

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DU MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	450 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Autriche	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	900 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Belgique	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	capsules	voie orale
Belgique	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Belgique	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Danemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	capsules	voie orale
Danemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Danemark	Pfizer ApS	Lopid	600 mg	comprimés pelliculés	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup				
Finlande	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	capsules	voie orale
Finlande	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	comprimés pelliculés	voie orale
France	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Allemagne	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Allemagne	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Allemagne	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Allemagne	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Allemagne	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1	Continulipid	600 mg	comprimés pelliculés	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	D – 76139 Karlsruhe				
Grèce	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	600 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Grèce	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	900 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Islande	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	capsules	voie orale
Islande	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Islande	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Irlande	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	300 mg	capsules	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	600 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	600 mg	Tablets	voie orale
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	900 mg	Tablets	voie orale
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	900 mg	Granules	voie orale
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	1200 mg	Granules	voie orale
Luxembourg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Capsules	voie orale
Luxembourg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	comprimés pelliculés	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Luxembourg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Pays-Bas	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Comprimés enrobés	voie orale
Pays-Bas	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	comprimés enrobés	voie orale
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Capsules	voie orale
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	comprimés enrobés	voie orale
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	comprimés enrobés	voie orale
Espagne	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La MORal useeja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	comprimés	voie orale
Espagne	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group)	Lopid	900 mg	comprimés	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La MORal useeja 28108 Alcobendas (Madrid)				
Suède	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	capsules	voie orale
Suède	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Suède	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Royaume-Uni	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	300 mg	Capsules	voie orale
Royaume-Uni	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	600 mg	comprimés pelliculés	voie orale

État membre

**Titulaire de l'autorisation de mise
sur le marché**

Nom de fantaisie

Dosage

Forme pharmaceutique

Voie d'administration

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DU LOPID ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir annexe I)

- Questions relatives à la qualité

Aucun problème notable n'a été identifié à propos de la qualité.

Les données pharmaceutiques présentées dans le RCP étaient harmonisées, à l'exception des sections qui doivent être introduites à l'échelle nationale par les États membres pour mettre le RCP harmonisé en application (section 6).

- Questions relatives à l'efficacité

Les divergences qui existaient auparavant entre les RCP des États membres de l'UE incluaient :

Section 4.1 Indications thérapeutiques

Le TAMM a été invité à proposer et à justifier scientifiquement une formulation commune pour toute l'UE puisqu'il existait des divergences entre les autorisations relatives à l'utilisation du Lopid pour :

- Le traitement de l'hyperlipoprotéïnémie,
- La prévention primaire de la morbidité cardiovasculaire.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Lopid, le texte suivant a été considéré comme étant le texte harmonisé le plus approprié pour la section 4.1 Indications :

Actuellement, les statines sont le traitement de première intention des patients présentant des anomalies lipidiques pour lesquelles l'intervention pharmacologique procure un résultat nettement bénéfique. Les statines se sont avérées particulièrement efficaces pour la prévention primaire et secondaire de la mortalité et de la morbidité cardiaques. L'instauration d'un traitement par gemfibrozil doit être principalement envisagé lorsque les statines ne peuvent pas être utilisées, notamment en cas d'intolérance aux statines ou chez des patients présentant des troubles lipidiques particuliers. De plus, la recommandation non limitée d'utiliser un produit autre qu'une statine pour le traitement de patients présentant une dyslipoprotéïnémie de types Fredrickson II a et b (et probablement également de type III) n'est pas représentative de la pratique actuelle.

L'ajout de la classification de Fredrickson dans le texte de la section Indications a été contesté par le CPMP, en partie en raison du caractère obsolète de cette classification.

Enfin, l'harmonisation du texte de la section Indications est conforme aux directives européennes et américaines concernant la prise en charge des troubles lipidiques, qui nécessite non seulement la confirmation du diagnostic par des tests biologiques, mais également un changement du mode de vie avant le début du traitement hypolipidémiant.

• **Traitement de la dyslipidémie**

Le mécanisme d'action du gemfibrozil n'est pas complètement établi. Chez l'homme, le gemfibrozil stimule la lipolyse périphérique des lipoprotéines riches en triglycéride, notamment les lipoprotéines très basse densité (VLDL) et les chylomicrons (par stimulation de la lipoprotéine lipase, LPL). Le gemfibrozil inhibe également la synthèse des VLDL dans le foie. Le gemfibrozil augmente les

sous-fractions des lipoprotéines haute densité HDL₂ et HDL₃, ainsi que les apolipoprotéines A-I et A-II.

Les statines sont actuellement le traitement de première intention pour les patients présentant une hypercholestérolémie en raison de propriétés supérieures d'affaiblissement du cholestérol LDL (lipoprotéines basse densité) et de la confirmation des résultats positifs. En raison du risque accru de troubles musculaires, l'utilisation combinée du gemfibrozil et des statines n'est plus recommandée ; par conséquent, l'utilisation du gemfibrozil est principalement réservée aux patients présentant une dyslipidémie caractérisée par des taux élevés de triglycérides et/ou des taux faibles de cholestérol HDL. Ces découvertes sont issues de deux analyses de résultat menées sur le gemfibrozil (connues sous le nom de «*Helsinki Heart*» et de «*Veterans Affairs HDL Intervention Trial*» [dont l'abréviation est VA-HIT]). L'étude *Helsinki Heart* a été publiée par Frick MH, Elo O, Haapa K et coll. «*Helsinki Heart Study: primary prevention with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia*». *N Engl J Med* 1987 ; 317:1237-1245. L'étude VA-HIT a été publiée par Rubins HB, Robins SJ, Collins D et coll. «*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.

Lors d'une analyse de sous-groupe de l'étude *Helsinki Heart*, on a découvert que le gemfibrozil était particulièrement efficace pour prévenir les cardiopathies chez les patients présentant des concentrations sériques élevées de triglycérides, ainsi qu'un cholestérol HDL faible ou un rapport cholestérol LDL/HDL élevé (Circulation 1992 ; 85: 37). Dans la seconde analyse de résultat, l'étude VA-HIT, le gemfibrozil a permis d'obtenir une baisse significative du risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez des patients présentant une maladie coronarienne dont la principale anomalie lipidique était un cholestérol HDL faible, avec des taux de cholestérol LDL considérés comme normaux ($\leq 3,6$ mmol/l).

Le gemfibrozil est donc particulièrement indiqué pour les patients présentant un taux de triglycérides élevé et/ou un cholestérol HDL faible. L'hypercholestérolémie reste une indication, mais surtout lorsqu'elle est associée à une telle dyslipidémie.

- **Prévention primaire (réduction de la morbidité cardiovasculaire)**

Cette indication est principalement fondée sur l'étude *Helsinki Heart*, un essai comparatif avec placebo de grande envergure, incluant 4 081 sujets de sexe masculin, âgés de 40 à 55 ans, présentant une dyslipidémie primaire (essentiellement, cholestérol non-HDL élevé +/- hypertriglycémie), mais sans antécédent de maladie coronarienne ; le gemfibrozil, administré à raison de 600 mg deux fois par jour, a permis d'obtenir une baisse notable des triglycérides plasmatiques totales, du cholestérol total et du cholestérol LDL (lipoprotéine basse densité), ainsi qu'une augmentation significative du cholestérol HDL (lipoprotéine haute densité). Les taux cumulés des critères d'efficacité cardiaque (décès cardiaque et infarctus du myocarde non mortel) pendant une période de suivi de 5 ans étaient de 27,3/1 000 dans le groupe gemfibrozil (56 sujets) et de 41,4/1 000 dans le groupe placebo (84 sujets), ce qui indique une baisse du risque relatif de 34,0 % (intervalle de confiance à 95 % compris entre 8,2 et 52,6, $p < 0,02$), ainsi qu'une baisse du risque absolu de 1,4 % dans le groupe gemfibrozil par rapport au groupe placebo. On a observé une baisse de 37 % des infarctus du myocarde non mortels et une baisse de 26 % des décès cardiaques. Le nombre de décès, quelle qu'en soit la cause, était, en revanche, identique (44 dans le groupe gemfibrozil et 43 dans le groupe placebo). Les patients diabétiques et les patients présentant des déviations graves de la fraction lipidique ont connu une baisse respective de 68 % et de 71 % des critères d'efficacité de CHD (maladie coronarienne).

L'étude n'a été effectuée que sur des hommes âgés de 40 à 55 ans en Finlande, pays dans lequel, à cette époque, les hommes présentaient un risque particulièrement élevé de cardiopathie ischémique. Cet élément ne permet pas d'étendre les résultats de cette étude à la population générale.

Les patients ont été choisis sur la base d'un cholestérol non-HDL à un niveau acceptable $\geq 5,2$ mmol/l (sans définir de niveaux pour le cholestérol LDL et HDL et les triglycérides). L'analyse de CHMP/1268/04

sous-groupe a montré que les bénéfices étaient surtout notables pour les patients plus proches des patients présentant une hypertriglycéridémie et une dyslipidémie associée que chez ceux présentant une hypercholestérolémie. Les statines sont les produits préférés pour le traitement des patients présentant une hypercholestérolémie isolée.

4.1 Indications thérapeutiques

Le Lopid est indiqué comme complément du régime alimentaire et d'un autre traitement non pharmacologique (par exemple, exercice physique, perte de poids) pour les cas suivants :

Traitement de la dyslipidémie

Dyslipidémie mixte caractérisée par une hypertriglycéridémie et/ou un cholestérol HDL faible. Hypercholestérolémie primaire, en particulier lorsque l'utilisation d'une statine n'est pas appropriée ou n'est pas tolérée.

Prévention primaire

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes présentant une augmentation du cholestérol non-HDL, ainsi qu'un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en particulier lorsque l'utilisation d'une statine n'est pas appropriée ou n'est pas tolérée (voir section 5.1).

Section 4.2. Posologie et mode d'administration

Tous les dosages ne sont pas autorisés dans tous les États membres. De petites divergences ont été identifiées dans les doses recommandées. En outre, aucun État membre n'a recommandé une dose maximale <1 200 mg/jour (dose utilisée dans l'étude Helsinki Heart). Lorsqu'une dose maximale a été recommandée, elle était généralement de 1 500 mg.

Le TAMM a été invité à étayer scientifiquement les informations divergentes entre les États membres et à justifier une formulation commune proposée, en particulier à propos des doses thérapeutiques quotidiennes.

Il a été proposé de rationaliser les dosages autorisés du Lopid. Les formulations de comprimé et de sachet à 1 200 mg ont déjà été et vont être retirées du marché. Par conséquent, la capsule à 300 mg et les comprimés à 450 mg, 600 mg et 900 mg resteront autorisés. Le dosage recommandé est de 1 200 mg par jour, avec une dose minimale de 900 mg et une dose maximale recommandée de 1 500 mg. L'expérience en pratique médicale recommande l'utilisation de combinaisons de doses plus réduites jusqu'à atteindre la dose quotidienne recommandée, même si des doses plus élevées ont été approuvées.

La posologie proposée est conforme aux recommandations actuelles. Outre la dose d'entretien recommandée, le CPMP a considéré qu'il était opportun de recommander une dose minimale et une dose maximale. Les deux principales analyses cliniques de résultat, l'étude Helsinki Heart et l'étude VA-HIT, ayant utilisé une dose quotidienne de 1 200 mg (2x600 mg), le CPMP a estimé que la dose de 1 200 mg devait être la dose quotidienne recommandée. Certaines recommandations ont été introduites pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et une évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Lopid, le texte suivant a été considéré comme étant le texte harmonisé le plus approprié pour la section 4.2 Posologie et mode d'administration :

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de débiter le traitement par gemfibrozil, d'autres problèmes médicaux, tels que l'hypothyroïdie et le diabète sucré, doivent être contrôlés le plus efficacement possible et les patients doivent être soumis à un régime hypolipidémiant standard, qui doit être poursuivi pendant la durée du traitement. Lopid doit être pris par voie orale.

Adulte

La gamme de doses est comprise entre 900 mg et 1 200 mg par jour.

La seule dose ayant un effet établi sur la morbidité est de 1 200 mg par jour.

La dose de 1 200 mg doit être répartie en deux doses quotidiennes de 600 mg, une demi-heure avant le petit déjeuner et une demi-heure avant le dîner.

La dose de 900 mg doit être prise en une seule fois, une demi-heure avant le dîner.

Sujets âgés (plus de 65 ans)

Comme pour les adultes

Enfants et adolescents

Le traitement par gemfibrozil n'a pas encore été étudié chez l'enfant. En raison de l'absence de données, l'utilisation du Lopid chez l'enfant n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (filtration glomérulaire comprise entre 50 et 80 et entre 30 et < 50 ml/min/1,73 m², respectivement), initier le traitement à une dose quotidienne de 900 mg et évaluer la fonction rénale avant d'augmenter la dose. Lopid ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une insuffisance grave de la fonction rénale (voir section 4.3).

Insuffisance hépatique

Gemfibrozil est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique (voir section 4.3).

- Questions relatives à la sécurité

Section 4.3 Contre-indications

Le TAMM a été invité à proposer et à justifier scientifiquement une formulation commune pour toute l'UE puisqu'il a été considéré que le texte concernant les contre-indications n'est pas harmonisé entre les États membres, en particulier en ce qui concerne l'utilisation chez des patients présentant :

- une hépatopathie, une néphropathie et une maladie vésiculaire (graves).

Une interaction médicamenteuse avec la répaglinide a été récemment découverte et ajoutée aux contre-indications. L'association du gemfibrozil et de la répaglinide entraînait une exposition 8 fois plus élevée à la répaglinide, entraînant une hypoglycémie.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et une évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Lopid, le texte suivant a été considéré comme étant le texte harmonisé le plus approprié pour la section 4.3 Contre-indications :

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au gemfibrozil ou à l'un des excipients.

Insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale grave.

Antécédent ou présence d'une maladie vésiculaire ou des voies biliaires, notamment calculs biliaires.

Utilisation concomitante de répaglinide (voir section 4.5).

Patients avec antécédents de photoallergie ou de réaction phototoxique pendant un traitement par fibrates.

Section 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Lopid, le texte harmonisé le plus approprié pour la section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi a été approuvé (voir Annexe III). Le risque de troubles musculaires (myopathie/rhabdomyolyse), ainsi que les mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la HMG CoA reductase, ont été soulignés dans le RCP harmonisé. De plus, des interactions médicamenteuses récemment découvertes ont été ajoutées au RCP du Lopid.

Section 4.5. Interactions médicamenteuses et autres interactions

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Lopid, le texte harmonisé le plus approprié pour la section 4.5 Interactions médicamenteuses et autres interactions a été approuvé (voir Annexe III). De plus, les interactions médicamenteuses récemment découvertes ont été ajoutées au RCP du Lopid. Le risque d'interaction médicamenteuse (en particulier avec les produits métabolisés par le CYP2C9 et le CYP2C8) a été accentué dans le RCP harmonisé.

Toutes les autres sections du RCP étaient harmonisées à la suite de la procédure de saisine (voir les exceptions ci-dessous ; aspects administratifs).

Enfin, le CPMP a considéré que toutes les présentations pouvaient être utiles pour le traitement des patients dans les indications autorisées.

Rapport bénéfice/risque

D'après la documentation fournie par le TAMM et en se fondant sur la discussion scientifique au sein du Comité, le CPMP a considéré que le rapport bénéfice/risque du Lopid est favorable pour une utilisation relative à :

Lopid comme complément à un régime alimentaire et à un autre traitement non-pharmacologique (par exemple, exercice physique, perte de poids) pour les cas suivants :

Traitement de la dyslipidémie

Dyslipidémie mixte caractérisée par une hypertriglycémie et/ou un cholestérol HDL faible. Hypercholestérolémie primaire, en particulier lorsque l'utilisation d'une statine n'est pas appropriée ou n'est pas tolérée.

Prévention primaire

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes présentant une augmentation du cholestérol non-HDL, ainsi qu'un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en particulier lorsque l'utilisation d'une statine n'est pas appropriée ou n'est pas tolérée (voir section 5.1).

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que,

- la saisine était destinée à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit,

- le résumé des caractéristiques du produit proposé par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché a été évalué en se fondant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique au sein du Comité,
- les nouvelles informations importantes sur plusieurs interactions médicamenteuses ont été ajoutées au RCP,

le CPMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit est défini à l'annexe III de l'avis sur le Lopid et les dénominations associées (voir Annexe I). Les divergences identifiées au début de la saisine ont été résolues.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 30 des médicaments contenant de la gemfibrozil. Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, ce RCP fera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<(LOPID et dénominations associées)> <(dosage)> mg <comprimés> <gélules> <granulés>
<comprimé pelliculé> <comprimé enrobé>
[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 300 mg de gemfibrozil.

Chaque comprimé pelliculé contient 450 mg, 600 mg ou 900 mg de gemfibrozil.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

<Gélule> <Comprimé pelliculé> <Comprimé> <Granulés> <Comprimé enrobé>
[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

LOPID est indiqué en complément du régime et d'autres mesures non pharmacologiques (par exemple exercice, perte de poids) dans les cas suivants :

Traitement de la dyslipidémie

Dyslipidémie mixte caractérisée par une hypertriglycéridémie et/ou un taux faible de HDL-cholestérol. Hypercholestérolémie primaire, notamment lorsqu'une statine est considérée comme inadéquate ou mal tolérée.

Prévention primaire

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes présentant une élévation du cholestérol non- HDL et à haut risque d'un premier événement cardiovasculaire, notamment lorsqu'une statine est considérée comme inadéquate ou mal tolérée (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Avant l'instauration d'un traitement par gemfibrozil, les autres états pathologiques, comme par exemple l'hypothyroïdie et le diabète, doivent être équilibrés le mieux possible et les patients doivent être placés sous un régime hypolipémiant standard, qui doit être poursuivi pendant le traitement. Lopid doit être pris par voie orale.

Adulte

La posologie est de 900 mg à 1 200 mg par jour.

La seule dose dont l'effet sur la morbidité a été documenté est de 1 200mg par jour.

La dose de 1 200 mg doit être prise à raison de 600 mg deux fois par jour, une demi-heure avant le petit déjeuner et une demi-heure avant le dîner.

La dose de 900 mg doit être prise en une seule fois une demi-heure avant le dîner.

Sujet âgé (plus de 65 ans)

Posologie et mode d'administration identiques à ceux de l'adulte.

Enfants et adolescents

Le traitement par gemfibrozil n'a pas été étudié chez l'enfant. En raison du manque de données, l'utilisation de LOPID n'est pas recommandée chez l'enfant.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire de 50-80 et 30-<50 ml/min/1,73 m² respectivement), le traitement doit débuter à la posologie de 900 mg par jour et la fonction rénale doit être contrôlée avant d'augmenter la posologie. LOPID ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Le gemfibrozil est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au gemfibrozil ou à l'un des excipients.

Insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale sévère.

Antécédents ou présence de maladie de la vésicule biliaire ou des voies biliaires, y compris une lithiase vésiculaire.

Administration concomitante de répaglinide (voir rubrique 4.5).

Antécédents de photosensibilisation ou de réaction phototoxique pendant un traitement par des fibrates.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Atteintes musculaires (myopathie / rhabdomyolyse)

Des cas de myosite, de myopathie et d'élévation importante de la créatine phosphokinase ont été rapportés avec le gemfibrozil. Des cas rares de rhabdomyolyse ont également été mentionnés.

Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (taux supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale) ; dans ces conditions, le traitement doit être arrêté.

Traitement concomitant par des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

Le risque d'atteinte musculaire peut être majoré en cas d'association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Des interactions pharmacocinétiques peuvent également se produire (voir également rubrique 4.5) et des ajustements de la posologie peuvent être nécessaires.

Le bénéfice d'une diminution supplémentaire des taux de lipides par l'association de gemfibrozil à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être évalué soigneusement par rapport aux risques potentiels d'une telle association et la surveillance clinique est recommandée.

Un dosage de la créatinine phosphokinase (CPK) doit être pratiqué avant le début d'un traitement associant le gemfibrozil et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase chez les patients ayant des facteurs prédisposants de rhabdomyolyse, à savoir :

- insuffisance rénale
- hypothyroïdie
- alcoolisme
- âge supérieur à 70 ans
- antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires

- antécédents de toxicité musculaire avec un autre fibrate ou avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase

Administration chez les patients présentant une lithiase vésiculaire

Le gemfibrozil peut augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile, en majorant le risque de formation de calculs biliaires.

Des cas de lithiase biliaire ont été rapportés avec le gemfibrozil. En cas de suspicion de lithiase biliaire, des examens de la vésicule biliaire sont recommandés. Le traitement par gemfibrozil doit être arrêté en présence de calculs biliaires.

Contrôle de la lipidémie

Il est nécessaire de contrôler régulièrement la lipidémie pendant le traitement par gemfibrozil. Une augmentation paradoxale du cholestérol (total et du LDL) peut parfois être observée chez les patients présentant une hypertriglycéridémie. Si la réponse est insuffisante après trois mois de traitement aux doses recommandées, le traitement doit être arrêté et des moyens thérapeutiques différents doivent être envisagés.

Contrôle de la fonction hépatique

Des élévations des ALAT et des ASAT, de la phosphatase alcaline, de la LDH, de la CK et de la bilirubine ont été rapportées. Elles sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement par gemfibrozil. Il est par conséquent nécessaire de contrôler régulièrement la fonction hépatique. Le traitement par gemfibrozil doit être arrêté si les anomalies persistent.

Surveillance de la numération sanguine

Il est recommandé de contrôler régulièrement la numération sanguine pendant les douze premiers mois de traitement par gemfibrozil. De rares cas d'anémie, de leucopénie, de thrombocytopénie, d'éosinophilie et d'hypoplasie de la moelle osseuse ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Interactions avec d'autres médicaments (voir également rubriques 4.3 et 4.5).

Administration concomitante avec des substrats de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 et UGT3A3.

Le profil d'interactions du gemfibrozil est complexe, et il se traduit par une exposition accrue à plusieurs médicaments s'ils sont administrés de manière concomitante avec le gemfibrozil.

Le gemfibrozil inhibe fortement les isoenzymes CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 et UGT3A3 (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec des hypoglycémifiants

Des réactions hypoglycémiques ont été rapportées après l'administration concomitante de gemfibrozil et d'agents hypoglycémifiants (agents oraux et insuline). Le contrôle de la glycémie est recommandé.

Administration concomitante avec des anticoagulants oraux

Le gemfibrozil peut potentialiser les effets des anticoagulants oraux, et il faut donc contrôler attentivement la posologie de l'anticoagulant. La prudence est recommandée lorsque des anticoagulants sont administrés en même temps que le gemfibrozil. Il peut être nécessaire de réduire la posologie de l'anticoagulant pour maintenir un taux de prothrombine acceptable (voir rubrique 4.5.).

4.5. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le profil d'interaction du gemfibrozil est complexe. Des études *in vivo* indiquent que le gemfibrozil est un inhibiteur puissant du CYP2C8 (une enzyme importante pour le métabolisme de substances telles que le répaglinide, la rosiglitazone et le paclitaxel). Des études *in vitro* ont montré que le gemfibrozil est un inhibiteur puissant de CYP2C9 (enzyme impliquée dans le métabolisme de la warfarine et du glimépiride, entre autres), mais également des CYP2C19, CYP1A2 et UGT1A1 et UGT3A3 (voir rubrique 4.4).

Répaglinide

L'association du gemfibrozil avec le répaglinide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante a entraîné une multiplication par 8 de la concentration plasmatique du répaglinide, probablement par inhibition de l'enzyme CYP2C8, avec pour résultat des réactions hypoglycémiques.

Rosiglitazone

L'administration du gemfibrozil avec la rosiglitazone doit être envisagée avec prudence.

L'administration concomitante a provoqué une multiplication par 2,3 de l'exposition systémique à la rosiglitazone, probablement par inhibition de l'isoenzyme CYP2C8 (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

En règle générale, l'association de gemfibrozil et d'une statine doit être évitée (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de fibrates seuls est parfois associée à une myopathie. Un risque accru d'événements indésirables musculaires, dont une rhabdomyolyse, a été mentionné en cas d'administration concomitante de fibrates et de statines.

Il a également été observé que le gemfibrozil a des effets sur la pharmacocinétique de la simvastatine, de la lovastatine, de la pravastatine et de la rosuvastatine. Le gemfibrozil a provoqué une multiplication par trois environ de l'ASC de la forme acide de la simvastatine, peut-être en raison de l'inhibition de la glucoronidation par les UGT1A1 et UGT1A3, et une multiplication par trois de l'ASC de la pravastatine, qui peut être due à une interférence avec les protéines de transport. Une étude a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 80 mg de rosuvastatine à des volontaires sains prenant du gemfibrozil (600 mg deux fois par jour) entraînait une multiplication par 2,2 de la C_{max} moyenne et par 1,9 de l'ASC moyenne de la rosuvastatine.

Anticoagulants oraux

Le gemfibrozil peut potentialiser les effets des anticoagulants oraux, ce qui nécessite un contrôle attentif de la posologie de l'anticoagulant (voir section 4.4).

Bexarotène

L'administration concomitante de gemfibrozil et de bexarotène est déconseillée. Une analyse de population des concentrations plasmatiques de bexarotène chez des patients présentant un lymphome cutané à cellules T a montré que l'administration concomitante de gemfibrozil provoquait une élévation substantielle des taux plasmatiques de bexarotène.

Acides biliaires – Résines

La biodisponibilité du gemfibrozil peut être diminuée en cas d'administration simultanée avec des résines en granulés telles que le colestipol. Il est recommandé de respecter un intervalle de deux heures ou plus entre la prise des deux produits.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Lopid chez la femme enceinte. Les études sur l'animal ne sont pas suffisamment claires pour permettre de tirer des conclusions sur la grossesse et le développement du fœtus (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. LOPID ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité évidente.

Allaitement

Il n'existe pas d'informations sur le passage du gemfibrozil dans le lait maternel. LOPID ne doit pas être administré en cas d'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Dans des cas isolés, des étourdissements et des troubles visuels ayant une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peuvent survenir.

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables les plus fréquentes sont de type digestif et elles sont observées chez approximativement 7 % des patients. En général, ces réactions indésirables ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, en utilisant la convention qui suit : Très fréquent (>1/10), Fréquent (>1/100, <1/10), Peu fréquent (>1/1 000, <1/100), Rare (>1/10 000, <1/1 000), Très rare (<1/10 000), en incluant les notifications isolées :

Plaquettes, saignement et coagulation

Rare : thrombocytopénie.

Globules rouges

Rare : anémie sévère. Une baisse modérée, spontanément résolutive, de l'hémoglobine et de l'hématocrite a été observée au début du traitement par gemfibrozil.

Globules blancs et système réticulo-endothélial

Rares : leucopénie, éosinophilie, hypoplasie de la moelle osseuse. Une baisse spontanément résolutive des leucocytes a été observée au début du traitement par gemfibrozil.

Système nerveux central et périphérique

Fréquents : vertiges, céphalées.

Rares : étourdissements, somnolence, paresthésies, névrite périphérique, baisse de la libido.

Vision

Rare : vue brouillée.

Fréquence et rythme cardiaques

Peu fréquent : fibrillation auriculaire.

Appareil digestif

Très fréquent : dyspepsie.

Fréquent : douleur abdominale, diarrhées, flatulences, nausées, vomissements, constipation.

Rare : pancréatite, appendicite aiguë.

Sphère hépato-biliaire

Rare : ictère cholestatique, anomalie de la fonction hépatique, hépatite, lithiasse biliaire, cholécystite.

Peau et tissus-sous cutanées

Fréquent : eczéma, éruptions.

Rare : dermatite exfoliante, dermatite, prurit, alopecie.

Système musculo-squelettique

Rare : arthralgies, synovite, myalgie, myopathie, myasthénie, douleurs dans les extrémités et myosite accompagnée d'une élévation de la créatine kinase (CK), rhabdomyolyse.

Appareil génito-urinaire

Rare : impuissance.

Effets systémiques

Fréquent : fatigue.

Rare : photosensibilité, angioedème, œdème laryngé, urticaire.

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés. Les symptômes non spécifiques observés ont été des nausées et des vomissements. Les patients ont complètement guéri. Un traitement symptomatique doit-être instauré en cas de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypolipémiant

Classe : Fibrates

Code ATC : C10A B04

Le gemfibrozil est un acide phénoxypentanoïque non halogéné. C'est un agent hypolipémiant qui régule les fractions lipidiques.

Le mécanisme d'action du gemfibrozil n'a pas été démontré de manière définitive. Chez l'homme, le gemfibrozil stimule la lipolyse périphérique des lipoprotéines riches en triglycérides telles que les VLDL et les chylomicrons (par stimulation de la lipoprotéine lipase - LPL). Le gemfibrozil inhibe également la synthèse hépatique des VLDL. Le gemfibrozil augmente les sous-fractions HDL₂ et HDL₃ et les apolipoprotéines A-I et A-II.

Les études chez l'animal semblent indiquer que le gemfibrozil augmente le catabolisme (turnover) et l'élimination du cholestérol par le foie.

Dans l'étude *Helsinki Heart Study*, qui était une grande étude contrôlée contre placebo menée chez 4081 hommes âgés de 40 à 55 ans présentant une dyslipidémie primaire (avec essentiellement une élévation du cholestérol non HDL accompagnée ou non d'hypertriglycémie), mais sans antécédents de coronaropathie, le gemfibrozil, administré à raison de 600 mg deux fois par jour, a induit une réduction significative des taux plasmatiques de triglycérides totaux, de cholestérol total et de cholestérol LDL et une augmentation significative du cholestérol HDL. Le taux cumulé des critères cardiaques (décès d'origine cardiaque et infarctus du myocarde non fatal) pendant un suivi de cinq ans a été de 27,3/1 000 dans le groupe gemfibrozil (56 sujets) et de 41,4 /1 000 dans le groupe placebo (84 sujets), soit une réduction du risque relatif de 34 % (intervalle de confiance à 95 % : 8,2-52,6 ; $p < 0,02$) et une réduction du risque absolu de 1,4 % dans le groupe gemfibrozil, comparativement au placebo. Les réductions d'infarctus du myocarde non fatals et de décès cardiaques ont été de 37 % et 26 % respectivement. Le nombre de décès toutes causes confondues n'a cependant pas été modifié (44 dans le groupe gemfibrozil et 43 dans le groupe placebo). Il y a eu une réduction de 68 % et 71 % respectivement des critères coronariens chez les patients diabétiques et chez ceux qui présentaient des modifications sévères de la fraction lipidique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le gemfibrozil est bien absorbé par le tube digestif et sa biodisponibilité est proche de 100 %. Comme la présence d'aliments peut altérer légèrement sa biodisponibilité, le gemfibrozil doit être pris 30 minutes avant un repas. Le pic plasmatique est atteint en une à deux heures. Une C_{\max} de l'ordre de 15 à 25 mg/l est observée après administration de deux doses quotidiennes de 600 mg.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 9 à 13 litres. La liaison aux protéines plasmatiques du gemfibrozil et de son principal métabolite est d'au moins 97 %.

Métabolisme

Le gemfibrozil subit une oxydation d'un groupement méthyle pour former successivement un hydroxyméthyle et un métabolite carboxyle (le principal métabolite). Ce métabolite du gemfibrozil possède une faible activité comparativement à son composé mère et sa demi-vie d'élimination est d'environ 20 heures.

On ne connaît pas les enzymes impliquées dans le métabolisme du gemfibrozil. Le profil d'interaction du gemfibrozil est complexe (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5). Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le gemfibrozil inhibe les isoenzymes CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 et UGT1A3.

Élimination

Le gemfibrozil est éliminé essentiellement par voie métabolique. Près de 70 % de la dose humaine administrée sont excrétés dans l'urine, essentiellement sous forme conjuguée et de métabolites. Moins de 6 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. On retrouve 6 % de la dose dans les fèces. La clairance totale du gemfibrozil est de l'ordre de 100 à 160 ml/mn et sa demi-vie d'élimination est de 1,3 à 1,5 heure. La pharmacocinétique est linéaire dans la fenêtre thérapeutique.

Groupes de patients particuliers

Il n'a pas été mené d'études pharmacocinétiques chez les insuffisants hépatiques. Il existe des données limitées chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et chez des insuffisants rénaux sévères non dialysés. Des données limitées étayent l'administration de doses pouvant aller jusqu'à 1 200 mg par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée qui ne reçoivent pas un autre hypolipémiant.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans une étude de deux ans sur le gemfibrozil, des cataractes sous-capsulaires se sont développées chez 10 % (cataracte bilatérale) et 6,3 % (cataracte unilatérale) des rats traités à dix fois la dose humaine.

Dans une étude de carcinogénicité chez la souris à des posologies correspondant à 0,1 et 0,7 fois l'exposition clinique (sur la base de l'ASC), il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence de tumeurs comparativement aux témoins. Dans une étude de carcinogénicité chez le rat à des doses correspondant à 0,2 et 1,3 fois l'exposition clinique (sur la base de l'ASC), l'incidence de nodules hépatiques bénins et de carcinomes hépatiques a été significativement plus élevée chez les mâles recevant une dose élevée, et l'incidence de carcinomes hépatiques a également augmenté chez les mâles traités par une dose faible, mais cette augmentation n'était pas statistiquement significative.

Les tumeurs hépatiques induites par le gemfibrozil et par les autres fibrates chez les petits rongeurs sont généralement considérées comme liées à la prolifération extensive des peroxysomes chez ces espèces et donc, de pertinence clinique mineure.

Chez le rat mâle, le gemfibrozil a également induit des tumeurs bénignes des cellules de Leydig. La pertinence clinique de cette observation est minime.

Dans des études de toxicité de reproduction, l'administration de gemfibrozil pendant dix semaines à des rats mâles, à des posologies correspondant à deux fois environ la dose humaine (sur la base de la surface corporelle), a provoqué une baisse de la fertilité. La fertilité a été restaurée après une période de sevrage de huit semaines. Aucun effet tératogène du gemfibrozil n'a été observé chez le rat ou le lapin. L'administration de doses représentant une fois et trois fois la dose humaine (sur la base de la surface corporelle) à des lapines pendant l'organogenèse a induit une diminution dose-dépendante de la taille de la portée. L'administration de 0,6 et 2 fois la dose humaine (sur la base de la surface corporelle) de gemfibrozil à des rates du 15^{ème} jour de gestation jusqu'au sevrage a provoqué des diminutions dose-dépendantes du poids à la naissance et l'absence de croissance des petits pendant l'allaitement. Une toxicité maternelle a été observée dans les deux espèces et la pertinence clinique de la diminution de la taille de la portée chez le lapin et du poids des petits chez le rat est incertaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

6.2 Incompatibilités

[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

6.3 Durée de conservation

[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

6.4 Précautions particulières de conservation

[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT

[Voir annexe I. A implémenter nationalement]

10. DATE D'APPROBATION/REVISION