

LISOLIP®

Film coated tablets 600mg

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LISOLIP 600 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.
Gemfibrozil (γεμφιβροζίλη) 600mg.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600mg gemfibrozil (γεμφιβροζίλη).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Το **LISOLIP** ενδείκνυται ως συμπληρωματικό της δίαιτας και άλλων μη φαρμακολογικών μέτρων (π.χ. άσκηση, μείωση βάρους) για τις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Αντιμετώπιση της σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας με ή χωρίς χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης.
- Μεικτού τύπου υπερλιπιδαιμία όταν οι στατίνες αντενδείκνυται ή δεν γίνονται ανεκτές.
- Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία όταν οι στατίνες αντενδείκνυται ή δεν γίνονται ανεκτές.

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 τρόπο και οι ασθενείς πρέπει να εφαρμόζουν μια συγκεκριμένη δίαιτα μείωσης των λιπιδίων, η οποία πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της αγωγής. Το **LISOLIP** πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος.

Ενήλικες

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

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

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

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Όπως και για τους ενήλικες.

Παιδιά και έφηβοι

Η θεραπεία με **LISOLIP** δεν έχει μελετηθεί στα παιδιά. Εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων, η χρήση του στα παιδιά δεν συνιστάται.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Το **LISOLIP** αντενδείκνυται στην ηπατική δυσλειτουργία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο φάρμακο, ή στα έκδοχα του προϊόντος.

Ηπατική δυσλειτουργία.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

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

Συγχορήγηση ρεπαγλινίδης.

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

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυϊκές διαταραχές (μυοπάθεια/ραβδομύλυση)

Υπάρχουν αναφορές μυοσίτιδας, μυοπάθειας και σαφώς αυξημένης κρεατοφωσφοκινάσης (CPK) που σχετίζονται με τη γεμφιβροζίλη.

Σπάνια επίσης έχει αναφερθεί ραβδομύλυση.

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 των 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 παρουσιασθούν και φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις και μπορεί να χρειαστούν ρυθμίσεις της δοσολογίας.

Το όφελος των περαιτέρω αλλαγών του επιπέδου των λιπιδίων με το συνδυασμό **LISOLIP** 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 κρεατοφωσφοκινάσης (CPK) πρέπει να μετρώνται πριν την έναρξη τέτοιου είδους συνδυασμού σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομύωση, όπως είναι οι ακόλουθοι:

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

Χρήση σε ασθενείς με σχηματισμό χολολίθων

Το **LISOLIP** μπορεί να αυξήσει την απέκκριση χοληστερόλης στη χολή, αυξάνοντας τον δυνητικό σχηματισμό χολολίθων. Περιπτώσεις χολολιθίασης έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με **LISOLIP**. Αν υπάρχει υποψία χολολιθίασης, ενδείκνυται έλεγχος της χοληδόχου κύστεως. Η θεραπεία με **LISOLIP** πρέπει να διακόπτεται αν βρεθούν χολόλιθοι.

Παρακολούθηση των λιπιδίων του ορού

Περιοδικές εκτιμήσεις των λιπιδίων του ορού είναι απαραίτητες κατά τη θεραπεία με **LISOLIP**. Μερικές φορές μπορεί να παρουσιαστεί μια παράδοξη αύξηση της (ολικής και LDL) χοληστερόλης σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία.

Αν 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 το **LISOLIP**. Για αυτό το λόγο, πρέπει να γίνονται περιοδικοί έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας. Η αγωγή με **LISOLIP** πρέπει να σταματάει αν επιμένουν οι διαταραχές.

Παρακολούθηση εξετάσεων αίματος

Περιοδικές εκτιμήσεις των εξετάσεων αίματος συνιστώνται κατά τους 12 πρώτους μήνες της χορήγησης **LISOLIP**. Αναιμία, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία και υποπλασία του μυελού των οστών έχουν αναφερθεί σπανίως.

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

Συγχορήγηση με υποστρώματα των CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 και UGTA3

Το προφίλ των αλληλεπιδράσεων του **LISOLIP** είναι σύνθετο, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση πολλών φαρμακευτικών προϊόντων όταν αυτά συγχορηγηθούν με **LISOLIP**.

Το **LISOLIP** αναστέλλει ισχυρά τα ένζυμα CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 και UGTA3 (βλέπε λήμμα 4.3).

Συγχορήγηση με υπογλυκαιμικούς παράγοντες

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

Συγχορήγηση με από του στόματος αντιπηκτικά

Το **LISOLIP** 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 **LISOLIP**. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης του αντιπηκτικού για τη διατήρηση των ανεπιθύμητων επιπέδων της προθρομβίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Το προφίλ αλληλεπίδρασης του **LISOLIP** 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, UGTA1 και UGTA3 (βλέπε λήμμα 4.4).

Ρεπαγλινίδη

Ο συνδυασμός του **LISOLIP** 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 του **LISOLIP** 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

Ο συνδυασμός του **LISOLIP** με μια στατίνη 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 το **LISOLIP** 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 UGTA1 και UGTA3 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 80mg σε υγιείς εθελοντές που ελάμβαναν γεμφιβροζίλη (600mg 2 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

Το **LISOLIP** μπορεί να ενισχύσει την επίδραση των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών, γεγονός που επιβάλλει προσεκτική παρακολούθηση της δοσολογίας του αντιπηκτικού (βλέπε λήμμα 4.4).

Betaroxene

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

Χολικά οξέα - Ρητίνες δέσμευσης

Μπορεί να προκληθεί μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της γεμφιβροζίλης όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα τύπου κοκκίων ρητίνης όπως η colestipol. Συνιστάται η χορήγηση των φαρμάκων με διαφορά 2 ωρών ή περισσότερο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση του **LISOLIP** 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 **LISOLIP** δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι απολύτως αναγκαίο.

Γαλουχία: δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση της γεμφιβροζίλης στο γάλα. Το **LISOLIP** δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. 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 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 την 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 πήξεως

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, μειωμένη γενετήσια ορμή.

Διαταραχές της όρασης

Σπάνιες: θαμπή όραση.

Διαταραχές της καρδιακής συχνότητας και του ρυθμού

Όχι συχνές: κολπική μαρμαρυγή.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

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: αποφλιδωτική δερματίτιδα, δερματίτιδα, κνησμός, αλωπεκία.

Μυοσκελετικές διαταραχές

Σπάνιες: αρθραλγία, θυλακίτιδα, μυαλγία, μυοπάθεια, μυασθένεια, επώδυνα άκρα και μυοσίτιδα συνοδευόμενη από αύξηση της κρεατινοκινάσης, ραβδομύλυση.

Διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος

Συχνές: κόπωση.

Σπάνιες: φωτοευαισθησία, αγγειοοίδημα, λαρυγγικό οίδημα, κνίδωση.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία έχει αναφερθεί. Μη ειδικά συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν η ναυτία και ο έμετος. Οι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας πρέπει να λαμβάνονται συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγοντες που ελαττώνουν τα λιπίδια του ορού.

Χημική ομάδα: φιβράτες.

Κωδικός ATC: C01AB04

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

Ο μηχανισμός δράσης της γεμφιβροζίλης 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 απολιπρωτεΐνες A-I και A-II.

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

Υπάρχουν στοιχεία που φανερώνουν ότι η αγωγή με φιβράτες μπορεί να μειώσει τα επεισόδια στεφανιαίας νόσου, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι οι φιβράτες μειώνουν τη θνησιμότητα κάθε αιτίου στην πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Στη μελέτη “Helsinki Heart”, η οποία ήταν μια μεγάλη, ελεγχόμενη με placebo, μελέτη με 4.081 άνδρες, 40 ως 55 ετών, με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία (με κυρίως αυξημένη μη-HDL χοληστερόλη ± υπερτριγλυκεριδαιμία), αλλά χωρίς προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η γεμφιβροζίλη 600mg 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 5τους παρακολούθησης ήταν 27,3/1.000 άτομα στην ομάδα της γεμφιβροζίλης (56 άτομα) και 41,4/1.000 στην ομάδα του placebo (84 άτομα), δείχνοντας μια σχετική μείωση κινδύνου της τάξεως του 34% (95% διάστημα εμπιστοσύνης, με εύρος 8,2 ως 52,6, $p < 0,02$) και μια απόλυτη μείωση κινδύνου της τάξεως του 1,4% στην ομάδα της γεμφιβροζίλης 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 γεμφιβροζίλης 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 λεπτά πριν από ένα γεύμα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εμφανίζονται σε 1 ως 12 ώρες. Μετά από χορήγηση 600mg δύο φορές ημερησίως, επιτυγχάνεται C_{max} με εύρος 15 ως 25mg/ml.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 9 - 13l.

Η σύνδεση της γεμφιβροζίλης 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, 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 γεμφιβροζιλής δεν είναι γνωστά. Το προφίλ των αλληλεπιδράσεων της γεμφιβροζιλής είναι σύνθετο (βλέπε λήμματα 4.3, 4.4 και 4.5). In vitro και in vivo έρευνες 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 γεμφιβροζιλής και των μεταβολιτών της. Λιγότερο από 6% της δόσης εκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Το 6% της δόσης ανιχνεύεται στα κόπρανα. Η ολική κάθαρση της γεμφιβροζιλής έχει εύρος από 100 ως 1600ml/min, και ο χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης έχει εύρος από 1,3 ως 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 σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή, χωρίς αιμοδιύληση νεφρική δυσλειτουργία. Τα περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση δόσεων ως 1200mg ημερησίως σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που δεν λαμβάνουν κάποιο άλλο υπολιπιδαιμικό φάρμακο.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Σε μια διετή μελέτη της γεμφιβροζιλής, εμφανίστηκε υποκαψικός 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 επίμους με δοσολογίες που αντιστοιχούσαν στο 0,2 και 1,3 της κλινικής έκθεσης (με βάση την AUC), η συχνότητα εμφάνισης των καλοηθών ηπατικών οζιδίων 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 ότι σχετίζονται με τον εκτεταμένο παλλαπλασιασμό των υπεροξειδιοσωμάτων σε αυτά τα είδη και, συνεπώς, είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

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

Σε μελέτες τοξικότητας επί της αναπαραγωγικής ικανότητας, η χορήγηση γεμφιβροζιλής σε δόση περίπου διπλάσια της ανθρώπινης (με βάση το εμβαδόν της επιφάνειας σώματος) σε αρσενικούς επίμους 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 επίμους, ούτε σε κουνέλια.

Η χορήγηση γεμφιβροζιλής 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 δοσοεξαρτώμενη μείωση στο μέγεθος του νεογνού. Η χορήγηση γεμφιβροζιλής σε δόση 0,3 και 2 φορές μεγαλύτερες της ανθρώπινης (με βάση το εμβαδόν της επιφάνειας σώματος) σε θηλυκούς επίμους από την 15η ημέρα της κύησης ως τον απογαλακτισμό, προκάλεσε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στο βάρος κατά τη γέννηση καθώς και καταστολή της ανάπτυξης του νεογνού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Τοξικότητα στη μητέρα παρατηρήθηκε και στα 2 είδη και η κλινική συσχέτιση των μειώσεων στο μέγεθος των νεογνών των κουνελιών και των επιμύων είναι αμφίβολη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο, πολυσορβικό 80, πυριτίου διοξείδιο κolloειδές, τιτανίου διοξείδιο (CI 77891, E 171), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, πολυβιδόνη, υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, τιτανίου διοξείδιο (CI 77891, E 171) & τάλκης.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμιά γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες.

6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 30 δισκίων σε αεροστεγή συσκευασία [5 blisters (αλουμινίου/PVC) των 6 δισκίων].

6.6 Οδηγίες για χρήση / χειρισμό

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

GAP A.E.

Αγησιλάου 46

Άγιος Δημήτριος, 173 41

Αθήνα

Τηλ. 2109310980-4

Fax: 2109338759

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 70238/18-12-09

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΙΑΣ
ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ: 7-3-1995//12-9-2003**

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 1-2010