

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Gevilon® 600 mg
Filmtabletten

Gevilon® 900 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Gemfibrozil

Gevilon 600 mg:
Jede Filmtablette enthält 600 mg Gemfibrozil.

Gevilon 900 mg:
Jede Filmtablette enthält 900 mg Gemfibrozil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Gevilon enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Beschreibung

Gevilon 600 mg: weiße, bikonvexe, ovale Filmtabletten

Gevilon 900 mg: weiße, bikonvexe, ovale Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:

- schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte
- gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird
- primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Primäre Prävention

Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der Gabe von Gemfibrozil müssen andere medizinische Probleme, wie eine Schilddrüsenunterfunktion und Diabetes mellitus, bestmöglich unter Kontrolle gebracht werden. Die Patienten sollten auf eine fettarme Standarddiät gesetzt werden, die während der Behandlung fortgeführt wird. Gevilon wird oral eingenommen.

Dosierung

Erwachsene

Der Dosierungsbereich liegt zwischen 900 mg und 1.200 mg täglich.

Auswirkungen auf die Morbidität sind lediglich bei der Dosierung 1.200 mg täglich dokumentiert.

Siehe Art der Anwendung.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Wie bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Eine Therapie mit Gemfibrozil ist bei Kindern noch nicht untersucht worden. Aufgrund der fehlenden Daten wird der Gebrauch von Gevilon bei Kindern nicht empfohlen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate 50 bis 80 bzw. 30 bis < 50 ml/min/1,73 m²) sollte die Behandlung mit 900 mg täglich begonnen und die Nierenfunktion vor einer Dosiserhöhung geprüft werden. Gevilon darf nicht an Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei eingeschränkter Leberfunktion

Gemfibrozil ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die 1.200-mg-Dosis wird zweimal täglich zu je 600 mg eingenommen, eine halbe Stunde vor dem Frühstück und eine halbe Stunde vor dem Abendessen.

Die 900-mg-Dosis wird als Einmaldosis eine halbe Stunde vor dem Abendessen eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Eingeschränkte Leberfunktion.
- Schwere Niereninsuffizienz.
- Bekannte Gallenblasen- oder Gallenwegserkrankung mit Cholelithiasis, auch in der Anamnese.
- Gleichzeitige Gabe von Repaglinid, Dasabuvir oder Selexipag (siehe Abschnitt 4.5), Simvastatin oder Rosuvastatin 40 mg (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Patienten mit photoallergischen oder phototoxischen Reaktionen unter Behandlung mit Fibraten in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erkrankungen der Muskulatur (Myopathie/Rhabdomyolyse)

Es wurden Fälle von Myositis, Myopathie und deutlich erhöhter Kreatinphosphokinase, die mit Gemfibrozil in Zusammenhang standen, beobachtet. Auch Rhabdomyolysen wurden selten berichtet.

Eine Muskelschädigung muss bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der eine diffuse Myalgie, Muskelschwäche und/oder eine deutliche Erhöhung der Muskel-CPK-Werte (> 5 × ULN) aufweist. In diesen Fällen muss die Therapie abgesetzt werden.

Gleichzeitige Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern

Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil mit Simvastatin, sowie von Rosuvastatin 40 mg ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Behandlung von Gemfibrozil mit niedrigen Dosen von Rosuvastatin sollte nur erfolgen, wenn die Vorteile die Risiken überwiegen.

Es wurden Fälle von schwerer Myositis mit deutlich erhöhter Kreatinphosphokinase im Blut und Myoglobinausscheidung im Harn (Rhabdomyolyse) berichtet, wenn Gemfibrozil und HMG-CoA-Reduktase-Hemmer gleichzeitig angewendet wurden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Es kann auch zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommen (siehe auch Abschnitt 4.5), die eine Dosisanpassung notwendig machen.

Der Nutzen einer weiteren Verbesserung der Lipidwerte durch die kombinierte Anwendung von Gemfibrozil und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern sollte sorgfältig gegen die möglichen Risiken einer solchen Kombination abgewogen werden. Außerdem wird eine klinische Kontrolle empfohlen.

Die Kreatinphosphokinase (CPK) muss vor Beginn der Behandlung mit einer solchen Kombination bei Patienten mit den folgenden prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse kontrolliert werden:

- eingeschränkte Nierenfunktion,
- Schilddrüsenunterfunktion,
- Alkoholmissbrauch,
- Alter > 70 Jahre,
- eigene oder Familienanamnese einer vererbten Muskelerkrankung,
- Anamnese einer Muskelschädigung durch andere Fibrate oder HMG-CoA-Reduktase-Hemmer.

Bei den meisten Patienten, die auf eine Monotherapie mit den beiden Substanzen alleine mit einem ungenügenden Ansprechen der Lipidwerte reagieren, gleichen die möglichen Vorteile einer kombinierten Anwendung von Gemfibrozil und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern das Risiko einer schweren Myopathie, Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen nicht aus.

Anwendung bei Patienten mit Gallensteinbildung

Gemfibrozil kann die Cholesterinausscheidung in die Gallenflüssigkeit erhöhen, wodurch sich vermehrt Gallensteine bilden können. Fälle von Cholelithiasis wurden im Zusammenhang mit einer Gemfibrozil-Therapie berichtet. Bei Verdacht auf eine Cholelithiasis werden Untersuchungen der Gallenblase empfohlen. Die Therapie mit Gemfibrozil sollte abgesetzt werden, wenn Gallensteine gefunden wurden.

Kontrolle der Lipidwerte

Während der Behandlung mit Gemfibrozil sind regelmäßige Kontrollen der Lipidwerte erforderlich. Manchmal kann eine paradoxe Erhöhung des (Gesamt- und LDL-) Cholesterins bei Patienten mit einer Hypertriglyceridämie auftreten. Wenn nach 3 Monaten Therapie mit der empfohlenen Dosierung kein ausreichender Behandlungserfolg eingetreten ist, sollte die Behandlung abgesetzt und eine Alternativbehandlung in Betracht gezogen werden.

Kontrolle der Leberfunktion

Es wurden erhöhte Werte von ALAT, ASAT, alkalischer Phosphatase, LDH, CK und Bilirubin berichtet. Diese sind normalerweise nach Absetzen von Gemfibrozil reversibel. Daher sollten regelmäßig Leberfunktions-tests durchgeführt werden. Bei persistierenden pathologischen Werten muss die Therapie mit Gemfibrozil abgesetzt werden.

Kontrolle des Blutbilds

Während der ersten 12 Monate der Behandlung mit Gemfibrozil werden regelmäßige Kontrollen des Blutbilds empfohlen. Selten wurden Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie und Knochenmarkhypoplasie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5)

Gleichzeitige Anwendung von CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP1A2-, UGTA1-, UGTA3- und OATP1B1-Substraten
Das Wechselwirkungsprofil von Gemfibrozil ist komplex und verursacht eine erhöhte Exposition von zahlreichen Arzneimitteln, wenn sie gleichzeitig mit Gemfibrozil angewendet werden.

Gemfibrozil ist ein potenter Hemmer der Enzyme CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 und UDP-Glucuronyltransferase (UGTA1 und UGTA3) und hemmt zudem das organische Anion-transportierende Polypeptid 1B1 (OATP1B1) (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus wird Gemfibrozil zu Gemfibrozil 1-O-β-Glucuronid metabolisiert, das auch CYP2C8 und OATP1B1 hemmt.

Gleichzeitige Anwendung von Antidiabetika

Es wurde über Fälle berichtet, in denen nach der gleichzeitigen Anwendung von Gemfibrozil mit Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin) hypoglykämische Reaktionen auftraten. Es wird empfohlen, die Glucosewerte zu überwachen.

Gleichzeitige Anwendung von Antikoagulantien

Gemfibrozil kann die Wirkung von als Antikoagulantien eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten vom Cumarintyp wie z. B. Warfarin, Acenocoumarol oder Phenprocoumon verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil mit diesen Antikoagulantien ist eine sorgfältige Überwachung der Prothrombinzeit (INR – International Normalised Ratio) erforderlich. Solche als Antikoagulantien eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten vom Cumarintyp sollten nur vorsichtig gleichzeitig mit Gemfibrozil angewendet werden. Um die gewünschten Prothrombinwerte aufrechtzuerhalten, kann eine Verringerung der Antikoagulantien-Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil: Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette. Patienten unter einer natriumarmen Diät, sollten darüber informiert werden, dass dieses Arzneimittel im Wesentlichen „natriumfrei“ ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Wechselwirkungsprofil von Gemfibrozil ist komplex. *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Gemfibrozil und sein Metabolit Gemfibrozil 1-O-β-Glucuronid eine starke Hemmwirkung auf CYP2C8 (ein Enzym, das für den Metabolismus von z. B. Dabrafenib, Enzalutamid, Loperamid, Montelukast, Repaglinid, Rosiglitazon, Pioglitazon, Dasabuvir, Selexipag und Paclitaxel wichtig ist) ausüben. Eine gleichzeitige Verabreichung

von Gemfibrozil mit Repaglinid, Dasabuvir oder Selexipag ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Darüber hinaus kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Gemfibrozil eine Dosisverringerung von Medikamenten erforderlich sein, die hauptsächlich durch das Enzym CYP2C8 metabolisiert werden. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Gemfibrozil ein starker Hemmer von CYP2C9 (einem Enzym, das am Metabolismus von z. B. Warfarin und Glimperid beteiligt ist), aber auch von CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1 und UGTA1 sowie UGTA3 ist (siehe Abschnitt 4.4). Gemfibrozil 1-O-β-Glucuronid hemmt zudem auch OATP1B1.

Repaglinid

In gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung mit Gemfibrozil zu einem 8,1-fachen Anstieg der AUC und zu einem 2,4-fachen Anstieg von C_{max} von Repaglinid. In derselben Studie hat die gleichzeitige Verabreichung mit Gemfibrozil und Itraconazol zu einem 19,4-fachen Anstieg der AUC und einem 2,8-fachen Anstieg von C_{max} von Repaglinid geführt. Darüber hinaus hat die zeitgleiche Verabreichung mit Gemfibrozil oder mit Gemfibrozil und Itraconazol dessen hypoglykämische Wirkungen verlängert. Daher erhöht eine gleichzeitige Verabreichung von Gemfibrozil und Repaglinid das Risiko für eine schwere Hypoglykämie und ist somit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dasabuvir

Eine gleichzeitige Verabreichung von Gemfibrozil mit Dasabuvir erhöhte aufgrund der CYP2C8-Inhibition die AUC und C_{max} von Dasabuvir (Verhältnisse: 11,3 bzw. 2,01). Eine erhöhte Dasabuvir-Exposition kann das Risiko für eine QT-Verlängerung erhöhen. Somit ist die zeitgleiche Verabreichung von Gemfibrozil mit Dasabuvir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Selexipag

Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil mit Selexipag, einem Substrat für CYP2C8, verdoppelte die Exposition (AUC) von Selexipag und die Exposition (AUC) des aktiven Metaboliten ACT-333679 erhöhte sich um etwa das 11-fache. Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil mit Selexipag ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Enzalutamid

Bei gesunden Freiwilligen, die nach zweimal täglicher Gabe von Gemfibrozil 600 mg eine Einzeldosis mit 160 mg Enzalutamid erhielten, erhöhte sich die AUC von Enzalutamid plus dem aktiven Metaboliten (N-Desmethyl-Enzalutamid) um das 2,2-Fache. Die entsprechende C_{max} verringerte sich um 16%. Eine erhöhte Enzalutamid-Exposition könnte das Risiko für Krampfanfälle erhöhen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Gemfibrozil und Enzalutamid sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung als notwendig erachtet wird, sollte die Enzalutamid-Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Rosiglitazon

Eine Kombination von Gemfibrozil mit Rosiglitazon sollte nur vorsichtig vorgenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Rosiglitazon führte, wahrscheinlich durch

Hemmung der CYP2C8-Isoenzyme, zu einer 2,3-fachen Erhöhung der systemischen Rosiglitazon-Exposition (siehe Abschnitt 4.4).

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil mit Simvastatin, sowie mit Rosuvastatin 40 mg ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Kombination von Gemfibrozil mit einem Statin sollte generell unterbleiben (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit einer Myopathie verbunden. Ein erhöhtes Risiko von unerwünschten muskulo-skeletalen Ereignissen, einschließlich einer Rhabdomyolyse, wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von Fibraten zusammen mit Statinen beobachtet.

Gemfibrozil beeinflusst auch die Pharmakokinetik von Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Atorvastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil sind die AUC-Werte von Simvastatinsäure um beinahe das Dreifache und die von Pravastatin um das Dreifache erhöht. Der Mechanismus der Wechselwirkung mit Simvastatin beruht wahrscheinlich auf der Hemmung der Glukuronidation über UGTA1 und UGTA3. Die Wechselwirkung mit Pravastatin könnte aufgrund einer Störung der Transportproteine auftreten. In einer Studie mit gesunden Probanden, die zweimal täglich 600 mg Gemfibrozil erhielten, führte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 80 mg Rosuvastatin zu einer 2,2-fachen Erhöhung der mittleren C_{max} und einer 1,9-fachen Erhöhung der mittleren AUC von Rosuvastatin. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis Lovastatin 40 mg mit Gemfibrozil (600 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 3 Tagen) bei gesunden Freiwilligen, resultierte in einem 2,8-fachen Anstieg der AUC- und C_{max}-Werte von Lovastatinsäure. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis Atorvastatin 40 mg mit Gemfibrozil (600 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von sieben Tagen) in gesunden Freiwilligen, resultierte in einem 1,35-fachen Anstieg der AUC-Werte und zu keinem Anstieg der C_{max}-Werte von Atorvastatin.

Antikoagulantien

Gemfibrozil kann die Wirkung von als Antikoagulantien eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten vom Cumarintyp wie z. B. Warfarin, Acenocoumarol oder Phenprocoumon verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil mit diesen Antikoagulantien ist eine sorgfältige Überwachung der Prothrombinzeit (INR) erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Bexaroten

Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil mit Bexaroten wird nicht empfohlen. Eine Untersuchung der Konzentrationen von Bexaroten bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) ergab, dass die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil zu einer erheblichen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Bexaroten führte.

Gallensäure-Resinbindung

Die Bioverfügbarkeit von Gemfibrozil kann bei gleichzeitiger Gabe mit Ionenaustauschharzen wie Colestipol reduziert sein. Zwischen der Einnahme der beiden Arzneimittel-



tel sollte daher ein Mindestabstand von 2 Stunden eingehalten werden.

Colchicin

Bei gleichzeitiger Gabe von Colchicin und Gemfibrozil kann das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöht sein. Dieses Risiko kann bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung erhöht sein. Es werden klinische und biologische Kontrollen empfohlen, insbesondere zu Beginn der Kombinationsbehandlung.

Da Gemfibrozil eine hohe Plasmaeiweißbindung aufweist, besteht die Möglichkeit von Wechselwirkungen durch Verdrängungsreaktionen mit anderen Arzneimitteln.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Gevilon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien sind nicht hinreichend eindeutig, um Rückschlüsse auf die Schwangerschaft und auf die Entwicklung des Fötus ziehen zu können (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Gemfibrozil darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Ausscheidung von Gemfibrozil in die Muttermilch vor. Gemfibrozil soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten wurden reversible Abnahmen der männlichen Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. In Einzelfällen können Benommenheit und Sehstörungen auftreten, welche die Fahrtüchtigkeit negativ beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art und wurden bei ca. 7% der Patienten beobachtet. Diese Nebenwirkungen führen normalerweise nicht zum Absetzen der Behandlung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u> Selten	Knochenmarksinsuffizienz, schwere Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u> Selten	Depressionen, verringerte Libido
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u> Häufig Selten	Schwindel, Kopfschmerzen Periphere Neuritis, Parästhesien, Benommenheit, Schläfrigkeit
<u>Augenerkrankungen</u> Selten	Verschwommenes Sehen
<u>Herzkrankungen</u> Gelegentlich	Vorhofflimmern
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u> Selten	Kehlkopfödem
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Sehr häufig Häufig Selten	Dyspepsie Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen Pankreatitis, Appendizitis
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u> Selten	Cholestatischer Ikterus, Hepatitis, Cholelithiasis, Cholecystitis, abweichende Leberfunktionswerte
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u> Häufig Selten	Ekzem, Ausschlag Angioödem, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Dermatitis, Haarausfall, Lichtempfindlichkeit, Juckreiz
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u> Selten	Rhabdomyolyse, Myopathie, Myositis, Myasthenie, Synovitis, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u> Selten	Erektile Dysfunktion
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u> Häufig	Müdigkeit
<u>Untersuchungen</u> Selten	Verringerung der Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte, Verringerung der weißen Blutkörperchen, Erhöhung der Kreatinphosphokinase

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen sind aufgetreten. Die Symptome, die bei einer Überdosierung berichtet wurden, sind Bauchkrämpfe, abweichende Leberfunktionswerte, Durchfall, Anstieg der Kreatinphosphokinase, Gelenk- und Muskelschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Diese Symptome waren vollkom-

men reversibel. Beim Auftreten von Überdosierungserscheinungen ist eine symptomatische Behandlung angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lipidsenker
Chemische Gruppe: Fibrate
ATC Code: C10A B04

Gemfibrozil ist eine nicht halogenierte phenoxy-pentanoische Säure. Gemfibrozil ist ein lipidregulierendes Pharmakon, das die Lipidspiegel reguliert.

Der genaue Mechanismus der lipidregulierenden Aktivität von Gemfibrozil ist noch nicht endgültig geklärt. Beim Menschen stimuliert Gemfibrozil die periphere Lipolyse von triglyceridreichen Lipoproteinen wie

VLDL und Chylomikronen (durch Stimulation von LPL). Gemfibrozil hemmt auch die Synthese von VLDL in der Leber. Gemfibrozil erhöht HDL₂- und HDL₃-Subfraktionen sowie die Apolipoproteine A-I und A-II.

Tierstudien deuten darauf hin, dass Gemfibrozil den Umsatz und Abbau von Cholesterin aus der Leber erhöht.

Es liegen Belege dafür vor, dass die Behandlung mit Fibraten die Häufigkeit von Ereignissen bei koronaren Herzerkrankungen reduziert. Es liegen jedoch keine Hinweise für einen positiven Effekt im Hinblick auf die Gesamtmortalität in der primären oder sekundären Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen vor.

In der Helsinki-Herz-Studie, einer großen plazebokontrollierten Studie an 4.081 männlichen Patienten zwischen 40 und 55 Jahren mit primärer Dyslipidämie (vorwiegend erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin +/- Hypertriglyceridämie), aber keiner koronaren Herzerkrankung in der Anamnese, führte die Gabe von zweimal täglich 600 mg Gemfibrozil zu einer signifikanten Reduzierung der Gesamtplasmatriglyceride, des Gesamt- und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins und zu einer signifikanten Erhöhung des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins. Die kumulative Rate der kardialen Endpunkte (Herztod und nicht tödlicher Herzinfarkt) während einer 5-jährigen Nachuntersuchungsphase betrug 27,3/1.000 in der Gemfibrozil-Gruppe (56 Patienten) und 41,4/1.000 in der Plazebo-Gruppe (84 Patienten). Dies entspricht einer relativen Risikoverminderung von 34,0% (95%-Konfidenzintervall: 8,2 bis 52,6 p < 0,02) und einer absoluten Risikoverminderung von 1,4% in der Gemfibrozil-Gruppe, verglichen mit Plazebo. Die Reduzierung bei den nicht tödlichen Herzinfarkten betrug 37% und 26% bei Herztod. Die Anzahl der Todesfälle aller Ursachen war jedoch gleich (44 in der Gemfibrozil- und 43 in der Plazebo-Gruppe). Patienten mit Diabetes und mit stark abweichenden Lipidfraktionen zeigten eine Reduzierung der KHK-Endpunkte um 68% bzw. 71%.

Bei der VA-HIT-Studie handelt es sich um eine Doppelblindstudie, bei der Gemfibrozil (1.200 mg pro Tag) bei 2.531 männlichen Patienten mit anamnestisch bekannter koronarer Herzerkrankung, HDL-C-Spiegeln < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) und normalen LDL-C-Spiegeln mit Plazebo verglichen wurde. Nach einem Jahr war der durchschnittliche HDL-C-Wert um 6% höher und der durchschnittliche Triglycerid-Spiegel in der Gemfibrozil-Gruppe um 31% niedriger als in der Plazebo-Gruppe. Die primären Endpunkte nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Herztod traten bei 17,3% der mit Gemfibrozil und bei 21,7% der mit Plazebo behandelten Patienten auf (relative Risikoreduktion: 22%; 95%-Konfidenzintervall 7 bis 35%; p = 0,006). Hinsichtlich der sekundären Endpunkte kam es bei den mit Gemfibrozil behandelten Patienten zu einer relativen Risikoreduktion von 25% (95%-Konfidenzintervall 6 bis 47%; p = 0,10) für Schlaganfall, von 24% (95%-Konfidenzintervall 11 bis 36%; p < 0,001) für den kombinierten Endpunkt aus Tod durch koronare

Herzkrankheit, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nachgewiesenem Schlaganfall, 59% (95%-Konfidenzintervall 33 bis 75%; p < 0,001) für eine transitorische ischämische Attacke und 65% (95%-Konfidenzintervall 37 bis 80%; p < 0,001) für eine Karotis-Endarterektomie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Gemfibrozil wird nach oraler Gabe mit einer Bioverfügbarkeit von nahezu 100% rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Da Nahrung die Bioverfügbarkeit leicht ändert, sollte Gemfibrozil 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Maximale Plasmaspiegel werden 1 bis 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach Gabe von 600 mg zweimal täglich wird eine C_{max} zwischen 15 und 25 mg/ml erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 9 bis 13 Liter. Die Plasmaproteinbindung von Gemfibrozil und seines Hauptmetaboliten beträgt mindestens 97%.

Biotransformation

Gemfibrozil wird durch eine Ringmethylgruppe oxidiert und bildet sukzessiv einen Hydroxymethyl- und einen Carboxylmetabolit (als Hauptmetabolit). Dieser Metabolit hat im Vergleich zu der Muttersubstanz Gemfibrozil eine geringe Wirksamkeit und eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 20 Stunden. Die Glucuronidierung zu Gemfibrozil 1-O-β-Glucuronid ist beim Menschen ein weiterer wichtiger Eliminationsweg von Gemfibrozil.

Die am Metabolismus von Gemfibrozil beteiligten Enzyme sind nicht bekannt. Das Wechselwirkungsprofil von Gemfibrozil und seinen Metaboliten ist komplex (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5). *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Gemfibrozil die Enzyme CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT1A3 und OATP1B1 hemmt. Gemfibrozil 1-O-β-Glucuronid hemmt zudem CYP2C8 und OATP1B1.

Elimination

Gemfibrozil wird hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert. Beim Menschen wird etwa 70% der angewendeten Dosis mit dem Urin ausgeschieden, hauptsächlich in Form von Konjugaten des Gemfibrozil und seiner Metaboliten. Weniger als 6% der Dosis wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. 6% der Dosis findet sich in den Fäzes. Die Gesamtclearance von Gemfibrozil liegt im Bereich von 100 bis 160 ml/min und die Eliminationshalbwertszeit im Bereich von 1,3 bis 1,5 Stunden. Im therapeutischen Dosierungsbereich ist die Pharmakokinetik linear.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

Über Patienten mit leichter, mäßiger und nicht dialysierter schwerer Niereninsuffizienz gibt es nur limitierte Erfahrungen. Diese limitierten Daten rechtfertigen die Anwendung von bis zu 1.200 mg täglich bei Pa-

tienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz, falls sie kein anderes lipidsenkendes Arzneimittel erhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer 2-Jahresstudie mit Gemfibrozil an männlichen Ratten, die die 10-fache klinische Dosis erhielten, traten subkapsuläre bilaterale Katarakte bei 10%, und unilaterale Katarakte bei 6,3% der Tiere auf.

In einer Kanzerogenitätsstudie an Mäusen mit Dosierungen, die dem 0,1-Fachen und 0,7-Fachen der klinischen Exposition entsprachen (basierend auf der AUC), gab es im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von Tumoren. In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit Dosierungen, die dem 0,2-Fachen und 1,3-Fachen der klinischen Exposition entsprachen (basierend auf AUC), war die Inzidenz von benignen Leberknoten und von Leberkarzinomen bei männlichen Tieren unter der hohen Dosis signifikant erhöht. Die Tiere mit niedriger Dosierung zeigten ebenfalls eine höhere Inzidenz von Leberkarzinomen, allerdings war der Anstieg in dieser Gruppe statistisch nicht signifikant.

Die durch Gemfibrozil und andere Fibrate verursachten Lebertumore bei kleinen Nagern werden im Allgemeinen der extensiven Peroxisomen-Proliferation bei diesen Spezies zugeschrieben und folglich als von geringer klinischer Relevanz eingestuft.

Bei männlichen Ratten verursachte Gemfibrozil auch benigne Leydig-Zell-Tumore. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist gering.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an männlichen Ratten über 10 Wochen führte die Gabe von Gemfibrozil bei Dosierungen von etwa der 2-fachen therapeutischen Dosis beim Menschen (bezogen auf die Körperoberfläche) zu einer verringerten Fertilität. Die Fertilität war nach einer medikamentenfreien Phase von 8 Wochen wieder hergestellt. Gemfibrozil war weder bei der Ratte noch beim Kaninchen teratogen. Die Gabe der 1- bis 3-fachen humanen Gemfibrozil-Dosis (bezogen auf die Körperoberfläche) an weibliche Kaninchen während der Organogenese resultierte in einer dosisabhängigen Verringerung der Wurfgröße. Die Gabe der 0,6- und 2-fachen klinischen Dosis von Gemfibrozil (bezogen auf die Körperoberfläche) an weibliche Ratten vom 15. Tag der Trächtigkeit bis zur Entwöhnung, hatte eine dosisabhängige Verringerung des Geburtsgewichtes sowie ein vermindertes Wachstum der Nachkommen während der Laktation zur Folge. Maternale Toxizität wurde bei beiden Spezies beobachtet, und die klinische Bedeutung der verringerten Wurfgröße beim Kaninchen und der verringerten Gewichtszunahme bei den jungen Ratten ist nicht geklärt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gevilon 600 mg

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke aus Mais, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Polysorbat 80 (E 433),

Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)
Tablettenhülle: Hypromellose (E 464), Titan-dioxid (E 171), Talkum (E 553b), Dimeticon, Macrogol 6000

Gevilon 900 mg

Tablettenkern: hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Siliciumdioxid-Hydrat (E 551), vor-verkleisterte Stärke aus Mais, Carboxymethyl-stärke-Natrium, Polysorbat 80 (E 433), Ma-gnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)
Tablettenhülle: Hypromellose (E 464), Titan-dioxid (E 171), Talkum (E 553b), Dimeticon, Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit PVC/Aluminium-Blistern.

Gevilon 600 mg:

Packungen mit 30 Filmtabletten N 1

Packungen mit 100 Filmtabletten N 3

Gevilon 900 mg:

Packungen mit 30 Filmtabletten N 1

Packungen mit 100 (2 × 50) Filmtabletten N 3

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Tel.: 0800 8535555

Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Gevilon 600 mg: 4289.02.00

Gevilon 900 mg: 26291.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Gevilon 600 mg:

Datum der Erteilung der Zulassung:

03. April 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-

sung: 18. Februar 2011

Gevilon 900 mg:

Datum der Erteilung der Zulassung:

07. März 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-

sung: 18. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt