

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LOPID[®], 600mg ή 900mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600mg ή 900mg γεμφιβροζίλη.
Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lupid ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της δίαιτας και άλλων μη φαρμακευτικών αγωγών (π.χ άσκησης, μείωσης βάρους) για τις ακόλουθες περιπτώσεις:

Θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας

Μικτού τύπου δυσλιπιδαιμία χαρακτηριζόμενη από υπερτριγλυκεριδαιμία και /ή χαμηλά επίπεδα HDL- χοληστερόλης. Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία, ιδιαίτερα όταν μια στατίνη θεωρείται ακατάλληλη ή δεν είναι ανεκτή.

Πρωτοπαθής πρόληψη

Μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε άνδρες με αυξημένη τη μη-HDL χοληστερόλη και με υψηλό κίνδυνο για το πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο, ιδιαίτερα όταν μια στατίνη θεωρείται ακατάλληλη ή δεν είναι ανεκτή. (βλέπε λήμμα 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν την έναρξη της γεμφιβροζίλης, άλλα ιατρικά προβλήματα όπως ο υποθυρεοειδισμός και ο σακχαρώδης διαβήτης πρέπει να ελέγχονται κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο και οι ασθενείς πρέπει να εφαρμόζουν μια συγκεκριμένη δίαιτα μείωσης των λιπιδίων, η οποία πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της αγωγής. Το Lupid πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος.

Ενήλικες

Το εύρος της δοσολογίας είναι 900 mg έως 1200 mg ημερησίως.

Η μόνη δόση με τεκμηριωμένη επίδραση στη νοσηρότητα είναι τα 1200 mg ημερησίως.

Η δόση των 1200 mg λαμβάνεται ως 600 mg δύο φορές ημερησίως, μισή ώρα πριν το πρωινό και μισή ώρα πριν το βραδινό γεύμα.

Η δόση των 900 mg λαμβάνεται εφάπαξ μισή ώρα πριν το βραδινό γεύμα.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Όπως και για τους ενήλικες.

Παιδιά και έφηβοι

Η θεραπεία με γεμφιβροζίλη δεν έχει μελετηθεί στα παιδιά. Εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων η χρήση του Lupid στα παιδιά δεν συνιστάται.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (Ρυθμός σπειραματικής διήθησης 50 -80 και 30 - <50 ml/min/1.73 m², αντίστοιχα), ξεκινά η αγωγή με 900 mg ημερησίως και γίνεται εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν την αύξηση της δόσης. Το Lopid δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε λήμμα 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται στην ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε λήμμα 4.3).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη γεμφιβροζίλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ηπατική δυσλειτουργία.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ιστορικό ή προϋπάρχουσα νόσος της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων, συμπεριλαμβανομένων των χολολίθων.

Συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (βλέπε λήμμα 4.5)

Ασθενείς με ιστορικό φωτοαλλεργίας ή φωτοτοξικής αντίδρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιβράτες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυϊκές διαταραχές (μυοπάθεια/ραβδομύωση)

Υπάρχουν αναφορές μυοσίτιδας, μυοπάθειας και σαφώς αυξημένης κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) που σχετίζονται με τη γεμφιβροζίλη. Σπάνια επίσης έχει αναφερθεί ραβδομύωση.

Πρέπει να θεωρείται ότι υπάρχει μυϊκή βλάβη σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει διάχυτη μυαλγία, ευαισθησία των μυών και/ ή σαφώς αυξημένα επίπεδα της CPK στους μύες (>5 x ULN). Κάτω από αυτές τις συνθήκες η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.

Συγχορήγηση αναστολέων της αναγωγής του HMG-CoA

Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί στην περίπτωση του συνδυασμού με ένα αναστολέα της αναγωγής του HMG-CoA. Μπορεί να παρουσιαστούν και φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (βλέπε λήμμα 4.5) και μπορεί να χρειαστούν ρυθμίσεις της δοσολογίας.

Το όφελος των περαιτέρω αλλαγών του επιπέδου των λιπιδίων με το συνδυασμό γεμφιβροζιλής και αναστολέων της αναγωγής του HMG-CoA πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους από αυτούς τους συνδυασμούς και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

Τα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) πρέπει να μετρώνται πριν την έναρξη τέτοιου είδους συνδυασμού σε ασθενείς με προδιαθεσιακούς παράγοντες για ραβδομύωση, όπως είναι οι ακόλουθοι:

- νεφρική δυσλειτουργία
- υποθυρεοειδισμός
- κατάχρηση αλκοόλ
- ηλικία > 70 ετών
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προϋπάρχον ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με άλλη φιβράτη ή αναστολέα της αναγωγής του HMG-CoA

Τα πιθανά οφέλη θεραπείας συνδυασμού της γεμφιβροζιλής με ένα αναστολέα της αναγωγής του HMG-CoA δεν υπερτερούν του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής μυοπάθειας, ραβδομύωσης και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, για τους περισσότερους ασθενείς των οποίων τα επίπεδα των λιπιδίων δεν είχαν ικανοποιητική απόκριση στη μονοθεραπεία με οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα.

Χρήση σε ασθενείς με σχηματισμό χολολίθων

Η γεμφιβροζίλη μπορεί να αυξήσει την απέκκριση χοληστερόλης στη χολή αυξάνοντας τον δυνητικό σχηματισμό χολολίθων. Περιπτώσεις χολολιθίασης έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με

γεμφιβροζίλη. Αν υπάρχει υποψία χολολιθίασης, ενδείκνυται έλεγχος της χοληδόχου κύστεως. Η θεραπεία με γεμφιβροζίλη πρέπει να διακόπτεται αν βρεθούν χολόλιθοι.

Παρακολούθηση των λιπιδίων του ορού

Περιοδικές εκτιμήσεις των λιπιδίων του ορού είναι απαραίτητες κατά τη θεραπεία με γεμφιβροζίλη. Μερικές φορές μπορεί να παρουσιαστεί μια παράδοξη αύξηση της (ολικής και LDL) χοληστερόλης σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία. Εάν η απόκριση είναι ανεπαρκής μετά από 3 μήνες θεραπείας στις συνιστώμενες δόσεις, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Αυξημένα επίπεδα ALAT, ASAT, αλκαλικής φωσφατάσης, LDH, CK και χολερυθρίνης έχουν αναφερθεί. Αυτά είναι συνήθως αναστρέψιμα όταν διακόπτεται η γεμφιβροζίλη. Για αυτό το λόγο πρέπει να γίνονται περιοδικοί έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας. Η αγωγή με γεμφιβροζίλη πρέπει να σταματάει εάν επιμένουν οι διαταραχές.

Παρακολούθηση εξετάσεων αίματος

Περιοδικές εκτιμήσεις των εξετάσεων αίματος συνιστώνται κατά τους 12 πρώτους μήνες της χορήγησης γεμφιβροζίλης. Αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία και υποπλασία του μυελού των οστών έχουν αναφερθεί σπανίως (βλέπε λήμμα 4.8).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε επίσης λήμματα 4.3 και 4.5)

Συγχορήγηση με υποστρώματα των CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 και UGT3A3.

Το προφίλ των αλληλεπιδράσεων της γεμφιβροζίλης είναι σύνθετο, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση πολλών φαρμακευτικών προϊόντων όταν αυτά συγχορηγηθούν με γεμφιβροζίλη.

Η γεμφιβροζίλη αναστέλλει ισχυρά τα ένζυμα CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 και UGT3A3 (βλέπε λήμμα 4.5)

Συγχορήγηση με υπογλυκαιμικούς παράγοντες

Υπάρχουν αναφορές υπογλυκαιμικών αντιδράσεων μετά από συγχορήγηση γεμφιβροζίλης και υπογλυκαιμικών παραγόντων (από του στόματος παράγοντες και ινσουλίνη). Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης.

Συγχορήγηση με από του στόματος αντιπηκτικά

Η γεμφιβροζίλη μπορεί να ενισχύσει τις δράσεις των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών, γεγονός που καθιστά αναγκαία την προσεκτική παρακολούθηση της δοσολογίας του αντιπηκτικού. Συνιστάται προσοχή όταν τα αντιπηκτικά χορηγούνται σε συνδυασμό με γεμφιβροζίλη. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης του αντιπηκτικού για τη διατήρηση των επιθυμητών επιπέδων της προθρομβίνης (βλέπε λήμμα 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το προφίλ αλληλεπίδρασης της γεμφιβροζίλης είναι σύνθετο. In vivo μελέτες δείχνουν ότι η γεμφιβροζίλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2C8 (ένα ένζυμο σημαντικό για το μεταβολισμό π.χ της ρεπαγλινίδης, ροσιγλιταζόνης και πακλιταξέλης). In vitro μελέτες έδειξαν ότι η γεμφιβροζίλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2C9 (ένα ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό π.χ βαρφαρίνης και γλιμεπιρίδης), αλλά επίσης και των CYP2C19, CYP1A2 και UGT1A1 και UGT3A3 (βλέπε λήμμα 4.4).

Ρεπαγλινίδη

Ο συνδυασμός της γεμφιβροζίλης με τη ρεπαγλινίδη αντενδείκνυται (βλέπε λήμμα 4.3).

Συγχορήγηση οδήγησε σε οκταπλάσια αύξηση των συγκεντρώσεων της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα, πιθανά λόγω αναστολής του ενζύμου CYP2C8, με αποτέλεσμα υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.

Ροσιγλιταζόνη

Ο συνδυασμός της γεμφιβροζίλης με τη ροσιγλιταζόνη πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συγχορήγηση με ροσιγλιταζόνη είχε ως αποτέλεσμα διπλάσια-τριπλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης σε ροσιγλιταζόνη, πιθανά λόγω αναστολής του ισοενζύμου του CYP2C8 (βλέπε λήμμα 4.4).

Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA

Η συνδυασμένη χρήση γεμφιβροζίλης και μιας στατίνης πρέπει γενικά να αποφεύγεται (βλέπε λήμμα 4.4). Η χρήση των φιβράτων μόνων τους έχει συσχετισθεί περιστασιακά με μυοπάθεια. Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, συσχετιζόμενων με το μυϊκό σύστημα, όταν οι φιβράτες συγχορηγούνται με στατίνες.

Έχει επίσης αναφερθεί ότι η γεμφιβροζίλη επιδρά στην φαρμακοκινητική της σιμβαστατίνης, λοβαστατίνης, πραβαστατίνης και ροσουβαστατίνης. Η γεμφιβροζίλη προκάλεσε περίπου τριπλάσια αύξηση της AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, πιθανά οφειλόμενη σε αναστολή της γλυκουρονοποίησης μέσω των UGT1A1 και UGT3 και τριπλάσια αύξηση της AUC της πραβαστατίνης, που μπορεί να οφείλεται στην παρεμπόδιση των μεταφορικών πρωτεϊνών. Μια μελέτη έδειξε ότι η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης ροσουβαστατίνης 80 mg σε υγιείς εθελοντές που ελάμβαναν γεμφιβροζίλη (600 mg δύο φορές ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της μέσης C_{max} κατά 2,2 φορές και της μέσης AUC της ροσουβαστατίνης κατά 1,9 φορές.

Από του στόματος αντιπηκτικά

Η γεμφιβροζίλη μπορεί να ενισχύσει την επίδραση των από του στόματος χορηγουμένων αντιπηκτικών, γεγονός που επιβάλλει προσεκτική παρακολούθηση της δοσολογίας του αντιπηκτικού (βλέπε λήμμα 4.4).

Bexarotene

Συγχορήγηση της γεμφιβροζίλης με bexarotene δεν συνιστάται. Μια πληθυσμιακή ανάλυση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του bexarotene σε ασθενείς με δερματικό T-λέμφωμα (CTCL) έδειξε ότι η συγχορήγηση με γεμφιβροζίλη οδήγησε σε ουσιαστικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων του bexarotene στο πλάσμα.

Χολικά οξέα –Ρητίνες Δέσμευσης

Μπορεί να προκληθεί μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της γεμφιβροζίλης όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα του τύπου κοκκίων ρητίνης όπως η colestipol. Συνιστάται η χορήγηση των φαρμάκων με διαφορά δύο ώρες ή περισσότερο.

Η γεμφιβροζίλη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και μπορεί να υπάρξει ενδεχόμενη αλληλεπίδραση εκτόπισης με άλλα φάρμακα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση του Lopid σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα δεν είναι επαρκώς σαφείς ώστε να επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων για την κύηση και την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλέπε λήμμα 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Το Lopid δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι απολύτως αναγκαίο.

Γαλουχία

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση της γεμφιβροζίλης στο γάλα. Το Lopid δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστούν ζάλη και οπτικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την οδήγηση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι από το γαστρεντερικό και εμφανίζονται στο 7% περίπου των ασθενών. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν οδηγούν συνήθως σε διακοπή της θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές (>1/10), Συχνές (>1/100, <1/10), Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100), Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), Πολύ σπάνιες (<1/10.000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών:

Διαταραχές των αιμοπεταλίων, αιμορραγικές και της πήξης
Σπάνιες: θρομβοπενία.

Διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων
Σπάνιες : σοβαρή αναιμία. Αυτοπεριοριζόμενη, ήπια μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη έχει παρατηρηθεί κατά την έναρξη της θεραπείας με γεμφιβροζίλη.

Διαταραχές των λευκοκυττάρων και του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος
Σπάνιες: λευκοπενία, ηωσινοφιλία, υποπλασία του μυελού των οστών. Αυτοπεριοριζόμενη, μείωση των λευκοκυττάρων έχει παρατηρηθεί κατά την έναρξη της θεραπείας με γεμφιβροζίλη.

Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα
Συχνές : ίλιγγος, κεφαλαλγία.
Σπάνιες: ζάλη, υπνηλία, παραισθησία, περιφερική νευρίτιδα, κατάθλιψη, μειωμένη γενετήσια ορμή

Διαταραχές της όρασης
Σπάνιες: θαμπή όραση

Διαταραχές της καρδιακής συχνότητας και του ρυθμού
Όχι συχνές : κολπική μαρμαρυγή

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος
Πολύ συχνές: δυσπεψία
Συχνές: κοιλιακό άλγος, διάρροια, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
Σπάνιες: παγκρεατίτιδα, οξεία σκωληκοειδίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων
Σπάνιες: χολοστατικός ίκτερος, διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, ηπατίτιδα, χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και των προσαρτημάτων
Συχνές : έκζεμα, εξάνθημα
Σπάνιες : αποφολιδωτική δερματίτιδα, δερματίτιδα, κνησμός, αλωπεκία

Μυοσκελετικές διαταραχές
Σπάνιες : αρθραλγία, θυλακίτιδα, μυαλγία, μυοπάθεια, μυασθένεια, επώδυνα άκρα και μυοσίτιδα συνοδευόμενη από αύξηση της κρεατινοκινάσης (CK), ραβδομύλυση.

Διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος
Σπάνιες : ανικανότητα

Σώμα ως σύνολο- γενικές διαταραχές
Συχνές: κόπωση
Σπάνιες: φωτοευαισθησία, αγγειοοίδημα, λαρυγγικό οίδημα, κνίδωση

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία έχει αναφερθεί. Συμπτώματα που αναφέρθηκαν μετά από υπερδοσολογία ήταν κοιλιακές κράμπες, μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες διάρροια, αυξημένη CPK, μυϊκός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις, ναυτία και έμετος. Οι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας πρέπει να λαμβάνονται συμπτωματικά υποστηρικτικά μέτρα .

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που ελαττώνουν τα λιπίδια του ορού

Χημική υποομάδα : Φιβράτες

ATC κωδικός : C10A B04

Η γεμφιβροζίλη είναι ένα μη-αλογονωμένο φαινοξυπεντανοϊκό οξύ. Η γεμφιβροζίλη είναι ένας ρυθμιστικός παράγοντας των λιπιδίων που ρυθμίζει τα λιπιδιακά κλάσματα.

Ο μηχανισμός δράσης της γεμφιβροζιλής δεν έχει σαφώς καθοριστεί. Στον άνθρωπο, η γεμφιβροζίλη διεγείρει την περιφερική λιπόλυση των λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια όπως η VLDL και τα χυλομικρά (με διέγερση της LPL). Η γεμφιβροζίλη αναστέλλει επίσης τη σύνθεση της VLDL στο ήπαρ. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τα HDL₂ και HDL₃ υποκλάσματα καθώς επίσης και τις απολιποπρωτεΐνες A-I και A-II.

Μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι η ανακύκλωση και απομάκρυνση της χοληστερόλης από το ήπαρ αυξάνεται με τη γεμφιβροζίλη.

Στην μελέτη “Helsinki Heart”, η οποία ήταν μια μεγάλη, ελεγχόμενη με placebo, μελέτη με 4081 άνδρες, 40 έως 55 ετών, με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία (με κυρίως αυξημένη μη-HDL χοληστερόλη +/- υπερτριγλυκεριδαιμία), αλλά χωρίς προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η γεμφιβροζίλη 600 mg δύο φορές ημερησίως, προκάλεσε μια σημαντική μείωση των ολικών τριγλυκεριδίων του πλάσματος, της ολικής και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης και σημαντική αύξηση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης. Η αθροιστική αναλογία των καρδιακών τελικών σημείων (θάνατος καρδιακής αιτιολογίας και μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου) κατά τη διάρκεια 5ετούς παρακολούθησης ήταν 27,3/1000 στην ομάδα της γεμφιβροζιλής (56 άτομα) και 41,4/1000 στην ομάδα του placebo (84 άτομα) δείχνοντας μια σχετική μείωση κινδύνου της τάξεως του 34% (95% διάστημα εμπιστοσύνης, με εύρος 8,2 έως 52,6, p<0,02) και μια απόλυτη μείωση κινδύνου της τάξεως του 1,4% στην ομάδα της γεμφιβροζιλής σε σύγκριση με το placebo. Υπήρξε μια μείωση κατά 37% του μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μια μείωση κατά 26% των θανάτων καρδιακής αιτιολογίας. Ο αριθμός των θανάτων από όλες τις αιτιολογίες δεν διέφερε (44 στην ομάδα της γεμφιβροζιλής και 43 στην ομάδα του placebo). Διαβητικοί ασθενείς και ασθενείς με σοβαρές αποκλίσεις των λιπιδιακών κλασμάτων έδειξαν μια μείωση των τελικών σημείων της στεφανιαίας νόσου κατά 68% και 71% αντίστοιχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η γεμφιβροζίλη απορροφάται καλά από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά από του στόματος χορήγηση παρουσιάζοντας βιοδιαθεσιμότητα που προσεγγίζει το 100%. Καθώς η παρουσία τροφής αλλάζει ελάχιστα τη βιοδιαθεσιμότητα η γεμφιβροζίλη πρέπει να λαμβάνεται 30 min πριν από ένα γεύμα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εμφανίζονται σε 1 έως 2 ώρες. Μετά από χορήγηση 600 mg δύο φορές ημερησίως επιτυγχάνεται C_{max} με εύρος 15 έως 25 mg/ml.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 9 -13 l. Η σύνδεση της γεμφιβροζιλής και του κύριου μεταβολίτη της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι τουλάχιστον 97%.

Βιομετατροπή

Η γεμφιβροζίλη υφίσταται οξειδωση μιας μεθυλικής ομάδας του δακτυλίου της για να σχηματίσει διαδοχικά έναν υδρόξυμεθυλο- και καρβόξυλο- μεταβολίτη (ο κύριος μεταβολίτης). Αυτός ο μεταβολίτης έχει χαμηλή δραστηριότητα συγκρινόμενος με τη μητρική ουσία, τη γεμφιβροζίλη, και χρόνο ημίσειας ζωής απομάκρυνσης περίπου 20 ωρών.

Τα ένζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γεμφιβροζίλης δεν είναι γνωστά. Το προφίλ των αλληλεπιδράσεων της γεμφιβροζίλης είναι σύνθετο (βλέπε λήμματα 4.3, 4.4 και 4.5). In vitro και in vivo μελέτες έδειξαν ότι η γεμφιβροζίλη αναστέλλει τα CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 και UGT1A3.

Απομάκρυνση

Η γεμφιβροζίλη απομακρύνεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. Περίπου το 70% της χορηγούμενης δόσης σε ανθρώπους εκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως συνδυασμός της γεμφιβροζίλης και των μεταβολιτών της. Λιγότερο από 6% της δόσης εκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Το 6% της δόσης ανιχνεύεται στα κόπρανα. Η ολική κάθαρση της γεμφιβροζίλης έχει εύρος από 100 έως 160 ml/min, και ο χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης έχει εύρος από 1,3 έως 1,5 ώρες.

Ακολουθεί γραμμική φαρμακοκινητική εντός του εύρους των θεραπευτικών δόσεων.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή χωρίς-αιμοδύληση νεφρική δυσλειτουργία. Τα περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση δόσεων έως 1200mg ημερησίως σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που δεν λαμβάνουν κάποιο άλλο υπολιπιδαιμικό φάρμακο.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μια διετή μελέτη της γεμφιβροζίλης, εμφανίστηκε υποκαρδιακός αμφοτερόπλευρος καταρράκτης στο 10% και ετερόπλευρος καταρράκτης στο 6,3% των αρσενικών επιμύων που ελάμβαναν δόση 10πλάσια της ανθρώπινης .

Σε μια μελέτη καρκινογόνου δράσης σε μύες με δοσολογίες που αντιστοιχούσαν στο 0,1 και 0,7 της κλινικής έκθεσης (με βάση την AUC), δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές από την ομάδα ελέγχου στην συχνότητα εμφάνισης των όγκων. Σε μια μελέτη καρκινογόνου δράσης σε επίμυες με δοσολογίες που αντιστοιχούσαν στο 0,2 και 1,3 της κλινικής έκθεσης (με βάση την AUC), η συχνότητα εμφάνισης των καλοηθών ηπατικών οξιδίων και των ηπατικών καρκινωμάτων ήταν σημαντικά αυξημένη στα αρσενικά που ελάμβαναν υψηλή δοσολογία, και η συχνότητα εμφάνισης των ηπατικών καρκινωμάτων ήταν επίσης αυξημένη στα αρσενικά που ελάμβαναν χαμηλή δοσολογία, αλλά αυτή η αύξηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Ηπατικοί όγκοι, οφειλόμενοι σε γεμφιβροζίλη και άλλες φιβράτες, στα μικρά τρωκτικά θεωρείται γενικά ότι σχετίζονται με τον εκτεταμένο πολλαπλασιασμό των υπεροξειδιοσωμάτων σε αυτά τα είδη και, συνεπώς, είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

Στους αρσενικούς επίμυες, η γεμφιβροζίλη προκάλεσε καλοήθεις όγκους των κύτταρων του Leydig. Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων είναι ελάχιστη.

Σε μελέτες τοξικότητας επί της αναπαραγωγικής ικανότητας, η χορήγηση γεμφιβροζίλης σε δόση περίπου διπλάσια της ανθρώπινης (με βάση το εμβαδόν της επιφάνειας σώματος) σε αρσενικούς επίμυες για 10 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της γονιμότητας. Η γονιμότητα ανακτήθηκε μετά από μια περίοδο ελεύθερη φαρμάκου 8 εβδομάδων. Η γεμφιβροζίλη δεν ήταν τερατογόνος, ούτε σε επίμυες, ούτε σε κουνέλια. Η χορήγηση γεμφιβροζίλης σε δόσεις 1 και 3 φορές μεγαλύτερες της ανθρώπινης (με βάση το εμβαδόν της επιφάνειας σώματος) σε θηλυκά κουνέλια κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσε μια δόσοεξαρτώμενη μείωση στο μέγεθος του νεογνού. Η χορήγηση γεμφιβροζίλης σε δόση 0,6 και 2 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης (με βάση το εμβαδόν της επιφάνειας σώματος) σε θηλυκούς επίμυες από την 15^η ημέρα της κύησης έως τον απογαλακτισμό προκάλεσε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στο βάρος κατά τη γέννηση καθώς και καταστολή της ανάπτυξης του νεογνού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Τοξικότητα στη μητέρα παρατηρήθηκε και

στα δύο είδη και η κλινική συσχέτιση των μειώσεων στο μέγεθος των νεογνών των κουνελιών και των επιμύων είναι αμφίβολη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

LOPID f.c. tabs 600 mg: cellulose microcrystalline, starch maize pregelatinized, silicon dioxide colloidal, polysorbate 80, magnesium stearate, sodium starch glucollate

Επικάλυψη: hypromellose 2910, macrogol 6000, titanium dioxide E171, CI 77891, talc purified, polydimethyl siloxane.

LOPID f.c. tabs 900 mg: Silica colloidal anhydrous, silicon dioxide precipitated, starch pregelatinized, sodium starch glycollate (Type A), polysorbate 80, magnesium stearate, opadry white.

Επικάλυψη (Opadry White): Hydroxypropylmethylcellulose, titanium dioxide E171, CI 77891, talc, simethicone, polyethylene glycol 6000.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Σε θερμοκρασία μέχρι 25°C.

Τα φάρμακα φυλάσσονται σε δροσερό και ξηρό μέρος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

LOPID f.c. tabs 600 mg : Κουτί με blister από PVC με θερμοσυγκολλούμενο φύλλο αλουμινίου των 30 δισκίων.

LOPID f.c. tabs 900 mg : Κουτί με blister από PVC με θερμοσυγκολλούμενο φύλλο αλουμινίου των 20 δισκίων

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Δεν εφαρμόζεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PFIZER HELLAS ΑΕ, Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό, Τηλ.: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LOPID f.c. tabs 600 mg : 38145/10-11-99

LOPID f.c. tabs 900 mg : 38146/10-11-99

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

LOPID f.c. tabs 600 mg : 30-10-89/24-10-2006

LOPID f.c. tabs 900 mg : 29-10-93/24-10-2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

24-10-2006