

ANHANG I

VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER STÄRKEN DES ARZNEIMITTELS, DER ART DER ANWENDUNG, DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	450 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	900 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	300 mg	Kapseln	Zum Einnehmen
Belgien	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	600 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	900 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapseln	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Dänemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Kapseln	Zum Einnehmen
Finnland	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Deutschland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athen	Lopid	600 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athen	Lopid	900 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapseln	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen
Irland	Warner Lambert UK Ltd, Handelstätigkeit unter dem Namen: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Vereinigtes Königreich	Lopid	300 mg	Kapseln	Zum Einnehmen
Irland	Warner Lambert UK Ltd, Handelstätigkeit unter dem Namen: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Vereinigtes Königreich	Lopid	600 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rom	Lopid	600 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Italien	Pfizer Italia S.r.l.	Lopid	900 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Via Valbondione 113 I – 00188 Rom				
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rom	Lopid TC	900 mg	Granulat	Zum Einnehmen
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rom	Lopid TC	1 200 mg	Granulat	Zum Einnehmen
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	300 mg	Kapseln	Zum Einnehmen
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	600 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	900 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Kapseln	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	900 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Kapseln	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Schweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Warner Lambert UK Ltd, Handelstätigkeit unter dem Namen: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ Vereinigtes Königreich	Lopid	300 mg	Kapseln	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Warner Lambert UK Ltd, Handelstätigkeit unter dem Namen: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ Vereinigtes Königreich	Lopid	600 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DIE VON DER EMEA VORGELEGT WURDEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON LOPID UND ASSOZIIERTEN NAMEN (siehe Anhang I)

- Qualitätsaspekte

Es wurden keine wesentlichen Qualitätsprobleme festgestellt.

Die pharmazeutischen Angaben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) wurden harmonisiert, mit Ausnahme der Abschnitte, die von den Mitgliedstaaten bei der Implementierung der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Abschnitt 6) landesabhängig eingefügt werden müssen.

- Wirksamkeitsaspekte

Nachfolgend sind die Unterschiede aufgelistet, die zuvor in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der verschiedenen EU-Mitgliedstaaten bestanden:

Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, einen für alle EU-Staaten geltenden gemeinsamen Text vorzuschlagen und wissenschaftlich zu begründen, da Unterschiede zwischen den nationalen Zulassungen bezüglich der folgenden Anwendungen von Lopid bestanden:

- die Behandlung der Hyperlipoproteinämie;
- die primäre Prophylaxe der kardiovaskulären Morbidität.

Nach Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und Beurteilung der gegenwärtig in den EU-Staaten allgemein üblichen klinischen Praxis bei der Verwendung von Lopid wurde der folgende Wortlaut als geeignetster harmonisierter Text für den Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete betrachtet:

Derzeit sind Statine die Mittel der ersten Wahl für Patienten mit Lipidanomalien, bei denen eine pharmakologische Intervention eindeutig mit einem günstigen Therapieergebnis verbunden ist. Die Statine haben eine überzeugende Wirksamkeit im Hinblick auf die primäre und sekundäre Prophylaxe der kardialen Mortalität und Morbidität gezeigt. Die Behandlung mit Gemfibrozil sollte vor allem in Situationen in Betracht gezogen werden, in denen Statine nicht eingesetzt werden können, z. B. aufgrund einer Unverträglichkeit gegenüber Statinen bzw. bei Patienten mit besonderen Lipidstörungen. Außerdem entspricht die uneingeschränkte Empfehlung eines Arzneimittels, das kein Statin ist, zur Behandlung von Patienten mit Dyslipoproteinämie der Fredrickson-Typen II a und b (und vermutlich auch des Typs III) nicht der gängigen Praxis.

Die Aufnahme der Fredrickson-Klassifikation in den Wortlaut des Anwendungsgebiets wurde vom CPMP in Frage gestellt, u. a. aufgrund der Tatsache, dass diese Klassifikation heute weitgehend obsolet ist.

Das harmonisierte Anwendungsgebiet entspricht letztlich den Richtlinien in Europa und den USA für die Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, die sowohl die Bestätigung der Diagnose durch Labortests als auch eine Änderung der Lebensweise fordern, bevor eine lipidsenkende Behandlung eingeleitet wird.

