas risku, sevišķi, kad statīns tiek uzskatīts par nepiemērotu vai netiek panests (skatīt 5.1. nodaļu).

4.2. nodaļa. Devas un lietošanas veids

Visās dalībvalstīs netika atļauti visi stiprumi. Tika konstatētas nelielas atšķirības ieteiktajās devās. Daudz svarīgāk ir atzīmēt, ka nevienā dalībvalstī netika ieteikta maksimālā deva <1200 mg/dienā (Helsinku pētījumos lietotā deva). Kad tika ieteikta maksimālā deva, tā konsekventi bija 1500 mg.

No reģistrācijas apliecības īpašnieka tika pieprasīts zinātniski pamatot atšķirību informācijā no dalībvalstīm un argumentēt piedāvāto kopējo formulējumu, sevišķi, attiecībā uz terapeitisko dienas devu diapazonu.

Tika piedāvāts loģiski pamatot atļautos Lopid stiprumus. No tirgus jau bija sākti izņemt 1200 mg tabletes un paciņas formas, un tās tiks izņemtas pilnībā. Tāpēc joprojām paliks atļautas 300 mg kapsulas un 450 mg, 600 mg un 900 mg tabletes. Ieteicamā deva ir 1200 mg dienā ar minimālo devu 900 mg un maksimālo ieteicamo devu 1500 mg. Lai gan bija atļautas lielāka stipruma formas, medicīnas praksē gadu gaitā ir ieviesusies mazāku devu kombināciju lietošana ieteicamās dienas devas sasniegšanai.

Piedāvātās devas iekļaujas pašreizējo ieteikumu robežās. Papildus ieteiktajai uzturošajai devai, Patentēto zāļu komiteja uzskatīja par piemērotu ieteikt arī minimālo un maksimālo devu. Tā kā divi klīniskie galarezultātu pētījumi, Helsinku pētījums un VA-HIT pētījums tika veikti ar 1200 mg dienas devu, Patentēto zāļu komiteja uzskatīja, ka 1200 mg ir jābūt ieteicamajai dienas devai. Tika ieviesti daži ieteikumi pacientiem ar nelieliem vai vidējiem nieru darbības traucējumiem.

Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtās dokumentācijas izvērtēšanas un pašreizējo visas ES klīniskās prakses novērtēšanas attiecībā uz Lopid lietošanu, tika pieņemts, ka vispiemērotākais harmonizētais 4.2. nodaļas, Devas un lietošanas veids, teksts ir šāds:

4.2 Devas un lietošanas veids

Pirms uzsākt lietot gemfibrozilu, ir cik vien labi iespējams jāatrisina citas medicīniskās problēmas, piemēram, hipotiroīdisms un diabēts, un pacientiem ir jāordinē standarta lipīdus pazeminoša diēta, kuru ir jāievēro visu ārstēšanas laiku. Lopid ir jālieto iekšķīgi.

Pieaugušie

Devu diapazons ir no 900 mg līdz 1200 mg dienā.

Vienīgā deva ar dokumentētu ietekmi uz slimību ir 1200 mg dienā.

1200 mg devu ievada kā divas 600 mg devas, pusstundu pirms brokastīm un pusstundu pirms vakara maltītes.

900 mg devu ievada kā vienu devu pusstundu pirms vakara maltītes.

Paveci cilvēki (pāri 65 gadiem)

Kā pieaugušajiem.

Bērni un pusaudži

Nav pētīta bērnu ārstēšana ar gemfibrozilu. Sakarā ar datu trūkumu, nav ieteicama Lopid lietošana bērniem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nelieliem vai vidējiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums, attiecīgi, 50 - 80 un 30 - <50 ml/min/1,73 m²), ārstēšana jāiesāk ar 900 mg dienā un pirms devas paaugstināšanas ir jāizvērtē nieru darbība. Lopid nedrīkst lietot pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. nodaļu).

Aknu darbības traucējumi

Gemfibrozils ir kontrindicēts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. nodaļu).

