

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopid 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg gemfibrotsiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus

Valkoinen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lopid-valmistetta käytetään ruokavalion ja muiden lääkkeettömien hoitojen (esim. liikunta, laihduttaminen) liitännäishoitona seuraavissa sairauksissa:

- Vaikea hypertriglyseridemia, johon voi liittyä alhainen HDL-kolesteroli
- Kombinoitu hyperlipidemia, kun statiini on vasta-aiheinen tai ei ole siedetty
- Primaarinen hyperkolesterolemia, kun statiinin käyttö on vasta-aiheista tai jos potilas ei siedä statiineja.

Primaaripreventio

Sydän- ja verisuonisairastuvuuden vähentäminen miehillä, joiden kolesteroliarvot (HDL-arvoa lukuun ottamatta) ovat kohonneet ja joilla on suuri riski saada ensimmäistä kertaa sydän- ja verisuonitapahtuma, kun statiinien käyttö on vasta-aiheista tai jos potilas ei siedä statiineja (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Ennen kuin gemfibrotsiilihoito aloitetaan, potilaan muut sairaudet (kuten kilpirauhasen vajaatoiminta ja diabetes mellitus) on saatava hallintaan mahdollisimman hyvin ja potilaalle on aloitettava vakiohoitoon kuuluva lipidiarvoja alentava ruokavalio. Ruokavaliohoitoa on jatkettava myös lääkehoidon aikana. Lopid-tabletit otetaan suun kautta.

Annostus

Aikuiset

Vuorokausiannos on 900–1 200 mg.

Ainoa vuorokausiannos, jolla on tutkitusti vaikutusta sairastuvuuteen, on 1 200 mg.

Katso *Antotapa*.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Sama annostus kuin aikuisille.

Lapset ja nuoret

Gemfibrotsiilihoitoa ei ole tutkittu lapsilla. Koska tietoja ei ole saatavilla, Lopid-valmisteen käyttöä lapsille ei suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt lievästi (glomerulusten suodattumisnopeus 50–80 ml/min/1,73 m²) tai keskivaikeasti (30 - < 50 ml/min/1,73 m²), aloita hoito 900 mg:lla vuorokaudessa ja arvioi munuaistoimintaa uudestaan ennen annoksen suurentamista. Lopid-valmistetta ei saa käyttää potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Gemfibrotsiilia ei saa antaa potilaalle, jonka maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.3).

Antotapa

1 200 mg:n annos otetaan kahtena 600 mg:n annoksena vuorokaudessa. Ensimmäinen annos otetaan puoli tuntia ennen aamiaista ja toinen puoli tuntia ennen ilta-ateriaa.

900 mg:n annos otetaan kerta-annoksena puoli tuntia ennen ilta-ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Heikentynyt maksan toiminta.
- Vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta.
- Aiempi tai nykyinen sappirakko- tai sappitesairaus, mukaan lukien sappikivitauti.
- Repaglinidin, dasabuviirin tai seleksipagin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5) tai simvastatiinin samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Anamneesissa valoallergia tai fototoksinen reaktio fibraattihoidon aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lihashäiriöt (myopatia/rabdomyolyysi)

Gemfibrotsiilin käyttöön on ilmoitettu liittyneen myosiittia, myopatiaa ja selvästi kohonneita kreatiinikinaasiarvoja. Myös rabdomyolyysiä on ilmoitettu joissakin harvinaisissa tapauksissa. Lihavaurion mahdollisuus on aina otettava huomioon, jos potilaalla ilmenee epämääräistä lihaskipua, lihasarkuutta ja/tai selvästi kohonneita lihaksen kreatiinikinaasiarvoja (>5 x normaalin yläraja-arvo). Tällöin hoito on lopetettava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikainen käyttö

Simvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Vaikeaa myosiittia, johon on liittynyt selvästi kohonnut kreatiinikinaasiarvo ja myoglobiuria (rabdomyolyysi), on raportoitu, kun gemfibrotsiilia ja HMG-CoA-reduktaasin estäjiä on käytetty samanaikaisesti (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Tällöin voi ilmetä myös farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. myös kohta 4.5) ja annostusta on ehkä muutettava.

Lisähyötyä, joka saavutetaan lipidiarvoihin gemfibrotsiilin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhteiskäytöllä, on punnittava tarkoin vasten haittoja, joita tällainen yhdistelmähoito voi aiheuttaa ja kliinistä seuranta suositellaan.

Kreatiinikinaasiarvot on mitattava ennen tällaisen yhdistelmähoidon aloittamista, jos potilaalla on seuraavia rbdomyolyysille altistavia tekijöitä:

- heikentynyt munuaisten toiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- alkoholin väärinkäyttö
- ikä >70 vuotta
- potilaan omassa anamneesissa tai suvussa perinnöllinen lihashäiriö
- aiempi lihastoksisuus jostakin toisesta fibraatista tai HMG-CoA-reduktaasin estäjästä.

Useimmille henkilöille, joille HMG-CoA-reduktaasin estäjällä tai gemfibrotsiililla yksinään ei ole saatu riittävää vastetta lipidipitoisuuksiin, näiden lääkeaineiden yhdistelmähoidon mahdolliset edut eivät riitä suhteessa vaikean myopatian, rbdomyolyysin ja akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskeihin.

Potilaat, joilla on sappikivien muodostusta

Gemfibrotsiili voi lisätä kolesterolin erittymistä sappinesteeseen ja siten suurentaa sappikivien muodostumisriskiä. Gemfibrotsiilihoidon yhteydessä on ilmoitettu sappikivitautitapauksia. Jos sappikivitautia epäillään, potilaan sappirakko on tutkittava. Gemfibrotsiilihoito on lopetettava, jos sappikiviä löydetään.

Seerumin lipidiarvojen seuranta

Seerumin lipidiarvot on määritettävä säännöllisesti gemfibrotsiilihoidon aikana. Joskus (kokonais- ja LDL-) kolesteroliarvot voivat ristiriitaisesti kohota potilailla, joilla on hypertriglyseridemia. Jos kolmen kuukauden hoito suositusannoksilla ei tuota riittävää hoitovastetta, hoito on lopetettava ja harkittava muita hoitoja.

Maksan toiminnan seuranta

ALAT-, ASAT-, alkalisen fosfaatin, LDH-, kreatiinikinaasi- ja bilirubiiniarvojen kohoamista on ilmoitettu. Muutokset korjaantuvat tavallisesti, kun gemfibrotsiilihoito lopetetaan. Maksan toiminta on siis tutkittava säännöllisesti. Gemfibrotsiilihoito on lopetettava, jos poikkeamat eivät korjaannu.

Verenkuvan seuranta

On suositeltavaa määrittää verenkuvan säännöllisesti gemfibrotsiilihoidon 12 ensimmäisen kuukauden aikana. Joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu anemioita, leukopenioita, trombosytopenioita, eosinofiliaa ja luuytimen hypoplasiaa (ks. kohta 4.8).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5)

Samanaikainen käyttö CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP1A2-, UGT1A1-, UGT3A3- ja OATP1B1-substraattien kanssa

Gemfibrotsiilin interaktioprofiili on monimutkainen, minkä seurauksena monien lääkeaineiden pitoisuudet elimistössä suurenevät, jos potilas saa samanaikaisesti gemfibrotsiilia.

Gemfibrotsiili estää voimakkaasti CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP1A2- ja UDP-glukuronyylitransferaasi- (UGT1A1 ja UGT3A3) entsyymejä. Se estää myös orgaanista anioneja kuljettavaa polypeptidi 1B1:stä (OATP1B1) (ks. kohta 4.5). Sen lisäksi gemfibrotsiili metaboloituu gemfibrotsiili-1-O- β -glukuronidiksi, joka myös estää CYP2C8:aa ja OATP1B1:stä.

Samanaikainen käyttö hypoglykeemisten aineiden kanssa

Hypoglykeemisiä reaktioita on ilmoitettu tulleen gemfibrotsiilin ja hypoglykeemisten aineiden (suun kautta otettavat lääkkeaineet ja insuliini) samanaikaisen käytön jälkeen. Verensokeriarvon seuranta suositellaan.

Samanaikainen käyttö antikoagulanttien kanssa

Gemfibrotsiili voi potensoida kumariinityyppisten K-vitamiiniantagonistiantikoagulanttien kuten varfariinin, asenokumarolin tai fenpropakumonin vaikutuksia. Protrombiiniaikaa (INR-arvo; International Normalised Ratio) on seurattava tarkoin, jos gemfibrotsiilia käytetään samanaikaisesti näiden antikoagulanttien kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos tällaisia kumariinityyppisiä K-vitamiiniantagonistiantikoagulantteja annetaan yhdessä gemfibrotsiilin kanssa. Antikoagulantin annostusta on ehkä pienennettävä, jotta halutut protrombiiniajat säilyvät (ks. kohta 4.5).

Natriumrajoitus ruokavaliossa

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä tablettissa. Vähän natriumia sisältävää ruokavaliota noudattavia potilaille tulisi informoida, että sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gemfibrotsiilin interaktioprofiili on monimutkainen. *In vivo* -tutkimusten mukaan gemfibrotsiili ja sen metaboliitti gemfibrotsiili-1-O- β -glukuronidi estävät potentisti CYP2C8:aa (tärkeä entsyymi esim. dabrafenibin, entsalutamidin, loperamidin, montelukastin, repaglinidin, rosiglitasonin, pioglitasonin, dasabuviirin, seleksipagin ja paklitakselin metaboliassa). Gemfibrotsiilia ei saa käyttää samanaikaisesti repaglinidin, dasabuviirin eikä seleksipagin kanssa (ks. kohta 4.3). Sen lisäksi lääkkeaineiden, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2C8-entsyymin välityksellä, annostusta voi olla tarpeen pienentää, jos niitä käytetään samanaikaisesti gemfibrotsiilin kanssa. *In vitro* -tutkimusten mukaan gemfibrotsiili estää voimakkaasti CYP2C9:ää (entsyymi, joka osallistuu mm. varfariinin ja glimepiridin metaboliaan) sekä CYP2C19:sta, CYP1A2:sta, OATP1B1:stä ja UGT1A1- ja UGT3A3-entsyymejä (ks. kohta 4.4). Gemfibrotsiili-1-O- β -glukuronidi estää myös OATP1B1:stä.

Repaglinidi

Terveillä vapaaehtoisilla gemfibrotsiilin samanaikainen anto 8,1-kertaisti repaglinidin AUC-arvon ja 2,4-kertaisti C_{max} -arvon. Samassa tutkimuksessa gemfibrotsiilin ja itrakonatsolin samanaikainen anto nosti repaglinidin AUC- ja C_{max} -arvot 19,4- ja 2,8-kertaisiksi. Lisäksi gemfibrotsiilin tai gemfibrotsiilin ja itrakonatsolin samanaikainen käyttö pidensi repaglinidin hypoglykeemistä vaikutusta. Tästä syystä gemfibrotsiilin ja repaglinidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se suurentaa vaikean hypoglykemian riskiä (ks. kohta 4.3).

Dasabuviiri

Gemfibrotsiilin ja dasabuviirin samanaikainen anto 11,3-kertaisti dasabiviirin AUC-arvon ja 2,01-kertaisti C_{max} -arvon, mikä johtui CYP2C8-entsyymin estosta. Suurentunut dasabuviirialtistus voi suurentaa QT-ajan pidentymisen riskiä, minkä vuoksi gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö dasabiviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Seleksipagi

Gemfibrotsiilin ja seleksipagin (CYP2C8-entsyymin substraatti) samanaikainen anto kaksinkertaisti seleksipagin AUC-arvon ja noin 11-kertaisti sen aktiivisen metaboliitin ACT-333679:n AUC-arvon. Gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö seleksipagin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Entsalutamidi

Terveillä vapaaehtoisilla 160 mg kerta-annos entsalutamidia gemfibrotsiilin annon (600 mg x 2/pv) jälkeen suurensi entsalutamidin ja sen aktiivisen metaboliitin (N-desmetyylientsalutamidi) AUC-

arvon 2,2 kertaiseksi ja vastaava C_{\max} -arvo laski 16 prosentilla. Lisääntynyt entsalutamidialtistus voi lisätä kouristusriskiä. Samanaikaista hoitoa entsalutamidilla ja gemfibrotsiililla tulee välttää. Jos gemfibrotsiilin ja entsalutamidin samanaikainen käyttö on aiheellista, entsalutamidin annosta tulee pienentää (ks. kohta 4.4).

Rosiglitatsoni

Varovaisuutta on noudatettava gemfibrotsiilin ja rosiglitatsonin yhteiskäytössä. Gemfibrotsiilin samanaikainen anto rosiglitatsonin kanssa on 2,3-kertaistanut rosiglitatsonipitoisuuden verenkierrossa luultavasti CYP2C8-isoentsyymien eston kautta (ks. kohta 4.4).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Simvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Gemfibrotsiilin ja statiinin yhteiskäyttöä olisi yleensä vältettävä (ks. kohta 4.4). Pelkkä fibraattihoito aiheuttaa joskus myopatiaa. Fibraattien ja statiinien yhteiskäytön on ilmoitettu suurentavan lihaksiin kohdistuvien haittatapahtumien, mukaan lukien rabdomyolyysin, riskiä.

Gemfibrotsiilin on ilmoitettu vaikuttavan myös simvastatiinin, lovastatiinin, pravastatiinin ja rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan. Samanaikaisesti annettu gemfibrotsiili lähes kolminkertaisti simvastatiinihapon AUC-arvon luultavasti UGTA1- ja UGTA3-entsyymien välityksellä tapahtuvan glukuronidaation eston kautta, ja kolminkertaisti pravastatiinin AUC-arvon luultavasti kuljettajaproteiinien häiriintymisen vuoksi. Erään tutkimuksen mukaan 80 mg rosuvastatiinia kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille, jotka jo saivat gemfibrotsiilia (600 mg kahdesti vuorokaudessa), suurensi rosuvastatiinin keskimääräisen C_{\max} -arvon 2,2-kertaiseksi ja keskimääräisen AUC-arvon 1,9-kertaiseksi.

Antikoagulantit

Gemfibrotsiili voi voimistaa kumariinityyppisten K-vitamiiniantagonistiantikoagulanttien kuten varfariinin, asenokumarolin tai fenprokumonin vaikutuksia. Protrombiiniaikaa (INR-arvo) on seurattava tarkoin, jos gemfibrotsiilia käytetään samanaikaisesti näiden antikoagulanttien kanssa (ks. kohta 4.4).

Beksaroteeni

Gemfibrotsiilin samanaikaista antoa beksaroteenin kanssa ei suositella. Populaatioanalyysi ihon T-solulymfomaa sairastavien potilaiden plasman beksaroteenipitoisuuksista osoitti, että gemfibrotsiilin samanaikainen anto suurensi plasman beksaroteenipitoisuuksia huomattavasti.

Sappihappoja sitovat resiinit

Gemfibrotsiilin biologinen hyötyosuus voi pienentyä, jos sen kanssa annetaan samanaikaisesti jotakin anioninvaihtajahartsia, kuten kolestipolia. Näiden lääkeaineiden annon väliin on suositeltavaa jättää vähintään kaksi tuntia.

Kolkisiini

Myopatian ja rabdomyolyysin riski voi olla kohonnut kolkisiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämä riski voi olla kohonnut iäkkäillä ja potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt. Kliinistä ja biologista seuranta suositellaan, erityisesti yhdistelmähoitoa aloitettaessa.

Gemfibrotsiili sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Siksi se saattaa syrjäyttää niistä muita lääkeaineita ja aiheuttaa näin yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lopid-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimusten tulokset eivät ole riittävän selviä, jotta niiden perusteella voitaisiin tehdä johtopäätöksiä valmisteen vaikutuksesta raskauteen ja sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Lopid-valmistetta ei saa käyttää raskausaikana, jollei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Gemfibrotsiilin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Lopid-valmistetta ei saa käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa on urosrotilla todettu ohimenevää hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Yksittäistapauksissa voi ilmetä heitehuimausta ja näköhäiriöitä, jotka voivat haitata ajamista.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset kohdistuvat ruoansulatuskanavaan. Niitä on tullut noin 7 %:lle potilaista. Nämä haittavaikutukset eivät tavallisesti johda hoidon lopettamiseen.

Haittavaikutukset luokitellaan ilmaantuvuuden mukaan seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäistapaukset:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Veri ja imukudos Harvinaiset	Luuytimen vajaatoiminta, vaikea anemia, trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia
Psyykkiset häiriöt Harvinaiset	Masennus, sukupuolivietin heikkeneminen
Hermosto Yleiset Harvinaiset	Kiertohuimaus, päänsärky Perifeerinen neuropatia, parestesia, heitehuimaus, uneliaisuus
Silmät Harvinaiset	Näön hämärtyminen
Sydän Melko harvinaiset	Eteisvärinä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Harvinaiset	Kurkunpään turvotus
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleiset Yleiset Harvinaiset	Ruoansulatushäiriöt Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus, ilmavaivat Haimatulehdus, äkillinen umpilisäkkeen tulehdus

Maksa ja sappi Harvinaiset	Kolestaattinen keltaisuus, maksatulehdus, sappikivitauti, sappirakkotulehdus, maksan toimintahäiriöt
Iho ja ihonalainen kudος Yleiset Harvinaiset	Ekseema, ihottuma Angioedeema, hilseilevä ihotulehdus, nokkosihottuma, ihotulehdus, alopesia, valoyliherkkyysreaktio, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos Harvinaiset	Rabdomyolyysi, myopatia, myosiitti, lihasheikkous, synoviitti, lihaskipu, nivelkipu, kivuliaat raajat
Sukupuolielimet ja rinnat Harvinaiset	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen	Väsymys
Tutkimukset Harvinainen	Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen pieneneminen, valkosolujen määrän väheneminen, kreatiniinifosfokinaasiarvon nousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu. Yliannostuksesta on raportoitu tulleen seuraavia oireita: vatsan kouristukset, epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset, ripuli, suurentunut kreatiinikinaasin arvo, nivel- ja lihaskipu, pahoinvointi ja oksentelu. Potilaat toipuivat täysin. Mahdollisessa yliannostuksessa potilaalle on annettava oireenmukaista peruselintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Seerumin lipidejä vähentävät lääkeaineet, fibraatit, ATC-koodi: C10A B04

Gemfibrotsiili on halogenoimaton fenoksipentanoiinihappo. Gemfibrotsiili on lipidifraktioita säätelevä lääkeaine.

Gemfibrotsiinin vaikutusmekanismi ei ole täysin selvillä. Ihmisessä gemfibrotsiili stimuloi runsaasti triglyseridiä sisältävien lipoproteiinien, kuten VLDL:n ja kylomikronien, perifeeristä lipolyysiä (lipoproteiinilipaasin stimulaation kautta). Gemfibrotsiili estää myös VLDL:n synteesiä maksassa. Gemfibrotsiili lisää HDL₂- ja HDL₃-subfraktioita sekä apolipoproteiini A1:tä ja A2:ta.

Eläintutkimukset viittaavat siihen, että gemfibrotsiili lisää kolesterolin kiertokulkua (turnover) ja poistumista maksasta.

Fibraattihoido saattaa vähentää sepelvaltimotautitapahtumia, mutta fibraattien ei ole osoitettu vähentävän kokonaiskuolleisuutta sydän- ja verisuonitautien primaarissa tai sekundaarisessa ehkäisyssä.

Laajassa lumekontrolloidussa Helsinki Heart Studyssa gemfibrotsiilia annettiin 600 mg kahdesti vuorokaudessa 4 081:lle iältään 40–55-vuotiaalle miespuoliselle tutkimushenkilölle, joilla oli primaarinen dyslipidemia (pääasiassa kohonnut ei-HDL-kolesteroli +/- hypertriglyseridemia), mutta ei aiempaa sepelvaltimotautia. Tulosten mukaan plasman kokonastriglyseridiarvo ja kokonais- ja LDL-kolesteroliarvot alenivat merkitsevästi ja HDL-kolesteroliarvo kohosi merkitsevästi. Sydämeen liittyvien päätetapahtumien (sydänkuolema ja ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti) kumulatiivinen määrä oli 5-vuotisseurannassa 27,3/1 000 gemfibrotsiiliryhmässä (56 tutkimushenkilöä) ja 41,4/1 000 lumelääkeryhmässä (84 tutkimushenkilöä); suhteellinen riski pieneni 34,0 % (95 %:n luottamusväli 8,2–52,6, $p < 0,02$) ja absoluuttinen riski 1,4 % gemfibrotsiiliryhmässä verrattuna lumelääkkeeseen. Ei-kuolemaan johtaneet sydäninfarktit vähenivät 37 % ja sydänkuolemat 26 %. Kaikista eri syistä johtuvien kuolemien lukumäärä ei kuitenkaan eronnut (44 gemfibrotsiiliryhmässä ja 43 lumelääkeryhmässä). Sepelvaltimotautiin liittyvät päätetapahtumat vähenivät diabeetikoilla 68 % ja vaikeita lipidifraktioiden poikkeamia omaavilla potilailla 71 %.

Kaksoissokkoutetussa VA-HIT-tutkimuksessa verrattiin gemfibrotsiin (1200 mg/vrk) ja lumelääkkeen vaikutusta 2531 miehellä, joilla oli sepelvaltimotauti, HDL-kolesteroliarvo alle 1,0 mmol/l (<40 mg/dl) ja LDL-kolesteroliarvo normaali. Yhden vuoden jälkeen gemfibrotsiiliryhmän miehillä HDL-arvo oli keskimäärin 6 % suurempi ja triglyseridiarvo keskimäärin 31 % pienempi kuin lumelääkeryhmän miehillä. Ensisijainen päätetapahtuma (ei-fataali sydäninfarkti tai sydänkuolema) esiintyi 17,3 %:lla gemfibrotsiiliryhmän potilaista ja 21,7 %:lla lumelääkeryhmän potilaista (suhteellinen riski pieneni 22 %, 95 % luottamusväli 7–35 %; $p=0,006$). Toissijaisista päätetapahtumista gemfibrotsiilihoitoa saaneiden potilaiden aivohalvauksen suhteellinen riski pieneni 25 % (95 % luottamusväli 6–47 %, $p=0,10$), kuolemaan johtaneen sepelvaltimosairauden, ei-fataalin sydäninfarktin ja todetun aivohalvauksen yhdistetty suhteellinen riski pieneni 24 % (95 % luottamusväli 11–36 %, $p<0,001$), ohimenevän aivoverenkiertohäiriön suhteellinen riski pieneni 59 % (95 % luottamusväli 33–75 %, $p<0,001$) ja karotisendarterektomian suhteellinen riski pieneni 65 % (95 % luottamusväli 37–80 %, $p<0,001$).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nielty gemfibrotsiili imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, ja sen biologinen hyötyosuus on lähes 100 %. Koska ruoan nauttiminen muuttaa biologista hyötyosuutta hieman, gemfibrotsiili on otettava 30 minuuttia ennen ateriaa. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1–2 tunnissa. Anto 600 mg kahdesti vuorokaudessa tuottaa C_{max}-arvon 15–25 mg/l.

Jakautuminen

Vakaan tilan jakautumistilavuus on 9–13 litraa. Gemfibrotsiin ja sen päämetaboliitin plasman proteiineihin sitoutumisaste on vähintään 97 %.

Biotransformaatio

Gemfibrotsiili käy läpi rengasmetyyli-ryhmän oksidaation, jonka seurauksena muodostuvat hydroksimetyyli- ja karboksyyli-metaboliitit (päämetaboliitti). Karboksyyli-metaboliitin aktiivisuus on vähäistä verrattuna gemfibrotsiili-kantayhdisteeseen ja sen eliminaation puoliintumisaika on noin 20 tuntia. Toinen tärkeä eliminoitumisreitti ihmisillä on gemfibrotsiilin glukuronidaatio gemfibrotsiili-1-O-β-glukuronidiksi.

Gemfibrotsiilin metaboliaan osallistuvia entsyymejä ei tunneta. Gemfibrotsiilin ja sen metaboliittien interaktioprofiili on monimutkainen (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5). *In vitro* ja *in vivo* -tutkimusten mukaan gemfibrotsiili estää CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP1A2-, UGT1A1- ja UGT3A3-entsyymejä sekä OATP1B1:stä. Gemfibrotsiili-1-O-β-glukuronidi estää myös CYP2C8:aa ja OATP1B1:stä.

Eliminaatio

Gemfibrotsiili eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Noin 70 % ihmiselle annetusta annoksesta erittyy virtsaan, pääasiassa gemfibrotsiilin konjugaatteina ja metaboliitteina. Alle 6 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Kuusi prosenttia annoksesta todetaan ulosteesta. Gemfibrotsiilin kokonaispuhdistuma on 100–160 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika on 1,3–1,5 h.

Farmakokinetiikka on lineaarinen lääkehoidossa käytetyllä annosalueella.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty gemfibrotsiilin farmakokinetiikkaa selvittäviä tutkimuksia. Niukasti tietoja on potilaista, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ilman dialyysihoitoa. Niukat tiedot tukevat enintään 1 200 mg vuorokausiannoksen käyttöä potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka eivät saa mitään muuta lipiditasoja alentavaa lääkettä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Gemfibrotsiilin kaksivuotisessa tutkimuksessa 10 %:lla urosrotista ilmeni subkapsulaarista kaihia molemmissa silmissä ja 6,3 %:lla yhdessä silmässä, kun rottien saama annos oli kymmenen kertaa suurempi kuin ihmiselle annettava annos.

Hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytetyt annokset olivat 0,1 ja 0,7 kertaa suuremmat kuin kliininen altistus (AUC-arvon perusteella), kasvainten ilmaantuvuus ei eronnut merkitsevästi verrokkiryhmästä. Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytetyt annokset olivat 0,2 ja 1,3 kertaa suurempia kuin kliininen altistus (AUC-arvon perusteella), hyvinlaatuisten maksakystojen ja maksakarsinoomien ilmaantuvuus suureni merkitsevästi suurta annosta saaneilla urosrotilla. Maksakarsinoomien ilmaantuvuus suureni myös pientä annosta saaneilla urosrotilla, mutta ilmaantuvuuden lisäys ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Maksakasvaimet, joita gemfibrotsiili ja muut fibraatit pienjyrsijöille aiheuttavat, liitetään yleensä näillä eläinlajeilla tapahtuvaan laajaan peroksisomien proliferaatioon, joten näiden tutkimustulosten kliininen merkitys on vähäinen.

Gemfibrotsiili aiheutti urosrotille myös hyvinlaatuisia leydiginsolukasvaimia. Tämän löydöksen kliininen merkitys on erittäin pieni.

Kun gemfibrotsiilia annettiin lisääntymistoksisuustutkimuksissa urosrotille noin kaksi kertaa suurempi annos kuin ihmisen hoitoannos (ihon pinta-alan perusteella) 10 viikon ajan, urosten hedelmällisyys heikkeni. Hedelmällisyys palautui 8 viikon lääkkeettömän jakson jälkeen. Gemfibrotsiili ei ollut teratogeeninen rotille eikä kaniineille. Kun naaraskaniineille annettiin organogeneesin aikana 1 ja 3 kertaa suuremmat gemfibrotsiiliannokset kuin ihmisen annos (ihon pinta-alan perusteella), poikueiden koot pienenevät annoksesta riippuvasti. Kun naarasrotille annettiin 15. tiineyspäivästä vieroitusajan loppuun saakka 0,6 ja 2 kertaa suuremmat annokset kuin

ihmisen hoitoannos (ihon pinta-alan perusteella), vastasyntyneiden syntymäpaino laski ja poikasten kasvu imetysaikana heikkeni annoksesta riippuvasti. Molemmilla eläinlajeilla havaittiin emotoksisuutta. Ei tiedetä varmasti, onko kaniinin poikueen koon ja rotanpoikasten painon pienenemisellä kliinistä merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu tärkkelys
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E 551)
Polysorbaatti 80 (E 433)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti (E 470b)

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E 464)
Titaanidioksidi (E 171)
Talkki (E 553b)
Dimetikoni
Makrogoli 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 196, 500 ja 600 tablettia läpipainopakkauksissa (PVC/Alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10579

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.10.1991

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.4.2020