- **Behandlung der Dyslipidämie**

Der Wirkungsmechanismus von Gemfibrozil ist noch nicht eindeutig geklärt. Beim Menschen stimuliert Gemfibrozil die periphere Lipolyse von triglyceridreichen Lipoproteinen wie Very-Low-Density-Lipoproteinen (VLDL) und Chylomikronen (durch Stimulation der Lipoprotein-Lipase, LPL). Außerdem hemmt Gemfibrozil die Synthese von VLDL in der Leber. Gemfibrozil erhöht die High-Density-Lipoprotein-Subfraktionen HDL₂ und HDL₃ sowie Apolipoprotein A-I und A-II.

Statine sind heute aufgrund der hervorragenden LDL-Cholesterin-senkenden Eigenschaften und des nachgewiesenen Therapienutzens die Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit Hypercholesterinämie. Aufgrund des erhöhten Risikos von Muskelerkrankungen wird die kombinierte Anwendung von Gemfibrozil und Statinen nicht mehr empfohlen, und die Anwendung von Gemfibrozil bleibt deshalb vorwiegend Patienten mit Dyslipidämie vorbehalten, die hohe Triglyceridspiegel und/oder niedrige HDL-Cholesterinspiegel aufweisen. Dies geht aus zwei Ergebnisstudien mit Gemfibrozil (der so genannten Helsinki Heart Study und der Veterans Affairs HDL Intervention Trial [VA-HIT]) hervor. Die Helsinki Heart Study wurde von Frick M.H., Elo O., Haapa K. et al. veröffentlicht (Helsinki Heart Study: primary prevention with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. [Helsinki-Heart-Studie: Primäre Prophylaxe mit Gemfibrozil bei Männern mittleren Alters mit Dyslipidämie.] N Engl J Med 1987;317:1237-1245). Die VA-HIT-Studie wurde von Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. veröffentlicht (Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. [Gemfibrozil für die sekundäre Prophylaxe koronarer Herzkrankheiten bei Männern mit niedrigen High-Density-Lipoprotein-Cholesterinspiegeln.] N Engl J Med 1999; 341:410-418).

Eine Untergruppenanalyse der Helsinki Heart Study ergab, dass Gemfibrozil bei Patienten mit hohen Serumtriglyceridkonzentrationen plus entweder erniedrigtem HDL-Cholesterin oder einem erhöhten LDL/HDL-Cholesterin-Quotienten besonders wirksam Herzerkrankungen vorbeugte (Circulation 1992; 85:37). In der zweiten Ergebnisstudie, der VA-HIT-Studie, führte Gemfibrozil zu einer signifikanten Senkung des Risikos schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, deren primäre Lipidanomalie ein erniedrigter HDL-Cholesterinspiegel bei normalen LDL-Cholesterinspiegeln ($\leq 3,6$ mmol/l) war.

Gemfibrozil ist deshalb besonders für Patienten mit hohen Triglyceriden und/oder HDL-Cholesterin angezeigt. Die Hypercholesterinämie ist weiterhin ein Anwendungsgebiet, doch in erster Linie in Kombination mit einer derartigen Dyslipidämie.

- **Primäre Prophylaxe (Verringerung der kardiovaskulären Morbidität)**

Dieses Anwendungsgebiet stützt sich vor allem auf die Helsinki Heart Study, eine breit angelegte placebokontrollierte Studie an 4081 männlichen Probanden im Alter von 40 bis 55 Jahren mit primärer Dyslipidämie (vorwiegend erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin +/- Hypertriglyceridämie), aber keiner koronaren Herzerkrankung in der Anamnese. Die Gabe von zweimal täglich 600 mg Gemfibrozil führte zu einer signifikanten Reduzierung der Gesamtplasmatriglyceride, des Gesamt- und des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins und zu einer signifikanten Erhöhung des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins. Die kumulative Rate der kardialen Endpunkte (Herztod und nicht tödlicher Myokardinfarkt) während einer 5-jährigen Nachuntersuchungsphase betrug 27,3/1000 in der Gemfibrozil-Gruppe (56 Probanden) und 41,4/1000 in der Placebo-Gruppe (84 Probanden); 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 Placebo. Die Reduzierung bei den nicht tödlichen Myokardinfarkten betrug 37 % und 26 % bei Herztod. Die Anzahl der Todesfälle aller Ursachen war jedoch gleich (44 in der Gemfibrozil- und 43 in der Placebo-Gruppe). Patienten mit Diabetes und mit stark abweichenden Lipidfraktionen zeigten eine Reduzierung der KHK-Endpunkte um 68 % bzw. 71 %.

Die Studie wurde nur an Männern im Alter zwischen 40 und 55 Jahren in Finnland durchgeführt, wo zu dieser Zeit Männer ein besonders hohes Risiko für eine ischämische Herzkrankheit hatten. Dies steht der externen Validität der Daten in der allgemeinen Bevölkerung entgegen.

Die Patienten wurden auf der Basis von Nicht-HDL-Cholesterin mit einem Akzeptanzniveau von $\geq 5,2$ mmol/l ohne Angabe der Spiegel von LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyceriden ausgewählt. Untergruppenanalysen zeigten, dass der Nutzen am ausgeprägtesten bei den Patienten war, die wahrscheinlich eher zu den Patienten mit Hypertriglyceridämie und gemischter Dyslipidämie als zu den Patienten mit Hypercholesterinämie gehörten. Statine sind die Mittel der Wahl zur Behandlung von Patienten mit isolierter Hypercholesterinämie.

4.1 Anwendungsgebiete

Lopid ist angezeigt als Zusatz zu dietätischen Maßnahmen und einer anderen nicht pharmakologischen Behandlung (z.B. Sport, Gewichtsreduzierung) für die:

Behandlung der Dyslipidämie

Durch Hypertriglyceridämie und/oder niedriges HDL-Cholesterin charakterisierte gemischte Dyslipidämie. Primäre Hypercholesterinämie, insbesondere wenn ein Statin nicht geeignet ist bzw. nicht vertragen wird.

Primäre Prophylaxe

Verringerung der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin und hohem Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses, insbesondere wenn ein Statin nicht geeignet ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1).

Abschnitt 4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Nicht alle Stärken wurden in allen Mitgliedstaaten zugelassen. Es wurden geringfügige Unterschiede zwischen den Dosierungsempfehlungen festgestellt. Vor allem aber wird in keinem Mitgliedstaat eine Maximaldosis von < 1200 mg/Tag empfohlen (die in der Helsinki Heart Trial verwendete Dosis). Wenn eine Maximaldosis empfohlen wird, beträgt sie einheitlich 1500 mg.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, die innerhalb der Mitgliedstaaten bestehenden unterschiedlichen Angaben wissenschaftlich zu belegen und insbesondere im Hinblick auf den therapeutischen täglichen Dosierungsbereich die Begründung für einen vorgeschlagenen gemeinsamen Wortlaut vorzulegen.

Es wurde vorgeschlagen, die zugelassenen Stärken von Lopid zu rationalisieren. Die 1200-mg-Tablette und der Portionsbeutel (Sachet) sind bereits und werden vom Markt genommen. Daher werden die 300-mg-Kapsel und die Tabletten zu 450 mg, 600 mg und 900 mg weiterhin zugelassen sein. Die empfohlene Dosierung beträgt 1200 mg pro Tag bei einer Mindestdosis von 900 mg und einer empfohlenen Maximaldosis von 1500 mg. Im Laufe der Jahre hat sich in der medizinischen Praxis die Anwendung von Kombinationen der kleineren Dosierungsgrößen zur Erreichung der empfohlenen Tagesdosis etabliert, obwohl höhere Stärken zugelassen worden sind.

Die vorgeschlagene Dosierung entspricht den aktuellen Empfehlungen. Zusätzlich zur empfohlenen Erhaltungsdosis hielt es der CPMP für zweckmäßig, sowohl eine Mindest- als auch eine Maximaldosis zu empfehlen. Da die beiden wichtigsten klinischen Ergebnisstudien, die Helsinki Heart Study und die VA-HIT-Studie, mit einer Tagesdosis von 1200 mg (2 x 600 mg) durchgeführt wurden, war der CPMP der Ansicht, dass die empfohlene Tagesdosis 1200 mg betragen sollte. Einige Empfehlungen wurden für Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz eingefügt.

Nach Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und Beurteilung der gegenwärtig in den EU-Staaten allgemein üblichen klinischen Praxis bei der Verwendung von Lopid wurde der folgende Wortlaut als geeignetster harmonisierter Text für den Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung betrachtet:

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Vor Beginn der Behandlung mit Gemfibrozil müssen andere Erkrankungen wie Hypothyreoidismus und Diabetes mellitus bestmöglich unter Kontrolle gebracht werden. Die Patienten sollten auf eine fettarme Standarddiät gesetzt werden, die auch während der Behandlung mit Gemfibrozil fortgesetzt werden sollte. Lopid wird oral eingenommen.

Erwachsene

Der Dosierungsbereich liegt zwischen 900 mg und 1200 mg täglich.

Auswirkungen auf die Morbidität wurden lediglich bei der Dosierung 1200 mg täglich dokumentiert.

Die 1200-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.

Ältere Patienten (über 65 Jahren)

Wie bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Eine Therapie mit Gemfibrozil ist bei Kindern noch nicht untersucht worden. Aufgrund der fehlenden Daten wird die Anwendung von Lopid bei Kindern nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

- Sicherheitsaspekte

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, einen für alle EU-Staaten geltenden gemeinsamen Wortlaut vorzuschlagen und wissenschaftlich zu begründen, da der Text für die Gegenanzeigen zwischen den Mitgliedstaaten nicht harmonisiert war, und zwar insbesondere im Hinblick auf die Anwendung bei Patienten mit:

- (schwerer) Leber- und Nierenerkrankung und Gallenblasenerkrankung.

Eine unlängst berichtete Arzneimittelwechselwirkung mit Repaglinid ist den Gegenanzeigen hinzugefügt worden. Die Kombination von Gemfibrozil mit Repaglinid führte zu einer um das 8fache erhöhten Repaglinidexposition mit resultierender Hypoglykämie.

Nach Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und Beurteilung der gegenwärtig in den EU-Staaten allgemein üblichen klinischen

Praxis bei der Anwendung von Lopid wurde der folgende Wortlaut als geeignetster harmonisierter Text für den Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen betrachtet:

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Gemfibrozil oder einen der sonstigen Bestandteile.
Eingeschränkte Leberfunktion.
Schwere Niereninsuffizienz.
Bekannte Gallenblasen- oder Gallenwegserkrankung mit Cholelithiasis, auch in der Anamnese.
Gleichzeitige Gabe von Repaglinid (siehe Abschnitt 4.5).
Patienten mit photoallergischen oder phototoxischen Reaktionen unter Behandlung mit Fibraten in der Anamnese.

Abschnitt 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und Beurteilung der gegenwärtig in den EU-Staaten allgemein üblichen klinischen Praxis bei der Anwendung von Lopid wurde der geeignetste harmonisierte Text für den Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung genehmigt (siehe Anhang III). Das Risiko von Muskelerkrankungen (Myopathie/Rhabdomyolyse) und die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei gleichzeitiger Verabreichung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wurden in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) deutlicher hervorgehoben. Außerdem sind die unlängst berichteten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Lopid aufgenommen worden.

Abschnitt 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nach Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und Beurteilung der gegenwärtig in den EU-Staaten allgemein üblichen klinischen Praxis bei der Anwendung von Lopid wurde der geeignetste harmonisierte Text für den Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen genehmigt (siehe Anhang III). Außerdem sind die unlängst berichteten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Lopid aufgenommen worden. Das Risiko von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (vor allem mit Präparaten, die mittels CYP2C9 und CYP2C8 metabolisiert werden) wurde in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) deutlicher hervorgehoben.

Alle anderen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden infolge des Schiedsverfahrens harmonisiert (Ausnahmen siehe unten; „Administrative Aspekte“).

Abschließend kam der CPMP zu dem Ergebnis, dass alle Darreichungsformen für die Behandlung der Patienten in den genehmigten Anwendungsgebieten von Nutzen sein können.

Nutzen-Risiko-Erwägungen

Ausgehend von der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Dokumentation und der innerhalb des Ausschusses geführten wissenschaftlichen Diskussion vertrat der CPMP die Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis günstig ist für die Anwendung von:

Lopid als Zusatz zu diätetischen Maßnahmen und einer anderen nicht pharmakologischen Behandlung (z.B. Sport, Gewichtsreduzierung) für die:

Behandlung der Dyslipidämie

Durch Hypertriglyceridämie und/oder niedriges HDL-Cholesterin charakterisierte gemischte Dyslipidämie. Primäre Hypercholesterinämie, insbesondere wenn ein Statin nicht geeignet ist bzw. nicht vertragen wird.

Primäre Prophylaxe

Verringerung der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin und hohem Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses, insbesondere wenn ein Statin nicht geeignet ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1).

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels,
- die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss beurteilt,
- wichtige neue Informationen über Wechselwirkungen mit einigen Arzneimitteln wurden in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen,

hat der CPMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen empfohlen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Anhang III des Gutachtens für Lopid und assoziierte Namen enthalten ist (siehe Anhang I). Die zu Beginn des Verfahrens festgestellten Divergenzen wurden beseitigt.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 30 für Arzneimittel die Gemfibrozil -haltigen arneimitteln enthalten. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<(LOPID und sonstige Namen des Arzneimittels)> <Stärke> mg <Tabletten> <Kapseln>
<Granulat> <Filmdoubletten> <überzogene Doubletten>

[Siehe Annex I. Wird national vervollständigt]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 300 mg Gemfibrozil

Jede Filmdoublette enthält 450 mg, 600 mg oder 900 mg Gemfibrozil.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

[Siehe Annex I. Wird national vervollständigt]

3. DARREICHUNGSFORM

<Kapsel> <Filmdoublette> <Tablette> <Granulat> <überzogene Doublette>

[Siehe Annex I. Wird national vervollständigt]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lopid is indiziert als Zusatz zu diätetischen Maßnahmen und einer anderen nicht pharmakologischen Behandlung (z. B. Sport, Gewichtsreduzierung) bei folgenden Erkrankungen:

Dyslipidämie

Durch Hypertriglyceridämie und / oder niedriges HDL-Cholesterin charakterisierte gemischte Dyslipidämie. Primäre Hypercholesterinämie insbesondere wenn ein Statin nicht geeignet ist bzw. nicht vertragen wird.

Primäre Prophylaxe

Verringerung der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem nicht-HDL-Cholesterin und hohem Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses, insbesondere wenn ein Statin nicht geeignet ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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. Lopid wird oral eingenommen.

Erwachsene

Der Dosierungsbereich liegt zwischen 900 mg und 1200 mg täglich.

Auswirkungen auf die Morbidität sind lediglich bei der Dosierung 1200 mg täglich dokumentiert.

Die 1200-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.

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 Lopid bei Kindern nicht empfohlen.

Eingeschränkte 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. Lopid darf nicht an Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3) .

Eingeschränkte Leberfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Gemfibrozil oder einen der sonstigen Bestandteile.

Eingeschränkte Leberfunktion.

Schwere Niereninsuffizienz.

Bekannte Gallenblasen- oder Gallenwegserkrankung mit Cholelithiasis, auch in der Anamnese.

Gleichzeitige Gabe von Repaglinid (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit photoallergischen oder phototoxischen Reaktionen unter Behandlung mit Fibraten in der Anamnese.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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 x ULN) aufweist. In diesen Fällen muss die Therapie abgesetzt werden.

Gleichzeitige Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern

Das Risiko einer Muskelschädigung kann bei Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer erhöht sein. 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-Hemmer 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

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 Cholesterins (gesamt und LDL) 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 regelmäßige Leberfunktionstests 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 Knochenmarkshypoplasie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Gleichzeitige Anwendung von CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP1A2-, UGT1- und UGT3-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, UGT1 und UGT3 (siehe Abschnitt 4.5).

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 Glucose-Werte zu überwachen.

Gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen:

Gemfibrozil kann die Wirkung von oralen Antikoagulanzen verstärken, was eine sorgfältige Überwachung der Antikoagulanzien dosierung erfordert. Antikoagulanzen sollten nur vorsichtig mit Gemfibrozil kombiniert werden. Um die gewünschten Prothrombinwerte aufrecht zu erhalten, kann eine Verringerung der Antikoagulanzien dosierung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Wechselwirkungsprofil von Gemfibrozil ist komplex. In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Gemfibrozil eine starke Hemmwirkung auf CYP2C8 (ein Enzym, das beispielweise für den Metabolismus von z.B. Repaglinid, Rosiglitazon und Paclitaxel wichtig ist) ausübt. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Gemfibrozil ein starker Hemmer von CYP2C9 (einem Enzym, das am Metabolismus von z.B. Warfarin und Glimepirid beteiligt ist), aber auch von CYP2C19, CYP1A2 und UGT1 sowie UGT3 ist (siehe Abschnitt 4.4).

Repaglinid

Die Kombination von Gemfibrozil mit Repaglinid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung führte, wahrscheinlich durch Hemmung der CYP2C8-Isoenzyme, zu einer 8fachen Erhöhung der Plasmakonzentration von Repaglinid, was hypoglykämische Reaktionen auslöste.

Rosiglitazon

Eine Kombination von Gemfibrozil mit Rosiglitazon sollte nur vorsichtig vorgenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung führte, wahrscheinlich durch Hemmung der CYP2C8-Isoenzyme, zu einer 2,3fachen Erhöhung der systemischen Rosiglitazon-Exposition (siehe Abschnitt 4.4).

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

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 muskuloskeletalen Ereignissen, einschließlich einer Rhabdomyolyse, wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von Fibraten zusammen mit Statinen beobachtet.

Gemfibrozil beeinflusst auch die Pharmakokinetik von Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Rosuvastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil sind die AUC-Werte von Simvastatinsäure um beinahe das 3fache und die von Pravastatin um das 3fache erhöht. Der Mechanismus der Wechselwirkung mit Simvastatin beruht wahrscheinlich auf der Hemmung der Glukuronidation über UGT A1 und UGT A3. 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 2,2fachen Erhöhung der mittleren C_{max} und einer 1,9fachen Erhöhung der mittleren AUC von Rosuvastatin.

Orale Antikoagulanzen:

Gemfibrozil kann die Wirkung von oralen Antikoagulanzen verstärken. Daher ist die sorgfältige Kontrolle der Antikoagulanzendosierung 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 Ionenaustausch-Harzen wie Colestipol reduziert sein. Zwischen der Einnahme der beiden Arzneimittel sollte daher ein Mindestabstand von 2 Stunden eingehalten werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind keine entsprechenden Daten zur Anwendung von Lopid in der Schwangerschaft vorhanden. Tierstudien ergaben keinen eindeutigen Hinweis, der Rückschlüsse auf die Schwangerschaft und auf die Entwicklung des Fötus erlauben würde (siehe Abschnitt 5.3). Das Gefahrenpotential für den Menschen ist nicht bekannt. Gemfibrozil darf während der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation gegeben werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Ausscheidung von Gemfibrozil in die Muttermilch vor. Gemfibrozil darf in der Stillzeit nicht verwendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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.

Nebenwirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit wie folgt eingestuft: Sehr häufig ($> 1 / 10$), häufig ($> 1 / 100$, $< 1 / 10$), gelegentlich ($> 1 / 1.000$, $< 1 / 100$), selten ($> 1 / 10.000$, $< 1 / 1.000$), sehr selten ($< 1 / 10.000$) einschließlich gemeldeter Einzelfälle:

Blutplättchen, Blutungen und Blutgerinnungsstörungen

Selten: Thrombozytopenie

Störungen der roten Blutkörperchen

Selten: Schwere Anämie. Eine selbstlimitierende leichte Verringerung der Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte ist zu Beginn der Therapie mit Gemfibrozil beobachtet worden.

Erkrankungen des retikuloendothelialen Systems und der weißen Blutkörperchen

Selten: Leukopenie, Eosinophilie, Knochenmarkshypoplasie. Eine selbstlimitierende Verringerung der weißen Blutkörperchen wurde zu Beginn der Therapie mit Gemfibrozil beobachtet.

Zentrales und peripheres Nervensystem

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.

Selten: Benommenheit, Schläfrigkeit, Parästhesien, periphere Neuritis, verringerte Libido.

Sehstörungen:

Selten: verschwommenes Sehen.

Herzfrequenz und Herzrhythmusstörungen

Gelegentlich: Vorhofflimmern.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Dyspepsie.

Häufig: Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung.

Selten: Pankreatitis, akute Appendizitis.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Cholestatische Gelbsucht, eingeschränkte Leberfunktion, Hepatitis, Cholelithiasis, Cholecystitis.

Erkrankungen der Haut und Hautanhangsgebilde:

Häufig: Ekzem, Ausschlag.

Selten: exfoliative Dermatitis, Dermatitis, Juckreiz, Haarausfall.

Erkrankungen der Skelettmuskulatur:

Selten: Arthralgie, Synovitis, Myalgie, Myopathie, Myasthenie, Schmerzen in den Extremitäten, Myositis mit einer Erhöhung der Kreatinkinase (CK), Rhabdomyolyse.

Erkrankungen des Urogenitalsystems:

Selten: Impotenz.

Allgemeine Erkrankungen:

Häufig: Müdigkeit

Selten: Lichtempfindlichkeit, Angioödem, Kehlkopfödem, Urtikaria.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen sind aufgetreten. Die unspezifischen Symptome, die bei einer Überdosierung beobachtet wurden, sind Übelkeit und Erbrechen. Diese Symptome waren vollkommen 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.

In der Helsinki-Herz-Studie, einer großen plazebokontrollierten Studie an 4081 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 Gesamtplasmatriglyzeride, des Gesamt- und Low-Density- Lipoproteincholesterins und zu einer signifikanten Erhöhung des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins. Die kumulative Rate der kardialen Endpunkte (Herztod und nicht tödlicher Herzinfarkt) während einer 5jährigen Nachuntersuchungsphase betrug 27,3 / 1000 in der Gemfibrozil-Gruppe (56 Patienten) und 41,4 / 1000 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 %.

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 am Metabolismus von Gemfibrozil beteiligten Enzyme sind nicht bekannt. Das Wechselwirkungsprofil von Gemfibrozil 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 und UGT1A3 hemmt.

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 1200 mg täglich bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz, falls sie kein anderes lipidsenkendes Arzneimittel erhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer zweijährigen Studie mit Gemfibrozil an männlichen Ratten, die die 10fache 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 0,1fachen und 0,7fachen der klinischen Exposition entsprachen (basierend auf der AUC), gab es im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Tumorbildungen. In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit Dosierungen die dem 0,2fachen und 1,3fachen der klinischen Exposition entsprachen (basierend auf AUC), war die Häufigkeit von gutartigen Zellwucherungen in der Leber und von Leberkarzinomen bei männlichen Tieren unter der hohen Dosis deutlich 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 dieser Tierart zugeschrieben und folglich als klinisch unbedeutend eingestuft.

Bei männlichen Ratten verursachte Gemfibrozil auch gutartige 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 2fachen 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 3fachen humanen Gemfibrozil-Dosis (bezogen auf die Körperoberfläche) an weibliche Kaninchen während der Organogenese resultierte in einer dosiskorrelierten Verringerung der Wurfgröße. Die Gabe der 0,6- und 2fachen klinischen Dosis von Gemfibrozil (bezogen auf die Körperoberfläche) an weibliche Ratten vom 15. Tag der Trächtigkeit bis

zur Entwöhnung, hatte eine dosiskorrelierte Verringerung des Geburtsgewichtes sowie eine verzögerte Entwicklung des Wurfes während der Laktation zur Folge. Bei beiden Spezies wurde eine Toxizität der Muttertiere beobachtet. Die klinische Bedeutung der verringerten Wurfgröße beim Kaninchen und der verringerten Gewichtszunahme bei den jungen Ratten ist nicht geklärt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

[Wird national vervollständigt]

6.2 Inkompatibilitäten

[Wird national vervollständigt]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[Wird national vervollständigt]

6.4 Besondere Lagerungshinweise

[Wird national vervollständigt]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

[Wird national vervollständigt]

6.6 Hinweise für die Handhabung

[Wird national vervollständigt]

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

[Wird national vervollständigt]

8. ZULASSUNGSNUMMER

[Wird national vervollständigt]

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[Wird national vervollständigt]

10. STAND DER INFORMATION

[Wird national vervollständigt]