- Drošības jautājumi

4.3. nodaļa. Kontrindikācijas

Tika pieprasīts, lai reģistrācijas apliecības īpašnieks piedāvā un zinātniski pamato visai ES kopēju pieeju, jo kontrindikāciju teksts nav ticis harmonizēts starp dalībvalstīm, sevišķi, attiecībā uz pacientiem ar:

- (smagu) aknu un nieru slimību un žultspūšļa slimību.

Kontrindikācijām pievienota nesen ziņotā zāļu mijiedarbība ar repaglinīdu. Gemfibrozila kombinācija ar repaglinīdu noveda pie 8 reizes pastiprinātas repaglinīda iedarbības, kas izsauca hipoglikēmiju.

Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtās dokumentācijas izvērtēšanas un pašreizējās visas ES klīniskās prakses novērtēšanas attiecībā uz Lopid lietošanu, tika pieņemts, ka vispiemērotākais harmonizētais 4.3. nodaļas, Kontrindikācijas, teksts ir šāds:

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret gemfibrozilu vai kādu no palīgvielām.

Aknu darbības traucējumi.

Smagi nieru darbības traucējumi.

Pašreizēja vai anamnēzē konstatēta žults pūšļa vai žultsvadu slimība, tostarp žultsakmeņi.

Vienlaicīga repaglinīda lietošana (skatīt 4.5 nodaļu).

Pacienti, kuriem anamnēzē ir fotoalerģija vai fototoksiska reakcija ārstēšanas laikā ar fibrātiem.

4.4. nodaļa. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto dokumentu izvērtēšanas un pašreizējās visas ES klīniskās prakses novērtēšanas attiecībā uz Lopid lietošanu, tika uzskatīts, ka vispiemērotākais harmonizētais teksts 4.4. nodaļai, Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā, ir šāds:

Harmonizētajā zāļu aprakstā tika papildus pasvītrots muskuļu traucējumu (miopātija/rabdomiolīze) risks un speciāli brīdinājumi par lietošanu, ja vienlaikus tiek ievadīti HMG CoA reduktāzes inhibitori. Papildus Lopid zāļu aprakstā tika pievienotas ziņas par nesen ziņotajām mijiedarbībām ar citiem medicīniskajiem produktiem.

4.5. nodaļa. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto dokumentu izvērtēšanas un pašreizējās visas ES klīniskās prakses novērtēšanas attiecībā uz Lopid lietošanu, tika uzskatīts, ka vispiemērotākais harmonizētais teksts 4.5. nodaļai, Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi, ir šāds: Papildus Lopid zāļu aprakstā tika pievienotas ziņas par nesen ziņotajām mijiedarbībām ar citiem

medicīniskajiem produktiem. Harmonizētajā zāļu aprakstā tika papildus pasvītrots mijiedarbības risks ar citiem medicīniskajiem produktiem (sevišķi, ar produktiem, kas tiek metabolizēti caur CYP2C9 un CYP2C8).

Visas citas zāļu apraksta nodaļas tika harmonizētas ieteikumu izskatīšanas procedūras rezultātā (izņemot, skatīt zemāk, Administratīvie jautājumi).

Beidzot, Patentēto zāļu komiteja uzskatīja, ka visi priekšlikumi var būt lietderīgi pacientu ārstēšanai atbilstoši apstiprinātajām indikācijām.

Ieguvuma/riska apsvērumi

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto dokumentāciju un zinātnisko apspriešanu Komitejā, Patentēto zāļu komiteja uzskatīja, ka ieguvuma/riska attiecība ir labvēlīga Lopid lietošanai šādos gadījumos:

Lopid ir indicēts kā papildinājums diētai un citiem nefarmakoloģiskiem ārstēšanas pasākumiem (piem., vingrinājumiem, svara samazināšanai) šādos gadījumos:

Dislipidēmijas ārstēšanai

Jaukta dislipidēmija, ko raksturo hipertrigliceridēmija un/vai zems ABL-holesterīna līmenis. Primārā hiperholesterolēmija, sevišķi tad, kad statīns tiek uzskatīts par nepiemērotu vai netiek panests.

Primārā profilakse

Sirds un asinsvadu slimību samazināšana vīriešiem ar paaugstinātu ne-ABL-holesterīnu un ar augstu pirmās sirds un asinsvadu saslimšanas risku, sevišķi, kad statīns tiek uzskatīts par nepiemērotu vai netiek panests (skatīt 5.1. nodaļu).

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM

Ņemot vērā, ka

- ieteikumu izskatīšanas uzdevums bija zāļu apraksta harmonizācija,
- zāļu apraksts, ko piedāvāja reģistrācijas atļaujas īpašnieki, tika izvērtēts, pamatojoties uz dokumentāciju, kas tika iesniegta zinātniskai apspriešanai Komitejā,
- zāļu aprakstā tika iekļauta svarīga, jauna informācija par mijiedarbību ar vairākiem medicīniskajiem produktiem,

Patentēto zāļu komiteja ir ieteikusi izmaiņas reģistrācijas atļaujās, kurām zāļu apraksts ir izklāstīts III pielikumā pie Slēdziena par Lopid un ar to saistīto citu nosaukumu zālēm (skatīt pielikumu I). Atšķirības, kas tika konstatētas ieteikumu izskatīšanas sākumā, ir novērstas.

PIELIKUMS III

ZĀĻU APRAKSTS

Piezīme: Šis SPC tika pievienots kā Komisijas direktīvas pielikums atsaucei uz 30 pantu attiecībā uz gemfibrozila saturošām zālēm. Tolaik šis teksts bija spēkā.

Pēc Komisijas lēmuma dalībvalstu kompetentās iestādes atjauninās produkta informāciju pēc vajadzības. Tādēļ šim SPC nav obligāti jāatspoguļo pašreizējais teksts.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

<(LOPID un ar to saistītie nosaukumi)> (stiprums)> mg <tabletes> <kapsulas> <granulas>
<tabletes ar plēves pārklājumu> <tabletes ar pārklājumu>

[Skatīt Pielikumu I. Tiks ieviests nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 300 mg gemfibrozila.

Katra tablete ar plēves pārklājumu satur 450 mg, 600 mg vai 900 mg gemfibrozila.

Palīgvielas skatīt apakšpunktā 6.1.

[Skatīt Pielikumu I. Tiks ieviests nacionāli]

3. ZĀĻU FORMA

<Kapsula> <Tablete ar plēves pārklājumu> <Tablete> <Granulas> <Tablete ar pārklājumu>

[Skatīt Pielikumu I. Tiks ieviests nacionāli]

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lopid ir indicēts kā papildinājums diētai un citiem nefarmakoloģiskiem ārstēšanas pasākumiem (piem., vingrinājumiem, svara samazināšanai) šādos gadījumos:

Dislipidēmijas ārstēšanai

Jaukta dislipidēmija, ko raksturo hipertrigliceridēmija un/vai zems HDL-holesterīna līmenis. Primārā hiperholesterolēmija, sevišķi tad, kad statīns tiek uzskatīts par nepiemērotu vai netiek panests.

Primārā profilakse

Sirds un asinsvadu slimību samazināšana vīriešiem ar paaugstinātu ne-HDL holesterīnu un ar augstu pirmās sirds un asinsvadu saslimšanas risku, sevišķi, kad statīns tiek uzskatīts par nepiemērotu vai netiek panests (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pirms uzsākt lietot gemfibrozilu, ir cik vien labi iespējams jāatrisina citas medicīniskās problēmas, piemēram, hipotiroīdisms un diabēts, un pacienti ir jāpārved uz standarta lipīdus pazeminošu diētu, kuru ir jāievēro visu ārstēšanas laiku. Lopid ir jālieto iekšķīgi.

Pieaugušie

Devu diapazons ir no 900 mg līdz 1200 mg dienā.

Vienīgā deva ar dokumentētu ietekmi uz slimību ir 1200 mg dienā.

1200 mg devu ievada kā divas 600 mg devas dienā, pusstundu pirms brokastīm un pusstundu pirms vakara maltītes.

900 mg devu ievada kā vienu devu pusstundu pirms vakara maltītes.

Paveci (pāri 65 gadiem)

Kā pieaugušajiem

Bērni un pusaudži

Nav pētīta bērnu ārstēšana ar gemfibrozilu. Sakarā ar datu trūkumu, nav ieteicama Lopid lietošana bērniem.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nelieliem vai vidējiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums, attiecīgi, 50 - 80 un 30 - <50 ml/min/1,73 m²), ārstēšana jāiesāk ar 900 mg dienā un pirms devas paaugstināšanas ir jāizvērtē nieru darbība. Lopid nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Gemfibrozils ir kontrindicēts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret gemfibrozilu vai kādu no palīgvielām.

Aknu darbības traucējumi.

Smagi nieru darbības traucējumi.

Pašreizēja vai anamnēzē konstatēta žults pūšļa vai žultsvadu slimība, tostarp žultsakmeņi.

Vienlaicīga repaglinīda lietošana (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Pacienti, kuriem anamnēzē ir fotoalerģija vai fototoksiska reakcija ārstēšanas laikā ar fibrātiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Muskuļu traucējumi (miopātija/rabdomiolīze)

Ir ziņots par miozītu, miopātiju un ievērojami paaugstinātu kreatīna

fosfokināzes līmeni saistībā ar gemfibrozilu. Ir ziņots arī par retiemi rabdomiolīzes gadījumiem.

Jāuzskata, ka visiem pacientiem ar difūzu mialģiju, muskuļu jutīgumu un/vai ievērojamu kreatīna fosfokināzes līmeņa pieaugumu (>5x lielāku par augstāko normālo līmeni) ir muskuļu bojājums. Šajā gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc.

Vienlaicīga HMG CoA reduktāzes inhibitoru lietošana

Muskuļu bojājuma risks var palielināties gadījumos, kad ārstēšanai izmanto kombināciju ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru. Var veidoties arī farmakokinētiskas mijiedarbības (skatīt arī 4.5. apakšpunktu) un var būt nepieciešams mainīt devas.

Ir rūpīgi jāizvērtē labums, ko var dot tālākas izmaiņas lipīdu līmenī, kas panākamās ar gemfibrozila un HMG-CoA reduktāzes inhibitoru kombinētu pielietojumu, salīdzinājumā ar šādu kombināciju potenciālo risku. Ieteicams veikt klīnisko monitoringu.

Pirms uzsāk šādas kombinācijas pielietojumu, ir jānosaka kreatinīna fosfokināzes (KFK) līmenis, ja pacientiem ir šādi rabdomiolīzes predispozīcijas faktori:

- nieru darbības traucējumi
- hipotiroīdisms
- pārmērīga alkohola lietošana
- vecums virs 70 gadiem
- iedzimti muskuļu traucējumi personīgajā vai ģimenes anamnēzē
- cita fibrāta vai HMG-CoA reduktāzes izraisīta muskuļu toksicitāte anamnēzē.

Lietošana pacientiem, kam veidojas žultsakmeņi

Gemfibrozils var palielināt holesterīna izdalīšanos žultī, palielinot žultsakmeņu veidošanās iespējamību. Ārstējot ar gemfibrozilu ir novērota holelitiāze. Ja ir aizdomas par holelitiāzi, ieteicams veikt žultspūšļa izmeklēšanu. Ja tiek atrasti žultsakmeņi, gemfibrozila terapija ir jāizbeidz.

Seruma lipīdu monitorings

Ārstējot ar gemfibrozilu, ir nepieciešama regulāra seruma lipīdu noteikšana. Dažreiz pacientiem ar hipertrigliceridēmiju notiek paradoksāla totālā un ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanās. Ja pēc 3 mēnešu ārstēšanas ar ieteicamajām devām nav panākts apmierinošas izmaiņas, ārstēšanu ir jāizbeidz un jāapsver citu ārstēšanas paņēmieni pielietošana.

Aknu funkciju monitorings

Ir ziņots par ALAT, ASAT, bāziskās fosfatāzes, laktātdehidrogenāzes, kreatīnkināzes un bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Šīs izmaiņas parasti ir atgriezeniskas, kad tiek pārtraukta ārstēšana ar gemfibrozilu. Tāpēc ir jāveic regulāri aknu funkciju testi. Ja nenormālās izmaiņas turpinās, ārstēšana ar gemfibrozilu ir jāizbeidz.

Asins ainas monitorings

Gemfibrozila lietošanas pirmo 12 mēnešu laikā ieteicams veikt periodiskas asins analīzes. Retumis ir novērota anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija, eozinofīlija un kaulu smadzeņu hipoplāzija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citiem medikamentiem (skatīt arī 4.3. un 4.5. nodaļās).

Vienlaikus lietošana ar CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 un UGT3 substrātiem.

Gemfibrozilam ir sarežģīta mijiedarbības aina, kuras rezultātā pastiprinās daudzu ar gemfibrozilu vienlaikus lietoto medikamentu iedarbība.

Gemfibrozils spēcīgi inhibē CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 un UGT3 fermentus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana ar hipoglikēmiskiem līdzekļiem

Ir ziņots par hipoglikēmiskām reakcijām pēc gemfibrozila un hipoglikēmisko līdzekļu (perorālo līdzekļu un insulīna) vienlaikus lietošanas. Ieteicams veikt glikozes līmeņa monitoringu.

Vienlaikus lietošana ar perorāliem antikoagulantiem

Gemfibrozils var potencēt perorālo antikoagulantu iedarbību, tāpēc ir jāveic rūpīgs antikoagulantu devu monitorings. Vienlaikus antikoagulantu un gemfibrozila lietošana ir jāveic piesardzīgi. Antikoagulanta devas var nākties samazināt, lai saglabātu vēlamo protrombīna laiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Gemfibrozila mijiedarbības aina ir sarežģīta. Pētījumi in vivo rāda, ka gemfibrozils ir spēcīgs CYP2C8 (ferments, kas ir svarīgs faktors tādu līdzekļu, kā repaglinīda, rosiglitazona un paklitaksela metabolismā) inhibitors. Pētījumos in vitro ir konstatēts, ka gemfibrozils ir spēcīgs ne tikai CYP2C9 (ferments, kas piedalās, piemēram, varfarīna un glimepirīda metabolismā), bet arī CYP2C19, CYP1A2, UGT1 un UGT3 inhibitors (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Repaglinīds

Gemfibrozila un repaglinīda kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaikus ievadīšana noveda pie astoņkārtīgas repaglinīda koncentrācijas palielināšanās plazmā, iespējams, kā CYP2C8 fermenta inhibēšanas sekas, kas izsauca hipoglikēmiskas reakcijas.

Rosiglitazons

Gemfibrozila un rosiglitazona kombinācija ir jālieto piesardzīgi. Vienlaikus lietošana ar rosiglitazonu izsauca sistēmisku 2,3-kārtīgu rosiglitazona koncentrācijas palielināšanos, iespējams, kā CYP2C8 izozīma inhibēšanas sekas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HMG CoA reduktāzes inhibitori

Vispārējos gadījumos ir jāizvairās no vienlaicīgas gemfibrozila un statīna lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Fibrātu lietošana pati par sevi dažreiz izsauc miopātiju. Ir ziņots, ka fibrātu un statīnu vienlaicīga lietošana palielina nevēlamu efektu risku attiecībā uz muskuļiem, ieskaitot rabdomiolīzi.

Ir ziņots arī par to, ka gemfibrozils ietekmē simvastatīna, lovastatīna, pravastatīna un rosuvastatīna farmakokinētiku. Gemfibrozils izsauc gandrīz trīskāršu simvastatīna skābes koncentrācijas - laika līknes zemlīknes laukuma pieaugumu, iespējams, kā sekas glukuronidēšanas inhibīcijai UGT1 un UGT3 līmenī, kā arī trīskāršu pravastatīna koncentrācijas - laika līknes zemlīknes laukuma pieaugumu, kam pamatā varētu būt ietekme uz transporta proteīniem. Vienā pētījumā tika konstatēts, ka vienas 80 mg rosuvastatīna devas ievadīšana brīvprātīgajiem, kas lietoja gemfibrozilu (600 mg divreiz dienā), noveda pie 2,2-kārtīga C_{max} pieauguma un 1,9-kārtīga rosuvastatīna vidējā koncentrācijas - laika līknes zemlīknes laukuma pieauguma.

Perorālie antikoagulanti

Gemfibrozils var potencēt perorālo antikoagulantu iedarbību, tāpēc ir jāveic rūpīgs antikoagulantu devu monitorings (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Beksarotēns

Nav ieteicama vienlaicīga gemfibrozila un beksarotēna pielietošana. Plazmas beksarotēna koncentrācijas analīze pacientu grupā ar ādas T-šūnu limfomu (CTCL) parādīja, ka vienlaicīga gemfibrozila ievadīšana izsauc ievērojamu beksarotēna koncentrācijas palielināšanos plazmā.

Žultsskābes saistošie sveķi

Gemfibrozila ievadīšana vienlaikus ar sveķu granulu līdzekļiem, piemēram, kolestipolu, var samazināt gemfibrozila biopieejamību. Ieteicams šos līdzekļus ievadīt ar divu vai vairāk stundu lielu intervālu.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Par Lopid lietošanu sievietēm ar iestājušos grūtniecību nav pieteikamu datu. Pētījumi ar dzīvniekiem nav devuši pietiekamu skaidrību, lai izdarītu secinājumus par ietekmi uz grūtniecību un augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Lopid nedrīkst lietot grūtniecēm, ja tas nav nepārprotami nepieciešams.

Zīdīšana

Nav datu par gemfibrozila izdalīšanos ar pienu. Lopid nedrīkst lietot, barojot ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Var gadīties atsevišķas reiboņa un redzes traucējumu epizodes, kas var atstāt negatīvu iespaidu uz spēju vadīt transportlīdzekļus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, ko novēro apmēram 7% pacientu, ir saistītas ar kuņģa un zarnu traktu. Parasti šīs blakusparādības nenoved līdz nepieciešamībai pārtraukt ārstēšanu.

Nevēlamās blakusparādības, sakārtotas pēc to biežuma, atbilstoši šādiem nosacījumiem: Ļoti bieži (>1/10), Bieži (>1/100, <1/10), Retāki (>1/1000, <1/100), Reti (>1/10000, <1/1000), Ļoti reti (<1/10000), ieskaitot ziņojumus par atsevišķiem gadījumiem:

Plātnīšu traucējumi, asins neregulēšana un trombu veidošanās Reti: trombocitopēnija.

Sarkano asinsķermenīšu traucējumi

Reti: smaga anēmija. Uzsākot gemfibrozila terapiju, ir novērota neliela hemoglobīna un hematokrita pazemināšanās, kas pati pāriet.

Balto asinsķermenīšu un retikuloendoteliālās sistēmas traucējumi

Reti: leukopēnija, eozinofīlija, kaulu smadzeņu hipoplāzija. Uzsākot gemfibrozila terapiju, ir novērota neliela leukocītu skaita pazemināšanās, kas pati pāriet.

Centrālā un perifērā nervu sistēma

Bieži: reibonis, galvassāpes.

Reti: reibonis, miegainība, parestēzija, perifērs neirīts, samazināts libido.

Redzes traucējumi

Reti: neskaidra redze.

Pulsa un sirds ritma traucējumi

Retāki: atriālā fibrilācija.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: dispepsija.

Bieži: vēdergrauzes, diareja, meteorisms, nelabums, vemšana, aizcietējumi.

Reti: pankreatīts, akūts apendicīts.

Aknu un žults sistēmas traucējumi

Reti: holestatiskā dzelte, aknu funkciju traucējumi, hepatīts, žultsakmeņu slimība, holecistīts.

Ādas un ekstremitāšu traucējumi

Bieži: ekzēma, izsitumi.

Reti: lobošais dermatīts, dermatīts, prurīts, alopēcija.

Kustību un balsta aparāta traucējumi

Reti: artralģija, sinovīts, mialģija, miopātija, miastēnija, sāpes ekstremitātēs un miozīts ar kreatīna kināzes (KK) līmeņa palielināšanos, rabdomiolīze.

Urīnsistēmas traucējumi

Reti: impotence.

Vispārēji ķermeņa traucējumi

Bieži: nogurums.

Reti: gaismas jutība, angioedēma, laringāla edēma, nātrene.

4.9 Pārdozēšana

Ir ziņots par pārdozēšanu. Kā nespecifiski simptomi tika minēti nelabums un vemšana. Pacienti pilnībā atveseļojās. Ja notiek pārdozēšana, ir jālieto simptomātiska atbalstošā terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Seruma lipīdu līmeni pazeminošs līdzeklis

Ķīmiskā apakšgrupa: Fibrāti

ATĶ kods: C10A B04

Gemfibrozils ir nehalogēnaizvietota fenoksipentānskābe. Gemfibrozils ir lipīdu līmeni regulējošs līdzeklis, kas regulē lipīdu frakcijas.

Gemfibrozila darbības mehānisms nav līdz galam noskaidrots. Cilvēka organismā gemfibrozils stimulē ar triglicerīdiem bagātu lipoproteīnu (piemēram, L₁ZBL un holimikronu) perifēro lipolīzi (stimulējot lipoproteīnu lipāzi LPL). Bez tam gemfibrozils inhibē L₁ZBL sintēzi aknās. Gemfibrozils palielina augsta blīvuma lipoproteīnu HDL₂ un HDL₃ subfrakciju, kā arī apolipoproteīna A-I un A-II saturu.

Pētījumi ar dzīvniekiem norāda, ka gemfibrozils palielina holesterīna apriti un aizvākšanu no aknām.

Helsinki sirds pētījumā, kas bija liels pētījums ar placebo kontroli, kurā tika iesaistīti 4081 vīrieši 40 - 55 vecumā, kam bija galvenokārt dislipidēmija (pārsvarā paaugstināts ne-ABL holesterīna līmenis +/- hipertrigliceridēmija) bez agrākās koronārās sirds slimības. Gemfibrozils pa 600 mg divas reizes dienā izsauca nozīmīgu kopējo plazmas triglicerīdu, kā arī kopējo un zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmeņu pazeminājumu vienlaikus ar nozīmīgu augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna pieaugumu. Kumulatīvais sirds slimību galarezultātu (mirstība no kardiovaskulāra cēloņa un nefatāls miokarda infarkts) rādītājs 5 gadu ilgā turpinātā apsekošanā bija 27,3/1000 gemfibrozila grupā (56 pacienti) un 41,4/1000 placebo grupā (84 pacienti), kas parāda relatīvo risku 34,0% (95% ticamības robežas no 8,2 līdz 52,6, $p < 0,02$) un absolūtā riska samazināšanu par 1,4% gemfibrozila grupā salīdzinājumā ar placebo. Nefatālā miokarda infarkta gadījumu skaits samazinājās par 37% un mirstības no kardiovaskulāra cēloņa gadījumu skaits - par 26%. Taču visu cēloņu izraisīto nāves gadījumu skaits neatšķīrās (44 gemfibrozila grupā un 43 placebo grupā). Diabēta pacientiem un pacientiem ar lielām novirzēm lipīdu frakcijās tika novērots, attiecīgi, 68% un 71% samazinājums koronārās sirds slimības galarezultātos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbēcija

Gemfibrozils pēc peorālas ievadīšanas labi uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta ar biopieejamību tuvu 100%. Tā kā ēdiena klātbūtne nedaudz izmaina biopieejamību, gemfibrozilu ir jāieņem 30 minūtes pirms ēšanas. Maksimālais līmenis plazmā novērojams pēc 1 – 2 stundām. Ar 600 mg devu divreiz dienā tiek sasniegts C_{max} ap 15 – 25 mg/ml.

Sadale

Sadales tilpums līdzsvara stāvoklī ir 9-13 l. Vismaz 97% no gemfibrozila un tā galvenā metabolīta saistās ar plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Gemfibrozila molekulā notiek cikla metilgrupas oksidēšana par hidroksimetilgrupu un tālāk par karbonilgrupu saturošu metabolītu (galveno). Šim metabolītam ir zema aktivitāte, salīdzinot ar mātes savienojumu gemfibrozilu, tā pusizvadīšanas periods ir apmēram 20 stundas.

Gemfibrozila metabolismā iesaistītie fermenti nav zināmi. Gemfibrozila mijiedarbība ar citiem medikamentiem ir sarežģīta (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktus). In vitro un in vivo pētījumi parādīja, ka gemfibrozils inhibē CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 un UGT3A.

Izvadīšana

Gemfibrozila izvadīšana galvenokārt notiek to metabolizējot. Apmēram 70% no cilvēka devas tiek izvadīta ar urīnu, galvenokārt kā gemfibrozila un tā metabolītu konjugāti. Mazāk kā 6% no devas tiek izvadīta ar urīnu neizmainītā veidā. Seši procenti no devas parādās fekālijās. Gemfibrozila kopējais klīrenss ir 100 - 160 ml/min robežās un pusizvadīšanas periods ir 1,3 – 1,5 stundu robežās. Terapeitisko devu robežās farmakokinētika ir lineāra.

Speciālās pacientu grupas

Nav veikti farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar traucējumiem aknu funkcijā.

Ir ierobežoti dati par pacientiem ar nelieliem, vidējiem un smagiem nedializējamiem nieru darbības traucējumiem. Ierobežotie dati apstiprina devu 1200 mg/dienā pacientiem ar vājiem vai vidējiem nieru darbības traucējumiem, kas nesaņem citas lipīdu līmeni pazeminošas zāles.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

2 gadus ilgā pētījumā ar desmitkārtīgu cilvēka devu žurku tēviņiem izveidojās subkapsulāras bilaterālas (10% gadījumu) un unilaterālas kataraktas (6,3% gadījumu).

Karcinogenitātes pētījumā ar pelēm no devām, kas atbilst 0,1 – 0,7 no kopējās klīniskās devas (pamatojoties uz koncentrācijas - laika līkni), netika novērota nozīmīga atšķirība audzēju veidošanās ainā, salīdzinot ar kontroli. Karcinogenitātes pētījumā ar žurkām no devām, kas atbilst 0,2 – 1,3 kopējās klīniskās devas (pamatojoties uz koncentrācijas - laika līkni), labdabīgu aknu mezglveida uzaugumu un aknu karcinomu biežums nozīmīgi pieauga tēviņiem, kas saņēma lielākās devas; aknu karcinomas biežums pieauga arī tēviņiem, kas saņēma mazas devas, taču šis pieaugums nebija statistiski nozīmīgs.

Aknu audzēji, ko gemfibrozils un citi fibrāti izraisa mazos grauzējos, pēc vispārējiem uzskatiem tiek saistīti ar ekstensīvu peroksisomu proliferāciju šajās sugās, un tāpēc ar nelielu klīnisku relevanci. Žurku tēviņos geffibrozils inducēja arī labdabīgus Leidiga šūnu audzējus. Šī atraduma klīniskā relevance ir minimāla.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos gemfibrozila ievadīšana apmēram divkārtšā cilvēka devā (attiecinoz uz ķermeņa virsmu) žurku tēviņiem 10 nedēļas ilgi izsauca paeminātu auglību. Auglība atjaunojās pēc tam, kad zāles nebija lietotas 8 nedēļas. Gemfibrozils nebija teratogēns ne žurkām, ne trušiem. Gemfibrozila ievadīšana žurku mātītēm organoģenēzes periodā devās, kas atbilst 1 – 3 cilvēka devām (attiecinoz uz ķermeņa virsmu), izsauca devai atbilstošu metiena samazināšanos. Gemfibrozila ievadīšana žurku mātītēm no 15. grūtniecības dienas līdz pēcnācēju zīdīšanas nobeigumam devās, kas atbilst 0,6 – 2 cilvēka devām (attiecinoz uz ķermeņa virsmu), izsauca devai atbilstošu jaundzimušo svara samazināšanos un attīstības aizturi laktācijas periodā. Abām sugām tika novērotā māšu toksicitāte, trušu metiena un žurku pēcnācēju svara samazināšanās klīniskā nozīmība nav skaidra.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīģvielu saraksts

[Tiks ieviests nacionāli]

6.2 Nesavietojamības

[Tiks ieviestas nacionāli]

6.3 Uzģlabāšanas laiks

[Tiks ieviests nacionāli]

6.4 Īpaši uzģlabāšanas nosacījumi

[Tiks ieviesti nacionāli]

6.5 Iepakoģuma veids un saturs

Visi iepakoģuma lielumi tirģū var nebūt pieejami.

[Tiks ieviesti nacionāli]

6.6 Norādģjumi par sagatavoģanu lietoģanai un iznģcināģšanu

[Tiks ieviesti nacionāli]

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Tiks ieviests nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

[Tiks ieviests nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Tiks ieviests nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS