

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOPID 600 mg compresse rivestite con film

LOPID 900 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg o 900 mg di gemfibrozil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

#### Descrizione

- Lopic 600 mg: compressa rivestita con film, bianca, biconvessa, ovale
- Lopic 900 mg: compressa rivestita con film, bianca, biconvessa, ovale

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Lopic è indicato in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (ad es. esercizio fisico, riduzione ponderale) per:

- Trattamento dell'ipertrigliceridemia grave con o senza bassi livelli di colesterolo HDL;
- Iperlipidemia mista quando l'impiego di una statina è controindicato o non tollerato;
- Ipercolesterolemia primaria, quando l'impiego di una statina è controindicato o non tollerato.

#### Prevenzione primaria

Riduzione della morbilità cardiovascolare in pazienti di sesso maschile con livelli aumentati di colesterolo non-HDL ed un rischio elevato per un primo evento cardiovascolare, quando l'impiego di una statina è controindicata o non tollerata (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento con gemfibrozil è necessario che altri problemi medici come l'ipotiroidismo ed il diabete mellito siano controllati nel miglior modo possibile ed i pazienti devono essere sottoposti ad una dieta standard ipolipidica che deve proseguire durante il trattamento.

Lopic deve essere assunto per via orale.

#### Posologia

##### Adulti

Il regime posologico è da 900 mg a 1200 mg al giorno.

La sola dose per la quale siano stati documentati gli effetti sulla morbilità è di 1200 mg al giorno.

Vedere sezione "Modo di somministrazione".

##### Anziani (età superiore ai 65 anni)

Stessa posologia impiegata negli adulti.

#### Bambini ed adolescenti

La terapia con gemfibrozil non è stata valutata nei bambini. A causa della mancanza di dati l'uso di Lopid nei bambini non è raccomandato.

#### Danno renale

In pazienti con compromissione renale lieve-moderata (velocità di filtrazione glomerulare rispettivamente 50 - 80 e 30 - <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), iniziare il trattamento alla dose giornaliera di 900 mg e prima di aumentare la dose valutare la funzionalità renale.

Lopid non deve essere impiegato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3).

#### Compromissione epatica

Gemfibrozil è controindicato in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione

La dose da 1200 mg al giorno deve essere assunta in due somministrazioni da 600 mg da assumere mezz'ora prima di colazione e mezz'ora prima del pasto serale.

La dose da 900 mg deve essere assunta in dose singola mezz'ora prima del pasto serale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica.
- Grave compromissione renale.
- Malattia della colecisti o delle vie biliari pregressa o in atto, inclusi calcoli biliari.
- Uso concomitante di repaglinide, dasabuvir, selexipag (vedere paragrafo 4.5), simvastatina o rosuvastatina da 40 mg (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Pazienti con storia di fotoallergia o reazioni fototossiche durante il trattamento con fibrati.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Disturbi muscolari (miopatia/rabdomiolisi)

In associazione all'uso di gemfibrozil sono stati segnalati casi di miosite, miopatia ed aumento marcato di creatinfosfochinasi. Raramente è stata segnalata anche rabdomiolisi.

In tutti i pazienti che presentano mialgia diffusa, dolorabilità muscolare e/o un aumento marcato dei livelli di CPK muscolari (> 5x ULN) deve essere presa in considerazione la possibilità di danno muscolare; in queste condizioni il trattamento deve essere interrotto.

#### Assunzione concomitante degli inibitori della HMG CoA reduttasi

La somministrazione concomitante di gemfibrozil e simvastatina, così come con rosuvastatina da 40 mg è controindicata. La terapia concomitante di gemfibrozil con dosi più basse di rosuvastatina deve essere usata solo quando il beneficio supera i rischi. Sono stati riportati casi di miosite grave con mioglobinuria e creatin chinasi marcatamente elevata (rabdomiolisi) quando gemfibrozil e inibitori della HMG CoA reduttasi sono stati usati in concomitanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Possono verificarsi anche interazioni farmacocinetiche (vedere anche paragrafo 4.5) e può essere necessario un aggiustamento del dosaggio.

Il beneficio di ulteriori modifiche dei livelli lipidici a seguito della somministrazione concomitante di gemfibrozil e di un inibitore della HMG CoA reduttasi deve essere attentamente valutato rispetto ai potenziali rischi derivanti da tali associazioni e si raccomanda un monitoraggio clinico.

Il livello della creatinfosfochinasi (CPK) deve essere misurato prima di iniziare il trattamento con questa associazione in pazienti con fattori predisponenti la rabdomiolisi, come i seguenti:

- Compromissione renale.
- Ipotiroidismo.
- Abuso di alcool.
- Età > 70 anni.
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari.
- Storia personale di tossicità muscolare con un altro fibrato o con un inibitore della HMG-CoA reduttasi.

In molti soggetti nei quali la risposta lipidica al trattamento con i singoli farmaci in monoterapia non è stata soddisfacente, i possibili benefici di una terapia combinata con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi e gemfibrozil non sono superiori ai rischi di miopatia grave, rabdomiolisi ed insufficienza renale acuta.

#### Uso in pazienti con formazione di calcoli biliari

Gemfibrozil può aumentare l'escrezione del colesterolo nella bile determinando la possibile formazione di calcoli. Casi di colelitiasi sono stati segnalati in corso di trattamento con gemfibrozil. In caso di sospetta colelitiasi, si consiglia di effettuare gli esami per la rilevazione dei calcoli. Il trattamento con gemfibrozil deve essere interrotto se viene riscontrata la presenza di calcoli.

#### Monitoraggio dei lipidi sierici

E' necessario effettuare un controllo periodico dei lipidi sierici durante il trattamento con gemfibrozil. Talvolta può verificarsi un aumento paradossale del colesterolo (totale e LDL) in pazienti con ipertrigliceridemia. Se la risposta al trattamento è insufficiente dopo 3 mesi di terapia alle dosi raccomandate, il trattamento deve essere interrotto e devono essere presi in considerazione metodi di trattamento alternativi.

#### Monitoraggio della funzionalità epatica

Sono stati segnalati livelli elevati di ALAT, ASAT, fosfatasi alcalina, LDH, CK e bilirubina che sono di solito reversibili quando il trattamento con gemfibrozil viene sospeso. Pertanto, devono essere periodicamente effettuati i test di funzionalità epatica. La terapia con gemfibrozil deve essere interrotta se queste alterazioni persistono.

#### Monitoraggio dell'emocromo con formula leucocitaria

Si raccomanda di effettuare determinazioni periodiche dell'emocromo con formula leucocitaria durante i primi 12 mesi di trattamento con gemfibrozil. Raramente sono stati segnalati anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e ipoplasia del midollo osseo (vedere paragrafo 4.8).

#### Interazioni con altri medicinali (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.5)

##### *Uso concomitante con i substrati del CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT3 e OATP1B1*

Il profilo d'interazione di gemfibrozil è complesso e determina un aumento dell'esposizione a molti medicinali quando somministrati insieme al gemfibrozil.

Gemfibrozil inibisce potentemente gli enzimi CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 e UDP-glucuronil-transferasi (UGT1A1 e UGT3), e inibisce anche il polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1) (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, gemfibrozil viene metabolizzato in gemfibrozil-1-O-β-glucuronide che inibisce anche CYP2C8 e OATP1B1.

##### *Uso concomitante con farmaci ipoglicemizzanti*

Sono stati segnalati casi di crisi ipoglicemiche in seguito all'uso concomitante di gemfibrozil e farmaci ipoglicemizzanti (agenti orali ed insulina). Si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di glucosio.

##### *Uso concomitante di anticoagulanti*

Gemfibrozil può potenziare gli effetti degli anticoagulanti cumarinici antagonisti della vitamina K quali warfarin, acenocumarolo o fenprocumone. La somministrazione concomitante di gemfibrozil con questi anticoagulanti richiede un attento monitoraggio del tempo di protrombina (INR – International Normalised Ratio). Si deve fare attenzione quando tali anticoagulanti coumarinici antagonisti della vitamina K vengono somministrati concomitantemente a gemfibrozil. Può essere necessario ridurre il dosaggio degli anticoagulanti per mantenere i livelli desiderati di protrombina (vedere paragrafo 4.5).

Sodio nella dieta

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa. I pazienti che seguono un regime dietetico iposodico devono essere informati che questo medicinale è essenzialmente ‘senza sodio’.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il profilo di interazione di gemfibrozil è complesso. Gli studi *in vivo* indicano che gemfibrozil e il suo metabolita gemfibrozil-1-O- $\beta$ -glucuronide sono inibitori potenti del CYP2C8 (un enzima importante per il metabolismo, p.es. di dabrafenib, enzalutamide, loperamide, montelukast, repaglinide, rosiglitazone, pioglitazone, dasabuvir, selexipag e paclitaxel). La somministrazione concomitante di gemfibrozil con repaglinide, dasabuvir o selexipag è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, può essere necessario ridurre il dosaggio di farmaci che vengono metabolizzati principalmente dall'enzima CYP2C8 quando gemfibrozil è usato in concomitanza. Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che gemfibrozil è un forte inibitore del CYP2C9 (un enzima coinvolto nel metabolismo, p.es. di warfarin e glimepiride), ma anche del CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1, UGT1A1 e UGT1A3 (vedere paragrafo 4.4). Gemfibrozil-1-O- $\beta$ -glucuronide inibisce anche OATP1B1.

##### Repaglinide

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante con gemfibrozil ha determinato un incremento di AUC e  $C_{max}$  di repaglinide rispettivamente di 8,1 volte e di 2,4 volte. Nello stesso studio, la somministrazione concomitante con gemfibrozil e itraconazolo ha determinato un incremento di AUC e  $C_{max}$  di repaglinide rispettivamente di 19,4 volte e di 2,8 volte. Inoltre, la somministrazione concomitante con gemfibrozil o con gemfibrozil e itraconazolo ha prolungato i suoi effetti ipoglicemizzanti. Pertanto, la somministrazione concomitante di gemfibrozil e repaglinide determina un aumento del rischio di ipoglicemia grave ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

##### Dasabuvir

La somministrazione concomitante di gemfibrozil con dasabuvir ha determinato un incremento di AUC e  $C_{max}$  di dasabuvir (rapporti: 11,3 e 2,01 rispettivamente) dovuto all'inibizione di CYP2C8. Una maggiore esposizione a dasabuvir può aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT, quindi la somministrazione concomitante di gemfibrozil con dasabuvir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

##### Selexipag

La co-somministrazione di gemfibrozil e selexipag, un substrato del CYP2C8, ha raddoppiato l'esposizione (AUC) a selexipag e aumentato di circa 11 volte l'esposizione (AUC) al metabolita attivo ACT-333679. La somministrazione concomitante di gemfibrozil e selexipag è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

##### Enzalutamide

In volontari sani ai quali è stata somministrata una dose unica da 160 mg di enzalutamide dopo gemfibrozil 600 mg due volte al giorno, l'AUC di enzalutamide più metabolita attivo (N-desmetil enzalutamide) è aumentata di 2,2 volte e la  $C_{max}$  corrispondente è diminuita del 16%. Una maggiore esposizione a enzalutamide può aumentare il rischio di convulsioni. Il trattamento concomitante di gemfibrozil ed enzalutamide deve essere evitato; se la co-somministrazione è ritenuta necessaria, la dose di enzalutamide deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.4).

##### Rosiglitazone

La combinazione di gemfibrozil e rosigitazione deve essere effettuata con cautela. La somministrazione concomitante di rosigitazione ha determinato un incremento di 2.3 volte nell'esposizione sistemica di rosigitazione, probabilmente a causa dell'inibizione dell'isoenzima CYP2C8 (vedere paragrafo 4.4.).

#### Inibitori della HMG CoA reduttasi

La somministrazione concomitante di gemfibrozil e simvastatina, così come con rosuvastatina da 40 mg, è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di gemfibrozil e di una statina deve essere generalmente evitato (vedere paragrafo 4.4.). L'uso dei fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. Quando i fibrati vengono somministrati insieme alle statine, è stato segnalato un maggiore rischio di eventi avversi muscolari, inclusa rabdomiolisi.

E' stato inoltre osservato che gemfibrozil influenza la farmacocinetica di simvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e atorvastatina. Gemfibrozil ha causato un incremento di circa 3 volte nella AUC della simvastatina, forse a causa dell'inibizione della glucuronidazione attraverso UGT1A1 e UGT3A3, ed un aumento di 3 volte nella AUC di pravastatina che può essere dovuto all'interferenza con le proteine di trasporto. Uno studio ha indicato che la somministrazione concomitante di una singola dose di rosuvastatina da 80 mg in volontari sani in trattamento con gemfibrozil (600 mg due volte al giorno) ha causato un incremento pari a 2.2 volte la  $C_{max}$  media ed un incremento pari ad 1.9 volte la AUC media di rosuvastatina. La co-somministrazione di una dose singola di lovastatina da 40 mg con gemfibrozil (600 mg due volte al giorno per 3 giorni) in volontari sani ha determinato un aumento dell'AUC e della  $C_{max}$  medie dell'acido di lovastatina di 2,8 volte.

La co-somministrazione di una dose singola di atorvastatina da 40 mg con gemfibrozil (600 mg due volte al giorno per 7 giorni) in volontari sani ha determinato un aumento dell'AUC media di 1,35 volte e nessun aumento della  $C_{max}$  media di atorvastatina.

#### Anticoagulanti

Gemfibrozil può potenziare gli effetti degli anticoagulanti cumarinici antagonisti della vitamina K quali warfarin, acenocumarolo o fenprocumone. La somministrazione concomitante di gemfibrozil con questi anticoagulanti richiede un monitoraggio attento del tempo di protrombina (INR) (vedere paragrafo 4.4.).

#### Bexarotene

La somministrazione concomitante di gemfibrozil con bexarotene non è raccomandata. Un'analisi condotta sulla popolazione per valutare le concentrazioni plasmatiche di bexarotene in pazienti con linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) ha indicato che la somministrazione concomitante di gemfibrozil aumenta in modo considerevole le concentrazioni plasmatiche di bexarotene.

#### Resine leganti gli acidi biliari

Quando gemfibrozil viene somministrato insieme a farmaci a base di resine, come il colestipolo, può verificarsi una riduzione della biodisponibilità di gemfibrozil. Si raccomanda di effettuare la somministrazione a distanza di due o più ore.

#### Colchicina

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi può aumentare con la somministrazione concomitante di colchicina e gemfibrozil. Il rischio può aumentare nei pazienti anziani e nei pazienti con disfunzione epatica o renale. Si raccomanda il monitoraggio clinico e biologico, specialmente all'inizio del trattamento combinato.

Gemfibrozil è altamente legato alle proteine plasmatiche e sono possibili interazioni di spiazzamento con altri farmaci.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono studi adeguati sull'uso di Lopid in donne in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per trarre conclusioni in merito agli effetti sulla gravidanza e sullo sviluppo fetale (vedere

paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Lopid non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

#### Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di gemfibrozil nel latte materno. Lopid non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

#### Fertilità

In studi di tossicità riproduttiva nei ratti, è stata osservata una diminuzione reversibile della fertilità nei maschi (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In casi isolati si possono verificare capogiri e disturbi della vista che possono influire in modo negativo sulla capacità di guidare.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati riportati più comunemente sono di tipo gastrointestinale e si osservano in circa il 7% dei pazienti. Queste reazioni avverse generalmente non richiedono l'interruzione del trattamento.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: Molto comuni ( $\geq 1/10$ ), Comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comuni ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Rari ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Molto rari ( $< 1/10.000$ ), incluse le segnalazioni di casi singoli:

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>  Raro	Insufficienza midollare, anemia grave, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.
<b>Disturbi psichiatrici</b>  Raro	Depressione, diminuzione della libido.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>  Comune Raro	Vertigini, cefalea Neuropatia periferica, parestesia, capogiri, sonnolenza.
<b>Patologie dell'occhio</b>  Raro	Visione offuscata.
<b>Patologie cardiache</b>  Non comune	Fibrillazione atriale.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>  Raro	Edema laringeo.
<b>Patologie gastrointestinali</b>  Molto comune Comune  Raro	Dispepsia. Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale stipsi, flatulenza. Pancreatite, appendicite

<b>Patologie epatobiliari</b>	
Raro	Ittero colestatico, epatite, colelitiasi, colecistite, funzionalità epatica anormale.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune Raro	Eczema, rash. Angioedema, dermatite esfoliativa, orticaria, dermatite, alopecia, reazioni di fotosensibilità, prurito.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Raro	Rabdomiolisi, miopatia, miosite, debolezza muscolare, sinovite, mialgia, artralgia, dolore alle estremità.
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Raro	Disfunzione erettile.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Affaticamento.
<b>Esami diagnostici</b>	
Raro	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, diminuzione dei globuli bianchi, incremento della creatinina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio. I sintomi segnalati con il sovradosaggio sono stati crampi addominali, alterazione dei test di funzionalità epatica, diarrea, aumento della CPK, dolore articolare e muscolare, nausea e vomito. I pazienti si sono ripresi completamente. In caso di sovradosaggio si devono adottare le misure sintomatiche di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci ipolipemizzanti.

Sottogruppo chimico: Fibrati.

Codice ATC: C10A B04.

Gemfibrozil è un acido fenossipentanoico non alogenato. Gemfibrozil è un agente che regola i livelli dei lipidi e le frazioni lipidiche.

Il meccanismo d'azione del gemfibrozil non è stato stabilito definitivamente. Nell'uomo, gemfibrozil stimola la lipolisi periferica delle lipoproteine ricche di trigliceridi come le VLDL e i chilomicroni (attraverso la stimolazione delle LPL). Gemfibrozil inibisce anche la sintesi delle VLDL nel fegato. Gemfibrozil aumenta le sottofrazioni di HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub> come anche della apolipoproteina A-I ed A-II.

Gli studi condotti sugli animali suggeriscono che il ricambio e la rimozione del colesterolo dal fegato vengono aumentati dal gemfibrozil.

Esistono evidenze del fatto che il trattamento con fibrati può ridurre gli eventi legati a patologie coronariche, ma non è stato dimostrato che i fibrati riducano la mortalità per tutte le cause nella prevenzione primaria o secondaria di malattia cardiovascolare.

Nello studio *Helsinki Heart Study*, un ampio studio controllato verso placebo condotto su 4081 soggetti maschi, di età compresa tra 40 e 55 anni, con dislipidemia primaria (principalmente con un aumento del colesterolo non-HDL +/- ipertrigliceridemia), ma senza precedenti di coronaropatia, la somministrazione di gemfibrozil 600 mg due volte al giorno ha determinato una riduzione significativa dei trigliceridi plasmatici totali, del colesterolo totale e delle lipoproteine a bassa densità ed un significativo incremento delle lipoproteine ad alta densità. Il rapporto cumulativo degli endpoints cardiaci (mortalità cardiaca ed infarto del miocardio non fatale) nel corso del follow-up a 5 anni è stato di 27,3/1.000 nel gruppo in trattamento con gemfibrozil (56 soggetti) e di 41,4/1.000 nel gruppo placebo (84 soggetti) evidenziando una riduzione del rischio relativo pari a 34.0% (95% intervallo di confidenza; da 8.2 a 52.6, p<0.02) ed una riduzione del rischio assoluto pari a 1.4% nel gruppo in trattamento con gemfibrozil rispetto al placebo. E' stata osservata una riduzione del 37% dei casi di infarto del miocardio non fatale ed una riduzione del 26% dei casi di morte cardiaca. Tuttavia, il numero di decessi per tutte le cause è stato sovrapponibile (44 nel gruppo gemfibrozil e 43 nel gruppo placebo). I pazienti diabetici e quelli con severe alterazioni delle frazioni lipidiche hanno evidenziato rispettivamente una riduzione del 68% e del 71% negli endpoint cardiaci.

Lo studio in doppio cieco VA-HIT ha messo a confronto il gemfibrozil (1200 mg al giorno) con il placebo in 2531 maschi con storia di coronaropatia, livelli HDL-C < 40mg/dL (1,0mmol/L) e livelli normali di LDL-C. Dopo un anno il livello medio HDL-C è risultato più alto del 6% e il livello medio dei trigliceridi più basso del 31% nel gruppo trattato con gemfibrozil rispetto al gruppo placebo. L'evento primario di infarto miocardico non fatale o morte cardiaca è stato registrato nel 17,3% dei pazienti trattati con gemfibrozil e nel 21,7% dei pazienti trattati con placebo (riduzione nel rischio relativo 22%, 95% CI, dal 7 al 35%; p= 0,006). Tra gli esiti secondari, nei pazienti trattati con gemfibrozil sono state riscontrate riduzioni del rischio relativo del 25% (95% CI-6-47%, p=0,10) per ictus cerebrale, di 24% (95% CI 11-36%, p<0,001) per la combinazione fra morte per coronaropatia, infarto del miocardio non fatale o ictus cerebrale confermato, di 59% (95% CI 33-75%, p<0,001) per attacco ischemico transitorio e di 65% (95% CI 37- 80%, p<0,001) per endoarteriectomia carotidea.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Gemfibrozil viene bene assorbito dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale con una biodisponibilità vicina al 100%. Poiché la presenza di cibo altera lievemente la biodisponibilità, gemfibrozil deve essere assunto 30 minuti prima dei pasti. I livelli di picco plasmatico vengono raggiunti in 1-2 ore. Dopo la somministrazione di 600 mg due volte al giorno, si ottiene una C<sub>max</sub> nel range di 15-25 mg/L.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione allo *steady-state* è di 9-13 l. Il legame del gemfibrozil con le proteine plasmatiche ed il suo principale metabolita è di almeno il 97%.



### Biotrasformazione

Gemfibrozil viene sottoposto ad ossidazione di un gruppo dell'anello metilico per formare successivamente un metabolita idrossimetilico e carbossilico (il principale metabolita). Questo metabolita ha un'attività bassa rispetto al composto originario del gemfibrozil ed un'emivita di eliminazione di circa 20 ore. La glucuronazione di gemfibrozil-1-O- $\beta$ -glucuronide è un'altra importante via di eliminazione del gemfibrozil nell'uomo.

Gli enzimi coinvolti nel metabolismo del gemfibrozil non sono noti. Il profilo d'interazione di gemfibrozil e dei suoi metaboliti è complesso (vedere paragrafi 4.3, 4.4. e 4.5). Gli studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che gemfibrozil inibisce il CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT3A3 e OATP1B1. Gemfibrozil-1-O- $\beta$ -glucuronide inibisce anche CYP2C8 e OATP1B1.

### Eliminazione

Gemfibrozil viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo. Circa il 70% della dose somministrata nell'uomo viene escreta nelle urine, principalmente sotto forma di coniugati del gemfibrozil e dei suoi metaboliti. Meno del 6% della dose viene escreto immodificato nelle urine. Il 6% della dose si ritrova nelle feci. La clearance totale del gemfibrozil è nell'ordine di 100-160 ml/min e l'emivita di eliminazione è nel range di 1.3-1.5 ore. La farmacocinetica è lineare nell'ambito del range delle dosi terapeutiche.

### Gruppi particolari di pazienti

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Ci sono dati limitati sui pazienti con compromissione lieve e moderata della funzionalità renale e su quelli con compromissione renale grave non dializzati. Dati limitati supportano l'uso di dosaggi fino a 1200 mg al giorno in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata che non sono in trattamento con un altro farmaco ipolipemizzante.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In uno studio a 2 anni con gemfibrozil, nei ratti maschi trattati con dosaggi 10 volte superiori alla dose umana, si sono verificati casi di cataratta bilaterale subcapsulare nel 10% dei ratti e nel 6.3% si sono verificate forme unilaterali.

In uno studio di carcinogenesi sul topo a dosaggi pari 0.1 e 0.7 volte l'esposizione clinica (calcolata sulla AUC) non sono state rilevate differenze significative rispetto ai controlli nell'incidenza dei tumori. In uno studio di carcinogenesi sul ratto a dosaggi pari 0.2 e 1.3 volte l'esposizione clinica (calcolata sulla AUC) l'incidenza di noduli benigni del fegato e carcinoma epatici è aumentata significativamente nei ratti maschi trattati con dosaggi elevati e l'incidenza di carcinoma epatico è aumentata anche nei ratti trattati con basse dosi, ma questo aumento non è stato statisticamente significativo.

I casi di tumori epatici indotti dal gemfibrozil ed altri fibrati nei piccoli roditori sono generalmente correlati alla proliferazione diffusa di perossisomi in queste specie e di conseguenza sono di minore rilevanza clinica.

Nel ratto maschio, gemfibrozil ha inoltre causato tumori benigni delle cellule di Leydig. La rilevanza clinica di questo dato è minima.

Negli studi di tossicità riproduttiva la somministrazione di gemfibrozil ad un dosaggio di circa 2 volte la dose impiegata nell'uomo (calcolata in base alla superficie corporea) nei ratti maschi per 10 settimane ha causato una riduzione della fertilità. La fertilità è stata ripristinata dopo un'interruzione del trattamento di 8 settimane. Gemfibrozil non ha avuto effetti teratogeni sia nei ratti sia nei conigli. La somministrazione di un dosaggio di gemfibrozil pari ad 1 e 3 volte il dosaggio impiegato nell'uomo (calcolato sulla superficie corporea) in coniglie femmine durante l'organogenesi ha causato una riduzione dose-correlata delle dimensioni dei feti. La somministrazione di un dosaggio pari a 0.6 e 2 volte il dosaggio impiegato nell'uomo (calcolato sulla superficie corporea) in femmine di ratti dal 15° giorno di gestazione fino allo svezzamento ha causato una riduzione dose correlata nel peso alla nascita ed ha inibito la crescita dei piccoli durante l'allattamento. Tossicità materna è stata osservata in

entrambe le specie e la rilevanza clinica della riduzione della dimensione dei feti dei conigli e del peso dei piccoli dei ratti non è stata accertata.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

LOPID 600 mg compresse rivestite con film

#### **Compressa:**

cellulosa microcristallina  
amido pregelatinizzato  
silice colloidale (anidra) (E551)  
polisorbato 80 (E433)  
amido di sodio glicolato  
magnesio stearato

#### **Eccipienti del film di rivestimento:**

idrossipropilmetilcellulosa (E464)  
titanio diossido (E171)  
talco (E553b)  
Polidimetilsilossano  
Polietilenglicole 6000

LOPID 900 mg compresse rivestite con film

#### **Compressa:**

silice colloidale (anidra) (E551)  
silice precipitata (E551)  
amido pregelatinizzato  
amido di sodio glicolato (Tipo A)  
polisorbato 80 (E433)  
magnesio stearato (E470b)

#### **Eccipienti del film di rivestimento:**

idrossipropilmetilcellulosa (E464)  
titanio diossido (E171)  
talco (E553b)  
polidimetilsilossano  
polietilenglicole 6000

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

LOPID 600 mg e 900 mg compresse rivestite con film: conservare a temperatura inferiore a 25°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite con film:

600 mg: blister di PVC/alluminio da 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 196, 500 e 600 compresse

900 mg: blister di PVC/alluminio da 20, 30 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PFIZER ITALIA S.r.l.  
via Isonzo, 71  
04100 Latina

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LOPID 600 mg compresse rivestite con film - 30 compresse: A.I.C. N° 025445026  
LOPID 900 mg compresse rivestite con film - 20 compresse: A.I.C. N° 025445053

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 1985  
Data del rinnovo più recente: 4 aprile 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**