

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOPID 600 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Gemfibrozil 600 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

LOPID, beyaz, elips şeklinde film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Gemfibrozil aşağıdaki durumlarda endike olan lipid düzenleyici bir ajandır.

1. Hiperkolesterolemi, karma dislipidemiler ve hipertrigliseridemi (Fredrickson sınıflandırmasına göre sırasıyla tip IIa, IIb ve IV) gösteren hastalarda, koroner kalp hastalığı (KKH) ve miyokard enfarktüsüne karşı primer koruma tedavisi.
2. Diğer dislipidemilerin tedavisi:
 - a) Fredrickson III ve V tipi dislipidemiler
 - b) Diyabet ile birlikte görülen dislipidemiler
 - c) Ksantoma'lı dislipidemiler
3. Serum trigliserid düzeyleri yükselmiş olan (tip IV ve tipV hiperlipidemi) pankreatit riski altındaki erişkin hastalar ve kararlı bir diyet uygulamasına yanıt vermeyen erişkin hastaların tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor, farklı bir kullanım önermemişse, tavsiye edilen günlük doz 900-1200 mg'dır. Maksimum günlük doz 1500 mg'dır.

900 mg'lık doz akşam yemeklerinden yarım saat önce tek doz olarak verilir. 1200 mg'lık doz günde 2 kez 600 mg, sabah kahvaltısından yarım saat önce 600 mg ve akşam yemeğinden yarım saat önce 600 mg olarak verilir (bkz.bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikleri).

Lipid düzeylerinin tutarlı biçimde anormal olduğundan emin olmak için düzeyler birden fazla kez ölçülmelidir. Gemfibrozil tedavisine başlamadan önce serum lipidlerini uygun diyet, alkol alımının kısıtlanması, egzersiz ve obez hastalarda kilo vermeye kontrol altına almak için her türlü girişimde bulunmak gerekir; ayrıca lipid düzeylerinin anormal oluşuna katkıda bulunabilecek diabetes mellitus ya da hipotiroidi gibi diğer medikal sorunlar da kontrol altına alınmalıdır. Hasta gemfibrozil tedavisi boyunca standart bir kolesterol düşürücü diyetle devam etmelidir Gemfibrozil tedavisi sırasında serum lipidleri periyodik olarak belirlenmelidir. Üç aydan sonra lipid yanıtı yetersizse ilaç kesilmeli ya da ek tedavi düzenlenmelidir.

Uygulama şekli:

Ağız yolu ile alınır

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği (Glomerüler filtrasyon hızı sırasıyla 50 – 80 ve 30 - < 50 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda tedaviye günlük 900 mg ile başlanmalı ve doz artırılmadan önce böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda LOPID kullanılmamalıdır (bkz.4.3 Kontrendikasyonları ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer yetmezliği:

Gemfibrozil karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz.4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda gemfibrozilin güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Çocuklarda LOPID kullanımı üzerine veri olmamasından dolayı kullanımı tavsiye edilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yetişkin dozu ile aynıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Gemfibrozil karaciğer veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu, önceden varolan safra taşı dahil safra kesesi hastalığı veya safra sistemi ile ilgili hastalığı olan hastalarda ve gemfibrozile veya tabletin içeriğinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda, fibratlarla tedavi sırasında önceden fotoalerji veya fototoksik reaksiyona ilişkin hikayesi olan hastalarda kontrendikedir. Gemfibrozilin, repaglinid ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kolelitiaz

Gemfibrozil safraya kolesterol atılımını artırarak safra taşı oluşumu potansiyelini arttırabilir. Kolelitiaz kuşkusu varsa safra kesesi incelemeleri yapılmalıdır. Safra taşı bulunursa gemfibrozil tedavisi kesilmelidir. Gemfibrozil tedavisi ile birlikte kolelitiaz vakaları bildirilmiştir.

- Kas bozuklukları (miyopati/rabdomiyoliz)

Gemfibrozille ilişkili miyozit, miyopati ve belirgin düzeyde yüksek kreatin fosfokinaz bildirilmiştir. Nadiren rabdomiyoliz de rapor edilmiştir.

Diffüz miyalji, kas hassasiyeti ve/veya kas CPK düzeylerinde belirgin artış (>5x ULN) gösteren tüm hastalarda kas hasarı değerlendirilmelidir; bu koşullarda tedavi kesilmelidir.

- HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

Bir HMG-CoA redüktaz inhibitörüyle kombinasyon söz konusu olduğunda, kas hasarı riski artabilir. Farmakokinetik etkileşimler de görülebilir (ayrıca bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) ve doz ayarlaması gerekebilir.

Bu tür kombinasyonların potansiyel risklerine karşı gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin kombinasyon halinde kullanımı sonucu lipid düzeylerinde meydana gelen diğer değişikliklerin faydası dikkatle değerlendirilmelidir ve klinik izleme yapılması önerilir.

Rabdomiyoliz için aşağıdaki predispozan faktörleri olan hastalarda bu tür bir kombinasyon uygulamasına başlamadan önce kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi ölçülmelidir:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Alkol bağımlılığı
- > 70 yaş
- Kalıtsal kas bozukluklarına ilişkin aile hikayesi veya kişisel hikaye
- Başka bir fibrat veya HMG-CoA redüktaz inhibitörüyle kas toksisitesine ilişkin önceki hikaye

Gemfibrozil ve HMG CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında kreatin kinazda belirgin artış ve miyoglobüri (rabdomiyoliz) ile birlikte ciddi miyozit vakaları bildirilmiştir. Tek başına her iki ilaca da yetersiz lipid yanıtı görülen çoğu bireyde HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve gemfibrozil ile kombine tedavinin olası yararı ciddi miyopati, rabdomiyoliz ve akut böbrek yetersizliği risklerinden daha fazla değildir. (bkz.bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

- Serum lipidlerinin izlenmesi

Gemfibrozille tedavi sırasında serum lipidlerinin periyodik olarak değerlendirilmesi gereklidir. Hipertrigliseridemi olan hastalarda bazen paradoksal kolesterol artışı (total ve LDL) görülebilir. Önerilen dozlarda 3 aylık tedavi sonrasında yanıt yetersizse, tedavi kesilmeli ve alternatif tedavi yöntemleri değerlendirilmelidir.

- Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Gemfibrozil uygulamasıyla seyrek olarak, karaciğer transaminazları (AST (SGOT) ve ALT (SGPT)) gibi karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, alkali fosfataz, LDH, kreatin kinaz (CK) ve bilirubinde artış bildirilmiştir. Bu sonuçlar genellikle gemfibrozilin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür. Bu nedenle, periyodik olarak karaciğer fonksiyon testleri yapılması

tavsiye edilir ve anormallikler sürerse gemfibrozil tedavisi kesilmelidir.

Hematopoetik

Gemfibrozil tedavisinin başlangıcında bazen hemoglobin, hematokrit ve lökosit sayılarında hafif azalma gözlenmiştir. Ancak, bu düzeyler uzun süreli uygulamada stabilize olur. Ender olarak ciddi anemi, lökopeni, trombositopeni, eozinofili ve kemik iliği hipoplazisi bildirilmiştir. Bu nedenle, gemfibrozil tedavisinin ilk 12 ayı boyunca periyodik olarak kan sayımı yapılması tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler)

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 ve UGTA3 substratlarıyla eşzamanlı kullanım.

Gemfibrozilin etkileşim profilinin kompleks olması, gemfibrozille eşzamanlı uygulandığında pek çok tıbbi ürünün maruziyetinin artmasına neden olur.

Gemfibrozil, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 ve UGTA3 enzimlerini etkin biçimde inhibe eder (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hipoglisemik ajanlarla eşzamanlı kullanım

Gemfibrozil ve hipoglisemik ajanlarla (oral ajanlar ve insülin) eşzamanlı kullanım sonrası hipoglisemik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Glikoz düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Oral antikoagülanlar ile birlikte kullanımı

Antikoagülanlar ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Antikoagülanın dozu istenen protrombin süresi düzeylerini elde edecek kadar düşürülmelidir. PT düzeyi stabilize olana kadar sık sık protrombin zamanı izlenmesi tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Repaglinid:

Gemfibrozilin repaglinidle birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Sağlıklı gönüllülerde gemfibrozil ve repaglinidin birlikte kullanımı; repaglinidin plazma konsantrasyonlarının artmasına ve hipoglisemik etki süresinin uzamasına yol açmaktadır. Eşzamanlı uygulama, büyük olasılıkla CYP2C8 enziminin inhibe edilmesi sonucu repaglinid plazma konsantrasyonunda 8 kat artışa yol açarak hipoglisemik reaksiyonlara neden olmuştur. Bu nedenle, bu iki ilacın birlikte kullanımı şiddetli hipoglisemi riskini arttırmaktadır.

Rosiglitazon

Gemfibrozilin rosiglitazon ile kombinasyonuna dikkatle yaklaşılmalıdır. Rosiglitazon ile birlikte uygulama sonucu, büyük olasılıkla CYP2C8 izoziminin inhibe edilmesi nedeniyle

rosiglitazon sistemik maruziyeti 2.3 kat artmıştır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:

LOPID HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile kombine olarak kullanıldığında ciddi miyozit ve miyoglobüni (rabdomiyoliz) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, ve 4.3 Kontrendikasyonlar)

Gemfibrozil ve bir statinin kombinasyon halinde kullanımından genel olarak kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Fibratların tek başına kullanımı ara sıra miyopatiyle ilişkilendirilir. Fibratlar statinlerle birlikte uygulandığında, rabdomiyoliz dahil olmak üzere kas ile ilgili istenmeyen olayların riskinde artış bildirilmiştir.

Gemfibrozilin simvastatin, lovastatin, pravastatin ve rosuvastatin farmakokinetiği üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Gemfibrozil, büyük olasılıkla UGT1 ve UGT3 yoluyla glukuronidasyonun inhibe edilmesi nedeniyle simvastatin EAA düzeyinde neredeyse 3 kat artışa yol açarken, pravastatin EAA düzeyinde de taşıyıcı proteinlerle etkileşimden kaynaklanma olasılığı olan 3 kat artışa neden olmuştur. Çalışmalardan biri, gemfibrozil alan (günde iki defa 600 mg) sağlıklı gönüllülere 80 mg'lık tek rosuvastatin dozunun birlikte uygulamasının, ortalama C_{max} değerinde 2.2 kat, ortalama rosuvastatin EAA değerinde ise 1.9 kat artışa neden olduğunu ortaya koymuştur.

Oral antikoagülanlar:

LOPID antikoagülan ilaçlar ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Kanama komplikasyonlarını önlemek amacıyla, protrombin zamanını istenen düzeyde tutmak için antikoagülan dozu azaltılmalıdır. Protrombin zamanının stabilize olduğu kesinlik kazanana kadar sık sık protrombin zamanı ölçülmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Beksaroten

Gemfibrozilin beksaroten ile eşzamanlı uygulaması önerilmemektedir. Kutanöz T hücreli lenfoma (CTLC) bulunan hastalarda plazma beksaroten konsantrasyonlarının popülasyon analizi, gemfibrozille eşzamanlı uygulamanın beksaroten plazma konsantrasyonlarında önemli bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur.

Safra asidi bağlayıcı reçineler:

Gemfibrozil kolestipol gibi reçine-granüllü ilaçlarla aynı zamanda verildiğinde biyoyararlanımı düşebilir. İlaçların en az iki saat arayla uygulanması tavsiye edilir

Gemfibrozil plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve diğer ilaçlarla yer değiştirme etkileşimi potansiyeli vardır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Mevcut değil.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gemfibrozilin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvan çalışmaları, gebelik ve fetal gelişimle ilgili sonuçlara varılmasına olanak tanıyacak kadar belirgin değildir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. LOPID çok gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren annelerdeki güvenilirliği belirlenmemiştir. Gemfibrozilin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Pek çok ilaç anne sütüne geçtiğinden, hasta gemfibrozil tedavisine başlamadan önce emzirmeyi kesmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisitesi çalışmalarında, gemfibrozilin erkek sıçanlara 10 hafta boyunca insan dozunun yaklaşık 2 katı (vücut yüzey alanına göre) uygulanması sonucu doğurganlıkta düşüş meydana gelmiştir. 8 haftalık ilaçsız dönem sonrası doğurganlık geri kazanılmıştır. Gemfibrozil sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik olmamıştır. Dişi tavşanlara organogenez sırasında insan dozunun 1 ve 3 katının (vücut yüzey alanına göre) uygulanması sonucu yavru boyutunda dozla ilişkili küçülme meydana gelmiştir. Dişi sıçanlara gebeliğin 15. gününden süttten kesilmeye kadar insan dozunun 0.6 ve 2 katının (vücut yüzey alanına göre) uygulanması sonucu doğum ağırlığında dozla ilişkili düşüşler ve emzirme sırasında yavru büyümesinde baskılanma meydana gelmiştir. Her iki türde de maternal toksisite görülmüştür ve tavşan yavrusu boyutu ile sıçan yavrusu ağırlığındaki düşüşlerin klinik ilgisi belirsizdir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yetisi üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. İzole edilmiş vakalarda, araç kullanımını olumsuz biçimde etkileyebilecek baş dönmesi ve görme bozuklukları oluşabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yapılan klinik araştırmalarda aşağıdaki istenmeyen etkiler gemfibrozil grubundaki bireylerde istatistiksel açıdan daha sık olarak gözlenmiştir;
Gastrointestinal reaksiyonlar, dispepsi, karın ağrısı, akut apandisit ve atrial fibrilasyon.

Bireylerin %1'inden fazlasında bildirilen ancak gruplar arasında anlamlı bir fark göstermeyen istenmeyen etkiler ise;

Diyare, yorgunluk, bulantı / kusma, egzema, döküntü, vertigo, konstipasyon, baş ağrısıdır.

En yaygın biçimde bildirilen istenmeyen etkiler gastrointestinal sistemle ilişkilidir ve hastaların yaklaşık %7'sinde görülmektedir. Bu etkiler, genellikle tedavinin kesilmesine yol açmamaktadır.

İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Kan ve lenf sistemi bozuklukları:

Seyrek: Ciddi anemi, gemfibrozil tedavisi başlangıcında kendini sınırlayıcı, hafif hemoglobin ve hematokrit düşüşü gözlenmiştir, lökopeni, eozinofili, kemik iliği hipoplazisi, trombositopeni, gemfibrozil tedavisi başlangıcında kendini sınırlayıcı lökosit düşüşü gözlenmiştir.

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Vertigo, baş ağrısı

Seyrek: Baş dönmesi, uyuklama, parestezi, periferik nörit, depresyon, libido kaybı

Göz bozuklukları :

Seyrek: Bulanık görme

Kardiyak bozuklukları:

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon

Gastrointestinal bozuklukları :

Çok yaygın: Dispepsi

Yaygın: Karın ağrısı, diyare, gaz, bulantı, kusma, kabızlık

Seyrek: Pankreatit, akut apandisit

Hepato-bilier bozuklukları:

Seyrek: Kolestatik sarılık, karaciğer fonksiyonunda bozulma, hepatit, kolelitiyaz, kolesistit

Deri ve deri altı doku bozuklukları:

Yaygın: , Döküntü, kaşıntı

Seyrek: Eksfoliyatif dermatit, dermatit, prurit, alopesi, ışığa duyarlılık, ürtiker, anjiyoödem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları:

Seyrek: Artralji, sinovit, miyalji, miyopati, miyasteni, ekstremitelerde ağrı, kreatin kinaz (CK) artışının eşlik ettiği miyozit, rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar bozuklukları:

Seyrek: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozuklukları:

Yaygın: Yorgunluk

Ek olarak, kolesistit, kolelitiyaz gibi istenmeyen etkiler de bildirilmiştir (bkz.bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gemfibrozil ile doz aşımı bildirilmiştir. Doz aşımıyla bildirilen semptomlar karında kramplar, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler, diyare, CPK'de artış, kas ve eklemlerde ağrı, bulantı ve kusmadır. Hastalar tam olarak iyileşmiştir.

Doz aşımı meydana gelirse semptomatik destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Serum-lipid düşürücü ajanlar

ATC kodu: C10A B04

Gemfibrozil, oral yoldan kullanılmaya uygun bir lipid düzenleyicisidir. Kimyasal yönden halojeniz fenoksipentanoik asittir. Jenerik adı gemfibrozil, kimyasal adı ise 5-(2,5-dimetilfenoksi)-2,2-dimetil pentanoik asittir.

Gemfibrozilin etki mekanizması kesin olarak belirlenmemiştir. Gemfibrozil, insanlarda periferik lipolizi inhibe eder ve serbest yağ asitlerinin karaciğerden çıkışını azaltır. Gemfibrozil ayrıca çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) taşıyıcısı olan apolipoprotein B'nin sentezini inhibe eder ve kandan temizlenmesini (klirensini) artırır, böylece VLDL yapımını azaltır. Gemfibrozil yüksek dansiteli lipoprotein alt fraksiyonları olan HDL2 ve HDL3'ü ve ayrıca apolipoprotein A-1 ve A-2'yi artırır. Hayvan deneyleri gemfibrozilin, karaciğerde kolesterol döngüsünü ve atılımını arttırdığını düşündürmektedir.

Gemfibrozil, kandaki total kolesterolü, (düşük dansiteli lipoprotein) LDL-kolesterol , çok düşük dansiteli lipoproteinleri (VLDL) ve trigliseridleri azaltan, yüksek dansiteli lipoproteinleri(HDL-kolesterol) ise artıran bir lipid düzenleyicisidir.

Primer dislipidemisi (serum HDL dışı kolesterolü 200 mg/dl'nin (5.2 mmol/l) üstünde, çoğunlukla yükselmiş HDL dışı kolesterol +/- hipertrigliseridemi) olan ve önceden kalp hastalığı öyküsü olmayan 40-55 yaşları arasında 4081 erkek gönüllüyle yapılmış büyük bir plasebo kontrollü çalışma olan Helsinki Kalp Çalışmasında, günde 2 defa 600 mg gemfibrozil, total plazma trigliseridlerinde anlamlı bir azalma, total ve LDL kolesterolünde orta derecede azalma ve HDL kolesterolünde anlamlı bir artış sağlamıştır. 5 yıllık araştırma süresi içinde gemfibrozil tedavisi gören grupta takip süresince kardiyak son noktaların (kardiyak ölüm ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü) kümülatif oranı, gemfibrozil grubunda (56 gönüllü) 27.3/1000, plasebo grubunda (84 gönüllü) ise 41.4/1000 olmuştur; bu durum, plasebo grubuna kıyasla gemfibrozil grubunda %34.0'lık bağıl risk düşüşü (%95 güven aralığı 8.3 ila 52.6, p<0.02) ve %1.4'lük mutlak risk düşüşünü ortaya koymuştur. Ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünde %37, kardiyak ölümlerde ise %26 düşüş görülmüştür. Tüm nedenlerden kaynaklanan ölümlerin sayısı ise farklılık göstermemiştir (gemfibrozil grubunda 44, plasebo grubunda ise 43). Diyabet hastaları ve şiddetli lipid fraksiyonu saptaması gösteren hastalar, CHD son noktalarında sırasıyla %68 ve %71 düşüş göstermiştir. Gemfibrozil tedavisi gören grupta koroner kalp hastalığı insidansındaki fark, plasebo alan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü(p<0.02).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Gemfibrozil, oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan iyi emilir, biyoyararlanımı % 100'e yakındır. Multipl dozlardan sonra 1.5 saatlik plazma yarı ömür süresi ile 1-2 saat içinde doruk plazma seviyelerine ulaşılır. Plazma düzeylerinin dozla orantılı olduğu görülmektedir ve multipl dozların ardından zaman içinde birikim göstermez.

Günde iki defa 600 mg uygulamasından sonra 15 ila 25 mg/ml aralığında bir C_{max} elde edilir.

Dağılım:

Gemfibrozil plazma proteinlerine ileri derecede bağlanır ve başka ilaçlarla yer değiştirme etkileşimine girebilir. (bkz.bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Kararlı durumda dağılım hacmi 9-13 l'dir. Gemfibrozil ve ana metabolitinin plazma protein bağlanması en az %97'dir.

Biyotransformasyon:

Gemfibrozil bir halka metil grubu oksidasyonuna uğradıktan sonra bir hidrosimetil ve bir karboksil metaboliti (ana metabolit) oluşturur. Ana bileşik gemfibrozile kıyasla bu metabolit, düşük aktiviteye ve yaklaşık 20 saatlik eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Gemfibrozilin metabolizmasına dahil olan enzimler bilinmemektedir. Gemfibrozilin etkileşim profili komplekstir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). İn vitro ve in vivo çalışmalar, gemfibrozilin CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 ve UGT3A3'ü inhibe ettiğini göstermiştir.

Eliminasyon:

Gemfibrozil, çoğunlukla metabolizma yoluyla elimine edilir. İnsanda uygulanan dozun yaklaşık %70'i idrarla, çoğunlukla glukuronid konjugatı ve metabolitleri olarak atılır, %6'sından azı değişmeden gemfibrozil olarak atılır. Dozun %6'sı dışkıyla atılır. Gemfibrozilin total klerensi 100 ila 160 ml/dak aralığındadır ve eliminasyon yarı ömrü 1.3 ila 1.5 saat aralığındadır. Farmakokinetik, terapötik doz aralığında doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta şiddetli ve diyaliz edilmeyen şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin veriler sınırlıdır. Sınırlı veriler, başka bir lipid düşürücü ilaç almayan hafif ila orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda günde 1200 mg'ye kadar kullanımı desteklemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

2 yıllık bir gemfibrozil çalışmasında, insan dozunun 10 katıyla tedavi edilen erkek sıçanların % 10'unda subkapsüler bilateral katarakt, % 6.3'ünde ise unilateral katarakt oluşmuştur.

Karsinogenez, mutagenез ve doğurganlığın zarar görmesi

İnsanlar üzerinde yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Sıçanlarda insan maruziyetinin 0.2 ve 1.3 katı (EAA'na göre) düzeyinde uzun süreli çalışmalar yapılmıştır. Benign karaciğer nodülleri ve karaciğer karsinomlarına ilişkin insidans, yüksek doz verilen erkek sıçanlarda anlamlı oranda artmıştır. Yüksek doz verilen dişi sıçanlarda, benign ve malign karaciğer neoplazmalarının birleşik insidansında anlamlı bir artış olmuştur. Sıçanlarda bu sınıftaki üç ilacı karşılaştıran karşılaştırmalı bir karsinogenesis çalışması da yapılmıştır: fenofibrat (10 ve 60 mg/kg; insan dozunun 0.3 ve 1.6 katı), klofibrat (400 mg/kg; insan dozunun 1.6 katı) ve gemfibrozil (250 mg/kg; insan dozunun 1.7 katı). Fenofibrat alan erkek ve dişilerde pankreas asiner adenomu artmıştır; klofibratla tedavi edilen erkeklerde hepatoselüler karsinom ve pankreas asiner adenomu, dişilerde ise hepatik neoplastik nodüller artmıştır; gemfibrozille tedavi edilen erkek ve dişilerde hepatik neoplastik nodüller artarken, ilaçların üçüyle de tedavi edilen erkeklerde testiküler interstisyel hücre tümörleri artmıştır.

Farelerde insan maruziyetinin 0.1 ve 0.7 katıyla (EAA'na göre) uzun süreli çalışmalar yapılmıştır. Karaciğer tümörü insidansında kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir, fakat test edilen dozlar diğer fibratlarla birlikte karsinogenik olduğu gösterilen dozlardan daha düşüktür. Erkek sıçanlara 10 hafta boyunca insan dozunun yaklaşık 2 katının (yüzey alana göre) uygulanması sonucu doğurganlıkta dozla ilişkili düşüş meydana gelmiştir. Sonraki çalışmalar, yaklaşık sekiz haftalık ilaçsız dönem sonrasında bu etkinin tersine çevrildiğini ve yavruya geçmediğini göstermiştir. Yüksek doz düzeylerinde gözlenen düşük doğum ağırlıkları ile önemsiz fetotoksitesite ortaya çıkmıştır.

Gemfibrozil, erkek sıçanlarda benign Leydig hücresi tümörlerini de indüklemiştir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı minimum düzeydedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet Kısmında

Nişasta (Snowflake 12012)
Nişasta
Kolloidal silikon dioksit anhidrus (Aerosil 200)
Magnezyum Stearat
Polisorbat 80
Saf Su *

Film Kaplama Kısmında

Hidroksipropil metilseluloz
Talk
Poliyeten glikol
Titanyum dioksit
Silikon antifoaming agent SH (Simethicone)
Saf Su *

* Bitmiş üründe bulunmaz.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-Aluminyum blister ambalajda 30 ve 100 film kaplı tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

181/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 16.10.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