

ANEKS I

WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, DAWEK PRODUKTU LECZNICZEGO, DROGI PODANIA, WYTWÓRCÓW ODPOWIEDZIALNYCH ZA ZWOLNIENIE SERII W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Dawka</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wiedeń	Gevillon	450 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wiedeń	Gevillon	900 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Belgia	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruksela	Lopid	300 mg	Kapsułki	Doustnie
Belgia	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruksela	Lopid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Belgia	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruksela	Lopid	900 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Dania	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsułki	Doustnie
Dania	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Dania	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Dawka</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Finlandia	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Kapsułki	Doustnie
Finlandia	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Francja	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Paryż	Lipur	450 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Niemcy	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Niemcy	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Niemcy	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Niemcy	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Niemcy	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Grecja	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Ateny	Lopid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Dawka</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Grecja	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Ateny	Lopid	900 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Islandia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsułki	Doustnie
Islandia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Islandia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Irlandia	Warner Lambert UK Ltd działający pod nazwą ¹ : Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Wielka Brytania	Lopid	300 mg	Kapsułki	Doustnie
Irlandia	Warner Lambert UK Ltd działający pod nazwą: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Wielka Brytania	Lopid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Dawka</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Włochy	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rzym	Lopid	600 mg	Tabletki	Doustnie
Włochy	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rzym	Lopid	900 mg	Tabletki	Doustnie
Włochy	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rzym	Lopid TC	900 mg	Granulki	Doustnie
Włochy	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rzym	Lopid TC	1200 mg	Granulki	Doustnie
Luksemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruksela	Lopid	300 mg	Kapsułki	Doustnie
Luksemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruksela	Lopid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Luksemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruksela	Lopid	900 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Holandia	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Holandia	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Tabletki powlekane	Doustnie

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Dawka</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Portugalia	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Kapsułki	Doustnie
Portugalia	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Portugalia	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Hiszpania	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La MORal useeja 28108 Alcobendas (Madryt)	Lopid	600 mg	Tabletki	Doustnie
Hiszpania	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La MORal useeja 28108 Alcobendas (Madryt)	Lopid	900 mg	Tabletki	Doustnie
Szwecja	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Kapsułki	Doustnie
Szwecja	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Tabletki powlekane	Doustnie

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Dawka</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Szwecja	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie
Wielka Brytania	Warner Lambert UK Ltd działający pod nazwą: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Wielka Brytania	Lopid	300 mg	Kapsułki	Doustnie
Wielka Brytania	Warner Lambert UK Ltd działający pod nazwą: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ Wielka Brytania	Lopid	600 mg	Tabletki powlekane	Doustnie

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO POPRAWEK W
CHARAKTERYSTYKACH PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ
EUROPEJSKĄ AGENCJĘ DS. OCENY PRODUKTÓW LECZNICZYCH (EMA)**

WNIOSKI NAUKOWE

CAŁOŚCIOWE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ LOPIDU I NAZW ZWIĄZANYCH (Patrz Aneks 1)

- Kwestie jakości

Nie stwierdzono żadnych istotnych uwag dotyczących Jakości.

Dane farmaceutyczne zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego były jednolite, z wyjątkiem tych punktów, które powinny zostać wdrożone przez Państwa Członkowskie podczas implementacji ujednoliconych formuł Charakterystyki Produktu Leczniczego (punkt 6).

- Kwestie skuteczności

Rozbieżności, które istniały już wcześniej w Charakterystyce Produktu Leczniczego różnych Państw Członkowskich Unii Europejskiej obejmowały:

Punkt 4.1 Wskazania do stosowania

Podmiot Odpowiedzialny Posiadający Pozwolenie Na Dopuszczenie Do Obrotu poproszony został o zaproponowanie i naukowe wyjaśnienie wspólnego dla całej Unii Europejskiej wzorca, jako, że istniały rozbieżności pomiędzy zgodą na dopuszczenie do obrotu w różnych państwach w kwestii stosowania Lopidu:

- Leczenie hyperlipoproteinemii,
- Pierwotne zapobieganie chorobowości z przyczyn krążeniowych.

Po dokonaniu oceny dokumentacji dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny Posiadający Pozwolenie Na Dopuszczenie Do Obrotu oraz ocenie obecnego stanu praktyk klinicznych w obrębie całej Unii Europejskiej dotyczącego stosowania Lopidu, dokonano następujących ustaleń, które wydają się najbardziej odpowiednio ujednolicić tekst Punktu 4.1:

Obecnie, statyny są lekami pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, gdy interwencja farmakologiczna jest zdecydowanie wskazana w celu uzyskania korzystnego wyniku leczenia. Statyny wykazały przekonującą skuteczność zarówno, jeśli chodzi o pierwotne, jak i wtórne zapobieganie chorobowości i umieralności związanej z układem krążenia. Leczenie gemfibrozylem powinno zostać rozważone głównie w sytuacjach, gdy nie można zastosować statyn, czyli na przykład w przypadkach nietolerancji statyn, lub też u pacjentów ze szczególnym rodzajem zaburzeń lipidowych. Co więcej, nieograniczone zalecenie, by stosować produkt, który nie jest statyną w leczeniu pacjentów z dyslipoproteinemią Fredrickson'a typu II a i b (a prawdopodobnie także III) nie odzwierciedla obecnie stosowanych praktyk.

Włączenie klasyfikacji Fredrickson'a w sformułowanie dotyczące wskazań do stosowania zostało poddane w rozprawę przez Komitet ds. Patentowania Produktów Medycznych (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)), częściowo z powodu faktu, iż klasyfikacja ta staje się przestarzała.

Ostatecznie, ujednolicone wskazania pozostają w zgodzie z wytycznymi stosowanymi w Europie i USA, jeżeli chodzi o postępowanie w zaburzeniach lipidowych, co wymaga zarówno potwierdzenia diagnozy badaniami laboratoryjnymi, jak również modyfikacji stylu życia przed rozpoczęciem leczenia obniżającego poziom lipidów.

- Leczenie dyslipidemii

Mechanizm działania gemfibrozylu nie został jeszcze ostatecznie ustalony. U ludzi, gemfibrozyl stymuluje obwodową lipolizę lipoprotein bogatych w trójglicerydy takich jak lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) oraz chylomikrony (poprzez stymulację lipazy lipoproteinowej, LPL). Gemfibrozyl hamuje także syntezę VLDL w wątrobie. Gemfibrozyl zwiększa pod-frakcje lipoprotein o małej gęstości HDL₂ i HDL₃, jak również apolipoprotein A-I i A-II.

Statyny są obecnie lekami z wyboru u pacjentów z hipercholesterolemią, ponieważ posiadają właściwości obniżania poziomu lipoprotein o małej gęstości (LDL) lepiej od innych leków, jak również zapewniają korzystną prognozę. Z powodu zwiększonego ryzyka zaburzeń mięśniowych, stosowanie terapii złożonej z gemfibrozylu i statyn nie jest już zalecane, dlatego też stosowanie gemfibrozylu jest głównie zarezerwowane dla tych pacjentów z dyslipidemią, którzy posiadają wysoki poziom trójglicerydów i/lub niski poziom cholesterolu HDL. Wykazano to w dwóch badaniach naukowych przeprowadzanych z gemfibrozylem (znanych jako Helsinki Heart oraz Veterans Affairs HDL Intervention Trial [w skrócie VA-HIT]. Badanie Helsinki Heart opublikowane zostało przez Frick'a MH, Elo O, Haapa K i współpracowników. Badanie Helsinki Heart: pierwotne zapobieganie z gemfibrozylem u osób w średnim wieku z dyslipidemią. N Engl J Med 1987;317:1237-1245. Badanie VA-HIT opublikowane zostało przez Rubins'a HB, Robins'a SJ, Collins'a D i współpracowników, Gemfibrozil w zapobieganiu wtórnym choroby wieńcowej u osób z niskimi poziomami cholesterolu HDL – lipoprotein o dużej gęstości. N Engl J Med 1999; 341:410-418.

W analizie pod-grupy Badania Helsinki Heart stwierdzono, iż gemfibrozyl był szczególnie skuteczny w zapobieganiu chorob serca u pacjentów z wysokimi poziomami trójglicerydów w osoczu, oraz, albo z niskim poziomem cholesterolu HDL, albo też z wysokim wskaźnikiem poziomów cholesterolu LDL/HDL (Circulation 1992; 85: 37). W kolejnym badaniu, badaniu VA-HIT, gemfibrozyl okazał się istotnie zmniejszać ryzyko większych epizodów wieńcowych u pacjentów z chorobą wieńcową, u których pierwotnie zaburzenia lipidowe dotyczyły niskiego poziomu cholesterolu HDL, przy poziomach cholesterolu LDL uznawanych za prawidłowe (≤ 3.6 mmol/l).

Gemfibrozyl jest, zatem wskazany szczególnie dla pacjentów z wysokim poziomem trójglicerydów i/lub niskim poziomem cholesterolu HDL. Hipercholesterolemia jest także wskazaniem do stosowania, niemniej jednak głównie w przypadkach, gdy występuje razem z takim rodzajem dyslipidemii.

- **Zapobieganie pierwotne (zmniejszenie chorobowości z przyczyn krążeniowych)**

Wskazanie to jest oparte głównie na badaniu Helsinki Heart, które było badaniem dużym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym na 4081 mężczyznach, w wieku od 40 do 55 lat, z pierwotną dyslipidemią (zwiększony głównie cholesterol nie-HDL +/- hipertrójglicydemia), nie chorujących wcześniej na chorobę wieńcową. Podawanie im 600 mg gemfibrozylu dwa razy dziennie spowodowało istotne zmniejszenie całkowitego poziomu trójglicerydów w osoczu, cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o dużej gęstości. Wspólny wskaźnik dla chorób układu krążenia, jakie wystąpiły u pacjentów poddanych badaniu (śmierć sercowa lub nie prowadzący do śmierci zawał mięśnia sercowego) w ciągu 5 lat obserwacji wynosił 27.3/1000 w grupie gemfibrozylu (56 osób) oraz 41.4/1000 w grupie placebo (84 osoby), co wskazuje na relatywne zmniejszenie ryzyka w grupie gemfibrozylu o 34.0 % (95% przedział ufności 8.2 do 52.6, $p < 0.02$) oraz absolutne zmniejszenie ryzyka o 1.4% w grupie gemfibrozylu w porównaniu do grupy placebo. Zanotowano zmniejszenie o 37% nieprowadzących do zgonu zawałów mięśnia sercowego oraz zmniejszenie o 26% zgonów z przyczyn sercowych. Liczba zgonów ze wszystkich przyczyn nie różniła się jednak (44 w grupie gemfibrozylu i 43 w grupie placebo). U pacjentów z cukrzycą z ciężkimi odchyleniami frakcji lipidowej wykazano odpowiednio 68% i 71% zmniejszenie powyższych wartości.

Badanie przeprowadzono jedynie wśród mężczyzn pomiędzy 40 i 55 rokiem życia w Finlandii, jako, że w tym okresie mężczyźni posiadają szczególnie wysoki poziom ryzyka zachorowania na chorobę niedokrwienną serca. Przeszkadza to, zatem odnieść ważność tych badań na zewnątrz do populacji ogólnej.

Pacjenci wybrani zostali na podstawie poziomu cholesterolu nie-HDL z akceptowalnym poziomem 5.2 mmol/l bez sprecyzowanych poziomów cholesterolu LDL, HDL i trójglicerydów. Analiza pod-

grupy wykazała, iż korzystne działanie było wyrażone najbardziej u tych pacjentów, którzy najprawdopodobniej cierpieli na hipertrójglicerydemię i mieszaną dyslipidemię, mniej natomiast u pacjentów z hipercholesterolemią. Statyny są lekami z wyboru w leczeniu pacjentów z izolowaną hipercholesterolemią.

4.1 Wskazania do stosowania

Lopid jest wskazany jako dopełnienie diety oraz innych nie-farmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczeń fizycznych, zmniejszenie wagi ciała) w następujących okolicznościach:

Leczenie dyslipidemii

Dyslipidemia mieszana charakteryzująca się hipertrójglicerydemią i/lub niskim poziomem cholesterolu HDL.

Pierwotna hipercholesterolemia, szczególnie, gdy zastosowanie statyn wydaje się być niewłaściwe, lub też w przypadku ich nietolerancji.

Zapobieganie pierwotne

Zmniejszenie chorobowości z przyczyn krążeniowych u mężczyzn ze zwiększonym poziomem cholesterolu nie-HDL oraz z wysokim poziomem ryzyka pierwszego epizodu wieńcowego, szczególnie, gdy zastosowanie statyn wydaje się być niewłaściwe, lub też w przypadku ich nietolerancji (patrz punkt 5.1).

Punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Nie wszystkie dawki zostały zatwierdzone w Państwach Członkowskich. Stwierdzono nieznaczne rozbieżności pomiędzy zaleceniami dotyczącymi dawkowania. Co ważniejsze, żadne z Państw Członkowskich nie zalecało stosowania dawki maksymalnej czyli <1,200 mg/dobę (dawka stosowana w badaniu Helsinki Heart Trial). Tam, gdzie zalecano dawkę maksymalną, wynosiła ona konsekwentnie 1,500 mg.

Podmiot Odpowiedzialny Posiadający Pozwolenie Na Dopuszczenie Do Obrotu poproszony został o naukowe uzasadnienie rozbieżnych informacji wśród Państw Członkowskich i wyjaśnienie zaproponowanej wspólnej ujednoliconej formuły tekstu, ze zwróceniem szczególnej uwagi na rozpiętość dobowej dawki terapeutycznej.

Zaproponowano zrationalizowanie zatwierdzonych dawek Lopidu. Obecnie trwa wycofywanie z rynku tabletek i saszetek zawierających dawkę 1200 mg. A zatem nadal dopuszczone do obrotu będą kapsułki 300 mg oraz tabletki 450 mg, 600 mg i 900 mg. Zalecana dawka wynosi 1200 mg na dobę, dawka minimalna 900 mg na dobę, a maksymalna zalecana dawka to 1500 mg na dobę. Praktyka medyczna na przestrzeni lat pozwoliła na ustalenie sposobów stosowania złożonych mniejszych dawek tak, by osiągnąć zalecaną dawkę dobową mimo, że wyższe dawki zostały zatwierdzone.

Zaproponowane dawkowanie współgra z obecnymi zaleceniami. Poza zaleceniami dotyczącymi dawki podtrzymującej, Komitet ds. Patentowania Produktów Medycznych uznał za właściwe, by zalecać zarówno minimalną, jak i maksymalną dawkę. Jako, że dwa główne badania kliniczne Helsinki Heart i VA-HIT przeprowadzane były przy zastosowaniu dawki dobowej 1200 mg (2x600mg), Komitet ds. Patentowania Produktów Medycznych uznał, iż dawka 1200 mg powinna być zalecaną dawką dobową. Zawarto również pewne zalecenia dla pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek.

Po dokonaniu oceny dokumentacji dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny Posiadający Pozwolenie Na Dopuszczenie Do Obrotu i oceny obecnego stanu praktyk klinicznych w obrębie całej Unii Europejskiej dotyczącego stosowania Lopidu, dokonano następujących ustaleń, które wydają się najbardziej odpowiednio ujednolicić tekst Punktu 4.2: Dawkowanie i sposób podawania

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem terapii gemfibrozylem inne choroby, takie jak niedoczynność tarczycy czy cukrzyca muszą zostać wyrównane najlepiej, jak to możliwe, a pacjent powinien rozpocząć standardową dietę obniżającą poziom lipidów, która powinna być kontynuowana przez cały okres leczenia. Lopid należy przyjmować doustnie.

Dorośli

Dawka wynosi od 900 mg do 1200 mg na dobę.

Jedynie dawka 1200 mg na dobę została udokumentowana, jako ta, która posiada wpływ na chorobowość.

Dawkę 1200 mg należy przyjmować w dwóch dawkach dziennie po 600 mg, pół godziny przed śniadaniem i pół godziny przed posiłkiem wieczornym.

Dawka 900 mg przyjmowana jest raz dziennie jako dawka pojedyncza na pół godziny przed posiłkiem wieczornym.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia)

Tak jak dorośli.

Dzieci i młodzież

Nie badano kwestii zastosowania Gemfibrozylu u dzieci. Z powodu braku wystarczających danych nie zaleca się stosowania Lopidu u dzieci.

Niewydolność nerek

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (Filtracja kłębkowa odpowiednio 50 - 80 i 30 - < 50 ml/min/1.73 m²), należy rozpocząć leczenie od dawki 900 mg na dobę, a następnie ocenić funkcję nerek przed zwiększeniem dawki. Nie należy stosować Lopidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Niewydolność wątroby

Gemfibrozyl jest przeciwwskazany w niewydolności wątroby (patrz punkt 4.3).

- Kwestie bezpieczeństwa

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

Podmiot Odpowiedzialny Posiadający Pozwolenie Na Dopuszczenie Do Obrotu poproszony został o zaproponowanie i naukowe wyjaśnienie wspólnego dla całej Unii Europejskiej wzorca, jako, że tekst przeciwwskazań nie był jednolity wśród Państw Członkowskich, zwłaszcza, jeżeli chodzi o stosowanie leku u pacjentów z:

- (ciężką) chorobą wątroby i nerek oraz pęcherzyka żółciowego.

Ostatnie doniesienia odnośnie interakcji leku z repaglinidem zostały dodane do przeciwwskazań. Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu z repaglinidem powodowało ośmiokrotny wzrost wrażliwości na repaglinid, co wywoływało hipoglikemię.

Po dokonaniu oceny dokumentacji dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny Posiadający Pozwolenie Na Dopuszczenie Do Obrotu i oceny obecnego stanu praktyk klinicznych w obrębie całej Unii Europejskiej dotyczącego stosowania Lopidu, dokonano następujących ustaleń, które wydają się najbardziej odpowiednio ujednolicać tekst Punktu 4.3: Przeciwwskazania:

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na gemfibrozyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Niewydolność wątroby.
Ciężka niewydolność nerek.
Istniejąca lub podawana w wywiadzie choroba pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych, włączając w to kamice żółciową.
Jednoczesne stosowanie repaglinidu (patrz punkt 4.5).
Pacjenci podający w wywiadzie fotoalergię lub reakcje fototoksyczne w trakcie leczenia fibratami.

Punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po dokonaniu oceny dokumentacji dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny Posiadający Pozwolenie Na Dopuszczenie Do Obrotu i oceny obecnego stanu praktyk klinicznych w obrębie całej Unii Europejskiej dotyczącego stosowania Lopidu, zatwierdzono następujący tekst Punktu 4.4: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (Patrz Aneks III).

Ryzyko zaburzeń mięśniowych (miopatia/rabdomioliza) i specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG CoA zostały jeszcze bardziej uwypuklone w ujednoliconej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego. Co więcej, interakcje Lopidu z innymi produktami leczniczymi wykazane w ostatnich doniesieniach naukowych zostały również dodane do Charakterystyki Produktu Leczniczego Lopidu.

Punkt 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Po dokonaniu oceny dokumentacji dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny Posiadający Pozwolenie Na Dopuszczenie Do Obrotu i oceny obecnego stanu praktyk klinicznych w obrębie całej Unii Europejskiej dotyczącego stosowania Lopidu, zatwierdzono najbardziej odpowiednio ujednolicony tekst Punktu 4.5: Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji (Patrz Aneks III). Co więcej, interakcje Lopidu z innymi produktami leczniczymi wykazane w ostatnich doniesieniach naukowych zostały również dodane do Charakterystyki Produktu Leczniczego Lopidu. Ryzyko interakcji z innymi produktami leczniczymi (zwłaszcza tymi, które są metabolizowane przez CYP2C9 i CYP2C8) zostały jeszcze bardziej uwypuklone w ujednoliconej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Wszystkie inne punkty Charakterystyki Produktu Leczniczego zostały ujednolicone w wyniku procedur referencyjnych (z wyjątkiem Patrz poniżej, Kwestie Administracyjne).

Ostatecznie, Komitet ds. Patentowania Produktów Medycznych uznał, iż wszystkie prezentacje mogą być użyteczne w leczeniu pacjentów ze wskazań, jakie zostały zatwierdzone.

Kwestia rozważenia korzyści/ryzyka

W oparciu o dokumentację dostarczoną przez Podmiot Odpowiedzialny Posiadający Pozwolenie Na Dopuszczenie Do Obrotu oraz dyskusję naukową w obrębie Komisji, Komitet ds. Patentowania Produktów Medycznych uznał, iż wskaźnik korzyść/ryzyko jest korzystny w odniesieniu do:

Lopid jest wskazany jako dopełnienie diety oraz innych nie-farmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczeń fizycznych, zmniejszenie wagi ciała) w następujących okolicznościach:

Leczenie dyslipidemii

Dyslipidemia mieszana charakteryzująca się hipertrójglicydemią i/lub niskim poziomem cholesterolu HDL.

Pierwotna hipercholesterolemia, szczególnie, gdy zastosowanie statyn wydaje się być niewłaściwe, lub też w przypadku ich nietolerancji.

Zapobieganie pierwotne

Zmniejszenie chorobowości z przyczyn krążeniowych u mężczyzn ze zwiększonym poziomem cholesterolu nie-HDL oraz z wysokim poziomem ryzyka pierwszego epizodu wieńcowego, szczególnie, gdy zastosowanie statyn wydaje się być niewłaściwe, lub też w przypadku ich nietolerancji (patrz punkt 5.1)

PODSTAWY DO POPRAWEK W CHARAKTERYSTYCE(-KACH) PRODUKTU LECZNICZEGO

Zważywszy, że

- zadaniem niniejszego dokumentu było ujednolicenie Charakterystyk Produktu Leczniczego,
- Charakterystyka Produktu Leczniczego zaproponowana przez Podmioty Odpowiedzialne Posiadające Pozwolenie Na Dopuszczenie Do Obrotu została oceniona w oparciu o przedstawioną dokumentację oraz dyskusję naukową w obrębie Komisji,
- w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawarto nowe ważne informacje dotyczące interakcji z kilkoma produktami leczniczymi,

Komiteta ds. Patentowania Produktów Medycznych zaleca poprawkę Podmiotu Odpowiedzialnego, dla którego Charakterystyka Produktu Leczniczego została ustalona w Aneksie III Opinii o Lopidzie i nazwach związanych (patrz Aneks 1). Rozbieżności przedstawione na początku niniejszego dokumentu zostały usunięte.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uwaga: Niniejsza Charakterystyka Produktu Leczniczego jest tą, która została załączona w formie Aneksu do decyzji Komisji na podstawie artykułu 30 zgodnie z procedurą skierowania dla produktu leczniczego zawierającego gemfibrozylu. Tekst obowiązywał w tym czasie.

Zgodnie z decyzją Komisji właściwe organy Państw Członkowskich dokonają aktualizacji informacji zgodnie z potrzebami. Charakterystyka Produktu Leczniczego niekoniecznie musi przedstawiać obecnie obowiązujący tekst.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

<(LOPID i nazwy związane)> <(moc)> mg <tabletki> <kapsułki> <granulki>
<tabletki powlekane> <tabletki drażowane>

[Patrz Aneks I. Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 300 mg gemfibrozylu.

Każda tabletką powlekana zawiera 450 mg, 600 mg lub 900 mg gemfibrozylu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

[Patrz Aneks I. Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

<Kapsułki> <Tabletki powlekane> <Tabletki> <Granulki> <Tabletki drażowane>

[Patrz Aneks I. Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania terapeutyczne

Lopid jest wskazany dodatkowo do diety oraz innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczeń fizycznych, zmniejszenia masy ciała) w następujących przypadkach:

Leczenie dyslipidemii

Dyslipidemia mieszana charakteryzująca się hipertriglicerydemią i(lub) małym stężeniem cholesterolu HDL.

Pierwotna hipercholesterolemia, szczególnie, gdy zastosowanie statyn wydaje się być niewłaściwe, lub też w przypadku ich nietolerancji.

Profilaktyka pierwotna

Zmniejszenie zachorowalności z przyczyn krążeniowych u mężczyzn ze zwiększonym stężeniem cholesterolu nie-HDL oraz z dużym ryzykiem pierwszego epizodu wieńcowego, szczególnie, gdy zastosowanie statyn wydaje się być niewłaściwe, lub też w przypadku ich nietolerancji (patrz punkt 5.1)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem terapii gemfibrozylem, inne choroby, takie jak niedoczynność tarczycy czy cukrzyca, muszą zostać wyrównane najlepiej, jak to możliwe, a pacjent powinien rozpocząć standardową dietę zmniejszającą stężenie lipidów, która powinna być kontynuowana przez cały okres leczenia. Lopid należy przyjmować doustnie.

Dorośli

Dawka wynosi od 900 mg do 1200 mg na dobę.

Jedynie dawka 1200 mg na dobę została udokumentowana, jako ta, która wpływa na zachorowalność.

Dawkę 1200 mg należy przyjmować dwa razy na dobę po 600 mg, pół godziny przed śniadaniem i pół godziny przed posiłkiem wieczornym.

Dawka 900 mg przyjmowana jest raz na dobę, jako dawka pojedyncza, na pół godziny przed posiłkiem wieczornym.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia)

Tak jak zalecane dla dorosłych.

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania gemfibrozylu u dzieci. Z powodu braku wystarczających danych nie zaleca się stosowania preparatu Lopid u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (filtracja kłębuszkowa odpowiednio 50 - 80 i 30 - < 50 ml/min/1,73 m²), należy rozpocząć leczenie od dawki 900 mg na dobę, a następnie ocenić czynność nerek przed zwiększeniem dawki. Nie należy stosować preparatu Lopid u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Gemfibrozyl jest przeciwwskazany w niewydolności wątroby (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na gemfibrozyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zaburzenia czynności wątroby.

Ciężka niewydolność nerek.

Wcześniej występująca lub podawana w wywiadzie choroba pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych, w tym również kamica żółciowa.

Jednoczesne stosowanie repaglinidu (patrz punkt 4.5).

Pacjenci podający w wywiadzie nadwrażliwość na światło lub reakcje fototoksyczne w trakcie leczenia fibratami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia mięśniowe (miopatia/rabdomioliza)

Zgłoszono przypadki zapalenia mięśni, miopatii oraz znacznego zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) związane z gemfibrozylem.

Zaobserwowano także rzadkie przypadki rabdomiolizy.

Należy liczyć się z uszkodzeniem mięśni u każdego pacjenta z rozlanymi bólami mięśniowymi, tkliwością mięśniową i(lub) znacznie zwiększoną aktywnością CK w mięśniach (>5 x PGN*); w przypadku wystąpienia powyższych okoliczności leczenie należy przerwać.

* - Powyżej granicy normy

Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA

Ryzyko uszkodzenia mięśni może ulec zwiększeniu w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zachodzić mogą także interakcje farmakokinetyczne (patrz także punkt 4.5), w takim przypadku może okazać się konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

Możliwe do osiągnięcia korzyści związane z dalszymi zmianami stężenia lipidów po zastosowaniu terapii skojarzonej gemfibrozylu i inhibitorów reduktazy HMG-CoA powinny zostać ostrożnie rozważone w kontekście potencjalnego ryzyka takiej terapii. Zaleca się w takich przypadkach monitorowanie kliniczne.

Aktywność kinazy kreatynowej (CK) należy oznaczyć przed rozpoczęciem takiego leczenia skojarzonego u pacjentów z czynnikami predysponującymi do rabdomiolizy, tj.:

- niewydolność nerek
- niedoczynność tarczycy
- uzależnienie od alkoholu
- wiek > 70 lat

- podawane w wywiadzie lub istniejące w rodzinie przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśniowych
- wcześniejsze wystąpienie uszkodzenia mięśni po innym fibracie lub inhibitorze reduktazy HMG-CoA

Stosowanie u pacjentów z kamicią żółciową

Gemfibrozyl może zwiększać wydzielanie cholesterolu do żółci zwiększając tym samym możliwość powstawania kamieni żółciowych. Odnotowywano przypadki kamicy żółciowej związanej z terapią gemfibrozylem. W przypadku podejrzenia kamicy żółciowej zaleca się dalszą diagnostykę w tym kierunku. Jeżeli obecność kamieni żółciowych zostanie potwierdzona, zaleca się przerwanie leczenia gemfibrozylem.

Monitorowanie lipidów w surowicy

W trakcie leczenia gemfibrozylem niezbędne jest okresowe oznaczanie stężeń lipidów w surowicy. Czasami może wystąpić paradoksalne zwiększenie stężenia cholesterolu (całkowitego i LDL) u pacjentów z hipertriglicerydemią. Jeżeli po 3 miesiącach terapii odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca po zastosowaniu zalecanych dawek, należy przerwać leczenie i rozważyć wprowadzenie alternatywnych metod terapii.

Monitorowanie czynności wątroby

Odnotowywano przypadki zwiększonej aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, LDH, CK i zwiększonego stężenia bilirubiny. Zazwyczaj wartości te powracają do normy po odstawieniu gemfibrozylu. Dlatego też należy okresowo przeprowadzać badania oceniające czynność wątroby. W przypadku utrzymywania się nieprawidłowości, należy zakończyć terapię gemfibrozylem.

Monitorowanie liczby krwinek

Zaleca się okresowe oznaczanie liczby krwinek w czasie pierwszych 12 miesięcy podawania gemfibrozylu. Odnotowywano rzadkie przypadki niedokrwistości, leukopenii, trombocytopenii, eozynofilii oraz hipoplazji szpiku kostnego (patrz także punkt 4.8).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz także punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie z substratami CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 i UGT3.

Profil interakcji gemfibrozylu jest złożony, co powoduje zwiększoną ekspozycję na działanie wielu produktów leczniczych, jeżeli podawane są jednocześnie z gemfibrozylem.

Gemfibrozyl silnie hamuje enzymy CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 i UGT3 (patrz punkt 4.5)

Jednoczesne zastosowanie ze środkami hipoglikemizującymi

Odnotowywano przypadki reakcji hipoglikemicznych po jednoczesnym zastosowaniu gemfibrozylu i środków hipoglikemizujących (środków doustnych i insuliny). Zaleca się monitorowanie stężeń glukozy.

Jednoczesne zastosowanie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi

Gemfibrozyl może nasilać działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, dlatego też niezbędne jest staranne monitorowanie dawkowania leków przeciwzakrzepowych. Zaleca się szczególną ostrożność podczas podawania leków przeciwzakrzepowych w połączeniu z gemfibrozylem. W celu utrzymania pożądanego pomiaru czasu protrombinowego, może istnieć konieczność zmniejszenia dawki leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Profil interakcji gemfibrozylu jest złożony. Z badań *in vivo* wynika, że gemfibrozyl jest silnym inhibitorem CYP2C8 (enzymu odgrywającego dużą rolę w metabolizmie np. repaglinidu, rosiglitazonu i paklitakselu). Z badań *in vitro* wynika, że gemfibrozyl jest silnym inhibitorem CYP2C9 (enzymu zaangażowanego w metabolizm np. warfaryny i glimepirydu), ale także CYP 2C19, CYP1A2 i UGT1 i UGT3 (patrz punkt 4.4).

Repaglinid

Jednoczesne podawanie gemfibrozylu z repaglinidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne podawanie powodowało ośmiokrotne zwiększenie stężenia repaglinidu w osoczu prawdopodobnie w wyniku hamowania enzymu CYP2C8, co powodowało reakcje hipoglikemiczne.

Roziglitazon

Jednoczesne podawanie gemfibrozylu i roziglitazonu może być stosowane z zachowaniem ostrożności. Jednoczesne podawanie z roziglitazonem powodowało 2,3-krotne zwiększenie działania ogólnoustrojowego roziglitazonu, prawdopodobnie w wyniku hamowania izozymu CYP2C8 (patrz punkt 4.4).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Generalnie należy unikać leczenia skojarzonego gemfibrozylem i statynami (patrz punkt 4.4). Stosowanie samych fibratów jest czasami związane z miopatią. Zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z mięśniami, włączając w to rabdomiolizę, obserwowane było w przypadku jednoczesnego podawania fibratów ze statynami.

Stwierdzono także, iż gemfibrozyl wpływał na farmakokinetykę symwastatyny, lowastatyny, prawastatyny i rozuwastatyny. Gemfibrozyl powodował prawie 3-krotne zwiększenie AUC czynnego metabolitu symwastatyny (kwasu), być może poprzez hamowanie glukuronidacji przez UGT1A1 i UGT1A3, jak również 3-krotne zwiększenie AUC prawastatyny, co może być związane z interferencją z białkami transportowymi. Jedno badanie wskazywało, iż jednoczesne podanie pojedynczej dawki rozuwastatyny w dawce 80 mg zdrowym ochotnikom i gemfibrozylu (600 mg dwa razy na dobę) powodowało 2,2-krotne zwiększenie średniego C_{max} i 1,9-krotne zwiększenie średniego AUC rozuwastatyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Gemfibrozyl może nasilać działanie doustnych antykoagulantów, dlatego też niezbędne jest ostrożne monitorowanie dawkowania leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.4).

Beksaroten

Nie zaleca się jednoczesnego podawania gemfibrozylu z beksarotenem. Analiza populacyjna stężenia beksarotenu w surowicy u pacjentów ze skórną postacią chłoniaka wywodzącego się z komórek T (CTLC) wykazała, iż jednoczesne podawanie gemfibrozylu powodowało istotne zwiększenie stężenia beksarotenu w surowicy.

Żywiec wiążące kwasy żółciowe

Podczas jednoczesnego podawania gemfibrozylu i żywicz wiążących kwasy żółciowe takich jak np. kolestypol biodostępność gemfibrozylu może być zmniejszona. Zaleca się podawanie tych preparatów w odstępie co najmniej dwugodzinnym lub większym.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie istnieją wystarczające dane dotyczące zastosowania preparatu Lopid u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie są wystarczająco jasne, by móc wyciągnąć wnioski dotyczące ciąży i rozwoju płodowego (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Nie należy stosować preparatu Lopid w okresie ciąży, chyba że jest to niezbędne.

Laktacja

Nie ma żadnych danych dotyczących przenikania gemfibrozylu do mleka. Nie powinno stosować się preparatu Lopid w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić zawroty głowy i zaburzenia widzenia, które mogą wywierać negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczą układu pokarmowego. Zaobserwowano je u około 7% pacjentów. Wyżej wymienione działania niepożądane zazwyczaj nie prowadzą do przerwania dalszego leczenia.

Działania niepożądane usystematyzowano w zależności od częstości ich występowania według następujących kryteriów: bardzo częste ($>1/10$), częste ($>1/100$, $<1/10$), niezbyt częste ($>1/1,000$, $<1/100$), rzadkie ($>1/10,000$, $<1/1,000$), bardzo rzadkie ($<1/10,000$), dotyczą one także zgłaszanych pojedynczych przypadków:

Zaburzenia płytek, związane z krwawieniami i krzepnięciem

Rzadkie: trombocytopenia.

Zaburzenia krwinek czerwonych

Rzadkie: ciężka niedokrwistość. W początkowych okresach terapii gemfibrozylem zaobserwowano samoograniczające się, łagodne zmniejszenie wartości hemoglobiny i hematokrytu.

Zaburzenia białych krwinek oraz układu siateczkowo-śródbłonkowego

Rzadkie: leukopenia, eozynofilia, hipoplazja szpiku kostnego. W początkowych okresach terapii gemfibrozylem zaobserwowano samoograniczające się zmniejszenie liczby białych krwinek.

Ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy

Częste: zawroty głowy, bóle głowy.

Rzadkie: zawroty głowy, senność, parestezje, zapalenie nerwów obwodowych, zmniejszenie libido.

Zaburzenia widzenia

Rzadkie: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia rytmu serca

Nieczęste: migotanie przedsionków.

Zaburzenia układu pokarmowego

Bardzo częste: niestrawność.

Częste: bóle brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, zaparcia.

Rzadkie: zapalenie trzustki, ostre zapalenie wyrostka robaczkowego.

Zaburzenia wątroby i układu żółciowego

Rzadkie: żółtaczka cholestatyczna, zaburzona czynność wątroby, zapalenie wątroby, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Zaburzenia skóry i przydatków skóry

Częste: wyprysk, wysypka.

Rzadkie: złuszczone zapalenie skóry, zapalenie skóry, świąd, łysienie.

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego

Rzadkie: bóle stawowe, zapalenie maziówki, bóle mięśniowe, miopatie, miastenia, bóle kończyn, zapalenia mięśni z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK), rhabdomyoliza.

Zaburzenia układu moczowego

Rzadkie: impotencja.

Zaburzenia ogólnoustrojowe

Częste: zmęczenie.

Rzadkie: wrażliwość na światło, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk krtani, pokrzywka.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o przedawkowaniu. Zgłaszane objawy niespecyficzne przedawkowania to nudności i wymioty. Pacjenci w pełni powrócili do zdrowia. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć postępowanie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające stężenie lipidów w surowicy

Podgrupa chemiczna: Fibraty

kod ATC: C10A B04

Gemfibrozyl jest niehalogenowanym kwasem fenoksypentanoinowym. Gemfibrozyl jest środkiem regulującym stężenie lipidów, który reguluje frakcje lipidów.

Mechanizm działania gemfibrozylu nie został ostatecznie ustalony. U ludzi, gemfibrozyl stymuluje lipolizę obwodową lipoprotein bogatych w triglicerydy takich jak VLDL i chylomikrony (poprzez stymulację LPL). Gemfibrozyl hamuje także syntezę VLDL w wątrobie. Gemfibrozyl zwiększa podfrakcje HDL₂ i HDL₃, a także apolipoproteiny A-I i A-II.

Badania na zwierzętach sugerują, iż gemfibrozyl zwiększa obrót i usuwanie cholesterolu z wątroby.

Helsinki Heart Study – duże, kontrolowane placebo badanie przeprowadzone u 4081 mężczyzn, w wieku od 40 do 55 lat, z pierwotną dyslipidemią (zwiększony głównie cholesterol nie-HDL +/- hipertriglicerydemia), nie chorujących wcześniej na chorobę wieńcową, którym podawano 600 mg gemfibrozylu dwa razy na dobę, wykazało istotne zmniejszenie całkowitego stężenia triglicerydów w surowicy, cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o małej gęstości (LDL), oraz istotne zwiększenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL). Całkowity wskaźnik dla chorób układu krążenia (ang. cardiac end-points), jakie wystąpiły u pacjentów poddanych badaniu (śmierć sercowa lub nie prowadzący do śmierci zawał mięśnia sercowego) w ciągu 5 lat obserwacji wyniósł 27,3/1000 w grupie gemfibrozylu (56 osób) oraz 41,4/1000 w grupie placebo (84 osoby), co wskazuje na zmniejszenie ryzyka względnego w grupie gemfibrozylu o 34,0 % (95% przedział ufności 8,2 do 52,6, p<0,02) oraz na zmniejszenie ryzyka bezwzględnego o 1,4% w grupie gemfibrozylu w porównaniu do grupy placebo. Zanotowano zmniejszenie o 37% nie prowadzących do zgonu zawałów mięśnia sercowego oraz zmniejszenie o 26% zgonów z przyczyn sercowych. Liczba zgonów ze wszystkich przyczyn nie różniła się jednak (44 w grupie gemfibrozylu i 43 w grupie placebo). U pacjentów z cukrzycą z ciężkimi odchyleniami frakcji lipidowej wykazano odpowiednio 68% i 71% zmniejszenie powyższych wskaźników dla choroby wieńcowej (ang. CHD end-points).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Gemfibrozyl jest dobrze wchłaniany z układu pokarmowego po podaniu doustnym z biodostępnością bliską 100%. Jako, że obecność pożywienia zmienia w niewielkim stopniu biodostępność gemfibrozylu, powinien on być przyjmowany na 30 minut przed posiłkiem. Maksymalne stężenia w surowicy występują po 1 do 2 godzin. Po podaniu 600 mg dwa razy na dobę otrzymuje się C_{max} w zakresie 15 do 25 mg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 9-13 l. Wiązanie gemfibrozylu i jego głównego metabolitu z białkami osocza wynosi przynajmniej 97%.

Biotransformacja

Gemfibrozyl poddawany jest oksydacji grupy pierścienia metylowego do kolejnych form metabolitów hydroksymetylowego i karboksylowego (głównego metabolitu). Metabolit ten wykazuje małą aktywność w porównaniu do cząsteczki macierzystej gemfibrozylu i okres półtrwania eliminacji około 20 godzin.

Nie są znane enzymy zaangażowane w proces metabolizmu gemfibrozylu. Profil interakcji gemfibrozylu jest złożony (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5). Z badań *in vitro* i *in vivo* wynika, że gemfibrozyl hamuje CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 i UGT3.

Eliminacja

Gemfibrozyl eliminowany jest głównie poprzez metabolizm. Około 70% podawanej dawki zalecanej dla człowieka jest wydzielane w moczu, głównie jako związki sprzężone gemfibrozylu i jego metabolitów. Mniej niż 6% dawki wydzielane jest w formie nie zmienionej w moczu. Sześć procent dawki wydalane jest z kałem. Całkowity klirens gemfibrozylu wynosi od 100 do 160 ml/min, a okres półtrwania eliminacji wynosi od 1,3 do 1,5 godziny. Farmakokinetyka jest liniowa w zakresie zalecanych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzano badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek oraz pacjentów nie poddawanych dializie z ciężką niewydolnością nerek. Ograniczone dane wskazują, iż powinno stosować się maksymalnie do 1200 mg u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek, nie otrzymujących innych leków zmniejszających stężenie lipidów w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trakcie 2-letnich badań z gemfibrozylem u 10% samców szczurów leczonych 10-krotnością dawki zalecanej dla człowieka wystąpiła obustronna zaćma podtorebkowa. Natomiast u 6,3% szczurów jednostronna zaćma podtorebkowa.

W badaniu rakotwórczości u myszy podczas stosowania dawek odpowiadających 0,1 do 0,7-krotności dawki klinicznej (w oparciu o AUC), nie zanotowano istotnych różnic pomiędzy grupą kontrolną i badaną w występowaniu guzów. W badaniu rakotwórczości u szczurów po dawkach odpowiadających 0,2 do 1,3-krotności dawki klinicznej (w oparciu o AUC), występowanie łagodnych guzków wątroby i raków wątroby było istotnie zwiększone u samców otrzymujących duże dawki, a występowanie raków wątroby notowano także u szczurów otrzymujących małe dawki, jednakże ten wzrost częstości występowania nie był istotny statystycznie.

Guzy wątroby indukowane gemfibrozylem i innymi fibratami u małych gryzoni są uważane generalnie za związane z nadmierną proliferacją peroksysomów u tych gatunków i, w konsekwencji, mają mniejsze znaczenie kliniczne.

U samców szczurów gemfibrozyl indukował także łagodne guzy z komórek Leydig'a. Znaczenie tego faktu w praktyce klinicznej jest minimalne.

W badaniach nad toksycznością dotyczącą reprodukcji obserwowano zmniejszenie płodności u samców szczurów, którym podawano gemfibrozyl w około 2-krotnej dawce dla człowieka (w oparciu o powierzchnię ciała) przez 10 tygodni. Płodność powróciła po 8 tygodniach, w czasie których nie podawano leku. Gemfibrozyl nie był teratogeny ani u szczurów, ani u królików. Podawanie gemfibrozylu w dawce stanowiącej 1 do 3-krotności dawki dla człowieka (w oparciu o powierzchnię ciała) samicom królików w trakcie organogenezy spowodowało zależne od dawki zmniejszenie masy potomstwa. Podawanie gemfibrozylu w dawce stanowiącej 0,6 do 2-krotności dawki dla człowieka (w oparciu o powierzchnię ciała) samicom szczurów, poczynając od 15. dnia ciąży aż do momentu zakończenia laktacji, spowodowało zależne od dawki zmniejszenie urodzeniowej masy ciała oraz zahamowanie wzrostu młodych w czasie laktacji. Toksyczność dla potomstwa obserwowana była u

obu gatunków, nie jest natomiast znane znaczenie kliniczne zmniejszenia masy ciała miotu królików oraz masy ciała młodych szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres trwałości

[Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

[Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

[Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania <i usuwania jego pozostałości>

[Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do wprowadzenia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO