

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ**1. Име на лекот**Заштитено име: **SINELIP®**

Интернационално незаштитено име : gemfibrozil

2. Фармацевтска форма

Филм-обложени таблети.

3. ПроизводителНЕМОФАРМ А.Д. ул.Београдски пут бб, Вршац Р.Србија
во соработка со Pfizer Н.С.Р.**4. Носител на одобрението за промет**ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО - ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА
ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ, ул. Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје,
Р.Македонија.**5. Состав на лекот**

Една филм-обложена таблета содржи 450 mg гемфиброзил.

Состав на ексципиенти: Calcium stearate; candelilla wax FCC;
microcrystalline cellulose; hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl
methylcellulose, methylparaben, opaspray white; polyethylene glycol,
polysorbate 80, propylparaben, colloidal silicon dioxide, pregelatinized starch.

6. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ**6.1. Терапевтски индикации**

- Дислипидемија од типот II a, II b, и IV;
- Примарна хипертриглицеридемија;
- секундарна хипертриглицеридемија (дијабетес мелитус ,
уремија)
- коронарна болест придружена со промена во липидниот статус;
- превенција за понатамошна прогресија на артериосклероза.

1. Третман на возрасни пациенти со силно покачени вредности на серумските триглицериди(хиперлипидемија тип IV и V) што предтавува ризик за панкреатитис и кои не реагираат соодветно на диететски напори. Кај овие ризични пациенти серумските триглицериди се со вредност над 2000 mg/dl, покачен



холестерол и хилоломикрони на гладно (тип V хиперлипидемија). Кај пациенти кои постојано имаат тотал серум или плазма триглицериди под 1000 mg/dl нема ризик од панкреатитис. За примена на гемфиброзил терапија треба да се размислува кај пациенти со покачување на триглицеридите меѓу 1000 и 2000 mg/dl со историја на панкреатитис или повторувачки абдоминални болки карактеристични за панкреатитис. Се смета дека кај пациенти со тип IV хиперлипидемија со триглицериди под 1000 mg/dl преку исхраната или преку консумирање на алкохол може да преминат во тип V со масивен пораст на триглицеридите и појава на хиломикронемија на гладно, но влијанието на гемфиброзил-от на ризични пациенти во вакви ситуации не е адекватно испитан. Лекот не е индициран кај пациенти со тип I хиперлипопротеинемија кои имаат покачување на хиломикрони и плазма триглицеридите но имаат нормални вредности на (VLDL).Инспекцијата на смрзната плазма во период од 14 часа овозможува разликување на тип I, IV и V хиперлипопротеинемија.

2. Намалувајќи го ризикот за развивање на конорарна срцева болест само кај тип II b пациенти без историја за симптоми на веќе постоечко срцево заболување а имаат неадекватен одговор кон намалување на тежината ,диетална терапија,вежбање,други фармаколошки агенти (секвестранти од жолчна киселина и никотинска киселина можат да го смалат LDL и HDL-холестеролот) и имаат триаз од липидни абнормалности :низок ниво HDL-холестерол,покачен LDL-холестерол и покачени триглицериди.

6.2. Дозирање и начин на апликација

Препорачаната доза за возрасни е 900 -1350 mg поделена во две (2 x 450) или три (3 x 450) дози 30 минути пред утринскиот и вечерниот оброк.

7. Контраиндикации:

1. Црнодробна или тешка бубрежна дисфункција, вклучувајќи и примарна билијарна цироза.
2. Развивачка болест на жолчното кесе.
3. Преосетливост на гемфиброзил.

8. Специјални предупредувања и специјални препораки за употреба

Бременост и категорија II (FDA,WHO)



Нема адекватни и добро контролирани испитувања врз бремени жени. Гемфиброзил треба да се користи во бременост само ако користа од лекот преовладува над потенцијалниот ризик на фетусот.

Мајки кои дојат:

Не се знае дали лекот се излачува во млеко. Бидејќи многу лекови се излачуваат во млекото и потенцијалниот туморигенициден ефект на гемфиброзил-от во студии врз животни, одлуката треба да се донесе дали да се прекине доењето или да се прекине со земањето на лекот притоа земајќи ја во обзир потребата на мајката од лекот.

Хематолошки промени

При започнување на терапијата со гемфиброзил кај некои пациенти може да се јави лесно намалување на хемоглобинот, хематокритот и белите крвни клетки. При долготрајна администрација вредностите се стабилизираат. Ретко се јавува тешка анемиа, леукопенија, тромбоцитопенија и хипоплазија на коскената срцевина. Во првите 12 месеци на употреба на гемфиброзил се препорачуваат периодични контроли на крвната слика.

Црнодробна функција

При употребата на гемфиброзил забележана е абнормална црнодробна функција и тоа покачување на функција на AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, билирубин и алкална фосфатаза. Промените обично се реверзибилни по прекин на администрацијата на гемфиброзил. Се препорачуваат периодични прегледи на функцијата на црниот дроб и ако промените перзистираат терапијата треба да се прекине.

Бубрежна функција

Кај пациенти со креатинин во плазма >2.0 mg/dl се забележано е зголемување на реналната инсуфициенција по вклучувањето на гемфиброзил во терапијата. Кај овие пациенти треба да се користи алтернативна терапија спроти ризикот и добивката од употреба на пониска доза на гемфиброзил.



Употреба во дијализа

Не е воспоставена сигурност и ефикасност кај деца и адолесценти.

Почеток на терапија

Треба да се направат лабораториски испитувања ако се покаже константна абнормалност на нивото на мастите. Пред почеток на терапија со гемфиброзил треба да се направат сите напори да се контролира нивото на серумските масти со соодветна диета, вежби, намалување на тежината кај обезни пациенти и контрола на други медицински проблеми кои поттикнуваат липидни абнормалности како дијабетес мелитус и хипотироидизам.

Контролирана терапија

Потребно е периодично одредување на серумските липиди и ако по тримесечна употреба има неадекватен одговор на липидите терапијата да се прекине.

9. Интеракција со други медикаменти :

HMG-CoA Редуктаза Инхибитори: Комбинирана терапија на гемфиброзил и ловастатин доведува до појава на рабдомиолиза која може да се забележи најрано три недели или по неколку месеци по почеток на терапијата. Кај повеќето пациенти со незадоволителна липидна реакција кон лекот,можната добивка од комбинирана терапија со ловастатин (или други HMG-CoA редуктаза инхибитори)гемфиброзил не превладува врз ризикот од тешка миопатија, рабдомиолиза и акутна бубрежна инсуфициенција. Периодичните испитувања на креатинин киназата не се превенција на појавата на тешка миопатија и бубрежно оштетување.

Антикоагулантни: Комбинирана терапија на антикоагуланти со гемфиброзил треба да се дава со посебно внимание. Дозата на антикоагулантот треба да го одржи протромбинското време на посакуваното ниво за да се спречи крварење. Се препорачува често одредување на протромбин се додека нивото на протромбин не се стабилизира.

10. Несакани ефекти:



Несакани реакции на гемфиброзил-от се представени по системи:

- **Кардиоваскуларен сисџем**
Екстрасистоли;
- **Гасџироинџесџинален сисџем**
Холестатска жолтица ; панкреатит ; хепатом ; колит;
- **Ценџрален нервен сисџем**
Вртоглавица; конфузност; сомноленџија; парестезија; синкопа периферен неврит; намалено либидо; депресија; главоболки;
- **Око**
Заматен вид ; едем на ретина;
- **Гениџоуринарен сисџем**
Импотенџија намалена машка фертилност, бубрежна дисфункџија;
- **Мускулоскелетен систем**
Миопатија; миастенија; миалгија; болка во екстремитети; артралгиа; синовит; рабдомиолиза;
- **Промени во лабораториски анализи**
Зголемена креатин фосфокиназа, позитивни антинуклеарни антитела, покачен билирубин, покачени црнодробни трансаминази (AST ,SGOT, ALT, SGPT) покачена алкална фосфатаза;
- **Хемаџоџоеза**
Анемиа, тромбоцитопениа, леукопениа, хипоплазија на коскената срцевина, еозинофилија;
- **Имунолошки Сисџем**
Ангиедем, анафилакса, ларингеален едем, Lupus-like syndrome, уртикарија, васкулитис;
- **Кожа:**
Ексфолијативен дерматитис , алопечија, исип, дерматитис, пруритус;

11. Предозирање:



Иако нема пријавен случај на предозирање, ако се појави треба да се преземат супортивни симптоматски мерки.

12. Фармаколошки карактеристики.

Гемфиброзил-от е липидно регулирачки агенс кој ги намалува серумските триглицериди и многу ниско густитиот липопротеин (VLDL) холестерол а го зголемува високо густитиот липопротеин (HDL) холестерол. Иако при гемфиброзил терапија се забележуваат скромни намалувања на тоталниот и ниско густитиот липопротеин (LDL) холестерол, третманот на пациенти со покачени триглицериди кои се резултат на тип IV хиперлипопротеинемија често резултира со покачување на ЛДЛ-холестерол. Нивото на LDL-холестеролот кај тип IIb пациенти со покачување на серумскиот LDL-холестерол и триглицеридите, општо минимално е погоден од лекувањето со гемфиброзил; иако гемфиброзил-от обично го покачува нивото на HDL-холестеролот сигнификантно во оваа група. Гемфиброзил-от ги покачува нивото на високо густ липопротеин (HDL) субфракции HDL₂ и HDL₃, како и аполипопротеините AI и AII. Епидемиолошките испитувања покажаа дека и нискиот LDL-холестерол и високиот HDL-холестерол се независни ризик фактори кај коронарна срцева болест.

Испитувања на животи

На изолирано масно ткиво кај стаорец, гемфиброзилот ја инхибира основната липолиза и липолизата стимулирана со изопреналин, cAMP и норадреналин. За постигнување на овој ефект потребни се концентрации на гемфиброзилот кои се значајно повисоки од оние со кои се постигнуваат терапевтски ефекти.

На изолирано масно ткиво кај човек ефектот на гемфиброзилот не е добиен секогаш.

Во експерименти на изолирани хепатоцити од стаорец, гемфиброзилот во физиолошки концентрации го инхибира вградувањето на H-3 глицеролот во триглицеридите.

Хепатоцитите кај стаорци третирани со гемфиброзил побргу ги синтезираат стеролите, создавајќи во прв ред HDL фракција.



Кај различни врсти на животни, хранети со нормална лабораторијска храна, гемфиброзилот значајно ја намалува концентрацијата на триглециридите во плазмата. Кај стаорци и мајмуни, на нормална диета, гемфиброзилот не го менувал значајно нивото на холестеролот во плазмата.

Во сите експерименти кај лабораторијски животни, гемфиброзилот не предизвикува создавање на интермедијери во синтезата на холестеролот. Нивото на фибриногенот е непроменет, а агрегацијата на тромбоцитите е успорена. Кај некои животни најдено е зголемување на клетките од црниот дроб без промена на функцијата на овој орган.

Гемфиброзилот ја спречил хипертриглицеридемијата кај стаорци хранети со фруктоза. Кај стаорци кои биле хранети со храна богата со холестерол дошло до изразито смалување на нивото на HDL фракцијата на холестеролот за 200-600%. Слични резултати добиени се и при терапија на стаорци хранети со храна богата со масти и холестерол (20% маслиново масло + 2% холестерол). Покрај зголемувањето на нивото на HDL холестеролот, гемфиброзилот кај стаорци на интензива масно-холестеринска дијета го намалува и вкупниот холестерол и количината на триглециридите во плазмата. Кај овие животни бил забрзан обртот на холестеролот и неговата елиминација од хепарот, стимулирана биосинтезата на стеролите и зголемена елиминацијата на холестеролот преку фецесот. Исто така дошло и до смалување на екскрецијата на жолчните киселини преку фецесот со истовремен пораст на излучувањето на неутралните стероиди исто така преку фецесот.

Многубројните експерименти изведени кај лабораторијски животни укажуваат дека гемфиброзилот лесно ја зголемува активноста на карнитин ацетилтрансверазата и ја забрзува митохондријалната оксидација на масните киселини. Сепак треба да се напомене дека тоа не е механизам со кој гемфиброзилот ја намалува концентрацијата на триглециридите во плазмата. Кај животни гемфиброзилот има слаб или никаков ефект на црнодробната алфаглицеролфосфат дехидрогеназа или црнодробната каталаза. Активноста на црнодробната ацетил- CoA-карбоксилаза била или непроменета или инхибирана.



Кај стаорци гемфиброзилот ја зголемува пролиферацијата на клетките од хепарот и овозможува настанување на хепатоцитни тумори кај овие животни .

Испитувајќи го липидниот статус кај стаорци хранети со масно-холестеринска храна утврдено е дека гемфиброзилот ги враќа липопротеините во нормален статус како што имаат животните на нормална исхрана.

Уочена е исто така и клучната улога на аполипопротеинот Е за нормалниот метаболизам на липопротеините. Направени се компаративни студии каде е следен ефектот на клофибратот , ципрофибратот и фенофибратот во компарација со гемфиброзилот (сите се аплицирани во доза од 50 мг/кг/ден во тек на две недели). Гемфиброзилот ја зголемил концентрацијата на аполипопротеинот Е за околу три пати додека останатите испитувани деривати на фибричната киселина немале скоро никаков ефект .

Испитувања кај луѓе:

Перорална апликација на гемфиброзилот кај нормолипемични особи предизвикува значајни промени во составот на липидите во плазмата во смисол на смалување на концентрациите на триглицеридите и тоталниот холестерол, а HDL фракцијата на холестеролот расте. Степенот на промената зависи од дозата и должината на апликацијата на гемфиброзилот. Давање на гемфиброзилот во тек на 12 недели во доза од 1200 мг/ден ја смалува концентрацијата на триглицеридите во плазмата за околу 40% , нивото на LDL холестеролот за околу 30% ,а го зголемува нивото на HDL холестеролот за околу 30%. Нивото на тоталниот холестерин бил смален за околу 10% .

Многубројни испитувања изведени кај голем број на здрави доброволци и пациенти со пореметен липиден статус укажуваат на тоа дека најдобар ефект на гемфиброзилот(снижување на триглицеридите и VLDL холестеролот и покачување на HDL холестеролот) е добиен кај хиперлипидемии од типот IV .

Кај здрави доброволци, гемфиброзилот ја зголемува заситеноста на жолцката со холестерол.

Во испитување каде гемфиброзилот бил аплициран кај здрави доброволци во доза од 1200 mg/ден во тек на три месеци, добиена е значајно зголемена секреција на холестеролот преку жолцката, покачување на концентрацијата



на фосфолипиди во жолцката, смалување на секрецијата на жолчните киселини и зголемена инциденција за појава на жолчни конкременти. Гемфиброзилот во овие испитувања предизвикал промени и во композицијата на жолчните киселини во смисол на покачување на концентрациите на холната киселина, лесно смалување на концентрациите на хенодезоксихолната и дезоксихолната киселина.

Сепак најновите испитувања изведени кај пациенти со хиперлипемиија, укажуваат да гемфиброзилот, за разлика од клофибратот, не предизвикува сатурација на жолцката со холестерол.

Општо земено, гемфиброзилот го смалува нивото на вкупниот холестерол, а го покачува нивото на HDL холестеролот во плазмата. Покачувањето на нивото на HDL холестеролот е еден од битните фактори во спречувањето на развитокот на артериосклерозата.

Прелиминарните испитувања за ефектите на гемфиброзилот на реолоските параметри укажуваат дека под дејство на овој препарат дошло до зголемена филтрабилност на крвта.

13. МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО :

Точниот механизам на дејство на Гемфиброзилот не е во потполност разјаснет и се поврзува со смалувањето на мобилизацијата на слободните масни киселини од масното ткиво. Докажано е дека кај човек гемфиброзилот ја инхибира липолизата на масти во масното ткиво, го намалува прифаќањето на слободните масни киселини од плазмата во хепарот, и на тој начин го намалува создавањето на триглицеридите во црниот дроб. Кај животните гемфиброзилот го намалува вградувањето на масните киселини во долгиот ланец на новосоздадените триглицериди, ја инхибира основната и со cAMP стимулираната липолиза на масното ткиво. Се претпоставува дека оваа редукција е одговорна за падот на триглицеридите во серумот. Гемфиброзилот ја зголемува активноста на постхепарин липопротеинската липаза и активноста на на црнодробната липопротеин липаза, но ни еден од овие ефекти не корелира со промените на концентрациите на липидите во серумот, протокот на масни киселини, ниту пак со прометот на триглицеридите. Исто така недоволно е познат механизмот со кој гемфиброзилот ја зголемува концентрацијата на HDL



холестеролот. Доказано е да тој меѓу останатото ја смалува разградбата на HDL холестеролот. Гемфиброзилот ја зголемува и синтезата на HDL-apoA-I, и HDL-apoA-II кај пациентите со хиперлипопротеинемија.

Овој препарат ја зголемува и серумската резерва на капацитетот за врзување на холестеролот и капацитетот на серумот за растворање на додатниот холестерол за околу 60%. Гемфиброзилот не ја менува битно концентрацијата на Lp(a) липопротеинот, субстрат кој се поврзува со настанувањето на артериосклерозата.

14. Фармакокинетски карактеристики:

14.1. Ресорбција

Гемфиброзилот многу бргу и потполно се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт. Максимални концентрации во плазмата се постигнуваа после 1-2 часа од еднократната орална апликација на лекот. Концентрациите во плазмата се директно пропорционални со дозата, и имаат тенденција на пораст после повторување на дозата. После апликација на гемфиброзилот два пати на ден по 600 mg, средната концентрација во плазмата се движи од 15 до 25 mg/l.

14.2. Дистрибуција

Околу 95% од лекот врзан е за плазматските протеини. Ин витро гемфиброзилот уште појакко се врзува за серумскиот албумин (од 97% до 98.6%). Нема податоци за дистрибуцијата на гемфиброзилот во ткива, преминувањето на лекот во млекото од мајката како ни за преминот на во плацентата. Преминот на плацентарната бариера е регистрирана во експерименти изведени кај мајмуни каде концентрациите на гемфиброзилот во плазмата на фетусот биле за 1.47 пати поголеми од концентрациите регистрирани кај мајката. Гемфиброзилот бил регисриран во сите ткива од фетусот.

14.3. Биотрансформација

Гемфиброзилот се метаболизира во повеќе метаболити од кои четири се добро познати. Метаболитот III е основен метаболит и тој се излачува во некоњугиран облик. Останатите метаболити, како и самиот лек, се наоѓаат во облик на коњугати. Единствено метаболитот I е фармаколошки активен.



14.4.Излачување

Гемфиброзилот не се акумулира во плазмата после орална апликација кај пациенти со нормална функција на бубрезите. Излачувањето на лекот се врши воглавно преку бубрезите, во вид на коњугирани и некоњугирани метаболити (65.6%), помалку од 2% на лекот се наоѓа во урината во облик на непроменет лек, додека 6% се излачува преку фецесот.

14.5.Останато

Гемфиброзилот подlegнува на ентерохепатична рециркулација. Голем број на испитувања укажуваат дека после орална апликација на 600 mg гемфиброзил, $t/2$ кај здрави доброволци изнесува 1.5-2 часа.

Сепак според некои податоци $t/2$ кај здрави доброволци изнесува 7.6 часа.

Работени се испитувања на кинетиката на гемфиброзилот кај стари особи и кај особи со оштетена функција на бубрезите. Полуживотот на елиминација и клиренсот на гемфиброзилот во овие испитувања не биле зависни од возраста на испитаниците како и од функционалната состојба на бубрезите. Авторите сметаат дека оштетувањето на бубрезите не е причината за промена во режимот на дозирањето на гемфиброзилот.

Кај пациенти на хемодијализа или пак на перитонеална дијализа, нивото на гемфиброзилот во плазмата после еднократна доза од 300 mg изнесува само 1/3 до 1/4 од нивото кое се постигнува кај здрави доброволци. Меѓутоа, концентрациите на метаболитите на гемфиброзилот се за 3-4 пати повисоки кај овие пациенти во однос на здрави доброволци. Нема податоци дека гемфиброзилот или неговите метаболити се елиминираат во тек на хемодијализа.

Фармацевтска формулација и нејзино значење за кинетиката

Нема податоци дека се менува кинетиката на лекот доколку тој се наоѓа во облик на таблети или капсули.

15. Предклинички податоци за сигурноста на препаратот:

LD 50 после и.о. апликација изнесува 3200 mg/kg кај глвци и 4800 mg/kg кај сјаорци, што зборува за многу мала токсичност на овој лек.



Нема потадоци за канцерогеност , ембриотоксичност и мутагеност за овој лек.

16. Време на користење:

5 години

17. Посебни услови за чување:

Да се чува на температура до 25 °C.
Да се чува подалеку од дофат на деца.

18. Пакување:

30 филм-обложени таблети од 450 mg.

19. Име и адреса на производителот:

HEMOPHARM A.D. ул,Београдски пут бб, Вршац, Р.Србија во соработка со Pfizer H.C.P.

20. Носител на одобрението за промет

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО- ХЕМИСКА
ИНДУСТРИЈА ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ
ул.Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје, Р.Македонија

21. Дата на прва регистрација

18.06.1998 год.

22. Дата на последна ревизија на SmPC

Јуни, 2008 год.

