


Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 24878	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Version 2206 Pag. 1 van 11

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De tabletten bevatten respectievelijk 600 mg gemfibrozil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Wit tot gebroken wit, ovaal, convex, ongeveer 19 x 9 mm met twee korte lijninscripties op beide zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gemfibrozil is geïndiceerd als een aanvulling op dieet en andere niet-farmacologische behandeling (bijvoorbeeld lichamelijke oefening, gewichtsverlies) voor het volgende:

- Behandeling van ernstige hypertriglyceridemie met of zonder laag HDL-cholesterol.
- Gemengde hyperlipidemie wanneer een statine gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen.
- Primaire hypercholesterolemie wanneer een cholesterolsyntheseremmer gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen.

Primaire preventie

Reductie van cardiovasculaire morbiditeit bij mannen met een verhoogd niet-HDL-cholesterol die een groot risico hebben een eerste cardiovasculaire gebeurtenis op te lopen indien een cholesterolsyntheseremmer gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen (zie rubriek 5.1).


4.2 Dosering en wijze van toediening

Voorafgaand aan de start van de behandeling met gemfibrozil dienen andere aandoeningen zoals hypothyreoïdie en diabetes mellitus zo goed mogelijk behandeld te worden; patiënten dienen op een standaard lipiden-verlagend dieet te worden gezet, dat gedurende de behandeling moet worden voortgezet. Gemfibrozil dient oraal te worden ingenomen.

Dosering

Volwassenen

Het doseringstraject is 900 tot 1200 mg per dag.

Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 24878	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Version 2206 Pag. 2 van 11

De 1200 mg per dag dosering is de enige dosering met een gedocumenteerd effect op de morbiditeit.

Zie “Wijze van toediening”.

Ouderen (boven 65 jaar)

Als voor volwassenen.

Kinderen en adolescenten

Gemfibroziltherapie is bij kinderen niet onderzocht. Door het gebrek aan gegevens wordt het gebruik van Gemfibrozil bij kinderen niet aanbevolen.

Nierfunctiestoornissen

Begin de behandeling bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (Glomerulaire filtratiesnelheid respectievelijk 50-80 en 30-<50 ml/min/1,73 m²) met 900 mg per dag en beoordeel de nierfunctie alvorens de dosis te verhogen. Gemfibrozil dient niet gebruikt te worden door patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornissen

Gemfibrozil is gecontra-indiceerd bij leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

De 1200 mg dosering wordt ingenomen als 600 mg tweemaal daags, een half uur vóór het ontbijt en een half uur vóór het avondeten.

De 900 mg dosering wordt ingenomen als een enkele dosis een half uur vóór het avondeten.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Leverfunctiestoornissen
- Ernstige nierfunctiestoornissen
- In het verleden doorgemaakte of bestaande galblaas- of galsysteemaandoeningen, waaronder galstenen
- Gelijktijdig gebruik van repaglinide, dasabuvir, selexipag (zie rubriek 4.5, simvastatine of rovastatine 40 mg (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
- Patiënten met voorafgaande geschiedenis van lichtallergie of fototoxische reactie gedurende behandeling met fibraten

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik


Spieraandoeningen (myopathie/rabdomyolyse)

Myositis, myopathie en duidelijk verhoogde creatinefosfokinase zijn in verband met gemfibrozil gerapporteerd. Ook rabdomyolyse is zelden gerapporteerd.

Spierbeschadiging dient in overweging genomen te worden bij iedere patiënt met diffuse myalgie, spierzwakte en/of duidelijk verhoogde CPK-spiegels in de spier (>5x ULN); de behandeling dient gestaakt te worden als dit zich voordoet.

Gelijktijdig gebruik van HMG-CoA-reductase remmers

Gelijktijdig gebruik van gemfibrozil met simvastatine, alsook met 40 mg rosuvastatine is gecontra-indiceerd. Gelijktijdige behandeling met gemfibrozil en lagere dosissen rosuvastatine dienen enkel

Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 24878	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Version 2206 Pag. 3 van 11

toegepast te worden als de voordelen zwaarder wegen dan de risico's. Ernstige myositis met significant verhoogde creatinekinase en myoglobulinurie (rabdomyolyse) zijn gemeld wanneer gemfibrozil en HMG-CoA-reductase remmers gelijktijdig worden gebruikt (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Er kunnen ook farmacokinetische interacties plaatsvinden (zie rubriek 4.5) en een aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.

Het voordeel van verdere veranderingen in de lipidenspiegels door het gecombineerd gebruik van gemfibrozil en HMG-CoA reductase remmers dient zorgvuldig afgewogen te worden tegen de mogelijke risico's van zo'n combinatie en klinische controle wordt aanbevolen.

De creatinefosfokinase (CPK) spiegel dient bepaald te worden voordat begonnen wordt met zo'n combinatie bij patiënten met risicofactoren voor rabdomyolyse, zoals:

- Nierinsufficiëntie
- Hypothyreoïdie
- Alcoholmisbruik
- Leeftijd hoger dan 70 jaar
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een ander fibraat of HMG-CoA reductase remmer.

Bij de meeste personen, die een onbevredigende lipidenrespons hebben gehad op welk geneesmiddel alleen dan ook, wegen de mogelijke voordelen van gecombineerde therapie met HMG-CoA-reductase remmers en gemfibrozil niet op tegen de kans op ernstige myopathie, rabdomyolyse en acute nierfunctiestoornis.

Gebruik bij patiënten met galsteenvorming

Gemfibrozil kan de cholesterol excretie in de gal verhogen, waardoor de kans op galsteenvorming wordt vergroot. Er zijn gevallen van cholelithiase gerapporteerd tijdens gemfibroziltherapie. Wanneer er een vermoeden is van cholelithiase, is onderzoek van de galblaas geïndiceerd. Gemfibroziltherapie dient afgebroken te worden als er galstenen gevonden worden.

Controle van serumlipiden

Gedurende de behandeling met gemfibrozil is periodieke bepaling van de serumlipiden noodzakelijk. Soms kan er een paradoxale verhoging van (totaal en LDL) cholesterol plaatsvinden bij patiënten met hypertriglyceridemie. De behandeling dient te worden stopgezet en alternatieve behandelingsmethoden dienen in overweging genomen te worden indien na 3 maanden therapie de respons bij de aanbevolen dosering onvoldoende is.

Controle van de leverfunctie


Verhoogde waarden van ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, LDH, CK en bilirubine zijn gerapporteerd. Deze verhogingen zijn meestal reversibel na stopzetting van de behandeling met gemfibrozil. Daarom wordt aangeraden periodiek de leverfunctie te testen. De behandeling met gemfibrozil dient te worden stopgezet indien afwijkende waarden blijven bestaan.

Controle van de bloedcellen

Periodieke bepaling van de bloedcellen wordt aanbevolen gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling met gemfibrozil. Anemie, leukopenie, trombocytopenie, eosinofilie en beenmerghypoplasië zijn zelden gerapporteerd (zie rubriek 4.8)

Interacties met andere geneesmiddelen (zie ook rubrieken 4.3 en 4.5)

Gelijktijdig gebruik met CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT1A3 en OATP1B1 substraten

Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 24878	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Version 2206 Pag. 4 van 11	

Het interactieprofiel van gemfibrozil is complex met als gevolg een toegenomen blootstelling van veel geneesmiddelen als zij tezamen met gemfibrozil worden toegediend.

Gemfibrozil is een krachtige remmer van de enzymen CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 en UDP-glucuronyltransferase (UGTA1 en UGTA3) en is ook een remmer van *organic anion-transporting polypeptide 1B1* (OATP1B1) (zie rubriek 4.5). Daarnaast wordt gemfibrozil omgezet in gemfibrozil 1-O- β -glucuronide, dat ook een remmer is van CYP2C8 en OATP1B1.

Gelijktijdig gebruik met antidiabetica

Er zijn rapporten van hypoglycaemische reacties na gelijktijdig gebruik van gemfibrozil met antidiabetica (orale antidiabetica en insuline). Controle van de bloedglucosespiegels wordt aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik anticoagulantia

Gemfibrozil kan de werking van coumarine-achtige vitamine K antagonist anticoagulantia, zoals warfarine, acenocoumarol of fenprocoumon, versterken. Gelijktijdige toediening van gemfibrozil met deze anticoagulantia vraagt om zorgvuldige monitoring van de protrombinetijd (INR – International Normalised Ratio). Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen wanneer een dergelijke coumarine-achtige vitamine K antagonist anticoagulans gelijktijdig wordt gegeven met gemfibrozil. Het kan noodzakelijk zijn de dosis anticoagulans te verlagen teneinde de gewenste protrombinetijdwaarden te handhaven (zie rubriek 4.5).

Gemfibrozil Auro bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie


Het interactieprofiel van gemfibrozil is complex. In vivo studies hebben aangetoond dat gemfibrozil en zijn metabooliet gemfibrozil 1-O- β -glucuronide krachtige remmers zijn van CYP2C8 (een enzym, van belang voor het metabolisme van bijvoorbeeld dabrafenib, enzalutamide, loperamide, montelukast, repaglinide, rosiglitazon, pioglitazon, dasabuvir, selexipag en paclitaxel). Gelijktijdige toediening van gemfibrozil met repaglinide, dasabuvir of selexipag is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Daarnaast kan een dosisverlaging van geneesmiddelen die voornamelijk door het CYP2C8 enzym worden gemetaboliseerd, nodig zijn wanneer er sprake is van gelijktijdige toediening van gemfibrozil. In vitro studies hebben aangetoond dat gemfibrozil een sterke remmer is van CYP2C9 (een enzym dat betrokken is bij het metabolisme van bijvoorbeeld warfarine en glimepiride), maar ook van CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1 en UGTA1 en UGTA3 (zie rubriek 4.4). Gemfibrozil 1-O- β -glucuronide is ook een remmer van OATP1B1.

Repaglinide

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening met gemfibrozil respectievelijk een 8,1-voudige en 2,4-voudige toename van de AUC en C_{max} van repaglinide. In dezelfde studie veroorzaakte gelijktijdige toediening met gemfibrozil en itraconazol respectievelijk een 19,4-voudige en 2,8-voudige toename van de AUC en C_{max} van repaglinide. Daarnaast resulteerde gelijktijdige toediening met gemfibrozil of met gemfibrozil en itraconazol in een verlenging van de hypoglycaemische effecten. Om deze reden verhoogt gelijktijdige toediening van gemfibrozil en repaglinide het risico op ernstige hypoglycaemie en is dit gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Dasabuvir

Gelijktijdige toediening van gemfibrozil met dasabuvir veroorzaakte een toename van de AUC en

Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 24878	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Version 2206 Pag. 5 van 11

C_{max} van dasabuvir (ratio's: respectievelijk 11,3 en 2,01) door remming van CYP2C8. Een verhoogde blootstelling aan dasabuvir kan het risico op QT-verlenging verhogen en daarom is gelijktijdige toediening van gemfibrozil met dasabuvir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Selexipag

Gelijktijdige toediening van gemfibrozil met selexipag, een substraat voor CYP2C8, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan selexipag en verhoogde de blootstelling (AUC) aan de actieve metaboliet ACT-333679 met ongeveer het 11-voudige. Gelijktijdige toediening van gemfibrozil met selexipag is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Enzalutamide

Bij gezonde vrijwilligers die een enkele dosis van 160 mg enzalutamide kregen na tweemaal daags 600 mg gemfibrozil, was de AUC van enzalutamide plus actieve metaboliet (N-desmethyl-enzalutamide) 2,2 keer zo hoog en was de bijbehorende C_{max} met 16% afgenomen. Een verhoogde blootstelling aan enzalutamide kan het risico op insulenen verhogen. Gelijktijdige behandeling met gemfibrozil en enzalutamide dient te worden vermeden; indien gelijktijdige toediening noodzakelijk wordt geacht, dient de dosis enzalutamide te worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Rosiglitazon

De combinatie van gemfibrozil met rosiglitazon dient voorzichtig te worden gebruikt. Gelijktijdige toediening met rosiglitazon heeft geresulteerd in een 2,3-voudige toename van de systemische blootstelling aan rosiglitazon, waarschijnlijk door remming van het CYP2C8 iso-enzym (zie rubriek 4.4).

HMG-CoA-reductase-remmers


Gelijktijdig gebruik van gemfibrozil met simvastatine, alsook met 40 mg rosuvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Gecombineerd gebruik van gemfibrozil en een statine dient in zijn algemeenheid vermeden te worden (zie rubriek 4.4). Het gebruik van fibraten alleen is zelden in verband gebracht met myopathie. Een toegenomen kans op aan de spieren gerelateerde bijwerkingen, waaronder rhabdomyolyse, is gerapporteerd na gelijktijdige toediening van fibraten en statines.

Ook is gerapporteerd dat gemfibrozil de farmacokinetiek van simvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine en atorvastatine beïnvloedt. Gemfibrozil veroorzaakte een bijna drievoudige toename van de AUC van simvastatinezuur, mogelijk ten gevolge van remming van de glucuronidering via UGT1A1 en UGT3A3. Gemfibrozil veroorzaakte een drievoudige toename van de AUC van pravastatine, mogelijk ten gevolge van interferentie met transportproteïnen.

Eén studie gaf aan, dat de gelijktijdige toediening aan gezonde vrijwilligers van een enkele dosis rosuvastatine van 80 mg en gemfibrozil (600 mg tweemaal daags) resulteerde in een 2,2-voudige toename van de gemiddelde C_{max} en een 1,9-voudige toename van de gemiddelde AUC van rosuvastatine. De gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 40 mg lovastatine en gemfibrozil (600 mg tweemaal per dag gedurende 3 dagen) aan gezonde vrijwilligers, resulteerde in een 2,8-voudige toename van de gemiddelde AUC en C_{max} van lovastatinezuur. De gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 40 mg atorvastatine en gemfibrozil (600 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen) aan gezonde vrijwilligers, resulteerde in een 1,35-voudige toename van de gemiddelde AUC en geen toename van de gemiddelde C_{max} van atorvastatine.

Anticoagulantia

Gemfibrozil kan de werking van coumarine-achtige vitamine K antagonist anticoagulantia, zoals warfarine, acenocoumarol of fenprocoumon, versterken. Gelijktijdige toediening van gemfibrozil met deze anticoagulantia vraagt om zorgvuldige monitoring van de protrombinetijd (INR) (zie rubriek 4.4).

Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 24878	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Version 2206 Pag. 6 van 11

Bexaroteen

Gelijktijdige toediening van gemfibrozil en bexaroteen wordt niet aanbevolen. Een populatie-analyse van de plasmaconcentraties van bexaroteen bij patiënten met cutaan T-cel lymfoom (CTCL) gaf aan dat gelijktijdige toediening van gemfibrozil resulteerde in substantiële toename van de plasmaconcentraties van bexaroteen.

Galzuurbindende harsen

Afgenomen biologische beschikbaarheid van gemfibrozil kan het gevolg zijn als het tezamen gegeven wordt met galzuurbindende harsen, zoals colestipol. Aanbevolen wordt deze producten twee uur of langer na elkaar toe te dienen.

Colchicine

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van colchicine en gemfibrozil. Dit risico kan verhoogd zijn bij ouderen en bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Klinische en biologische controle wordt aangeraden, met name aan het begin van de gecombineerde behandeling.

Gemfibrozil is sterk gebonden aan plasma-eiwitten en er is kans op verdringingsinteracties met andere geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Gemfibrozil bij zwangere vrouwen. Dierproeven zijn onvoldoende helder om daaruit conclusies te kunnen trekken over de zwangerschap en de ontwikkeling van de foetus (zie rubriek 5.3). Het potentiële gevaar voor mensen is onbekend. Gemfibrozil dient tijdens de zwangerschap niet gebruikt te worden, tenzij het duidelijk nodig is.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van gemfibrozil in de moedermelk. Gemfibrozil dient niet gebruikt te worden indien borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Reversibele afnamen in mannelijke vruchtbaarheid zijn waargenomen in reproductietoxiciteitsstudies in ratten (zie rubriek 5.3)


4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies gedaan naar de invloed van gemfibrozil effecten op rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen. In incidentele gevallen kunnen duizeligheid en troebel zien optreden die de rijvaardigheid negatief kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard en worden gezien bij ongeveer 7% van de patiënten. Deze klachten leiden gewoonlijk niet tot stopzetting van de behandeling.


De bijwerkingen zijn geordend naar frequentie volgens de indeling: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), waaronder geïsoleerde meldingen.

Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 24878	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Version 2206 Pag. 7 van 11	

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Beenmerginsufficiëntie, ernstige anemie, trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie
Psychische stoornissen	
Zelden	Depressie, afname van libido
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Vertigo, hoofdpijn
Zelden	Perifere neuropathie, paresthesie, duizeligheid, slaperigheid
Oogaandoeningen	
Zelden	Onscherp zien
Hartaandoeningen	
Soms	Atriumfibrilleren
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden	Larynxoedeem
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Dyspepsie
Vaak	Diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, constipatie, flatulentie
Zelden	Pancreatitis, appendicitis
Lever- en galaandoeningen	
Zelden	Cholestatische geelzucht, hepatitis, cholelithiase, cholecystitis, abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Eczeem, huiduitslag
Zelden	Angio-oedeem, exfoliatieve dermatitis, urticaria, dermatitis, alopecia, fotosensitieve reactie, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zelden	Rabdomyolyse, myopathie, myositis, spierzwakte, synovitis, myalgie, artralgie, pijn in extremiteit
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden	Erectiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid
Onderzoeken	
Zelden	Afgenomen hemoglobine, afgenomen hematocriet, afgenomen aantal witte bloedcellen, verhoogde bloedcreatinine-fosfokinase

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 24878	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Version 2206 Pag. 8 van 11

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering is gemeld. Symptomen die na overdosering zijn gemeld waren buikkrampen, afwijkende leverfunctietesten, diarree, verhoogde creatinefosfokinase, gewrichts- en spierpijn, misselijkheid en braken. De patiënten herstelden volledig. In geval van overdosering dient de behandeling symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: serumlipidenverlagende middelen

Chemische subcategorie: fibraten

ATC-code: C10A B04

Gemfibrozil is een niet gehalogeneerd fenoxypentanzuur-derivaat. Gemfibrozil is een lipidenregulerend middel dat de lipidenfracties reguleert.


Het werkingsmechanisme van gemfibrozil is niet definitief vastgesteld. In de mens stimuleert gemfibrozil de perifere lipolyse van triglyceridenrijke lipoproteïnen zoals VLDL en chylomicronen (door stimulatie van LPL). Gemfibrozil remt ook de synthese van VLDL in de lever. Gemfibrozil doet zowel de HDL₂- en HDL₃-subfracties toenemen als die van apolipoproteïne A-I en A-II.

In dierproeven is gebleken dat de turnover en verwijdering van cholesterol uit de lever door gemfibrozil toenemen.

Er is bewijs dat behandeling met fibraten de voorvallen van coronaire hartziekte kan verminderen, maar er is niet van aangetoond dat ze de totale mortaliteit bij de primaire of secundaire preventie van hart- en vaataandoening doen afnemen.

In de Helsinki Heart Study, een groot placebogecontroleerd onderzoek met 4.081 mannen, 40 tot 55 jaar oud, met primaire dyslipidemie (voornamelijk een verhoogd niet-HDL cholesterol +/- hypertriglyceridemie) maar zonder coronaire hartziekten in hun geschiedenis, werd bij een dosering van 600 mg gemfibrozil tweemaal daags een significante verlaging verkregen van totaal plasmatriglyceriden, totaal en LDL-cholesterol en een significante verhoging van HDL-cholesterol. Tijdens een 5 jaar durend follow-up onderzoek was het cumulatieve cijfer van eindpunten op het hart (dood als gevolg van cardiale aandoeningen en niet fataal myocardinfarct) 27,3/1000 in de gemfibrozilgroep (56 personen) en 41,4/1.000 in de placebogroep (84 personen) In de gemfibrozilgroep, vergeleken met placebo betekent dit een relatieve risicoreductie van 34,0% (95% betrouwbaarheidsinterval 8,2 tot 52,6, p<0,02) en een absolute risicoreductie van 1,4%. Er was een vermindering van 37% in niet-fatale hartinfarcten en een vermindering van 26% in het aantal doden als gevolg van cardiale aandoeningen. Het aantal doden door alle oorzaken was echter niet verschillend (44 in de gemfibrozilgroep en 43 in de placebogroep). Diabeten en patiënten met ernstige vetspectrumafwijkingen toonden 68% respectievelijk 71% reductie van CHZ-eindpunten.

Het onderzoek VA-HIT was een dubbelblind onderzoek waarin een vergelijking werd gemaakt tussen gemfibrozil (1200 mg per dag) en placebo in 2531 mannen met een voorgeschiedenis van HVZ, HDL-C-gehalten van < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) en normale LDL-C-gehalten. Na een jaar was het gemiddelde HDL-C-gehalte 6% hoger en was het gemiddelde triglyceridegehalte 31% lager in de

Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 24878	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Version 2206 Pag. 9 van 11	

gemfibrozilgroep dan in de placebogroep. De primaire gebeurtenis niet-fataal myocardinfarct of sterfte door HVZ deed zich voor bij 17,3% van de met gemfibrozil behandelde patiënten en bij 21,7% van de met placebo behandelde patiënten (reductie in relatief risico 22%; 95% BI, 7 tot 35 %; p = 0,006). Als secundaire resultaten ervoeren met gemfibrozil behandelde patiënten reducties van het relatief risico van 25% (95% BI -6-47%, p = 0,10) voor CVA, 24% (95% BI 11-36%, p < 0,001) voor het gecombineerde resultaat van sterfte door HVZ, niet-fataal myocardinfarct of bevestigde CVA, 59% (95% BI 33-75%, p < 0,001) voor voorbijgaande cerebrale ischemie en 65% (95% BI 37-80%, p < 0,001) voor carotisendarteriëctomie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Gemfibrozil wordt na orale toediening goed uit het maagdarmkanaal opgenomen met een biologische beschikbaarheid dichtbij de 100%. Aangezien de aanwezigheid van voedsel de biologische beschikbaarheid enigszins beïnvloedt dient gemfibrozil een half uur voor de maaltijd te worden ingenomen. Piekplasmaconcentraties treden op na één tot twee uur. Na toediening van 600 mg tweemaal daags wordt een C_{max} in de orde van grootte van 15 tot 25 mg/l verkregen.

Distributie

Het distributievolume bij steady-state is 9-13 liter. De plasma-eiwitbinding van gemfibrozil en haar voornaamste metaboliet bedraagt tenminste 97%.

Metabolisme

Gemfibrozil wordt geoxideerd aan de ringmethylgroep waarbij achtereenvolgens een hydroxymethyl- en een carboxylmetaboliet (de voornaamste metaboliet) ontstaan. Deze laatste metaboliet heeft een lage werkzaamheid vergeleken met de moedersubstantie gemfibrozil en heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 20 uur. Glucuronidering aan gemfibrozil 1-O- β -glucuronide is een andere belangrijke eliminatieroute voor gemfibrozil bij de mens.

De enzymen die bij de omzetting van gemfibrozil betrokken zijn, zijn niet bekend. Het interactieprofiel van gemfibrozil en zijn metabolieten is complex (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5). In vitro en in vivo studies hebben aangetoond dat gemfibrozil CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3 en OATP1B1 remt. Gemfibrozil 1-O- β -glucuronide is ook een remmer van CYP2C8 en OATP1B1.


Eliminatie

Gemfibrozil wordt voornamelijk na omzetting uitgescheiden. Ongeveer 70% van de toegediende humane dosis wordt in de urine uitgescheiden, grotendeels als geconjugeerd gemfibrozil en zijn metabolieten. Minder dan 6% van de dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Zes procent van de dosis wordt in de faeces teruggevonden. De totale klaring van gemfibrozil varieert van 100 tot 160 ml/min en de eliminatie halfwaardetijd van 1,3 tot 1,5 uur. De farmacokinetiek is binnen het therapeutische doseringsbereik lineair.

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen farmacokinetische studies gedaan bij patiënten met een verstoorde leverfunctie.

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met lichte, matige en niet-gedialyseerde ernstige nierfunctiestoornissen. De beperkte gegevens ondersteunen het gebruik van doses tot 1200 mg per dag bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis, die geen ander lipidenverlagend geneesmiddel krijgen.

Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 24878	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Version 2206 Pag. 10 van 11

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durende gemfibrozilstudie, waarin mannelijke ratten tot 10 maal de humane dosis kregen, kwam subcapsulair bilateraal cataract in 10% van de gevallen voor en unilateraal in 6,3% van de gevallen.

In een carcinogeniteitsstudie bij muizen, waarbij doseringen gebruikt werden corresponderend met 0,1 en 0,7 maal de klinische blootstelling (gebaseerd op de AUC), waren er in het voorkomen van tumoren geen significante verschillen ten opzichte van controledieren. In een carcinogeniteitsstudie bij ratten, waarbij doseringen gebruikt werden corresponderend met 0,2 en 1,3 maal de klinische blootstelling (gebaseerd op de AUC), was de incidentie van benigne levernodules en levercarcinomen significant toegenomen bij mannetjes, die een hoge dosering hadden gekregen; ook bij de mannetjes, die een lage dosering hadden gekregen, was de incidentie van levercarcinomen toegenomen, maar deze toename was niet statistisch significant.

Levertumoren, door gemfibrozil en andere fibraten geïnduceerd bij kleine knaagdieren, worden gewoonlijk beschouwd als gerelateerd aan de extensieve proliferatie van peroxisomen bij deze soorten en zijn, dientengevolge, van minder klinisch belang.

Bij de mannelijke rat induceerde gemfibrozil ook benigne Leydig cel tumoren. De klinische betekenis hiervan is minimaal.

In reproductietoxiciteitsstudies resulteerde de toediening van gemfibrozil in ongeveer 2 maal de humane dosis (gebaseerd op lichaamsoppervlakte) aan mannelijke ratten gedurende 10 weken, in een afgenomen fertiliteit. De vruchtbaarheid keerde terug na een geneesmiddelvrije periode van 8 weken. Gemfibrozil was niet teratogeen bij ratten of konijnen. Toediening van 1 en 3 maal de humane gemfibrozildosis (gebaseerd op lichaamsoppervlakte) aan vrouwelijke konijnen gedurende de organogenese, veroorzaakte een dosisgerelateerde afname in de grootte van de worp. Toediening van 0,6 en 2 maal de humane gemfibrozildosis (gebaseerd op lichaamsoppervlakte) aan vrouwelijke ratten vanaf de vijftiende dag van de zwangerschap tot tijdens het spenen, veroorzaakte een dosisafhankelijke afname in geboortegewicht en onderdrukking van de groei van de pups gedurende de lactatieperiode. Zwangerschapsvergiftiging is waargenomen bij beide diersoorten en de klinische relevantie van de afname van de grootte van de konijnenjongen en van het gewicht van de rattenpups is onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS


6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Polysorbaat 80
Natriumzetmeelglycolaat
Hydroxypropylmethylcellulose
Siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Coating:

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E 171)

Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 24878	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Version 2206 Pag. 11 van 11

Macrogol 3350
Talk.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium blisterverpakking van 30, 60 of 250 stuks of in HDPE tablettencontainer met PE deksel van 30, 60 of 250 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 24878, Gemfibrozil Auro 600 mg, filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2000

Datum van laatste verlenging: 26 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 5 juli 2022.