

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOPID 600 mg film kaplı 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

LOPID, diyet ve diğer ilaç dışı tedaviye (örn., egzersiz, kilo verme) yardımcı olarak aşağıdakiler için endikedir:

Dislipideminin tedavisi:

- Düşük HDL kolesterolün olduğu veya olmadığı ciddi hipertrigliseridemi tedavisi.
- Bir statinin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumdaki karma hiperlipidemi.
- Bir statinin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumdaki primer hiperkolesterolemi.

Birincil korunma:

Bir statinin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumda, non-HDL kolesterolün arttığı ve ilk kardiyovasküler olay için yüksek riske sahip erkeklerde kardiyovasküler morbiditenin azaltılması (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor, farklı bir kullanım önermemişse, tavsiye edilen günlük doz 900-1200 mg'dır. 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). Piyasada sadece bölünmeye uygun olmayan 600mg'lık tabletler halinde bulunduğundan tek seferde 900mg gemfibrozil verilmesi gereken hastalarda alternatif tedaviler düşünülmelidir.

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 vermeyle 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. LOPID ürünü Türkiye piyasasında sadece 600mg doz olarak bulunuyor olup 900mg için alternatif tedaviler tavsiye edilmelidir. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda LOPID kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonları ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Yetişkin dozu ile aynıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gemfibrozile veya tabletin içeriğinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir.
- Gemfibrozil karaciğer veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.
- Önceden varolan safra taşı dahil safra kesesi hastalığı veya safra sistemi ile ilgili hastalığı olan hastalarda kontrendikedir.
- Gemfibrozilin, repaglinid veya dasabuvir (bkz. Bölüm 4.5) veya simvastatin (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) ile kullanımı kontrendikedir.
- Fibratlarla tedavi sırasında önceden fotoalerji veya fototoksik reaksiyona ilişkin hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Kolelitiyaz

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

- Kas bozuklukları (miyopati/rabdomiyoliz)

Gemfibrozille ilişkili miyozit, miyopati ve belirgin düzeyde yüksek kreatin fosfokinaz (CPK) 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

Gemfibrozilin, simvastatin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri birlikte kullanıldığında, kreatin kinazda (CK) belirgin artış ve miyoglobüri (rabdomiyoliz) ile birlikte ciddi miyozit vakaları bildirilmiştir. 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 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

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).

CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3 ve OATP1B1 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.

Gemfibrozil, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 ve UDP glukuroniltransferaz enzimlerini (UGTA1 ve UGTA3) etkin biçimde inhibe etmesine ek olarak organik anyon taşıyan polipeptit 1B1 (OATP1B1) enzimlerini de inhibe eder (bkz. Bölüm 4.5). Bunun yanı sıra gemfibrozil, CYP2C8 ve OATP1B1'i de inhibe eden gemfibrozil 1-O- β glukuronide metabolize edilir.

Hipoglisemik ajanlarla eşzamanlı kullanım:

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

Antikoagülanlar ile eşzamanlı kullanım:

Gemfibrozil; varfarin, asenokumarol ya da fenprokumon gibi kumarin tipi vitamin K antagonisti antikoagülanların etkisini artırabilir. Gemfibrozil ile bu antikoagülanların birlikte verilmesi protrombin zamanının (INR-International Normalised Ratio) dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir. Böyle bir kumarin tipi vitamin K antagonisti antikoagülanı gemfibrozil ile eşzamanlı verildiğinde dikkat edilmesi gerekir. Antikoagülanın dozu istenilen protrombin zamanı seviyesini sürdürmek amacıyla azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Gemfibrozilin etkileşim profili karmaşıktır. *In vivo* çalışmalar, gemfibrozilin ve metaboliti olan gemfibrozil 1-O- β glukuronidin, CYP2C8 (örneğin dabrafenib, loperamid, montelukast, repaglinid, rosiglitazon, pioglitazon, dasabuvir ve paklitakselin metabolizmasında önemli bir enzim) enziminin güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermektedir. Gemfibrozil ile repaglinidin veya dasabuvir'in birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Buna ek olarak, gemfibrozil eşzamanlı kullanıldığında CYP2C8 enzimi tarafından metabolize edilen ilaçların dozajının azaltılması gerekebilir. *In vitro* çalışmalar, gemfibrozilin CYP2C9 (örneğin varfarin ve glicepiridin metabolizmasına katılan bir enzim) ve ayrıca CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1 ve UGTA1 ile UGTA3'ün güçlü bir inhibitörü

olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Gemfibrozil 1-O- β glukuronid de OATP1B1'i inhibe eder.

Repaglinid:

Sağlıklı gönüllülerde gemfibrozil ve repaglinidinin birlikte kullanımı, repaglinidinin EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla 8.1 kat ve 2.4 kat arttırmıştır. Yine aynı çalışmada, gemfibrozil ve itrakonazol ile birlikte uygulanması, repaglinidin EAA ve C_{maks} değerini sırasıyla 19.4 kat ve 2.8 kat arttırmıştır. Ayrıca, gemfibrozil ile veya gemfibrozil ve itrakonazol ile birlikte kullanımı, hipoglisemik etkilerini devam ettirmiştir. Bu nedenle, gemfibrozil ve repaglinidin birlikte kullanılması şiddetli hipoglisemi riskini arttırmaktadır ve kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Dasabuvir:

Gemfibrozilin dasabuvir ile birlikte kullanımı, dasabuvirin EAA ve C_{maks} değerlerini (oranları sırasıyla 11.3 ve 2.01) CYP2C8 inhibisyonuna bağlı olarak arttırmıştır. Dasabuvir maruziyetinin artması QT uzama riskini artırabilir; bu nedenle gemfibrozil ile dasabuvir'in birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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:

Gemfibrozilin, simvastatin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. LOPID HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile kombine olarak kullanıldığında ciddi miyozit ve miyoglobüri (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 UGTA1 ve UGTA3 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.

Antikoagülanlar:

Gemfibrozil; varfarin, asenokumarol ya da fenprokumon gibi kumarin tipi vitamin K antagonisti antikoagülanların etkisini artırabilir. Gemfibrozil ile bu antikoagülanların birlikte verilmesi protrombin zamanının (INR-International Normalised Ratio) dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir (bkz. Bölüm 4.4).

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.

Kolşisin:

Gemfibrozil ve kolşisinin birlikte kullanımı, miyopati ve rabdomiyoliz riskini artırabilir. Bu risk, yaşlılarda ve hepatik ya da renal fonksiyon bozukluğu olanlarda artabilir. Kombine tedavide klinik ve biyolojik takibin özellikle tedavinin başlangıcında olmak üzere yapılması önerilir.

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)

Yeterli veri bulunmamaktadır.

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

Sıçanlarda yürütülen üreme toksisitesi çalışmalarında, erkek fertilitesinde geri dönüşümlü düşüş gözlenmiştir.

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 hastalıkları:

Seyrek: Ciddi anemi, lökopeni, eozinofili, kemik iliği yetmezliği, trombositopeni

Psikiyatrik hastalıklar:

Seyrek: Depresyon, libido kaybı

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Vertigo, baş ağrısı

Seyrek: Baş dönmesi, uyuklama, parestezi, periferik nöropati

Göz hastalıkları :

Seyrek: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Seyrek: Laringeal ödem

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Dispepsi

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

Seyrek: Pankreatit, apandisit

Hepato-bilier hastalıklar:

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Seyrek: Artralji, kas güçsüzlüğü, sinovit, miyalji, miyopati, miyasteni, ekstremitelerde ağrı, miyozit, rabdomiyoliz

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Seyrek: İmpotens, erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar:

Seyrek: Hemoglobin düşüşü, hematokrit düşüşü, beyaz kan hücresi sayısında düşüş, kanda CPK artışı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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 yünden halojensiz fenokspentanoik 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 sapması gösteren hastalar, KKH son noktalarında sırasıyla %68 ve %71 düşüş göstermiştir. Gemfibrozil tedavisi gören grupta KKH insidansındaki fark, plasebo alan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0.02$).

VA-HIT çalışması; KKH öyküsü olan, HDL-C düzeyleri < 40 mg/ dl (1.0 mmol/l) ve LDL-C düzeyleri normal 2531 erkekte gemfibrozilin (günde 1200 mg) plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmadır. Bir yıl sonunda, plasebo grubuna kıyasla gemfibrozil grubunda ortalama HDL-C düzeyleri %6 daha yüksek ve ortalama trigliserid düzeyi %31 daha düşük bulunmuştur. Ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya kardiyak ölüm şeklinde primer olay, gemfibrozil uygulanan hastaların %17.3'ünde ve plasebo uygulanan hastaların %21.7'sinde meydana gelmiştir (görece risk azalması %22; %95 GA, %7 ila %35, $P = 0.006$). Gemfibrozil uygulanan hastalarda sekonder sonuçlardaki görece risk azalmaları inme için %25 (%95 GA -%6-%47, $p = 0.10$), KKH kaynaklı ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya doğrulanmış inme şeklinde birleşik sonuç için %24 (%95 GA %11-%36, $p < 0.001$), geçici iskemik atak için %59 (%95 GA %33-%75, $p < 0.001$) ve karotis endarterektomisi için %65 (%95 GA %37-%80, $p < 0.001$) olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Gemfibrozil, oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan iyi emilir, biyoyararlanımı % 100'e yakındır. Yiyecekler biyoyararlanımı az bir oranda değiştirdiği için, gemfibrozil yemeklerden yarım saat önce alınmalıdır. 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 hidroksimetil ve bir karboksil metaboliti (ana metabolit) oluşturur. Ana bileşik gemfibrozile kıyasla bu metabolit, düşük aktiviteye ve yaklaşık 20 saatlik eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. , Gemfibrozilin insandaki bir diğer önemli eliminasyon yolu ise gemfibrozil 1-O-β-glukuronide glukuronidasyonudur.

Gemfibrozilin metabolizmasına dahil olan enzimler bilinmemektedir. Gemfibrozil ve metabolitlerinin 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). *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, gemfibrozilin CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1,UGTA3 ve OATP1B1'i inhibe ettiğini göstermiştir. Gemfibrozil 1-O-β-glukuronid de CYP2C8 ve OATP1B1'i inhibe eder.

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 güvenlilik verileri

2 yıllık bir gemfibrozil çalışmasında, insan dozunun 10 katıyla tedavi edilen erkek sıçanların %10'unda subkapsüler bilateral katarakt, %6.3'ünde ise ünilateral 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 fetotoksosite 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 metilselüloz
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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
Muallim Naci Cad. No:55
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

-