

BILAG I

FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER, INDGIVELSESVej, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A - 1070 Wien	Gevillon	450 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A - 1070 Wien	Gevillon	900 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapsler	Oral anvendelse
Belgien	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Film-coated tablets	Oral use
Belgien	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsler	Oral anvendelse
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Finland	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Pfizer 23-25 Avenue du Dr. Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athen	Lopid	600 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athen	Lopid	900 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8	Lopid	300 mg	Kapsler	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	DK – 2750 Ballerup				
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Warner Lambert UK Ltd, der handler under navnet: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Det Forenede Kongerige	Lopid	300 mg	Kapsler	Oral anvendelse
Irland	Warner Lambert UK Ltd, der handler under navnet: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Det Forenede Kongerige	Lopid	600 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rom	Lopid	600 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113	Lopid	900 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	I – 00188 Rom				
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rom	Lopid TC	900 mg	Granulat	Oral anvendelse
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rom	Lopid TC	1200 mg	Granulat	Oral anvendelse
Luxembourg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapsler	Oral anvendelse
Luxembourg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Kapsler	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	900 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Kapsler	Oral anvendelse
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige CHMP/1268/04	Warner Lambert UK Ltd, der handler	Lopid	300 mg	Kapsler	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	under navnet: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Det Forenede Kongerige				
Det Forenede Kongerige	Warner Lambert UK Ltd, der handler under navnet: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Det Forenede Kongerige	Lopid	600 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEERNE FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LOPID OG TILKNYTTET NAVNE (se bilag I)

- Kvalitet

Der er ikke identificeret væsentlige spørgsmål vedrørende kvalitet.

De farmaceutiske oplysninger i produktresuméet er blevet harmoniseret med undtagelse af de afsnit, der skal indføres nationalt af medlemsstaterne med gennemførelsen af det harmoniserede produktresumé (afsnit 6).

- Effekt

De forskellige EU-medlemsstaters produktresuméer har afvejet på følgende områder:

Afsnit 4.1 Terapeutiske indikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at foreslå og videnskabeligt begrunde en fælles EU-tilgang, eftersom der var forskelle i de nationale godkendelser vedrørende brugen af Lopid til:

- behandling af hyperlipoproteinæmi,
- primær forebyggelse af hjertekarsygdomme.

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Lopid anses følgende for at være den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.1 om indikationer:

Aktuelt anvendes statiner som førstebehandling til patienter med lipide dysfunktioner, hvor farmakologisk behandling helt klart har vist positive resultater. Statiner har vist sig at have en overbevisende virkning vedrørende både primær og sekundær forebyggelse af hjertedødsfald eller -sygdomme. Behandling med gemfibrozil bør hovedsageligt overvejes i situationer, hvor statiner ikke kan anvendes, f.eks. ved intolerans over for statiner eller til patienter med bestemte lipide dysfunktioner. Desuden afspejler den ubegrænsede anbefaling af at bruge et produkt, som ikke er en statin, til behandling af patienter med dyslipoproteinæmi af typen Fredrickson II a og b (og sandsynligvis også type III) ikke den nuværende praksis.

Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (CPMP) satte spørgsmålstejn ved medtagelsen af Fredrickson-klassifikationen i indikationsteksten, delvis fordi denne klassifikation er ved at være forældet.

Endelig er den harmoniserede indikation i overensstemmelse med de europæiske og amerikanske retningslinjer for behandling af lipide dysfunktioner, som kræver både bekræftelse af diagnose ved laboratorieprøver og ændring af livsstilen, inden lipidsænkende behandling påbegyndes.

• **Behandling af dyslipidæmi**

Gemfibrozils virkningsmekanisme er ikke blevet endeligt fastlagt. Hos mennesker stimulerer gemfibrozil den perifere lipolyse af triglyceridrige lipoproteiner såsom lipoproteiner med meget lav densitet (VLDL) og chylomikroner (ved at stimulere lipoproteinlipasen, LPL). Gemfibrozil hæmmer desuden syntesen af VLDL i leveren. Gemfibrozil øger subfaktionerne HDL₂ og HDL₃ af lipoproteiner med høj densitet samt apolipoprotein A-I og A-II.

Statiner er nu det primære valg til patienter med hyperkolesterolæmi på grund af deres gode evne til at sænke LDL-kolesterol (lipoproteiner med lav densitet) og den påviste gavnlige effekt. På grund af den øgede risiko for muskellidelser anbefales det ikke længere at kombinere brugen af gemfibrozil og statiner, og derfor anvendes gemfibrozil primært til behandling af patienter med dyslipidæmi, der er kendetegnet ved høje triglyceridniveauer og/eller lave HDL-kolesterolniveauer. Dette blev påvist ved to resultatundersøgelser, der blev foretaget med gemfibrozil (kaldet henholdsvis Helsinki Heart og the Veterans Affairs HDL Intervention Trial [betegnet VA-HIT]). Helsinki Heart-undersøgelsen blev publiceret af Frick MH, Elo O, Haapa K m.fl. *Helsinki Heart Study: primary prevention with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia*. N Engl J Med 1987;317:1237-1245. VA-HIT-undersøgelsen blev publiceret af Rubins HB, Robins SJ, Collins D m.fl. *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol*. N Engl J Med 1999; 341:410-418.

I en analyse af en undergruppe i Helsinki Heart-undersøgelsen blev det påvist, at gemfibrozil var særlig virkningsfuld i forbindelse med forebyggelse af hjertesygdomme hos patienter med en høj koncentration af serumtriglycerid samt enten lavt HDL-kolesterol eller et højt forhold mellem LDL- og HDL-kolesterol (Circulation 1992; 85: 37). I den anden resultatundersøgelse, VA-HIT-undersøgelsen, førte gemfibrozil til en væsentlig nedsættelse af risikoen for større hjertekartilfælde hos patienter med koronar hjertesygdom, hvis primære lipide dysfunktion var lavt HDL-kolesterol, mens LDL-kolesterolniveauet blev betragtet som normalt (≤ 3.6 mmol/l).

Gemfibrozil er derfor især indiceret til patienter med et højt niveau af triglycerider og/eller et lavt niveau af HDL-kolesterol. Hyperkolesterolæmi er stadig en indikation, men hovedsageligt i forbindelse med en sådan dyslipidæmi.

- **Primær forebyggelse (reduktion af hjertekarsygdomme)**

Denne indikation er hovedsageligt baseret på Helsinki Heart-undersøgelsen, som var en stor, placebokontrolleret undersøgelse med 4.081 mandlige deltagere i alderen 40-55 år med primær dyslipidæmi (fortrinsvis forhøjet ikke-HDL-kolesterol +/- hypertriglyceridæmi), men ingen tidligere forekomster af koronar hjertesygdom, og hvor gemfibrozil 600 mg to gange daglig medførte en signifikant reduktion i det samlede plasmatriglyceridniveau og det samlede kolesterolniveau samt LDL-kolesterol samt en signifikant forhøjelse i HDL-kolesterol. Det højeste antal endepunkter vedrørende hjertet (ophør af hjertefunktion og ikke-dødelig hjerteinfarkt) i en 5-årig opfølningsperiode var 27,3/1.000 i gemfibrozil-gruppen (56 personer) og 41,4/1.000 i placebo-gruppen (84 personer), hvormed den relative risikoreduktion var på 34,0 % (95 % konfidensinterval 8,2-52,6, $p < 0,02$) og en absolut risikoreduktion på 1,4 % i gemfibrozil-gruppen i forhold til placebo-gruppen. Antallet af ikke-dødelige hjerteinfarkter var reduceret med 37 % og ophør af hjertefunktionen med 26 %. Antallet af dødsfald af alle årsager ændrede sig dog ikke (44 i gemfibrozil-gruppen og 43 i placebo-gruppen). Diabetespatienter og patienter med alvorlige afvigelser i lipidfraktioner havde en reduktion på henholdsvis 68 % og 71 % i CHD-endepunkter.

Undersøgelsen er kun foretaget hos mænd i alderen 40-55 år i Finland, hvor mænd på daværende tidspunkt havde en særlig høj risiko for iskæmisk hjertesygdom. Dette hæmmer den eksterne validitet i forhold til befolkningen generelt.

Patienterne blev udvalgt på baggrund af ikke-HDL-kolesterol med et acceptniveau $\geq 5,2$ mmol/l uden at angive niveauer for LDL- og HDL-kolesterol og triglycerider). Analyser af undergrupper viste, at den gavnlige virkning var mest udtalt hos patienter, som snarere hørte til i gruppen af patienter med hypertriglyceridæmi og blandet dyslipidæmi end i gruppen med hyperkolesterolæmi. Statiner er det foretrukne valg til behandling af patienter med hyperkolesterolæmi alene.

4.1 Terapeutiske indikationer

Lopid er indiceret som et supplement til diæt og anden ikke-farmakologisk behandling (dvs. motion, vægttab) i forbindelse med:

Behandling af dyslipidæmi

Blandet dyslipidæmi kendetegnet ved hypertriglyceridæmi og/eller lavt HDL-kolesterol. Primær hyperkolesterolæmi, især hvis statiner anses for uegnede eller ikke tolereres.

Primær forebyggelse

Reduktion af hjertekarsygdomme hos mænd med øget ikke-HDL-kolesterol og høj risiko for at udvikle hjertekarsygdomme, især hvis statiner anses for uegnede eller ikke tolereres (se afsnit 5.1).

Afsnit 4.2. Dosering og indgivelsesmåde

Ikke alle styrker var tilladt i alle medlemsstater. Der blev konstateret små afvigelser med hensyn til anbefalede doser. Af større betydning er det, at ingen medlemsstater anbefalede en maksimumsdosis på <1.200 mg/dag (den dosis, der blev anvendt i Helsinki Heart-undersøgelsen). Hvor der blev anbefalet maksimumsdosis, var den konsekvent 1.500 mg.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om videnskabeligt at dokumentere de forskellige oplysninger fra medlemsstat til medlemsstat og motivere en foreslået fælles ordlyd, specielt med hensyn til intervallet for daglig behandlingsdosis.

Det blev foreslået at rationalisere de tilladte styrker for Lopid. Tablet og brev a 1.200 mg er allerede og vil blive fjernet fra markedet. Derfor er 300-mg-kapslen og 450-mg-, 600-mg- og 900-mg-tabletterne stadig tilladt. Den anbefalede dosis er 1.200 mg pr. dag med en minimumsdosis på 900 mg og en anbefalet maksimumsdosis på 1.500 mg. Medicinsk praksis gennem årene har fastslået brugen af kombinationer af de mindre doser til at opnå den anbefalede daglige dosis, selv om højere styrker er godkendt.

Den foreslåede dosering er i overensstemmelse med de nuværende anbefalinger. Ud over den anbefalede vedligeholdelsesdosis anså CPMP det for passende at anbefale både en minimums- og en maksimumsdosis. Eftersom de to vigtigste kliniske resultatundersøgelser, Helsinki Heart og VA-HIT, blev udført med en daglig dosis på 1.200 mg (2x600 mg), mente CPMP, at 1.200 mg burde være den anbefalede daglige dosis. Der blev indført anbefalinger for patienter med nedsat nyrefunktion i let til mellemsvær grad.

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Lopid anses følgende for at være den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.2 om dosering og indgivelsesmåde:

4.2 Dosering og indgivelsesvej

Inden behandling med gemfibrozil påbegyndes, skal andre medicinske problemer såsom hypothyroidisme og diabetes mellitus kontrolleres så godt som muligt, og patienterne bør indtage en standard lipidsænkende kost, som de skal fortsætte med under behandlingen. Lopid bør kun indgives oralt.

Voksne

Doseringsintervallet er 900 mg til 1.200 mg om dagen.

Den eneste dosis med en dokumenteret virkning på sygelighed er 1.200 mg om dagen.

Dosis på 1200 mg tages som 600 mg to gange om dagen, nemlig en halv time før morgenmaden og en halv time før aftensmåltidet.

Dosis på 900 mg tages som én dosis en halv time før aftensmåltidet.

Ældre (over 65 år)

Som for voksne.

Børn og unge

Behandling af børn med gemfibrozil er ikke blevet undersøgt. På grund af manglende data anbefales det ikke at anvende Lopid til børn.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion i lav til mellemsvær grad (dvs. en glomerulær filtrationshastighed på henholdsvis 50-80 og 30-< 50 ml/min/1,73 m²) påbegyndes behandlingen ved 900 mg om dagen, og nyrefunktionen vurderes, inden dosis øges. Lopid bør ikke anvendes til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (se afsnit 4.3).

Nedsat leverfunktion

Gemfibrozil kontraindiceres ved nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3).

- Sikkerhed

Afsnit 4.3 Kontraindikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at foreslå og videnskabeligt underbygge en fælles EU-tilgang, idet teksten vedrørende kontraindikationer ikke var harmoniseret medlemsstaterne imellem, specielt vedrørende anvendelse til patienter med:

- (alvorlige) lever- og nyrtesygdomme og sygdomme i galdeblæren.

En nyligt rapporteret interaktion med stoffet repaglinid er blevet føjet til kontraindikationerne. Kombinationen af gemfibrozil med repaglinid medførte en 8-dobling af eksponeringen for repaglinid, hvilket medførte hypoglykæmi.

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Lopid anses følgende for at være den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.3 om kontraindikationer:

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for gemfibrozil eller et eller flere af hjælpestofferne.

Nedsat leverfunktion.

Alvorligt nedsat nyrefunktion.

Tidligere eller eksisterende tilfælde af sygdom i galdeblæren eller -vejene, herunder galdesten.

Samtidig brug af repaglinid (se afsnit 4.5).

Patienter, der tidligere har haft fotoallergi eller fototoksicitetsreaktioner ved behandling med fibrater.

Afsnit 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Lopid er den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.4 om særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen blevet godkendt (se bilag III). Risikoen for muskelsygdomme (myopati/rabdomyolyse) og de særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen ved samtidig indtagelse af HMG-CoA reduktasehæmmere blev yderligere understreget i det harmoniserede produktresumé. Desuden er en nylig indberettet interaktion med andre lægemidler føjet til produktresuméet for Lopid.

Afsnit 4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Lopid er den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.5 om interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion blevet godkendt (se bilag III). Desuden er en nylig indberettet interaktion med andre lægemidler føjet til produktresuméet for Lopid. Risikoen for interaktion med andre lægemidler (især med dem, der metaboliseres via CYP2C9 og CYP2C8) blev yderligere understreget i det harmoniserede produktresumé.

Alle øvrige afsnit i produktresuméet er blevet harmoniseret som følge af henvisningsproducenter (med undtagelse af nedenstående afsnit om administrative forhold).

Endelig mente CPMP, at alle præsenteringsformer kan være nyttige til behandling af patienterne i de godkendte indikationer.

Risk/benefit-overvejelser

På grundlag af den dokumentation, der er fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og de faglige drøftelser i CPMP er CPMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet for Lopid er positivt ved anvendelse i forbindelse med:

Lopid som et supplement til diæt og anden ikke-farmakologisk behandling (dvs. motion, vægttab) i forbindelse med:

Behandling af dyslipidæmi

Blandet dyslipidæmi kendetegnet ved hypertriglyceridæmi og/eller lavt HDL-kolesterol. Primær hyperkolesterolæmi, især hvis statiner anses for uegnede eller ikke tolereres.

Primær forebyggelse

Reduktion af hjertekarsygdomme hos mænd med øget ikke-HDL-kolesterol og høj risiko for at udvikle hjertekarsygdomme, især hvis statiner anses for uegnede eller ikke tolereres (se afsnit 5.1).

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉERNE

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet,
- det produktresumé, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, er blevet vurderet på grundlag af den fremlagte dokumentation og de faglige drøftelser i CPMP,
- der er i produktresuméet blevet medtaget vigtige nye oplysninger om interaktionen med flere lægemidler,

har CPMP anbefalet, at markedsføringstilladelsen ændres. Produktresuméet fremgår af bilag III til udtalelsen om Lopid og tilknyttede navne (se bilag I). De forskelle, som blev identificeret på tidspunktet for indbringelsen af sagen, er blevet afhjulpet.

BILAG III

PRODUKTRESUME

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 30 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende gemfibrozil. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<(LOPID og andre navne)> <(styrke)> mg <tabletter> <kapsler> <granulater>
<filmovertukne tabletter> <overtrukne tabletter>

[Se Annex I. Implementeres nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 kapsel indeholder 300 mg gemfibrozil.

1 filmovertukket tablet indeholder 450 mg, 600 mg eller 900 mg gemfibrozil

Hjælpestoffer se pkt. 6.1.

[Se Annex I. Implementeres nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

<Kapsler> <Filmovertukne tabletter> <Tabletter> <Granulater> <Overtrukne tabletter>

[Se Annex I. Implementeres nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lopid er indiceret som et supplement til diæt og anden ikke-farmakologisk behandling (f.eks. motion, vægtreduktion) for følgende:

Behandling af dyslipidæmi

Blandet dyslipidæmi karakteriseret ved hypertriglyceridæmi og/eller lavt HDL-kolesterol. Primær hyperkolesterolæmi, især når et statin ikke er egnet eller ikke tåles.

Primær forebyggelse

Reduktion i kardiovaskulær morbiditet hos mænd med øget ikke-HDL kolesterol og ved høj risiko for en første kardiovaskulær hændelse, især når et statin ikke er egnet eller ikke tåles (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Før gemfibrozil initieres, skal der så godt som muligt kontrolleres for andre medicinske lidelser, som f.eks. hypothyroidisme og diabetes mellitus, og patienterne skal sættes på en standard lipidsænkende diæt, som skal fortsættes under behandlingen. Lopid bør indtages oralt.

Voksne

Dosis er 900-1200 mg dagligt.

Den eneste dosis, der har dokumenteret effekt på morbiditet er 1200 mg dagligt.

Dosis på 1200 mg indtages som 600 mg 2 gange dagligt ½ time før morgenmaden og ½ time før aftensmaden.

Dosis på 900 mg indtages som enkeltdosis ½ time før aftensmaden.

Ældre (over 65 år)

Som for voksne.

Børn og unge

Gemfibrozilbehandling er ikke undersøgt hos børn. Lopid bør ikke anvendes til børn, da der ikke er tilstrækkelig dokumentation.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed på henholdsvis 50-80 og 30-<50 ml/min/1,73 m²) er startbehandlingen 900 mg dagligt, og nyrefunktionen bør vurderes før dosis øges. Lopid bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Gemfibrozil er kontraindiceret ved nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for gemfibrozil eller et eller flere af hjælpestofferne.

Nedsat leverfunktion.

Svært nedsat nyrefunktion.

Kendt eller præ-eksisterende lidelser i galdeblære eller galdegange, inklusive galdesten.

Samtidig brug af repaglinid (se pkt. 4.5).

Patienter, der tidligere i anamnesen, har haft fotoallergi eller fototoksiske reaktioner under behandling med fibrater.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Muskellidelser (myopati/rhabdomyolyse)

Der er rapporteret myositis, myopati og markant forhøjet kreatininphosphokinase (CPK) i forbindelse med gemfibrozil. Rhabdomyolyse er set i sjældne tilfælde.

Muskelskader må overvejes hos patienter, der får diffus myalgi, muskelømhed og/eller markant forhøjet muskel CPK-værdier (>5 gange den øvre normalgrænse); under disse tilstande skal behandlingen seponeres.

Samtidig HMG-CoA reduktasehæmmere

Risikoen for muskelskader kan øges ved samtidig indtagelse af HMG-CoA reduktasehæmmere.

Farmakokinetiske interaktioner kan være til stede (se også pkt. 4.5) og dosisjustering kan være nødvendig.

Fordelen ved yderligere ændringer i lipidniveauer ved kombination af gemfibrozil og HMG-CoA reduktasehæmmere bør omhyggeligt opvejes mod den potentielle risiko ved sådanne kombinationer, og klinisk monitorering anbefales. Kreatininphosphokinase (CPK) niveau bør måles før start af en sådan kombinationsbehandling hos patienter med præ-disponerede faktorer for rhabdomyolyse, som f.eks.:

- Nedsat nyrefunktion
- Hypothyroidisme
- Alkoholmisbrug
- Alder >70 år
- Personlig eller familiær anamnese af arvelig muskellidelse
- Tidligere muskeltoksicitet med andre fibrater eller HMG-CoA reduktasehæmmere i anamnesen.

Brug hos patienter med galdestensdannelse

Gemfibrozil kan øge kolesteroludskillelsen i galden, og dermed øge potentialet for galdestensdannelse.

Tilfælde af cholelithiasis er set under gemfibrozilbehandling. Hvis der er mistanke om cholelithiasis, bør galdeblæren undersøges. Gemfibrozilbehandling bør seponeres, hvis der findes galdesten.

Monitorering af serumlipider

Under behandling med gemfibrozil er det nødvendigt jævnligt at monitorere serumlipider. Undertiden kan en paradoksalt stigning i (total og LDL) kolesterol opstå hos patienter med hypertriglyceridæmi. Hvis respons er utilstrækkeligt efter 3 måneders behandling med anbefalede doser, bør behandlingen seponeres og alternative behandlingsmuligheder overvejes.

Monitorering af leverfunktionen

Der er set stigninger i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, LDH, kreatinkinase (CK) og bilirubin. Disse er sædvanligvis reversible, når gemfibrozil seponeres. Derfor bør leverfunktionen undersøges jævnligt. Gemfibrozilbehandling bør seponeres, hvis disse abnormiteter varer ved.

Monitorering af blodtælling

I de første 12 måneder af gemfibrozilbehandlingen anbefales jævnligt blodtælling. Anæmi, leukopeni, trombocytopeni, eosinofili og knoglemarvshypoplasi er set i sjældne tilfælde (se pkt. 4.8).

Interaktioner med andre lægemidler (se også pkt. 4.3 og 4.5)

Samtidig brug af CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 og UGT3 substrater

Interaktionsprofilen af gemfibrozil er kompleks, og fører til en øget eksponering af mange lægemidler, hvis de anvendes sammen med gemfibrozil.

Gemfibrozil hæmmer potent CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 og UGT3 enzymer (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af hypoglykæmiske midler

Der er set hypoglykæmiske reaktioner, når gemfibrozil anvendes sammen med hypoglykæmiske midler (orale midler og insulin). Det anbefales, at monitorere glucoseniveauerne.

Samtidig brug af orale antikoagulantia

Gemfibrozil kan forstærke virkningen af orale antikoagulantia, hvorfor omhyggelig monitorering af doserne af disse midler er nødvendig. Forsigtighed tilrådes, hvis antikoagulantia gives sammen med gemfibrozil. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af det antikoagulerende middel for at vedligeholde protrombintiden (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsprofilen af gemfibrozil er kompleks. *In vivo* forsøg viser, at gemfibrozil er en potent hæmmer af CYP2C8 (et enzym, der er vigtig for metabolismen af f.eks. repaglinid, rosiglitazon og paclitaxel). *In vitro* forsøg viser, at gemfibrozil er en stærk hæmmer af CYP2C9 (et enzym, der er vigtig for metabolismen af f.eks. warfarin og glimepirid), men også af CYP2C19, CYP1A2 og UGT1A1 og UGT3 (se pkt. 4.4).

Repaglinid:

Samtidig anvendelse af gemfibrozil og repaglinid er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig anvendelse resulterer i en 8 gange stigning i repaglinid-plasmakonzentrationen, sandsynligvis på grund af hæmningen af CYP2C8 enzymet, som dermed fører til hypoglykæmiske reaktioner.

Rosiglitazon

Kombinationsbehandling med gemfibrozil og rosiglitazon bør anvendes med forsigtighed. Samtidig anvendelse med rosiglitazon resulterer i en 2,3 gange stigning i rosiglitazons systemiske dosis, sandsynligvis ved hæmning af CYP2C8 isozym (se pkt. 4.4).

HMG CoA reductasehæmmere

Samtidig anvendelse af gemfibrozil og et statin bør generelt undgås (se pkt. 4.4). Brugen af fibrater alene er lejlighedsvis forbundet med myopati. Der ses en øget risiko for muskelrelaterede bivirkninger, inklusive rhabdomyolyse, når fibrater anvendes sammen med statiner.

Gemfibrozil kan også påvirke farmakokinetikken af simvastatin, lovastatin, pravastatin og rosuvastatin. Gemfibrozil forårsager næsten en 3 gange stigning i AUC af simvastatinsyren formodentlig på grund af hæmning af glucoronideringen via UGT1A1 og UGT1A3, og en 3 gange stigning i pravastatins AUC, som måske skyldes interferens med transportproteiner. Et studie med raske frivillige forsøgspersoner viser, at samtidig anvendelse af en enkeltdosis rosuvastatin på 80 mg og gemfibrozil (600 mg 2 gange dagligt) resulterer i en 2,2 gange stigning i den gennemsnitlige C_{max} og en 1,9 gange stigning i den gennemsnitlige AUC af rosuvastatin.

Orale antikoagulantia

Gemfibrozil forstærker virkningen af orale antikoagulantia. Omhyggelig monitorering af dosis af antikoagulantia er derfor nødvendig (se pkt. 4.4).

Bexaroten

Samtidig anvendelse af gemfibrozil og bexaroten kan ikke anbefales. En populationsanalyse af plasmabexarotenkoncentrationer hos patienter med kutan T-cellelymfom (CTCL) viser, at samtidig anvendelse af gemfibrozil resulterer i en væsentlig stigning i plasmakoncentrationerne af bexaroten.

Galdesyre - anionbyttere

Gemfibrozils biotilgængelighed kan nedsættes, når det anvendes samtidig med anionbyttere, som f.eks. colestipol. Det anbefales at indtage midlerne forskudt med mindst 2 timers interval.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelig data for anvendelse af Lopid til gravide. Erfaringsgrundlaget fra dyreforsøg er utilstrækkeligt, hvad angår virkningerne på svangerskab og den føtale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Lopid bør ikke anvendes til gravide, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Der foreligger ingen dokumentation for udskillelse af gemfibrozil i modermælk. Lopid bør ikke anvendes i ammeperioden.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der kan opstå isolerede tilfælde af svimmelhed og visuelle forstyrrelser, som kan påvirke evnen til at køre bil.

4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger er gastrointestinale og ses hos ca. 7% af patienterne. Disse bivirkninger fører sædvanligvis ikke til seponering af behandlingen.

Bivirkningerne er anført efter hyppighed i henhold til følgende: Meget almindelig ($>1/10$), almindelig ($>1/100$, $<1/10$), ikke almindelig ($>1/1.000$, $<1/100$), sjælden ($>1/10.000$, $<1/1.000$), meget sjælden ($<1/10.000$), inklusive enkeltstående rapporter:

Lidelser i blod og lymfe

Sjælden: Trombocytopeni.

Lidelser i de røde blodlegemer

Sjælden: Alvorlig anæmi. Der er set et selvbegrænsende, lille fald i hæmoglobin og hæmatokrit ved initiering af gemfibrozilbehandling.

Lidelser i de hvide blodlegemer og retikuloendotelialt system

Sjælden: Leukopoeni, eosinofili, knoglemarvshypoplasi. Der er set et selvbegrænsende, lille fald i hæmoglobin og hæmatokrit ved initiering af gemfibrozilbehandling.

Lidelser i det centrale og perifere nervesystem

Almindelig: Vertigo, hovedpine.

Sjælden: Svimmelhed, somnolens, paræstesi, perifer neuritis, nedsat libido.

Lidelser i øjne

Sjælden: Sløret syn.

Lidelser i hjertehastighed og -rytme

Ikke almindelig: Atrieflimren.

Gastrointestinale lidelser

Meget almindelig: Dyspepsi.

Almindelig: Abdominal smerte, diarré, flatulens, kvalme, opkastning, obstipation.

Sjælden: Pancreatitis, akut appendicitis.

Lever- og galdevejslidelser

Sjælden: Kolestatisk ikterus, forstyrrelser i leverfunktion, hepatitis, cholelithiasis, cholecystitis.

Dermatologiske lidelser

Almindelig: Eksem, udslæt.

Sjælden: Eksfoliativ dermatitis, dermatitis, kløe, alopeci.

Muskuloskeletale lidelser

Sjælden: Arthralgi, synovitis, myalgi, myopati, myasteni, smerter i ekstremiteter og myositis ledsaget af stigning i kreatinkinase (CK), rhabdomyolyse.

Lidelser i nyrer og urinveje

Sjælden: Impotens.

Generelle symptomer

Almindelig: Træthed.

Sjælden: Fotosensitivitet, angioødem, laryngal ødem, urticaria.

4.9 Overdosering

Der er set overdosering. Følgende ikke-specifikke symptomer er set: Kvalme og opkastning. Patienterne kom sig fuldstændig. Symptomatisk behandling bør gives i tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Serum-lipidsænkende middel

Kemisk undergruppe: Fibrater

ATC-kode: C10A B04

Gemfibrozil er en ikke-halogeneret phenoxypentansyre. Gemfibrozil er et lipidregulerende middel, som regulerer lipifraktionerne..

Gemfibrozils virkningsmekanisme kendes ikke fuldstændigt. Hos mennesker stimulerer gemfibrozil perifer lipolyse af triglyceridrige lipoproteiner, som f.eks. VLDL og kolymikroner (ved stimulering af

LPL). Gemfibrozil hæmmer også syntesen af VLDL i leveren. Gemfibrozil øger HDL₂ og HDL₃ subfraktionerne samt apolipoprotein A-I og A-II. Dyreforsøg antyder, at omsættelse og fjernelse af kolesterol fra leveren øges af gemfibrozil.

I det kliniske studie, Helsinki Heart Study, der er et stort placebo-kontrolleret studie med 4081 mandlige patienter i alderen 40-55 år med primær dyslipidæmi (hovedsagelig forhøjet ikke-HDL kolesterol +/- hypertriglyceridæmi), men ingen tidligere koronar hjertesygdom i anamnesen, viste at behandling med 600 mg gemfibrozil 2 gange dagligt signifikant kunne reducere total plasmatriglycerider, total og LD-lipoprotein kolesterol og gav en signifikant stigning i HD-lipoprotein kolesterol. Den kummulative hastighed af hjerte endepunkt (hjertedød og ikke-dødelig myokardieinfarkt) er i løbet af en 5 års opfølgningsperiode 27,3/1000 i gemfibrozilgruppen (56 patienter) og 41,4/1000 i placebogruppen (84 patienter) og viser en relativ risikoreduktion på 34% (95% konfidensinterval 8,2-52,6, p<0,02) og en absolut risikoreduktion på 1,4% i gemfibrozilgruppen sammenlignet med placebo. Der er en 37% reduktion i ikke-dødelig myokardieinfarkt og en 26% reduktion i hjertedød. Imidlertid er antallet af dødsfald af alle årsager ikke forskellig (44 i gemfibrozilgruppen og 43 i placebogruppen). Diabetespatienter og patienter med svær lipidfraktionsafvigelse viser en reduktion af CHD endepunkter på henholdsvis 68% og 71%.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Gemfibrozil absorberes fuldstændigt i den gastrointestinale kanal efter oral anvendelse med en biotilgængelighed på næsten 100%. Da føde påvirker biotilgængeligheden en smule, bør gemfibrozil indtages 30 minutter før et måltid. Maksimal plasmakonzentration opnås efter 1-2 timer. Ved indtagelse af 600 mg 2 gange dagligt opnås C_{max} på 15-25 mg/ml.

Fordeling

Fordelingsvolumen er 9-13 l ved steady state. Plasmaproteinbindingen af gemfibrozil og dets hovedmetabolit er mindst 97%.

Biotransformation

Gemfibrozil undergår oxidation af methylgruppen og danner efterhånden en hydroxymethyl- og en carboxylmetabolit (hovedmetabolitten). Denne metabolit har en lav aktivitet sammenlignet med modersubstansen gemfibrozil, og en eliminationshalveringstid på ca. 20 timer.

Enzymerne, der er involveret i gemfibrozils metabolisme, er ikke kendt. Interaktionsprofilen af gemfibrozil er kompleks (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5). *In-vitro* og *in-vivo* forsøg har vist, at gemfibrozil hæmmer CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 og UGT1A3.

Elimination

Gemfibrozil udskilles hovedsagelig via metabolisme. Omtrent 70% af den humane dosis udskilles i urinen, hovedsagelig som konjugater af gemfibrozil og dets metabolitter. Mindre end 6% af dosis udskilles uomdannet i urin. 6% af dosis genfindes i fæces. Totalclearance af gemfibrozil er 100-160 ml/min, og eliminationshalveringstiden er 1,3-1,5 timer. Ved terapeutiske doser ses linær farmakokinetik.

Særlige patientgrupper

Der er ikke udført farmakokinetikstudier hos patienter med nedsat leverfunktion. Der er begrænsede data hos patienter med mild, moderat og ikke-dialysebar svært nedsat nyrefunktion. De begrænsede data understøtter brugen af op til 1200 mg dagligt hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion, som ikke får andet lipidsænkende middel.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I et 2-års studie med hanrotter behandlet med gemfibrozil i en dosis, der var 10 gange den humane dosis, ses dobbeltsidig subkapsulær katarakt hos 10 %, og enkeltstående hos 6,3%.

I et carcinogenicitetsstudie med mus i doser svarende til 0,1 og 0,7 gange den kliniske dosis (i forhold til AUC), ses ingen signifikante forskelle fra kontrolgruppen i hyppigheden af tumorer. I et carcinogenicitetsstudie med rotter i doser svarende til 0,2 og 1,3 gange den kliniske dosis (i forhold til AUC), ses en signifikant øget hyppighed af benigne leverknuder og leverkarcinomer hos hanner, der fik høje doser, og hyppigheden af leverkarcinomer steg også hos hanner, der fik lave doser, men denne stigning var ikke signifikant.

Gemfibrozil og andre fibrater inducerer levertumorer i små gnavere og er generelt relateret til den omfattende proliferation af peroxisomer i disse arter, og som konsekvens heraf af mindre klinisk betydning.

Hos hanrotter inducerer gemfibrozil benign Leydig celletumorer. Den kliniske betydning af disse fund er minimal.

I reproduktionstoksicitetsstudier med hanrotter fører administration af gemfibrozil ved doser omtrent 2 gange den humane dosis (i forhold til kropsoverflade) i 10 uger, til en nedgang i fertilitet. Fertiliteten genvindes efter en lægemiddelfri periode på 8 uger. Gemfibrozil er hverken teratogen i rotter eller kaniner. Anvendelse af 1 og 3 gange den humane dosis (i forhold til kropsoverflade) af gemfibrozil til hunkaniner under organogenesen førte til en dosisrelateret nedgang i kuldstørrelse. Anvendelse af 0,6 og 2 gange den humane dosis (beregnet ud fra kropsoverflade) af gemfibrozil til hunrotter fra gestation dag 15 gennem afvænning, førte til dosisrelateret fald i fødselsvægt og undertrykkelse af vækst hos ungerne i ammeperioden. Maternal toksicitet ses hos begge arter, og den kliniske betydning af nedgang i kuldstørrelse hos kaniner og rotteafkommets vægt er uvis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

[Implementeres nationalt]

6.2 Uforligeligheder

[Implementeres nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Implementeres nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Implementeres nationalt]

6.5 Emballage (art og indhold)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

[Implementeres nationalt]

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>

[Implementeres nationalt]

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Implementeres nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Implementeres nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Implementeres nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN