

## **ANEXO I**

### **RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE / TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u> <u>Titular</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33-35 A -1070 Wien	Gevillon	450 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	900 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Bélgica	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Cápsulas	Oral
Bélgica	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Bélgica	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Cápsulas	Oral
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización Titular</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Finlandia	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Cápsulas	Oral
Finlandia	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
France	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Alemania	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Alemania	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Alemania	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Alemania	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización Titular</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Alemania	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Grecia	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	600 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Grecia	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	900 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Islandia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Cápsulas	Oral
Islandia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Islandia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Irlanda	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ	Lopid	300 mg	Cápsulas	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización Titular</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	United Kingdom				
<b>Irlanda</b>	Warner Lambert UK Ltd trading as: Lopid Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom		600 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
<b>Italia</b>	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	600 mg	Comprimidos	Oral
<b>Italia</b>	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	900 mg	Comprimidos	Oral
<b>Italia</b>	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	900 mg	Granulado	Oral
<b>Italia</b>	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	1200 mg	Granulado	Oral
<b>Luxemburgo</b>	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Cápsulas	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización Titular</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Luxemburgo	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Luxemburgo	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Países Bajos	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Comprimidos recubiertos	Oral
Países Bajos	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Comprimidos recubiertos	Oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Cápsulas	Oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Comprimidos recubiertos	Oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Comprimidos recubiertos	Oral
España	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja	Lopid	600 mg	Comprimidos	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización Titular</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	28108 Alcobendas (Madrid)				
España	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	900 mg	Comprimidos	Oral
Suecia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Cápsulas	Oral
Suecia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Suecia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral
Reino Unido	Warner Lambert UK Ltd trading as: Lopid Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	300 mg	Cápsulas	Oral	
Reino Unido	Warner Lambert UK Ltd trading as: Lopid Parke Davis	600 mg	Comprimidos recubiertos con película	Oral	

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	<b>Titular</b>  Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom				

## **ANEXO II**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADOS POR LA EMEA**

## **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS**

### **RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOPID Y DE LOS NOMBRES ASOCIADOS (véase Anexo I)**

- Cuestiones relativas a la calidad

No se identificaron problemas significativos relacionados con la calidad.

Se armonizaron los datos farmacéuticos recogidos en el RCP, excepto los apartados que deben ser introducidos por el Estado miembro a escala nacional al aplicar el RCP armonizado (sección 6).

- Cuestiones relativas a la eficacia

Las divergencias ya existentes entre los RCP de los Estados miembros de la UE eran, entre otras:

#### **Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas**

Se pidió al titular de la autorización de comercialización que propusiera y justificara científicamente un enfoque comunitario amplio, ya que había discrepancias entre las aprobaciones nacionales respecto a la indicación de Lopid en:

- El tratamiento de la hiperlipoproteinemia,
- La prevención primaria de la morbilidad cardiovascular.

Tras examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Lopid, se ha considerado que el texto más adecuado para la sección armonizada 4.1. (“Indicaciones”) es el que a continuación se indica:

En la actualidad, las estatinas son el tratamiento de primera línea en pacientes con anomalías lipídicas cuando la intervención farmacológica se ha asociado claramente a un resultado beneficioso. Las estatinas han demostrado una eficacia convincente en lo que respecta tanto a la prevención primaria como secundaria de la mortalidad y la morbilidad cardíacas. El tratamiento con gemfibrozilo deberá valorarse sobre todo en las situaciones en que no se puedan emplear las estatinas, como los casos de intolerancia a éstas o de pacientes con trastornos lipídicos específicos. Además, la recomendación incondicional de emplear un producto distinto de una estatina para tratar a pacientes con dislipoproteinemia tipos IIa y b de Fredrickson (y probablemente también el tipo III) no refleja la práctica actual.

La inclusión de la clasificación de Fredrickson en el texto de la indicación fue cuestionada por el CPMP, en parte debido a que esta clasificación se está quedando anticuada.

Por último, la indicación armonizada está en línea con las directrices europeas y de EE.UU. para el tratamiento de los trastornos lipídicos, que requieren tanto la confirmación del diagnóstico mediante pruebas de laboratorio como la modificación del estilo de vida antes de iniciar un tratamiento hipolipidemiante.

#### **• Tratamiento de la dislipidemia**

El mecanismo de acción de gemfibrozilo no se ha determinado de forma concluyente. En el ser humano, gemfibrozilo estimula la lipólisis periférica de lipoproteínas ricas en triglicéridos, como las CHMP/1268/04

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los quilomicrones (por estimulación de la lipoproteína lipasa, LPL). Gemfibrozilo también inhibe la síntesis hepática de VLDL en el hígado. Gemfibrozilo aumenta las subfracciones HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub> de las lipoproteínas de alta densidad, así como la apolipoproteína A-I y A-II.

Las estatinas son en la actualidad la primera opción en los pacientes con hipercolesterolemia debido a sus mayores propiedades reductoras del colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a su efecto beneficioso demostrado sobre los resultados. Debido al aumento del riesgo de trastornos musculares, ya no se recomienda el empleo combinado de gemfibrozilo y estatinas, por lo que el uso de gemfibrozilo queda reservado sobre todo para los pacientes con dislipidemia caracterizada por concentraciones elevadas de triglicéridos y/o concentraciones bajas de colesterol HDL. Así se ha demostrado en dos estudios con gemfibrozilo basados en criterios de valoración (el *Helsinki Heart Study* y el *Veterans Affairs HDL Intervention Trial* [VA-HIT]). El *Helsinki Heart Study* se publicó en Frick MH, Elo O, Haapa K y cols. *Helsinki Heart Study: primary prevention with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia*. N Engl J Med 1987;317:1237-1245. El estudio VA-HIT se publicó Rubins HB, Robins SJ, Collins D y cols. *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.

En un análisis de subgrupos del *Helsinki Heart Study* se observó que gemfibrozilo era particularmente eficaz para prevenir la enfermedad cardíaca en pacientes con concentraciones séricas elevadas de triglicéridos más un colesterol HDL bajo o un cociente colesterol LDL/HDL alto (*Circulation* 1992; 85: 37). En el segundo estudio basado en criterios de valoración, el estudio VA-HIT, gemfibrozilo redujo significativamente el riesgo de padecer episodios cardiovasculares graves en pacientes con cardiopatía coronaria cuya anomalía lipídica principal era un colesterol HDL bajo, con concentraciones de colesterol LDL consideradas normales ( $\leq 3,6 \text{ mmol/l}$ ).

Por tanto, gemfibrozilo está particularmente indicado en pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos y/o bajas de colesterol HDL. La hipercolesterolemia sigue siendo una indicación, pero sobre todo en combinación con esa dislipidemia.

- **Prevención primaria (reducción de la morbilidad cardiovascular)**

Esta indicación se basa sobre todo en el *Helsinki Heart Study*, que fue un estudio extenso controlado con placebo, realizado en 4.081 varones de edades comprendidas entre los 40 y los 55 años con dislipidemia primaria (predominantemente elevación de colesterol no HDL +/- hipertrigliceridemia) pero sin antecedentes de cardiopatía coronaria. Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día redujo significativamente los triglicéridos totales en plasma, el colesterol total y el transportado por lipoproteína de baja densidad y aumentó significativamente el colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad. La tasa acumulativa de criterios de valoración cardíacos (muerte de origen cardíaco e infarto de miocardio no mortal) durante un seguimiento de 5 años fue de 27,3/1.000 en el grupo de gemfibrozilo (56 sujetos) y de 41,4/1.000 en el grupo placebo (84 sujetos), con una reducción del riesgo relativo del 34,0 % (intervalo de confianza del 95 %, 8,2 a 52,6,  $p < 0,02$ ) y una reducción del riesgo absoluto del 1,4 % en el grupo de gemfibrozilo en comparación con placebo. Hubo una reducción del 37 % en el infarto de miocardio no mortal y una reducción del 26 % en las muertes de origen cardíaco. En cambio, no hubo diferencias en el número de muertes por todas las causas (44 en el grupo de gemfibrozilo y 43 en el grupo placebo). Los pacientes diabéticos y los que tenían desviaciones graves de las fracciones lipídicas mostraron una reducción del 68 % y del 71 %, respectivamente, en los criterios de valoración de CC.

El estudio se realizó exclusivamente en varones de 40 a 55 años en Finlandia, donde en ese período los varones presentaban un riesgo particularmente alto de cardiopatía isquémica. Esto impide la validez externa de los datos para la población general.

Los pacientes se seleccionaron estableciendo como nivel de aceptación un colesterol no HDL  $\geq 5,2 \text{ mmol/l}$  (sin especificar las concentraciones de colesterol LDL y HDL y de triglicéridos). El CHMP/1268/04

análisis de subgrupos demostró que el efecto beneficioso era más pronunciado en los pacientes que probablemente se ajustaban más al patrón de hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta que en los que presentaban hipercolesterolemia. Las estatinas son los productos de elección para tratar a los pacientes con hipercolesterolemia aislada.

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Lopid está indicado como coadyuvante a la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, disminución de peso) en los siguientes casos:

##### Tratamiento de la dislipidemia

Dislipidemia mixta caracterizada por hipertrigliceridemia y/o colesterol HDL bajo. Hipercolesterolemia primaria, sobre todo cuando el tratamiento con estatinas se considera inadecuado o no es tolerado.

##### Prevención primaria

Reducción de la morbilidad cardiovascular en varones con aumento del colesterol no HDL y alto riesgo de padecer un primer episodio cardiovascular, sobre todo cuando el tratamiento con una estatina se considera inadecuado o no es tolerado (véase la sección 5.1).

#### Sección 4.2. Posología y forma de administración

No todas las dosis estaban autorizadas en todos los Estados miembros. Se identificaron pequeñas divergencias entre las recomendaciones posológicas. Y, lo que es más importante, ningún Estado miembro recomendaba una dosis máxima < 1200 mg/día (la dosis utilizada en el *Helsinki Heart Trial*). Cuando se recomendaba una dosis máxima, era en todos los casos la de 1500 mg.

Se pidió al titular de la autorización de comercialización que justificara científicamente la información divergente entre los Estados miembros y un texto común propuesto, especialmente en lo que respecta a la gama de dosis terapéuticas diarias.

Se propuso racionalizar las dosis autorizadas de Lopid. Las formulaciones de 1200 mg en comprimidos y sobres ya han sido y serán retiradas del mercado. Por tanto, se autorizarán la cápsula de 300 mg y los comprimidos de 450 mg, 600 mg y 900 mg. La posología recomendada es de 1200 mg al día, con una dosis mínima de 900 mg y una dosis máxima recomendada de 1500 mg. La práctica médica a lo largo de los años ha establecido el uso de combinaciones de las dosis más bajas para alcanzar la dosis diaria recomendada, aunque se disponga de presentaciones con dosis más altas.

La posología propuesta se encuadra dentro de las recomendaciones actuales. Además de la dosis de mantenimiento recomendada, el CPMP consideró adecuado recomendar una dosis mínima y una dosis máxima. Dado que los dos principales estudios clínicos basados en criterios de valoración, el *Helsinki Heart Study* y el estudio VA-HIT, se realizaron empleando una dosis diaria de 1200 mg (2 x 600 mg), el CPMP consideró que 1200 mg debía ser la dosis diaria recomendada. Se introdujeron algunas recomendaciones para los pacientes con afectación renal leve a moderada.

Tras examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la EU en relación con el uso de Lopid, se ha considerado que el texto armonizado más adecuado para la sección armonizada 4.2, "Posología y forma de administración", es el siguiente:

#### **4.2 Posología y forma de administración**

Antes de iniciar la administración de gemfibrozilo es preciso controlar lo mejor posible otros problemas médicos, como el hipotiroidismo y la diabetes mellitus, e instaurar una dieta estándar hipolipidemiante, que se continuará durante el tratamiento. Lopid se tomará por vía oral.

**Adultos**

La dosis oscilará entre 900 y 1200 mg diarios.

La única dosis con efecto documentado sobre la morbilidad es la de 1200 mg diarios.

La dosis de 1200 mg se toma en forma de 600 mg dos veces al día, media hora antes del desayuno y media hora antes de la cena.

La dosis de 900 mg se toma como dosis única media hora antes de la cena.

**Ancianos (mayores de 65 años)**

Igual que los adultos

**Niños y adolescentes**

No se ha estudiado el tratamiento con gemfibrozilo en niños. Debido a la ausencia de datos, no se recomienda utilizar Lopid en niños.

**Afectación renal**

En pacientes con afectación renal leve a moderada (filtración glomerular de 50 - 80 y de 30 - < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente), se comenzará el tratamiento con 900 mg diarios y se evaluará la función renal antes de aumentar la dosis. No se debe utilizar Lopid en pacientes con deterioro importante de la función renal (véase la sección 4.3).

**Afectación hepática**

Gemfibrozilo está contraindicado en caso de afectación hepática (véase la sección 4.3).

- Cuestiones relativas a la seguridad

**Sección 4.3 Contraindicaciones**

Se pidió al titular de la autorización de comercialización que propusiera y justificara científicamente un enfoque comunitario amplio, pues el texto sobre contraindicaciones no estaba armonizado entre los Estados miembros, en especial con respecto al empleo en pacientes con:

- Enfermedad hepática y renal (grave) y enfermedad de la vesícula biliar.

Se ha añadido a las contraindicaciones una interacción recientemente notificada con repaglinida. La combinación de gemfibrozilo con repaglinida dio lugar a un aumento de 8 veces en la exposición a repaglinida, con la consiguiente hipoglucemias.

Tras examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Lopid, se ha considerado que el texto más adecuado para la sección armonizada 4.3, "Contraindicaciones" es el siguiente:

**4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a gemfibrozilo o a cualquiera de sus excipientes.

Afectación hepática.

Afectación renal grave.

Antecedentes o enfermedad previa de vesícula biliar o vías biliares, como litiasis

Uso concomitante de repaglinida (véase la sección 4.5).

Pacientes con antecedentes de fotoalergia o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos.

#### Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tras examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Lopid, se ha aprobado el texto armonizado más adecuado para la sección 4.4, "Advertencias y precauciones especiales de empleo" (véase el Anexo III). Se han destacado aún más en el RCP el riesgo de trastornos musculares (miopatía/rabdomiolisis) y las advertencias y precauciones especiales de empleo en caso de administración concomitante de inhibidores de la HMG CoA reductasa. Además, se han añadido al RCP de Lopid interacciones con otros medicamentos recientemente notificadas.

#### Sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tras examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Lopid, se ha aprobado el texto armonizado más adecuado para la sección 4.5, "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" (véase el Anexo III). Además, se han añadido al RCP de Lopid interacciones con otros medicamentos recientemente notificadas. Se ha destacado aún más en el RCP armonizado el riesgo de interacción con otros medicamentos (en especial con aquellos cuyos productos se metabolizan mediante CYP2C9 y CYP2C8).

Todas las demás secciones del RCP han sido armonizadas a raíz del procedimiento de remisión (excepto la de Cuestiones administrativas, véase más adelante).

Por último, el CPMP consideró que todas las presentaciones podrían ser útiles para tratar a los pacientes en las indicaciones aprobadas.

#### **Consideraciones sobre la relación entre beneficio y riesgo**

Basándose en la documentación remitida por el titular de la autorización de comercialización y los comentarios científicos formulados en el Comité, el CPMP consideró que la relación entre beneficio y riesgo de Lopid es favorable si se usa:

Lopid como coadyuvante a la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio y disminución de peso) en los siguientes procesos:

##### Tratamiento de la dislipidemia

Dislipidemia mixta caracterizada por hipertrigliceridemia y/o colesterol HDL bajo. Hipcolesterolemia primaria, sobre todo cuando el tratamiento con estatinas se considera inadecuado o no es tolerado.

##### Prevención primaria

Reducción de la morbilidad cardiovascular en varones con aumento del colesterol no HDL y alto riesgo de padecer un primer episodio cardiovascular, sobre todo cuando el tratamiento con estatinas se considera inadecuado o no es tolerado (véase la sección 5.1).

### **MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Considerando

- que el ámbito considerado en la remisión ha sido la armonización de los resúmenes de características de los productos,
- que se ha evaluado el resumen de características del producto propuesto por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité,

- que en el RCP se ha incluido nueva e importante información acerca de interacciones con varios medicamentos,

el CPMP ha recomendado la modificación de las Autorizaciones de Comercialización cuyo Resumen de las Características del Producto se incluye en el Anexo III del dictamen sobre Lopid y nombres asociados (véase el Anexo I). Las divergencias identificadas al principio de la remisión han quedado resueltas.

### **ANEXO III**

#### **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

**Nota:** Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 30 de los medicamentos que contienen gemfibrozilo. Los textos eran correctos en ese momento.

**Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

*<(LOPID y marcas asociadas)> <(dosis)> mg <comprimidos> <cápsulas> <granulados>  
<comprimidos recubiertos con película> <comprimidos recubiertos>*

*[Ver Anexo I.A ser implementado nacionalmente]*

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene 300 mg de gemfibrozilo.

Cada comprimido recubierto con película contiene 450 mg, 600 mg o 900 mg de gemfibrozilo.

Para excipientes, ver 6.1.

*[Ver Anexo I.A ser implementado nacionalmente]*

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

*<Cápsula> <Comprimido recubierto con película><Comprimido> <Granulado> <Comprimidos recubiertos>*

*[Ver Anexo I.A ser implementado nacionalmente]*

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Lopid está indicado como adyuvante a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, pérdida de peso) para:

#### Tratamiento de la dislipidemia

Dislipidemia mixta caracterizada por hipertrigliceridemia y/o bajos niveles de HDL-colesterol. Hipercolesterolemia primaria, especialmente cuando las estatinas no resulten adecuadas o exista intolerancia.

#### Prevención primaria

Reducción de la morbilidad cardiovascular en varones con elevados niveles de colesterol no HDL y con un alto riesgo de presentar el primer acontecimiento cardiovascular, especialmente cuando las estatinas no resulten adecuadas o no se toleren (ver sección 5.1).

### **4.2. Posología y forma de administración**

Antes de iniciar el tratamiento con gemfibrozilo, deben controlarse lo mejor posible otras enfermedades como el hipotiroidismo y la diabetes mellitus y los pacientes deben seguir una dieta hipolipemiante estándar que se deberá continuar durante el tratamiento. Lopid debe administrarse por vía oral.

#### Adultos

El rango de dosis es 900 a 1200 mg al día.

La única dosis con un efecto documentado sobre la morbilidad es 1200 mg al día.

La dosis de 1200 mg se toma como 600 mg dos veces al día, media hora antes del desayuno y de la cena.

La dosis de 900 mg se toma como una dosis única media hora antes de la cena.

#### Ancianos (mayores de 65 años)

Igual que para adultos.

#### Niños y adolescentes

No se ha estudiado el tratamiento con gemfibrozilo en niños. Debido a la ausencia de datos, no se recomienda el uso de gemfibrozilo en niños.

#### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (Velocidad de filtración glomerular 50-80 y 30-<50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente), el tratamiento se iniciará con 900 mg al día y se valorará la función renal antes de aumentar la dosis. Lopid no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

#### Insuficiencia hepática

Gemfibrozilo está contraindicado en insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a gemfibrozilo o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción hepática.

Disfunción renal grave.

Antecedentes de/o enfermedades pre-existentes de la vesícula biliar o vías biliares, incluyendo cálculos bilares.

Uso concomitante de repaglinida (ver sección 4.5).

Pacientes con antecedentes de fotoalergia o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trastornos musculares (miopatía/rabdomiolisis)

Se han comunicado casos de miositis, miopatía y elevaciones significativas de la creatin fosfoquinasa asociadas con gemfibrozilo. Se ha informado raramente de casos de rabdomiolisis.

Debe considerarse el daño muscular en cualquier paciente que presente mialgia difusa, debilidad muscular y/o notable aumento en los niveles musculares de la CPK (> 5 x ULN) en estas circunstancias debe interrumpirse el tratamiento.

#### Inhibidores de la HMG CoA reductasa concomitantes

El riesgo de daño muscular puede estar aumentado en el caso de combinaciones con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Pueden existir interacciones farmacocinéticas (ver también Sección 4.5) y podría ser necesario una adaptación posológica.

El beneficio de cambios adicionales en los niveles lipídicos mediante el uso combinado de gemfibrozilo e inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe ser valorado con cuidado frente a los riesgos potenciales de esta combinación y se recomienda seguimiento clínico.

Deben determinarse los niveles de creatinin fosfoquinasa (CPK) antes de utilizar esta combinación en pacientes con algunos de los siguientes factores predisponentes de rabdomiolisis:

- insuficiencia renal
- hipertiroidismo
- alcoholismo
- mayores de 70 años
- antecedentes personal o familiares de enfermedades musculares hereditarias

- antecedentes de toxicidad muscular con otro fibrato o inhibidor de la HMG-CoA reductasa

#### Uso en pacientes con riesgo de formación de cálculos biliares

Gemfibrozilo puede aumentar la excreción de colesterol en bilis, aumentando el riesgo de formación de cálculos biliares. Se han comunicado casos de colelitiasis con el tratamiento con gemfibrozilo. Si se sospecha colelitiasis, está indicada la realización de estudios de la vesícula biliar. Si se encuentran calculos biliares debe interrumpirse el tratamiento con gemfibrozilo.

#### Control de los niveles lipídicos

Son necesarias durante el tratamiento con gemfibrozilo las determinaciones periódicas de los lípidos séricos. A veces puede producirse un aumento paradójico de los niveles de colesterol (total y LDL) en pacientes con hipertrigliceridemia. Si tras 3 meses de tratamiento con las dosis recomendadas, la respuesta es insuficiente, debe interrumpirse el tratamiento y considerar métodos alternativos.

#### Control de la función hepática

Se han comunicado casos de elevaciones de los niveles de ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina, LDH, CK y bilirrubina. Estos son normalmente reversibles cuando se interrumpe el tratamiento con gemfibrozilo. Por tanto, deben realizarse de forma periódica ensayos de función hepática. Debe interrumpirse el tratamiento con gemfibrozilo si persisten las anomalías.

#### Control del hemograma

Se recomienda realizar hemogramas periódicos durante los 12 primeros meses de tratamiento con gemfibrozilo. Se han comunicado raramente anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e hipoplasia de la médula ósea (ver sección 4.8).

#### Interacción con otros medicamentos (ver secciones 4.3 y 4.5)

##### *Uso concomitante con otros sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 y UGTA3*

El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo, produciendo un aumento en la exposición de muchos medicamentos si se administran concomitantemente con gemfibrozilo. Gemfibrozilo inhibe fuertemente los enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 y UGTA3 (ver sección 4.5)

##### *Uso concomitante con fármacos hipoglucemiantes*

Se han comunicado reacciones de hipoglucemia tras el uso concomitante de gemfibrozilo y fármacos hipoglucemiantes (fármacos orales e insulina). Se recomienda el control de los niveles de glucosa (ver secciones 4.3 y 4.5).

##### *Anticoagulantes orales concomitantes*

Gemfibrozilo puede potenciar los efectos de los anticoagulantes orales, por lo que es necesario un estricto control de las dosis de los anticoagulantes. Debe tenerse precaución cuando se administran anticoagulantes concomitantemente con gemfibrozilo. Puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante para mantener el nivel del tiempo de protrombina deseado (ver Sección 4.5.)

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo. Los estudios *in vivo* indican que gemfibrozilo es un potente inhibidor de CYP2C8 (un enzima importante en el metabolismo por ejemplo de repaglinida, rosiglitazona y paclitaxel). Los estudios *in vitro* han mostrado que gemfibrozilo es un potente inhibidor de CYP2C9 (un enzima implicado en el metabolismo por ejemplo de warfarina y glimepirida), pero también de CYP 2C19, CYP1A2 y UGTA1 y UGTA3 (ver Sección 4.4).

##### Repaglinida

La combinación de gemfibrozilo con repaglinida está contraindicada (ver Sección 4.3). La administración concomitante ha producido aumentos de 8 veces en las concentraciones plasmáticas de

repaglinida, probablemente mediante la inhibición del isoenzima CYP2C8, dado lugar a reacciones de hipoglucemia.

#### Rosiglitazona

La combinación de gemfibrozilo con rosiglitazona debe manejarse con precación. La administración concomitante ha producido un aumento de 2,3 veces en la exposición sistémica de rosiglitazona, probablemente por inhibición del enzima CYP2C8 (ver sección 4.4).

#### Inhibidores de la HMG CoA reductasa

Debe evitarse el uso combinado de gemfibrozilo y una estatina (ver Sección 4.4). El uso de fibratos solos se ha asociado ocasionalmente con miopatía. Se ha comunicado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos relacionados con los músculos, incluyendo rhabdomiolisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con estatinas.

También se ha comunicado que gemfibrozilo afecta la farmacocinética de simvastatina, lovastatina, pravastatina y rosuvastatina. Gemfibrozilo produjo casi un aumento de 3 veces en el ABC de simvastatina ácida posiblemente debido a la inhibición de la glucuronidación vía UGTA1 y UGTA3, y un aumento de 3 veces en el ABC de pravastatina que puede ser debido a la interacción con las proteínas de transporte. Un estudio ha indicado que la administración conjunta de una dosis única de rosuvastatina de 80 mg en voluntarios sanos que recibían gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,2- en la Cmax media y de 1,9-veces en el ABC de rosuvastatina.

#### Anticoagulantes orales

Gemfibrozilo puede potenciar los efectos de los anticoagulantes orales, que precisan un control estricto de la dosis del anticoagulante.(ver Sección 4.4).

#### Bexaroteno

No se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno. Un análisis poblacional de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno en pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTCL) indicó que la administración concomitante de gemfibrozilo dio lugar a aumentos substanciales en las concentraciones plasmáticas de bexaroteno.

#### Ácidos biliares – Resinas de intercambio

La administración simultanea con una resina granulada como colestipol puede dar lugar a una reducción de la biodisponibilidad de gemfibrozilo. Se recomienda la administración de estos productos con un intervalo entre sus tomas de dos horas como mínimo.

### **4.6. Embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de Lopid en mujeres embarazadas. Los estudios con animales son insuficientes para extraer conclusiones claras sobre el embarazo y desarrollo fetal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para los humanos. Lopid no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

#### Lactancia

No hay datos sobre la excreción de gemfibrozilo en la leche materna. Lopid no debe utilizarse durante la lactancia.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y manejar maquinaria. En casos aislados puede producirse mareos y trastornos visuales que pueden afectar negativamente la conducción.

### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son de carácter gastrointestinal y se observaron en aproximadamente el 7% de los pacientes. Estas reacciones adversas no suelen llevar normalmente a la interrupción del tratamiento.

Se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), incluyendo comunicaciones aisladas:

Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación

Rara: trombocitopenia.

Trastornos eritrocitarios

Raras: anemia grave. Al inicio del tratamiento con gemfibrozilo se han observado reducciones autolimitantes leves de la hemoglobina y del hematocrito.

Trastornos leucocitarios y del sistema retículo endotelial

Raras: leucopenia, eosinofilia, hipoplasia de la médula ósea. Al inicio del tratamiento con gemfibrozilo se han observado reducciones autolimitantes leucocitarias leves.

Sistema nervioso central y periférico

Frecuentes: vértigo, dolor de cabeza.

Raras: mareos, somnolencia, parestesia, neuritis periférica, reducción de la libido.

Trastornos visuales

Rara: visión borrosa.

Trastornos de la frecuencia y ritmo cardíacos

Poco frecuente: fibrilación ventricular.

Trastornos del sistema gastro-intestinal

Muy frecuente: dispepsia.

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, estreñimiento.

Raras: pancreatitis, apendicitis aguda.

Trastornos hepáticos y del sistema biliar

Raras: ictericia colestásica, alteraciones de la función hepática, colelitiasis, colecistitis.

Trastornos de la piel y apéndices

Frecuentes: eczema, erupción.

Raras: dermatitis exfoliativa, dermatitis, prurito, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos

Raras: artralgia, sinovitis, mialgia, miopatía, miastenia, dolor en las extremidades y miositis acompañada por un aumento de la creatin quinasa (CK), rabdomiolisis.

Trastornos del sistema urinario

Rara: impotencia.

Trastornos del organismo en general

Frecuente: fatiga

Raras: fotosensibilidad, angioedema, enema laríngeo, urticaria.

## 4.9 Sobredosis

Se ha comunicado casos de sobredosis. Los síntomas no específicos comunicados fueron náuseas y vómitos. Los pacientes se recuperaron totalmente. Si se produce una sobredosis, deben adoptarse medidas de soporte sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Hipolipemiantes

Subgrupo químico: Fibrato

Código ATC: C10A B04

Gemfibrozilo es un ácido fenoxipentanoíco no halogenado. Gemfibrozilo es un regulador lipídico que regula las fracciones lipídicas.

El mecanismo de acción de gemfibrozilo no ha sido establecido claramente. En el hombre, gemfibrozilo estimula la lipólisis periférica de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como las VLDL y los quilomicrones (estimulando el LPL). Gemfibrozilo también inhibe la síntesis de VLDL en el hígado. Gemfibrozilo aumenta las subfracciones HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub> así como las apolipoproteínas A-I y A-II.

Los estudios en animales sugieren que gemfibrozilo aumenta el recambio y eliminación del colesterol en el hígado.

En el Helsinki Heart Study, que fue un gran estudio controlado con placebo incluyendo 4081 sujetos varones, de 40 a 55 años, con hiperlipidemia primaria (fundamentalmente elevación del colesterol no-HDL +/- hipertrigliceridemia), pero sin antecedentes de enfermedad coronaria, la administración de 600 mg dos veces al día produjo una reducción significativa de los triglicéridos plasmáticos totales, del colesterol total y del unido alipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y un aumento significativo del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c\_HDL). La incidencia acumulada de eventos cardíacos (muerte cardíaca e infarto de miocardio no mortal) durante el periodo de seguimiento de 5 años fue de 27,3/1000 en el grupo de gemfibrozilo (56 sujetos) y 41,4/1000 en el grupo placebo (84 sujetos), originando una reducción relativa del 34,0% (intervalo de confianza del 95% de 8,2 a 52,6; p<0,02) en el grupo de gemfibrozilo comparado con el grupo placebo. Hubo un 37% de reducción en infartos de miocardio no mortal y un 26% de reducción en muertes cardíacas. No obstante, el número de muertes de cualquier origen no fue diferente (44 en el grupo de gemfibrozilo y 43 en el grupo placebo). Los pacientes con diabetes y con graves desviaciones en las fracciones lipídicas mostraron una reducción en los criterios de evaluación cardíacos del 68% y 71%, respectivamente.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Gemfibrozilo se absorbe bien en el tracto gastro-intestinal tras su administración oral con una biodisponibilidad próxima al 100%. Dado que la presencia de alimentos altera ligeramente su biodisponibilidad, gemfibrozilo debe tomarse 30 minutos antes de las comidas. Los niveles máximos plasmáticos se alcanzan en una a dos horas. Tras la administración de 600 mg dos veces al día, se alcanza una Cmax en el rango de 15 a 25 mg/ml.

#### Distribución

El volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 9-13 l. La unión a proteínas de gemfibrozilo y su principal metabolito es de al menos el 97%.

#### Biotransformación

Gemfibrozilo sufre una oxidación de un grupo metilo del anillo para formar sucesivamente un metabolito hidroximetilo y carboxilo (el principal metabolito). Este metabolito tiene una baja actividad

comparado con el compuesto original gemfibrozilo y una semivida de eliminación de aproximadamente 20 horas.

No se conocen los enzimas implicados en el metabolismo de gemfibrozilo. El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5). Estudios in vivo e in vitro han demostrado que gemfibrozilo inhibe CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 y UGTA3.

#### Eliminación

Gemfibrozilo se elimina mayoritariamente metabolizado. Aproximadamente el 70% de la dosis administrada a humanos se excreta en orina, fundamentalmente como conjugados de gemfibrozilo y sus metabolitos. Menos del 6% de la dosis se excreta inalterada en la orina. El seis por ciento de la dosis se encuentra en las heces. El aclaramiento total de gemfibrozilo está en el rango de 100 a 160 ml/min, y la semivida de eliminación entra en el rango de 1,3 a 1,5 horas. La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis terapéutico.

#### Grupos especiales de pacientes

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con alteraciones de la función hepática. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave sin diálisis. Estos datos limitados apoyan el uso de dosis de hasta 1200 mg al día en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada que no reciban otro fármaco hipolipemiante.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En un estudio a 2 años con gemfibrozilo, se presentaron cataratas subcapsulares bilaterales en un 10% y unilaterales en un 6,3% de las ratas macho tratadas con 10 veces la dosis en humanos.

En un estudio de carcinogenicidad en ratones con dosis que correspondían a 0,1 y 0,7 veces la exposición clínica (en base al ABC), no hubo diferencias significativas con el grupo control respecto a la incidencia de tumores. En un estudio de carcinogenicidad en ratas con dosis correspondientes a 0,2 y 1,3 veces la exposición terapéutica en humanos (en base al ABC) aumentó significativamente la incidencia de nódulos hepáticos benignos y carcinomas hepáticos en los machos tratados con la dosis alta y la incidencia de carcinomas hepáticos también aumentó en los machos tratados con la dosis baja, pero este aumento no fue estadísticamente significativo.

Los tumores hepáticos inducidos por gemfibrozilo y otros fibratos en pequeños roedores se consideran generalmente como relacionados con una gran proliferación de peroxisomas en estas especies y consecuentemente de menor relevancia clínica.

En la rata macho, gemfibrozilo también indujo tumores benignos de las células de Leydig. La relevancia clínica de este hallazgo es mínima.

En estudios de toxicidad sobre la reproducción, la administración de dosis de gemfibrozilo de aproximadamente 2 veces la dosis terapéutica en humanos (en base al área de superficie corporal) en ratas macho durante 10 semanas produjo una reducción de la fertilidad. La fertilidad se recuperó tras un periodo de descanso del fármaco de 8 semanas. Gemfibrozilo no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos. La administración de dosis de Gemfibrozilo de 1 y 3 veces la dosis en humanos (en base al área de superficie corporal) en conejos hembra durante la organogénesis, produjo una reducción del tamaño de la camada dependiente de la dosis. La administración de dosis de Gemfibrozilo de 0,6 y 2 veces la dosis en humanos (en base al área de superficie corporal) en ratas hembra desde el Día 5 de gestación hasta el destete, produjo una reducción del peso de las crías y supresión del crecimiento de estas durante la lactancia relacionados con la dosis. Se observó toxicidad materna en ambas especies y se desconoce la relevancia clínica de la reducción del tamaño de la camada de los conejos y del peso de las crías de rata.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1. Lista de excipientes**

[A ser implementado nacionalmente]

**6.2. Incompatibilidades**

[A ser implementado nacionalmente]

**6.3. Período de validez**

[A ser implementado nacionalmente]

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

[A ser implementado nacionalmente]

**6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

Possible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

[A ser implementado nacionalmente]

**6.6. Instrucciones de uso/manipulación**

[A ser implementado nacionalmente]

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[A ser implementado nacionalmente]

**8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[A ser implementado nacionalmente]

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

[A ser implementado nacionalmente]

**10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO**