

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopid 600 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg gemfibrozil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

#### *Beskrivning*

Vit, bikonvexa, oval filmdragerad tablett.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lopid är indicerat som komplement till diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktminskning) i följande fall:

- Behandling av svår hypertriglyceridemi med eller utan lågt HDL-kolesterol
- Blandad hyperlipidemi när en statin är kontraindicerad eller inte tolereras
- Primär hyperkolesterolemi, när en statin är kontraindicerad eller inte tolereras

#### Primärprevention

Reduktion av kardiovaskulär morbiditet hos män med förhöjt icke-HDL-kolesterol och som löper hög risk för en första kardiovaskulär händelse när en statin är kontraindicerad eller inte tolereras (se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Innan behandling inleds med gemfibrozil måste andra medicinska tillstånd (som hypotyreoos och diabetes mellitus) behandlas optimalt, och patienterna bör sättas på en lipidsänkande kost av standardtyp, vilken bör tillämpas under hela behandlingstiden. Lopid-tabletter intas oralt.

#### Dosering

##### Vuxna

Daglig dos är 900–1200 mg.

Den enda dos som har dokumenterad effekt på morbiditet är 1200 mg dagligen.

Se *Administreringsätt*.

#### Äldre patienter (över 65 år)

Samma som för vuxna.

#### Barn och ungdomar

Behandling av barn med gemfibrozil har inte studerats. Eftersom data saknas rekommenderas inte Lopid vid behandling av barn.

#### Nedsatt njurfunktion

För patienter med lätt nedsättning av njurfunktionen (glomerulär filtration 50 – 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller måttlig (30 - <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) inleds behandlingen med 900 mg per dag, och njurfunktionen kontrolleras innan dosen ökas. Lopid bör inte ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

#### Nedsatt leverfunktion

Gemfibrozil är kontraindicerat vid nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### Administreringssätt

Dosen 1 200 mg tas som 600 mg två gånger per dag, en halvtimme före frukost och en halvtimme före kvällsmålet.

Dosen 900 mg tas som en engångsdos en halvtimme före kvällsmålet.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nedsatt leverfunktion.
- Gravt nedsatt njurfunktion.
- Tidigare eller pågående sjukdom i gallblåsa eller gallvägar inklusive gallsten.
- Samtidig användning av repaglinid, dasabuvir eller selexipag (se avsnitt 4.5) eller simvastatin (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Patienter som uppvisat fotoallergisk eller fototoxisk reaktion vid behandling med fibrater.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Muskelpåverkan (myopati/rabdomyolys)

Rapporter har inkommit om myosit, myopati och påtagligt förhöjda värden av kreatinkinasi samband med gemfibrozil. Även enstaka fall av rabdomyolys har rapporterats.

Muskelskador måste misstänkas om patienten uppvisar diffus myalgi, muskelömheter och/eller påtagligt ökade nivåer av kreatinkinasi (>5 x övre normalgränsen). I sådana fall skall behandlingen avbrytas.

#### Samtidig användning av HMG-CoA-reduktashämmare

Samtidig användning av gemfibrozil och simvastatin är kontraindicerad. Rapporter har inkommit om allvarlig myosit med påtagligt förhöjda värden av kreatinkinasi och myoglobinuri (rabdomyolys) när gemfibrozil och HMG-CoA-reduktashämmare användes samtidigt (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Farmakokinetiska interaktioner kan också föreligga (se avsnitt 4.5) med åtföljande krav på dosjusteringar.

Ytterligare förbättringar av lipidnivåerna genom kombinerad användning av gemfibrozil och HMG-CoA-reduktashämmare bör vägas noggrant mot de potentiella riskerna med kombinerad användning, och fortlöpande klinisk uppföljning rekommenderas.

Nivån av kreatinkinas bör mätas innan en sådan kombinationsbehandling sätts in hos patienter med faktorer som predisponerar för rabdomyolys, exempelvis:

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- alkoholmissbruk
- ålder > 70 år
- tidigare fall av ärftlig muskelsjukdom hos patienten eller i patientens släkt
- tidigare muskeltoxiska symtom vid användning av annan fibrat eller en HMG-CoA-reduktashämmare

För flertalet patienter med otillräcklig lipidsänkning av något av läkemedlen uppväger den eventuella nyttan av kombinationsterapi med HMG-CoA-reduktashämmare och gemfibrozil inte riskerna för allvarlig myopati, rabdomyolys och akut njursvikt.

#### Användning till patienter med gallsten

Gemfibrozil kan öka kolesterolsöndringen i gallan, vilket medför ökad risk för gallstensbildning. Fall av gallsten har rapporterats i samband med gemfibrozilbehandling. Om gallsten misstänks bör gallblåsan undersökas. Om gallsten föreligger bör behandlingen med gemfibrozil avbrytas.

#### Kontroll av serumlipider

Regelbunden kontroll av serumlipider måste ske vid behandling med gemfibrozil. Ibland kan en paradoxal ökning av total- och LDL-kolesterolnivåerna ske hos patienter med hypertriglyceridemi. Om svaret på behandlingen är otillräcklig efter 3 månaders behandling med rekommenderad dosering bör behandlingen avbrytas och alternativa behandlingsformer övervägas.

#### Kontroll av leverfunktion

Förhöjda nivåer av ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas, LDH, kreatinkinas och bilirubin har rapporterats. Dessa förhöjda värden återgår vanligtvis när gemfibrozil sätts ut. Kontroll av leverfunktionen bör därför ske regelbundet. Om avvikande värden kvarstår bör behandlingen med gemfibrozil avbrytas.

#### Kontroll av blodvärden

Regelbunden kontroll av blodvärden rekommenderas under de första 12 behandlingsmånaderna med gemfibrozil. Anemi, leukopeni, trombocytopeni, eosinofili och benmärgshypoplasi har rapporterats i sällsynta fall (se avsnitt 4.8).

#### Interaktioner med andra läkemedel (se även avsnitt 4.3 och 4.5)

##### *Samtidig användning av CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT3A3 och OATP1B1 substrat*

Interaktionsprofilen för gemfibrozil är komplex, vilket medför ökad exponering av många läkemedel vid samtidig behandling med gemfibrozil.

Gemfibrozil har starkt hämmande effekt på enzymerna CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 och UDP-glukuronyltransferas (UGT1A1 och UGT3A3) och hämmar även organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) (se avsnitt 4.5). Dessutom metaboliseras gemfibrozil till gemfibrozil-1-O- $\beta$ -glukuronid, som också hämmar CYP2C8 och OATP1B1.

##### *Samtidig användning av hypoglykemiska medel*

Fall av hypoglykemi har rapporterats vid samtidig användning av gemfibrozil och hypoglykemiska medel (perorala läkemedel och insulin). Uppföljning av glukosnivån rekommenderas.

#### Samtidig användning av antikoagulantia

Gemfibrozil kan förstärka effekterna av antikoagulantia av kumarintyp så kallade vitamin K-antagonister såsom warfarin, acenokumarol eller fenpropukumon. Samtidig användning av gemfibrozil med dessa antikoagulantia kräver en noggrann kontroll av protrombintid (INR – International Normalised Ratio). Försiktighet bör iaktas när antikoagulantia av kumarintyp i form av vitamin K-antagonister ges samtidigt med gemfibrozil. Doseringen av antikoagulantia kan behöva reduceras för att upprätthålla önskad protrombintid (se avsnitt 4.5).

#### Natrium begränsad kost

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett. Patienter som ordinerats saltfattig kost bör informeras om att detta läkemedel är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsprofilen för gemfibrozil är komplex. Studier *in vivo* indikerar att gemfibrozil och dess metabolit gemfibrozil-1-O- $\beta$ -glukuronid är starka hämmare av CYP2C8 (ett enzym som är viktigt vid metabolismen av t.ex. dabrafenib, enzalutamid, loperamid, montelukast, repaglinid, rosiglitazon, pioglitazon, dasabuvir, selexipag och paklitaxel). Samtidig tillförelse av gemfibrozil med repaglinid, dasabuvir eller selexipag är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Dessutom kan dosminskning av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via enzymet CYP2C8 krävas när gemfibrozil används samtidigt. Studier *in vitro* har visat att gemfibrozil är en stark hämmare av CYP2C9 (ett enzym som har betydelse vid metabolismen av t.ex. warfarin och glimepirid), men också på CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1 samt UGTA1 och UGTA3 (se avsnitt 4.4). Gemfibrozil-1-O- $\beta$ -glukuronid hämmar också OATP1B1.

#### Repaglinid

Hos friska frivilliga ökade AUC och  $C_{max}$  för repaglinid 8,1-faldigt respektive 2,4-faldigt vid samtidig tillförelse av gemfibrozil. I samma studie ökade samtidig tillförelse av gemfibrozil och itrakonazol AUC och  $C_{max}$  för repaglinid 19,4-faldigt respektive 2,8-faldigt. Dessutom förlängde samtidig tillförelse av gemfibrozil eller gemfibrozil och itrakonazol dess hypoglykemiska effekter. Således ökar samtidig tillförelse av gemfibrozil och repaglinid risken för svår hypoglykemi och är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### Dasabuvir

Samtidig tillförelse av gemfibrozil med dasabuvir ökade AUC och  $C_{max}$  för dasabuvir (kvoter: 11,3 respektive 2,01) på grund av hämning av CYP2C8. Ökad exponering av dasabuvir kan öka risken för QT-förlängning, därför är samtidig tillförelse av gemfibrozil med dasabuvir kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### Selexipag

Samtidig tillförelse av gemfibrozil med selexipag (ett substrat för CYP2C8) fördubblade exponeringen (AUC) för selexipag och ökade exponeringen (AUC) för den aktiva metaboliten ACT-333679 omkring 11 gånger. Samtidig tillförelse av gemfibrozil med selexipag är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### Enzalutamid

Hos friska frivilliga som fick en engångsdos om 160 mg enzalutamid efter gemfibrozil 600 mg två gånger dagligen ökade AUC för enzalutamid plus dess aktiva metabolit (N-desmetylenzalutamid) 2,2-faldigt och motsvarande  $C_{max}$  minskade med 16 %. Ökad exponering för enzalutamid kan öka risken för krampanfall. Samtidig användning av gemfibrozil och enzalutamid ska undvikas. Om samtidig användning anses nödvändigt ska enzalutamiddosen sänkas (se avsnitt 4.4).

### Rosiglitazon

Vid kombination av gemfibrozil och rosiglitazon bör försiktighet iakttas. Samtidig tillförel av rosiglitazon med gemfibrozil har resulterat i en 2,3-faldig ökning av den systemiska exponeringen för rosiglitazon, förmodligen till följd av hämning av isoenzym CYP2C8 (se avsnitt 4.4).

### HMG-CoA-reduktashämmare

Samtidig användning av gemfibrozil och simvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4). Kombinationen av gemfibrozil och en statin bör generellt undvikas (se avsnitt 4.4). Användningen av enbart fibrater har ibland förknippats med myopati. En ökad risk för muskelrelaterade biverkningar, bland annat rabdomyolys, har rapporterats när fibrater getts i kombination med statiner.

Gemfibrozil har också rapporterats kunna påverka farmakokinetiken för simvastatin, lovastatin, pravastatin och rosuvastatin. Gemfibrozil orsakade en nästan 3-faldig ökning av AUC för simvastatinsyra, troligen på grund av hämning av glukoronidisering via UGT1A1 och UGT1A3. En 3-faldig ökning av AUC för pravastatin har rapporterats, vilket kan orsakas av interferens med transportproteiner. En studie indikerade att samtidig tillförel av en singeldos av rosuvastatin på 80 mg till friska försökspersoner som stod på gemfibrozil (600 mg två gånger dagligen) resulterade i en 2,2-faldig ökning av medelvärdet för  $C_{max}$  och en 1,9-faldig ökning av medelvärdet för AUC för rosuvastatin.

### Antikoagulantia

Gemfibrozil kan förstärka effekterna av antikoagulantia av kumarintyp så kallade vitamin K-antagonister såsom warfarin, acenokumarol eller fenpropakumon. Samtidig användning av gemfibrozil med dessa antikoagulantia kräver en noggrann kontroll av protrombintid (INR) (se avsnitt 4.4).

### Bexaroten

Samtidig användning av gemfibrozil och bexaroten rekommenderas inte. En populationsanalys av nivån av bexaroten i plasma hos patienter med kutant T-cellslymfom indikerade att samtidig tillförel av gemfibrozil gav en avsevärd höjning av plasmakoncentrationen av bexaroten.

### Gallsyrabindande resiner

Biotillgängligheten för gemfibrozil kan reduceras vid samtidig tillförel av resiner som kolestipol. De båda produkterna bör ges med minst två timmars mellanrum.

### Kolkicin

Risken för myopati och rabdomyolys kan vara ökad vid samtidig användning av kolkicin och gemfibrozil. Risken kan vara ökad hos äldre och hos patienter med lever- eller njurdysfunktion. Klinisk och biologisk uppföljning rekommenderas, särskilt vid starten av kombinationsbehandling.

Gemfibrozil binds i hög grad till plasmaproteiner och det finns risk för interaktioner med andra läkemedel p.g.a. bortträngning (displacement).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Lopid saknas. Djurstudier har inte varit tillräckligt tydliga för att medge slutsatser om graviditet och fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. Lopid skall inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

### Amning

Det finns inga data om eventuell utsöndring av gemfibrozil i bröstmjölk. Lopid bör inte användas under amningsperioden.

### Fertilitet

En reversibel minskning av fertilitet hos män har observerats i reproduktionstoxiska studier på råttor (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har gjorts av effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. I enstaka fall kan yrsel eller synstörningar uppkomma, vilket kan påverka förmågan att köra bil negativt.

## **4.8 Biverkningar**

De vanligaste rapporterade biverkningarna är av gastrointestinal karaktär och uppträder hos omkring 7 % av patienterna. Dessa biverkningar leder normalt inte till att behandlingen avbryts.

Biverkningarna rangordnas efter incidens med följande indelning: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), vilket innefattar enstaka rapporter:

<b>Organsystemklass</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Sällsynta	Benmargssvikt, svår anemi, trombocytopeni, leukopeni, eosinofili
<b>Psykiska störningar</b> Sällsynta	Depression, minskad libido
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Vanliga Sällsynta	Vertigo, huvudvärk Perifer neuropati, parestesier, yrsel, sömnlighet
<b>Ögon</b> Sällsynta	Dimsyn
<b>Hjärtat</b> Mindre vanliga	Förmaksflimmer
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Sällsynta	Laryngealt ödem
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga Vanliga Sällsynta	Dyspepsi Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta, förstoppning, gasbildning Pankreatit, appendicit
<b>Lever och gallvägar</b> Sällsynta	Kolestatisk gulsot, hepatit, kolelitiasis, kolecystit, störd leverfunktion
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Vanliga Sällsynta	Eksem, utslag Angioödem, exfoliativ dermatit, urtikaria, dermatit, alopeci, ljuskänslighetsreaktion, pruritus

<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Sällsynta	Rabdomyolys, myopati, myosit, muskelsvaghet, synovit, myalgi, artralgi, smärta i extremiteterna
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Sällsynta	Erektill dysfunktion
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Vanliga	Trötthet
<b>Undersökningar</b> Sällsynta	Minskat hemoglobinvärde, minskat hematokritvärde, minskat antal vita blodkroppar, ökat blodkreatinfosfokinasvärde

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats. Rapporterade symtom var magkramper, patologiska leverfunktionsvärden, diarré, ökat kreatininas, led- och muskelsmärter, illamående och kräkningar. Patienterna återfick hälsan helt. Stödjande symtomlindrande behandling bör sättas in vid överdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Serumlipidsänkande medel, fibrater, ATC-kod: C10A B04

Gemfibrozil är en icke-halogenerad fenoxipentansyra. Gemfibrozil är en lipidreglerande substans som påverkar lipidfraktionerna.

Den exakta verkningsmekanismen för gemfibrozil har inte helt klarlagts. Hos människan stimulerar gemfibrozil den perifera lipolysen av triglyceridrika lipoproteiner som VLDL och kylomikroner (genom stimulering av lipoproteinlipas). Gemfibrozil hämmar också syntesen av VLDL i levern. Gemfibrozil ökar mängderna av delfraktionerna HDL<sub>2</sub> och HDL<sub>3</sub> liksom av apolipoprotein A1 och A2.

Djurstudier indikerar att omsättningen och utsöndringen av kolesterol i levern påskyndas av gemfibrozil.

Det finns bevis för att behandling med fibrater kan minska kranskärslsjukdomshändelser men de har inte visat sig kunna minska mortalitet av alla orsaker vid primär- eller sekundärprevention av kardiovaskulär sjukdom.

I Helsinki Heart Study, som var en stor placebokontrollerad studie med 4081 manliga patienter, i åldrarna 40 till 55 år, med primär dyslipidemi (framför allt i form av förhöjda värden av icke-HDL-kolesterol med eller utan hypertriglyceridemi) men utan tidigare hjärtsjukdom, så gav gemfibrozil 600 mg två gånger dagligen en signifikant reduktion av triglycerider, totalkolesterol och LDL-kolesterol i plasma, samt en signifikant ökning av HDL-kolesterol. Den kumulativa incidensen av hjärthändelser (dödsfall i hjärtsjukdom och icke fatal hjärtinfarkt) under en femårig uppföljningstid var 27,3/1 000 i gemfibrozilgruppen (56 patienter) och 41,4/1000 i placebogruppen (84 patienter), vilket motsvarar en relativ riskreduktion med 34,0 % (95-procentigt konfidensintervall: 8,2-52,6;  $p < 0,02$ ) och en absolut riskreduktion på 1,4 % i gemfibrozilgruppen jämfört med placebo. Antalet icke fatala hjärtinfarkter minskade med 37 % och antalet dödsfall i hjärtsjukdom med 26 %. Antalet dödsfall oavsett orsak skilde sig emellertid inte mellan grupperna (44 i gemfibrozilgruppen och 43 i placebogruppen). Hos patienter med diabetes och patienter med starkt avvikande lipidvärden minskade antalet kranskärslshändelser med 68 % respektive 71 %.

VA-HIT var en dubbelblind studie som jämförde gemfibrozil (1200 mg per dag) med placebo hos 2531 män med en historia av koronar hjärtsjukdom, HDL-kolesterol på  $< 1,0$  mmol/l ( $< 40$  mg/dl), och normala LDL kolesterol. Efter ett år var den genomsnittliga HDL-C-nivån 6 % högre och den genomsnittliga triglyceridnivån var 31 % lägre i gemfibrozilgruppen än i placebogruppen. Det primära effektmåttet (icke-fatal hjärtinfarkt eller hjärtdöd) inträffade i 17,3 % av gemfibrozilbehandlade och 21,7 % av placebobehandlade patienter (minskad relativ risk 22 %, 95 % CI, 7 till 35 %,  $p = 0,006$ ). Bland sekundära resultatparametrar, sågs patienter som behandlats med gemfibrozil erfar en relativ riskreduktion på 25 % (95 % CI-6-47 %,  $p = 0,10$ ) för stroke, 24 % (95 % CI, 11-36 %,  $p < 0,001$ ) för den kombineraderesultatparametern av dödsfall från kranskärslsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt eller bekräftad stroke, 59 % (95 % CI 33-75 %,  $p < 0,001$ ) för transitorisk ischemisk attack, och 65 % (95 % CI 37-80 %,  $p < 0,001$ ) för karotis endartärektomi.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Gemfibrozil absorberas effektivt från magtarmkanalen efter oral tillförsel. Biotillgängligheten är nästan 100 %. Eftersom närvaron av föda förändrar biotillgängligheten något bör gemfibrozil tas 30 minuter före måltid. Plasmakurvan når sitt toppvärde inom en till två timmar. Efter tillförsel av 600 mg två gånger dagligen uppnås ett  $C_{max}$  på 15–25 mg/l.

### Distribution

Distributionsvolymen vid steady state är 9–13 liter. Plasmabindningsgraden är minst 97 % för gemfibrozil och dess viktigaste metaboliter.

### Biotransformation

Gemfibrozil genomgår oxidation av en ringmetylgrupp som först bildar en hydroximetyl- och sedan en karboximetylmetabolit (huvudmetaboliten). Denna metabolit har låg aktivitet jämfört med gemfibrozil, och har en elimineringshalveringstid på cirka 20 timmar. Glukuronidering till gemfibrozil-1-O- $\beta$ -glukuronid är en annan viktig elimineringsväg för gemfibrozil hos människa.

Det är inte känt vilka enzymer som medverkar vid metabolismen av gemfibrozil.

Interaktionsprofilen för gemfibrozil och dess metaboliter är komplex (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5). Studier *in vitro* och *in vivo* har visat att gemfibrozil hämmar CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3 och OATP1B1. Gemfibrozil-1-O- $\beta$ -glukuronid hämmar också CYP2C8 och OATP1B1.

### Eliminering

Gemfibrozil elimineras främst genom metabolism. Omkring 70 % av den tillförda dosen till människa utsöndras i urinen, främst som konjugat till gemfibrozil och dess metaboliter. Mindre än 6 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen. Sex procent av dosen utsöndras i faeces. Total clearance för gemfibrozil är 100–160 ml/min, och elimineringshalveringstiden är 1,3–1,5 timmar. Farmakokinetiken är linjär inom det terapeutiska doseringsintervallet.

### Särskilda patientgrupper

Inga farmakokinetiska studier har gjorts med patienter som har nedsatt leverfunktion. Det finns begränsade data gällande patienter med lätt, måttlig och icke-dialyserad svår njursvikt. Dessa begränsade data stödjer användning av upp till 1200 mg per dag för patienter med lätt till måttlig nedsättning av njurfunktionen, om inga andra lipidsänkande läkemedel ges samtidigt.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Under en tvåårig studie av gemfibrozil uppträdde subkapsulär bilateral katarakt hos 10 % och unilaterala katarakter hos 6,3 % av hanråttorna som behandlades med 10 gånger humandosen.

Vid en studie av karcinogenicitet på möss vid doser som motsvarade 0,1 respektive 0,7 gånger den kliniska dosen (utgående från AUC), noterades inga signifikanta skillnader i fråga om förekomsten av tumörer, jämfört med kontrollgruppen. Vid en studie av karcinogenicitet på råttor vid doser som motsvarade 0,2 respektive 1,3 gånger den kliniska dosen (utgående från AUC), var förekomsten av godartade levermoduli och leverkarcinom signifikant ökad hos hanråttor med den högre dosen, och förekomsten av leverkarcinom var ökad även hos hanråttor som fick den lägre dosen; men ökningen i denna grupp var dock inte statistiskt säkerställd.

Levertumörer som induceras av gemfibrozil och andra fibrater hos smågnagare anses allmänt ha ett samband med den höga bildningen av peroxisomer hos dessa arter, varför den kliniska relevansen är begränsad.

Hos hanråttor inducerade gemfibrozil också godartade tumörer i Leydig-cellerna. Den kliniska relevansen av detta är minimal.

I reproduktionstoxikologiska studier gav en tillförsel av gemfibrozil till hanråttor under 10 veckor med omkring 2 gånger dosen till människa (utgående från kroppsarea) upphov till sänkt fertilitet. Fertiliteten hade återgått till normal nivå 8 veckor efter utsättning av läkemedlet. Gemfibrozil var inte teratogent hos råttor eller kaniner. Tillförsel av gemfibrozil med 1 respektive 3 gånger dosen till människa (utgående från kroppsarea) till kaninhonor under organogenesen gav upphov till en dosrelaterad minskning av kullstorleken. Tillförsel av gemfibrozil med 0,6 respektive 2 gånger dosen till människa (utgående från kroppsytan) till råtthonor från dräktighetsdag 15 fram till avvänjning, gav en dosrelaterad minskning av födelsevikten och en försämrad tillväxt hos ungarna under digivningsperioden. Toxiska effekter på honorna observerades hos båda arterna, och den kliniska relevansen av minskad kullstorlek hos kaniner respektive minskad vikt hos rättungar är oklar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna:**

Mikrokristallin cellulosa  
Pregelatiniserad stärkelse

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)  
Polysorbat 80 (E 433)  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Magnesiumstearat (E 470b)

**Tabletthölje:**

Hypromellos (E 464)  
Titandioxid (E 171)  
Talk (E 553b)  
Dimetikon  
Makrogol 6000

**6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

3 år.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 196, 500 och 600 tabletter i blister (PVC/Aluminium).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10579

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23.10.1991  
Datum för den senaste förnyelsen: 4.4.2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2.4.2020