

โลปิด®
ชนิดแคปซูล และ เม็ด
LOPID®
Capsules and Tablets

1. ชื่อยา

โลปิด®

2. สูตรยา

ตัวยาสำคัญ: gemfibrozil (เจ็มไฟโบรซิล)

ในแต่ละแคปซูลประกอบด้วย gemfibrozil 300 มก.

ในแต่ละเม็ดประกอบด้วย gemfibrozil 600 หรือ 900 มก.

3. รูปแบบของยา

ยาแคปซูล

ยาเม็ด

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

Gemfibrozil เป็นยาควบคุมระดับไขมันซึ่งมีข้อบ่งใช้ดังต่อไปนี้

1. รักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในซีรัมสูง (ไขมันในเลือดสูงชนิด IV และ V) ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเป็นตับอ่อนอักเสบและไม่ตอบสนองต่อการควบคุมอาหารอย่างเข้มงวด
2. ป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) ของการเกิดโรคหัวใจเนื่องจากหลอดเลือดโคโรนารี (coronary heart disease) และการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) ในผู้ป่วยที่มีโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) ไขมันในเลือดผิดปกติชนิดผสม (mixed dyslipidemia) และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia), Fredrickson's classification ชนิด IIa, IIb และ IV

3. รักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติชนิดอื่น ๆ
 - ก. Fredrickson ชนิด III และ V
 - ข. ที่เกิดร่วมกับโรคเบาหวาน
 - ค. ที่เกิดร่วมกับ xanthomata

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

โดยทั่วไป

ควรตรวจวัดระดับไขมันมากกว่า 1 ครั้ง เพื่อยืนยันว่ามีความผิดปกติของระดับไขมันจริง ก่อนการรักษาด้วย gemfibrozil ควรพยายามควบคุมระดับไขมันในซีรัม โดยควบคุมอาหารที่รับประทาน จำกัดปริมาณแอลกอฮอล์ที่ได้รับ ออกกำลังกาย และการลดน้ำหนักในผู้ป่วยอ้วน รวมทั้งการควบคุมปัญหาทางการแพทย์อื่น เช่น โรคเบาหวาน หรือ ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism) ซึ่งอาจมีส่วนในการเกิดความผิดปกติของระดับไขมันก่อน ในระหว่างการรักษาด้วย gemfibrozil ผู้ป่วยควรรับประทานอาหารที่มีโคเลสเตอรอลต่ำที่ได้มาตรฐานอยู่ตลอด ขณะที่ได้รับการรักษาด้วย gemfibrozil ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจวัดระดับไขมันในซีรัมเป็นระยะ ๆ หากรักษาด้วย gemfibrozil 3 เดือนแล้วยังไม่มีการตอบสนองที่ดีพอ ควรหยุดยา หรือให้การรักษาอื่นร่วมด้วย

ขนาดยาแนะนำคือ 900 ถึง 1200 มก./วัน ขนาดยาสูงสุดคือ 1500 มก./วัน

ขนาดยา 900 มก. (gemfibrozil ชนิดเม็ด 900 มก.) ควรจะให้ครั้งเดียว ครั้งชั่วโมงก่อนอาหารเช้า
ขนาดยา 1200 มก. (gemfibrozil ชนิดแคปซูล 300 มก. หรือ ชนิดเม็ด 600 มก.) ควรจะแบ่งให้สองครั้ง ๆ ละเท่า ๆ กัน ครั้งชั่วโมงก่อนอาหารเช้าและเย็น (ดู หัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ดู หัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้ และ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ดู หัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้ และ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีที่ยืนยันถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ยาในเด็ก

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ gemfibrozil ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง หรือการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง ผู้ป่วยโรคถุงน้ำดี และผู้ป่วยที่แพ้ต่อ gemfibrozil หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ในสูตรยา

ห้ามใช้ gemfibrozil ร่วมกับยาใด ๆ ดังต่อไปนี้:

- cerivastatin
- simvastatin
- rosuvastatin ที่ขนาดยา 40 มิลลิกรัม
- repaglinide
- dasabuvir
- selexipag

ดู หัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยาและหัวข้อ 4.5 ปฏิกริยาระหว่างยา และปฏิกริยาในรูปแบบอื่น

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

ก้อนนิ่วในถุงน้ำดี

Gemfibrozil อาจเพิ่มการขยับถ่ายของโคเลสเตอรอลไปสู่น้ำดี ทำให้เพิ่มโอกาสเกิดการสร้างก้อนนิ่วในถุงน้ำดี ควรทำการศึกษเกี่ยวกับถุงน้ำดี หากสงสัยว่ามีก้อนนิ่วในถุงน้ำดี (cholelithiasis) ควรหยุดการรักษาด้วย gemfibrozil ถ้าตรวจพบก้อนนิ่วในถุงน้ำดี มีรายงานการพบก้อนนิ่วในถุงน้ำดีในระหว่างการรักษาด้วย gemfibrozil

HMG-CoA reductase inhibitors

ห้ามให้ gemfibrozil ร่วมกับ simvastatin และ rosuvastatin ที่ขนาดยา 40 มิลลิกรัม ควรให้การรักษาด้วย gemfibrozil ร่วมกับ rosuvastatin ที่ขนาดยาดต่ำกว่าเมื่อพิจารณาแล้วว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงเท่านั้น มีรายงานการเกิดกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) อย่างรุนแรง พบระดับ creatinine kinase (CK) สูงขึ้นมาก และเกิด myoglobinuria (rhabdomyolysis) เมื่อใช้ gemfibrozil ร่วมกับ HMG-CoA reductase inhibitors โดยเฉพาะอย่างยิ่ง cerivastatin (ดู หัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ผลการควบคุมไขมันไม่เป็นที่น่าพอใจ จากการใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงตัวเดียว ประโยชน์ที่อาจได้รับจากการใช้ยา HMG-CoA reductase inhibitors ร่วมกับ gemfibrozil ไม่คุ้มค่ากับความเสี่ยงของการเกิด severe myopathy, rhabdomyolysis

และภาวะไตวายเฉียบพลัน (ดู หัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้ และหัวข้อ 4.5 ปฏิกริยาระหว่างยาและ ปฏิกริยาในรูปแบบอื่น)

ยาต้านการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด

ควรระมัดระวังเมื่อมีการใช้ยาร่วมกับยา warfarin ควรลดขนาดยา warfarin เพื่อคงระดับ prothrombin time (PT) ให้ได้ตามระดับเป้าหมายเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนของการตกเลือด แนะนำให้ตรวจติดตามระดับ PT อย่างสม่ำเสมอ จนกว่า PT จะคงที่อยู่ในระดับการรักษาที่ต้องการ

CYP2C8 Substrates

Gemfibrozil ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C8 อาจเพิ่มการปริมาณยาที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP2C8 ที่ร่างกายได้รับเมื่อให้ยาร่วมกัน (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้ และ 4.5 ปฏิกริยาระหว่างยาและ ปฏิกริยาในรูปแบบอื่น)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

มีรายงานน้อยมากของการตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของตับ (liver function test, LFT) เมื่อให้ยา gemfibrozil เช่น liver transaminases (aspartate transaminase [AST; serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)] และ alanine aminotransferase [ALT; serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)]) สูงขึ้น การเพิ่มของ alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase (LDH), CK และ bilirubin ความผิดปกติเหล่านี้จะกลับคืนสู่ภาวะปกติเมื่อหยุด ให้ gemfibrozil อย่างไรก็ตาม แนะนำให้มีการตรวจการทำงานของตับเป็นระยะ ๆ และควรหยุด ยา gemfibrozil เมื่อความผิดปกติเหล่านี้คงอยู่

การสร้างเม็ดเลือด (Hematopoietic)

บางครั้งตรวจพบการลดลงเล็กน้อยของ ฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริต และเม็ดเลือดขาว เมื่อเริ่มการรักษาด้วย gemfibrozil อย่างไรก็ตามระดับ ฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริต และเม็ดเลือดขาวคงที่ เมื่อรักษาต่อไปเป็นระยะเวลาสั้น อย่างไรก็ตาม มีรายงานการเกิดภาวะโลหิตจางอย่างรุนแรง เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia), eosinophilia และ ไชกระดูกฝ่อ (bone marrow hypoplasia) ขึ้นได้แต่น้อยราย (อัตรา < 1/10,000 ราย) จึงแนะนำให้มีการตรวจ นับจำนวนเม็ดเลือดเป็นระยะ ๆ ในระหว่าง 12 เดือนแรกของการให้ยา gemfibrozil

คำแนะนำสำหรับผู้ป่วย

ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้แจ้งแพทย์ถ้ากำลังตั้งครรภ์ ให้นมบุตร หรือคิดว่าจะตั้งครรภ์

ผู้ป่วยที่กำลังรับประทาน gemfibrozil ควรรับทราบถึงความสำคัญของการรับประทานยาตามที่แพทย์สั่ง ความสำคัญของการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามควบคุมระดับไขมัน และการรายงานอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น

4.5 ปฏิกิริยาระหว่างยาและปฏิกิริยาในรูปแบบอื่น

ยาต้านการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด

ควรระมัดระวังเมื่อมีการใช้ยา gemfibrozil ร่วมกับยา warfarin ควรลดขนาดยา warfarin เพื่อคงระดับ prothrombin time (PT) ให้ได้ตามระดับเป้าหมายเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนของการตกเลือด แนะนำให้ตรวจติดตามระดับ PT อย่างสม่ำเสมอ จนกว่า PT จะคงที่อยู่ในระดับการรักษาที่ต้องการ

HMG-CoA reductase inhibitors

ห้ามให้ gemfibrozil ร่วมกับ simvastatin และ rosuvastatin ที่ขนาดยา 40 มิลลิกรัม ควรให้การรักษาด้วย gemfibrozil ร่วมกับ rosuvastatin ที่ขนาดยาต่ำกว่าเมื่อพิจารณาแล้วว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงเท่านั้น มีรายงานการเกิดกล้ามเนื้ออักเสบอย่างรุนแรง (severe myositis) และ myoglobinuria (rhabdomyolysis) เมื่อให้ gemfibrozil ร่วมกับ HMG-CoA reductase inhibitors โดยเฉพาะอย่างยิ่ง cerivastatin (ดู หัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้ และ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

ยาที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP2C8

Gemfibrozil มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C8 และอาจทำให้ร่างกายได้รับยาที่ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP2C8 เป็นหลักมากขึ้น (เช่น dabrafenib, enzalutamide, loperamide, montelukast, paclitaxel, pioglitazone, rosiglitazone) (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา) ดังนั้นจึงอาจต้องปรับลดขนาดยาที่ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP2C8 เป็นหลักลง เมื่อให้ยาร่วมกับ gemfibrozil

การให้ยาร่วมกับ gemfibrozil ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีทำให้ค่า AUC และ C_{max} ของ repaglinide เพิ่มขึ้น 8.1 เท่าและ 2.4 เท่าตามลำดับ ในการศึกษาเดียวกันนั้น การให้ยาร่วมกับทั้ง gemfibrozil และ itraconazole ทำให้ค่า AUC และ C_{max} ของ repaglinide เพิ่มขึ้น 19.4 เท่าและ 2.8 เท่าตามลำดับ นอกจากนี้ การให้ยาร่วมกับ gemfibrozil หรือการให้ยาร่วมกับทั้ง gemfibrozil และ

itraconazole ยังทำให้ฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในกระแสโลหิตของยา repaglinide ของยายาวนานขึ้น ดังนั้น การให้ gemfibrozil ร่วมกับ repaglinide จึงเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรงและห้ามใช้ gemfibrozil ร่วมกับ repaglinide (ดูหัวข้อ **4.3 ข้อห้ามใช้** และ **4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา**)

การให้ gemfibrozil ร่วมกับ dasabuvir ทำให้ค่า AUC และ C_{max} ของ dasabuvir เพิ่มขึ้น (อัตราส่วน: 11.3 และ 2.01 ตามลำดับ) เนื่องจากการยับยั้ง CYP2C8 การที่ร่างกายได้รับ dasabuvir เพิ่มขึ้นอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ QT prolongation ดังนั้นจึงห้ามใช้ gemfibrozil ร่วมกับ dasabuvir (ดูหัวข้อ **4.3 ข้อห้ามใช้** และ **4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา**)

การให้ gemfibrozil ร่วมกับ selexipag ทำให้ร่างกายได้รับ selexipag เป็นสองเท่า (AUC) และทำให้ร่างกายได้รับเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ ACT-333679 เพิ่มขึ้น (AUC) ประมาณ 11 เท่า ดังนั้นจึงห้ามใช้ gemfibrozil ร่วมกับ selexipag (ดูหัวข้อ **4.3 ข้อห้ามใช้**)

การให้ enzalutamide ขนาด 160 มก. เพียงครั้งเดียวในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีหลังจากได้รับ gemfibrozil ขนาด 600 มก. วันละสองครั้ง ทำให้ค่า AUC ของ enzalutamide และเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ (N-desmethylenzalutamide) เพิ่มขึ้น 2.2 เท่า ในขณะที่ค่า C_{max} ที่สอดคล้องกันลดลงร้อยละ 16 การเพิ่มยา enzalutamide อาจเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดอาการชัก หากพิจารณาแล้วว่าจำเป็นต้องให้ยาร่วมกัน ควรลดขนาด enzalutamide ลง (ดูหัวข้อ **4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา**)

เรซินเกาะจับกรดน้ำดี (bile acid-binding resins)

ชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของ gemfibrozil อาจลดลงเมื่อให้ยาพร้อมกับยาพวก resin-granule เช่น colestipol แนะนำให้ยาห่างกัน 2 ชั่วโมงหรือมากกว่า

Colchicine

เมื่อให้ colchicine ร่วมกับ gemfibrozil ความเสี่ยงต่อความเป็นพิษของกล้ามเนื้อร่วมประสาท (neuromuscular toxicity) และภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) อาจเพิ่มขึ้น ความเสี่ยงนี้อาจเพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง อาการมักจะคงอยู่เป็นช่วงเวลาระหว่าง 1 สัปดาห์ถึงหลายเดือนหลังจากการหยุดใช้ colchicine ทั้งนี้ แนะนำให้ตรวจติดตามทางคลินิกและทางชีวภาพ โดยเฉพาะเมื่อเริ่มต้นการรักษาร่วมกัน

การศึกษาเอนไซม์ CYP เอนไซม์ UGTA และ OATP1B1 Transporter ในหลอดทดลอง การศึกษาในหลอดทดลองได้แสดงให้เห็นว่า gemfibrozil มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 และ UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 และ 1A3 (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

4.6 การเจริญพันธุ์ การใช้ยาระหว่างมีครรภ์และให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาควบคุมที่ดีและเพียงพอในสตรีมีครรภ์ การใช้ gemfibrozil ในสตรีมีครรภ์ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์มากกว่าอย่างชัดเจน เมื่อเปรียบเทียบกับความเสี่ยงต่อผู้ป่วยและทารกในครรภ์

ยังไม่มีการยืนยันในเรื่องความปลอดภัยในมารดาที่ให้นมบุตร และยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า gemfibrozil ถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่ เนื่องจากมียาจำนวนมากถูกขับออกทางน้ำนม ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรหยุดให้นมบุตรก่อนเริ่มการรักษาด้วย gemfibrozil

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้นานพาหะและความคุมเครื่องจักรกล ไม่ทราบ

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

จากการศึกษาแบบ double-blind controlled ของ Helsinki Heart Study ในผู้ป่วย 2046 รายที่ได้รับ gemfibrozil นานไม่เกิน 5 ปี อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยกว่าในทางสถิติของกลุ่มที่ได้รับยานี้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ได้แก่

	จำนวนผู้ป่วยที่พบเป็นเปอร์เซ็นต์	
	Gemfibrozil (จำนวน=2046)	ยาหลอก (placebo) (จำนวน=2035)
อาการของระบบทางเดินอาหาร	34.2	23.8
การย่อยไม่สมบูรณ์ (dyspepsia)	19.6	11.9
ปวดท้อง	9.8	5.6
ไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน	1.2	0.6
Atrial fibrillation	0.7	0.1

ผลอันไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้มีรายงานมากกว่า 1% ของผู้ป่วย แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ

	จำนวนผู้ป่วยที่พบเป็นเปอร์เซ็นต์	
	Gemfibrozil (จำนวน=2046)	ยาหลอก (placebo) (จำนวน=2035)
ท้องเสีย	7.2	6.5
เหนื่อยล้า	3.8	3.5
คลื่นไส้/อาเจียน	2.5	2.1
Eczema	1.9	1.2
ผื่น (Rash)	1.7	1.3
วิงเวียนศีรษะ (Vertigo)	1.5	1.3
ท้องผูก	1.4	1.3
ปวดศีรษะ	1.2	1.1

นอกจากรายงานการศึกษาดังกล่าว ผลอันไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมอื่น ๆ ที่มีรายงาน ซึ่งสาเหตุอาจจะเนื่องมาจากการรักษาด้วย gemfibrozil ได้แก่

ระบบของร่างกาย SOC

โรคท่อน้ำดี-ตับ
 ความผิดปกติของทางเดินอาหารและลำไส้
 ความผิดปกติของระบบประสาท
 โรคทางจิตเวช
 ความผิดปกติของตา
 ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม
 ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและโครงกระดูก

อาการอันไม่พึงประสงค์

ดีซ่าน (cholestatic jaundice)
 ตับอ่อนอักเสบ
 มึนงง (dizziness) ง่วงนอน (somnolence)
 paresthesia ปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuritis) ปวดศีรษะ
 เสร้าซึม ความรู้สึกทางเพศลดลง
 การมองเห็นมัวลง
 การหย่อนสมรรถภาพทางเพศ
 อาการปวดข้อ เยื่อข้ออักเสบ (synovitis) และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ปวดกล้ามเนื้อ โรคของกล้ามเนื้อ (myopathy) กล้ามเนื้ออ่อนกำลัง (myasthenia) ปวดแขน ขา rhabdomyolysis

ระบบของร่างกาย SOC

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้หนัง

ความผิดปกติของการหายใจ ช่องอก
และเยื่อหุ้มปอดส่วนประจันอก

ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง

อาการอันไม่พึงประสงค์

ผิวหนังอักเสบหลุดลอกเป็นแผ่น (exfoliative dermatitis) ผื่น (rash) ผิวหนังอักเสบ (dermatitis) คัน angioedema ลมพิษ

กล่องเสียงบวม (laryngeal edema)

ภาวะโลหิตจางอย่างรุนแรง เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) เกล็ดเลือดต่ำ

(thrombocytopenia), eosinophilia และ ไช

กระดูกฝ่อ (bone marrow hypoplasia) (ดู

หัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – การสร้างเม็ดเลือด

(Hematopoietic))

นอกจากนี้ยังมีรายงานการพบอาการไวต่อแสง (photosensitivity) หัวล้าน (alopecia) ถุงน้ำดีอักเสบ และก้อนนิ่วในถุงน้ำดี ด้วย (ดู หัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

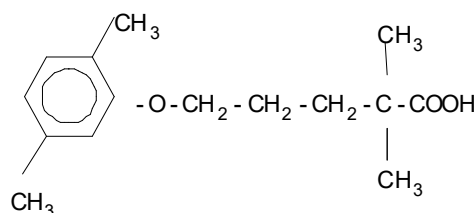
มีรายงานการได้รับยาเกินขนาดจาก gemfibrozil อาการแสดงที่พบได้แก่ ตะคริวที่ท้อง การทำงานผิดปกติของตับ (abnormal LFTs) ท้องเสีย creatine phosphokinase (CPK) เพิ่มขึ้น ปวดข้อและกล้ามเนื้อ คลื่นไส้และอาเจียน ผู้ป่วยเหล่านี้หายเป็นปกติได้

เมื่อมีการได้รับยาเกินขนาดเกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาตามอาการ

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Gemfibrozil เป็น non-halogenated phenoxy-pentanoic acid มีโครงสร้างโมเลกุลดังนี้



น้ำหนักโมเลกุล = 250.35

ชื่อทางเคมีคือ 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid สูตรโมเลกุลคือ $C_{15}H_{22}O_3$

Gemfibrozil เป็นสารประกอบสีขาว มีจุดหลอมเหลวที่ 58° ถึง 61° เซลเซียส มีความสามารถในการถูกละลาย (solubility) 0.0019% ในน้ำและกรด และมากกว่า 1% ในด่างเจือจาง gemfibrozil คงตัวภายใต้สภาวะปกติ

กลไกการออกฤทธิ์

ไม่มีการยืนยันแน่นอนเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของ gemfibrozil ในมนุษย์ gemfibrozil จะยับยั้ง peripheral lipolysis และลดการสักรดไขมันอิสระ (Free fatty acid) ที่ตับ gemfibrozil ยังยับยั้งขบวนการสังเคราะห์และเพิ่มการกำจัด apolipoprotein B ซึ่งเป็นพาหะของ ไลโปโปรตีนที่มีความหนาแน่นต่ำมาก (very-low-density-lipoprotein; VLDL) ทำให้การสร้าง VLDL ลดลง gemfibrozil เพิ่มระดับ subfractions ของ ไลโปโปรตีนที่มีความหนาแน่นสูง (high-density lipoprotein; HDL) ได้แก่ HDL2 และ HDL3 รวมทั้ง apolipoprotein A-I และ A-II จากการศึกษาในสัตว์พบว่า gemfibrozil ทำให้การหมุนเวียนและการกำจัดโคเลสเตอรอลจากตับเพิ่มขึ้น

Gemfibrozil เป็นยาควบคุมระดับไขมันที่ลดโคเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) โคเลสเตอรอลชนิดไลโปโปรตีนที่มีความหนาแน่นต่ำ (LDL) VLDL และไตรกลีเซอไรด์ และเพิ่มโคเลสเตอรอลชนิด HDL

จากการศึกษา Helsinki Heart Study ซึ่งเป็นการศึกษาผลการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) ขนาดใหญ่ แบบสุ่ม ปิดฉลาก มียาหลอก (placebo) เป็นตัวควบคุมเปรียบเทียบ (randomized, double-blind, placebo-controlled) ในคนที่มีระดับโคเลสเตอรอลที่ไม่ใช่ HDL (non-HDL cholesterol) ในซีรัมสูง มากกว่า 200 มก./ดล. (5.2 มิลลิโมล/ลิตร) และไม่มีประวัติการเป็นโรคหัวใจ พบว่า gemfibrozil สามารถลดไตรกลีเซอไรด์รวมในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ ลดโคเลสเตอรอลรวมและ LDL ได้ปานกลาง และเพิ่มปริมาณ HDL โคเลสเตอรอลอย่างมีนัยสำคัญ ตลอดระยะเวลาการศึกษา 5 ปี กลุ่มที่ได้รับ gemfibrozil มีอุบัติการณ์รวมทั้งหมดของการเกิด CHD ลดลง 34% (ในปีที่ 4 และ 5 ของการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิด CHD ลดลงมากกว่า 50%) อุบัติการณ์การเกิด MI ที่ไม่เสียชีวิตลดลง 37% และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจได้ลดลง 26% อุบัติการณ์เกิด CHD ในกลุ่มที่ได้รับ gemfibrozil น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ

ยาหลอก (placebo) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.02$, two-tailed)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

หลังรับประทาน gemfibrozil ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร หลังการรับประทานยาหลายครั้ง ระดับยาในพลาสมาขึ้นสูงสุดภายใน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตใน พลาสมาเท่ากับ 1.5 ชั่วโมง ระดับยาในพลาสมาเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ได้รับ และไม่พบว่ามีผลกระทบของยาระยะเวลาเมื่อรับประทานยาหลายครั้ง เมื่ออาหารกับเวลาที่รับประทานยา มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ gemfibrozil จากการศึกษาหนึ่งพบว่าทั้งอัตราและปริมาณการดูดซึมของยาจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อรับประทานยาครึ่งชั่วโมงก่อนอาหาร ค่าเฉลี่ย AUC ลดลง 14% ถึง 44% เมื่อรับประทานยาหลังอาหาร เปรียบเทียบกับการรับประทานยาครึ่งชั่วโมงก่อนอาหาร การศึกษาต่อมาพบว่าอัตราการดูดซึมของ gemfibrozil สูงสุดเมื่อรับประทานยาครึ่งชั่วโมงก่อนอาหาร โดยมีค่า C_{max} สูงกว่าเมื่อให้ยาพร้อมอาหารหรืออดอาหารถึง 50% ถึง 60% การศึกษานี้พบว่าเวลาในการรับประทานยาและมื้ออาหาร ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อค่า AUC (ดู หัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

การกระจายยา

Gemfibrozil ส่วนใหญ่จะจับกับโปรตีนในพลาสมา และมีโอกาสที่จะเกิดการแย่งจับกับยาอื่น (ดู หัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

เมตาโบลิซึม

เมื่อ gemfibrozil ผ่านกระบวนการ oxidation ที่ ring methyl group จะกลายเป็น hydroxymethyl และ carboxyl metabolite ตามลำดับขั้น

การขับยา

ประมาณ 70% ของขนาดยาที่ให้ในมนุษย์จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปของ glucuronide conjugate เป็นส่วนใหญ่ และน้อยกว่า 2% ถูกขับออกในรูปของ gemfibrozil ที่ไม่เปลี่ยนแปลง 6% ของขนาดยาที่ได้รับพบอยู่ในอุจจาระ

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนใช้ทางคลินิก

การก่อมะเร็ง (carcinogenesis) การกลายพันธุ์ (mutagenesis) และความบกพร่องของการเจริญพันธุ์ (fertility)

การศึกษาควบคุมที่ดีในมนุษย์ยังมีไม่เพียงพอ จากการศึกษาระยะยาวที่ทำในหนู (rats) ที่ได้รับยา 0.2 และ 1.3 เท่าของขนาดยาในมนุษย์ (เทียบจาก AUC) พบว่าอุบัติการณ์การเกิด benign nodules และ carcinomas ของตับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ยาขนาดสูงในหนูตัวผู้ ส่วนเมื่อให้ยาขนาดสูงในหนูตัวเมีย พบว่าอุบัติการณ์ร่วมของ benign และ malignant neoplasms ของตับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

มีการศึกษาเปรียบเทียบการก่อมะเร็งที่ทำในหนู โดยเปรียบเทียบยา 3 ตัวในกลุ่มนี้ ได้แก่ fenofibrate (10 มก./กก. และ 60 มก./กก. ซึ่งเป็น 0.3 และ 1.6 เท่าของขนาดยาในมนุษย์ ตามลำดับ) clofibrate (400 มก./กก. ซึ่งเป็น 1.6 เท่าของขนาดยาในมนุษย์) และ gemfibrozil (250 มก./กก. ซึ่งเป็น 1.7 เท่าของขนาดยาในมนุษย์) ทั้งหนูตัวผู้และตัวเมียที่ได้รับ fenofibrate เกิด pancreatic acinar adenomas เพิ่มขึ้น ในหนูตัวผู้ที่ได้รับ clofibrate เกิด hepatocellular carcinoma และ pancreatic acinar adenomas เพิ่มขึ้น ส่วนในหนูตัวเมีย เกิด hepatic neoplastic nodules เพิ่มขึ้น ทั้งหนูตัวผู้และตัวเมียที่ได้รับ gemfibrozil มีการเกิด hepatic neoplastic nodules เพิ่มขึ้น ขณะที่ testicular interstitial cell tumors เพิ่มขึ้นในหนูตัวผู้ที่ได้รับยาทั้ง 3 ตัวนี้

จากการศึกษาระยะยาวที่ทำในหนูขาว (mice) ที่ได้รับยา 0.1 และ 0.7 เท่าของขนาดยาในมนุษย์ (เทียบจาก AUC) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกของตับจากกลุ่มที่ใช้ควบคุม แต่ขนาดยาที่ทดสอบต่ำกว่าขนาดยาของ fibrates อื่น ๆ ที่ก่อให้เกิดมะเร็ง การให้ยาในขนาดประมาณสองเท่าของขนาดยาในมนุษย์ (เทียบจากพื้นที่ผิว) แก่หนูตัวผู้ (rat) เป็นเวลา 10 สัปดาห์ มีผลลดการเจริญพันธุ์ (fertility) ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดของยา การศึกษาต่อมาแสดงให้เห็นว่าอาการนี้สามารถหายไปได้หลังการหยุดยาช่วงหนึ่งคือประมาณ 8 สัปดาห์ และไม่ถ่ายทอดไปสู่ลูก ที่ขนาดยาระดับสูงพบว่ามี fetotoxicity อย่างอ่อน โดยแสดงจากน้ำหนักแรกเกิดที่ลดลง

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 ความไม่เข้ากันกับยาอื่น

ไม่มีความสัมพันธ์กัน

6.2 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดข้างกล่อง

LPD Title: Gemfibrozil

LPD rev no.: 10

LPD Date: May 20, 2020

Country: Thailand

Reference CDS ver: 10.0; date: May 06, 2020

6.3 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

โปรดดูรายละเอียดข้างล่าง

โลปิด (300 มก.), โลปิด (600 มก.):

ผลิตโดย บริษัท โอลิศ (ประเทศไทย) จำกัด

เพื่อ บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

โลปิด โอ.ดี. (900 มก.):

ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

LPD Revision No: 10

LPD Date: May 20, 2020

Country: Thailand