

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A -1070 Wenen	Gevillon	450 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A -1070 Wenen	Gevillon	900 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
België	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brussel	Lopid	300 mg	Capsules	Oraal gebruik
België	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brussel	Lopid	600 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
België	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brussel	Lopid	900 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Capsules	Oraal gebruik
Denemarken	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Denemarken	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Capsules	Oraal gebruik
Finland	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Parijs	Lipur	450 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athene	Lopid	600 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athene	Lopid	900 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
IJsland	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Capsules	Oraal gebruik
IJsland	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
IJsland	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Warner Lambert UK Ltd onder de	Lopid	300 mg	Capsules	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	handelsnaam: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Verenigd Koninkrijk				
Ierland	Warner Lambert UK Ltd onder de handelsnaam: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Verenigd Koninkrijk	Lopid	600 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rome	Lopid	600 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00144 Rome	Lopid	900 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00144 Rome	Lopid TC	900 mg	Granulaat	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00144 Rome	Lopid TC	1200 mg	Granulaat	Oraal gebruik
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brussel	Lopid	300 mg	Capsules	Oraal gebruik
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brussel	Lopid	600 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brussel	Lopid	900 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Capsules	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10	Lopid	600 mg	Omhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	2740-244 Porto Salvo				
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas (Madrid)	Lopid	900 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Capsules	Oraal gebruik
Zweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501	Lopid	600 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	S – 183 25 Täby				
Verenigd Koninkrijk	Warner Lambert UK Ltd onder de handelsnaam: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Verenigd Koninkrijk	Lopid	300 mg	Capsules	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Warner Lambert UK Ltd onder de handelsnaam: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Verenigd Koninkrijk	Lopid	600 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN LOPID EN AANVERWANTE NAMEN (Zie bijlage I)

- Aspecten met betrekking tot de kwaliteit

Er zijn geen significante problemen met betrekking tot de kwaliteit vastgesteld.

De farmaceutische gegevens van de SPC zijn geharmoniseerd, met uitzondering van de rubrieken die door de lidstaten nationaal moeten worden ingevoerd bij de tenuitvoerlegging van de geharmoniseerde SPC (deel 6).

- Aspecten met betrekking tot de werkzaamheid

Bij de verschillen die voorheen tussen de SPC's van de EU-lidstaten bestonden, ging het om:

Deel 4.1 Therapeutische indicaties

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht een gemeenschappelijke, in de gehele EU geldige benadering voor te stellen met wetenschappelijke onderbouwing, daar de nationaal goedgekeurde teksten over het gebruik van Lopid verschillen vertoonden tussen de lidstaten onderling met betrekking tot:

- de behandeling van hyperlipoproteïnemie;
- de primaire preventie van cardiovasculaire morbiditeit.

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Lopid in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.1 (Indicaties):

Momenteel zijn statinen de eerstelijnsbehandeling voor patiënten met afwijkingen in de lipidenhuishouding bij wie farmacologisch ingrijpen met zekerheid wordt geassocieerd met een gunstig resultaat. Voor statinen werd op overtuigende wijze de werkzaamheid aangetoond met betrekking tot zowel primaire als secundaire preventie van cardiale mortaliteit en morbiditeit. Behandeling met gemfibrozil dient voornamelijk overwogen te worden in situaties waar statinen niet kunnen worden gebruikt, zoals bij intolerantie voor statinen of bij patiënten met speciale lipidenstoornissen. Bovendien is de onbeperkte aanbeveling om een product te gebruiken dat geen statine is voor de behandeling van patiënten met dyslipoproteïnemie van Fredrickson types II a en b (en waarschijnlijk ook type III) geen correcte weergave van de huidige praktijk.

Opneming van de Fredrickson-classificatie in de formulering van de indicatie werd bestreden door het CPMP, deels vanwege het feit dat deze classificatie achterhaald is.

Tenslotte voldoet de geharmoniseerde indicatie aan de richtsnoeren in Europa en de VS voor de aanpak van lipidenstoornissen, die zowel bevestiging van de diagnose door laboratoriumtests als een verandering in levensstijl vereisen alvorens de lipidenverlagende behandeling kan worden ingesteld.

- **Behandeling van dyslipidemie**

Het werkingsmechanisme van gemfibrozil werd nog niet helemaal vastgesteld. Bij mensen stimuleert gemfibrozil de perifere lipolyse van triglyceridenrijke lipoproteïnen zoals zeer lagedensiteitslipoproteïnen (VLDL, very low-density lipoproteins) en chylomicronen (door stimulatie

van het lipoproteïne lipase, LPL). Gemfibrozil remt ook de synthese van VLDL in de lever. Gemfibrozil verhoogt de concentraties van de lipoproteïnesubfracties met hoge dichtheid HDL₂ en HDL₃ alsook van apolipoproteïne A-I en A-II.

Statinen zijn tegenwoordig de eerste keuze bij patiënten met hypercholesterolemie vanwege de superieure LDL (lagedensiteitslipoproteïnen)-cholesterol verlagende eigenschappen en het bewezen gunstige effect op het resultaat. Vanwege het hogere risico van spieraandoeningen, wordt gecombineerd gebruik van gemfibrozil en statinen niet meer aanbevolen en daarom wordt het gebruik van gemfibrozil voornamelijk voorbehouden aan patiënten met dyslipidemie gekenmerkt door hoge triglyceridenconcentraties en/of lage HDL-cholesterolconcentraties. Dit werd aangetoond in twee uitkomststudies met gemfibrozil (bekend als de Helsinki Heart Trial and the Veterans Affairs HDL Intervention Trial [afgekort VA-HIT]). De Helsinki hartstudie werd gepubliceerd door Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary prevention with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. N Engl J Med 1987;317:1237-1245. De VA-HIT-studie werd gepubliceerd door Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. 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.

In een analyse met subgroepen van de Helsinki Heart Trial werd gevonden dat gemfibrozil vooral werkzaam was voor de preventie van hartaandoeningen bij patiënten met hoge triglyceridenconcentraties in het serum, plus ofwel een lage HDL-cholesterolspiegel of een hoge LDL/HDL cholesterolverhouding (Circulation 1992; 85: 37). In de tweede uitkomststudie, de VA-HIT-studie, veroorzaakte gemfibrozil een beduidende verlaging van het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met coronaire hartziekte wier primaire lipidenafwijking een lage HDL-cholesterolconcentratie was bij als normaal beschouwde LDL-cholesterolconcentraties ($\leq 3,6$ mmol/l).

Gemfibrozil is daarom vooral geïndiceerd voor patiënten met hoge triglyceriden- en/of lage HDL-cholesterolconcentraties. Hypercholesterolemie is nog steeds een indicatie, maar hoofdzakelijk in combinatie met een dergelijke dyslipidemie.

- **Primaire preventie (verlaging van cardiovasculaire morbiditeit)**

Deze indicatie is voornamelijk gebaseerd op de Helsinki Heart Study, een breed opgezette placebogecontroleerde studie met 4 081 mannelijke proefpersonen, 40 tot 55 jaar oud, met primaire dyslipidemie (overwegend hoge niet-HDL-cholesterol +/- hypertriglyceridemie), maar zonder voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, waarbij gemfibrozil 600 mg tweemaal daags, de totale plasmatriglyceriden en de totale en LDL-cholesterolspiegel significant verlaagde, en de HDL-cholesterolspiegel significant verhoogde. Het cumulatieve aantal cardiale eindpunten (harddood en niet fataal myocardinfarct) tijdens een follow-up van 5 jaar bedroeg 27,3/1000 in de gemfibrozilgroep (56 proefpersonen) en 41,4/1000 in de placebogroep (84 proefpersonen), waaruit een relatieve risicoreductie blijkt van 34,0% (95% betrouwbaarheidsinterval 8,2 tot 52,6, $p < 0,02$) en een absolute risicoreductie van 1,4% in de gemfibrozilgroep vergeleken met placebo. Er was een daling van 37% voor niet fataal myocardinfarct en 26% voor harddood. Het aantal sterfgevallen door alle oorzaken verschilde echter niet (44 in de gemfibrozilgroep en 43 in de placebogroep). Diabetici en patiënten met ernstige afwijkingen in de lipidenfractie vertoonden een daling met respectievelijk 68% en 71% in de CHD-eindpunten.

De studie werd alleen uitgevoerd bij mannen tussen 40 en 55 jaar in Finland, waar in die tijd mannen een bijzonder hoog risico liepen op een ischemische hartziekte. Dit verstoort de externe geldigheid voor de algemene populatie.

Patiënten werden geselecteerd op basis van niet-HDL-cholesterol met een aanvaarde concentratie $\geq 5,2$ mmol/l (zonder de concentraties van LDL- en HDL-cholesterol en triglyceriden te specificeren). Analyse van de subgroepen heeft aangetoond dat het voordeel het meest uitgesproken was bij de patiënten die waarschijnlijk meer pasten bij de categorie met hypertriglyceridemie en gemengde

dyslipidemie dan bij die met hypercholesterolemie. Statinen zijn de eerste keuze voor de behandeling van patiënten met geïsoleerde hypercholesterolemie.

4.1 Therapeutische indicaties

Lopid is geïndiceerd als toevoeging aan dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (bv. lichaamsbeweging, gewichtsafname) voor het volgende:

Behandeling van dyslipidemie

Gemengde dyslipidemie gekenmerkt door hypertriglyceridemie en/of lage HDL-cholesterol. Primaire hypercholesterolemie, vooral wanneer een statine beschouwd wordt als ongeschikt of niet wordt verdragen.

Primaire preventie

Vermindering van cardiovasculaire morbiditeit bij mannen met verhoogde niet-HDL cholesterol en een hoog risico van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis, vooral wanneer een statine beschouwd wordt als ongeschikt of niet wordt verdragen (zie rubriek 5.1).

Rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening

Niet alle dosispreparaten zijn toegestaan in alle lidstaten. Er werden kleine verschillen vastgesteld tussen de aanbevelingen voor de doses. Wat belangrijker is, geen van de lidstaten heeft een maximumdosis aanbevolen <1200 mg/dag (de dosis gebruikt in de Helsinki Heart Trial). Waar een maximumdosis was aanbevolen, bedroeg deze steeds 1500 mg.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht de in de diverse lidstaten uiteenlopende informatie wetenschappelijk te staven en een onderbouwde gemeenschappelijke formulering voor te stellen, vooral met betrekking tot de dagelijkse behandelingsdoses.

Er werd voorgesteld om de goedgekeurde doseringen van Lopid te rationaliseren. Dit werd reeds gedaan met de tablet van 1200mg en sachetpreparaten; deze zullen uit de handel worden genomen. Daarom zullen de capsule van 300 mg en tabletten van 450 mg, 600 mg en 900 mg nog steeds toegelaten zijn. De aanbevolen dosering is 1200 mg per dag met een minimale dosis van 900 mg en een maximale aanbevolen dosis van 1500 mg. De jarenlange medische praktijk heeft het gebruik vastgelegd van combinaties van kleinere doseringen om de aanbevolen dagelijkse dosis te halen, ondanks het feit dat hogere doseringen werden goedgekeurd.

De voorgestelde dosering past in de huidige aanbevelingen. Het CPMP was van oordeel dat er naast de aanbevolen onderhoudsdosis zowel een minimum- als een maximumdosis aanbevolen moest worden. Aangezien de twee grootste klinische uitkomststudies, de Helsinki Heart Trial en de VA-HIT-studie werden uitgevoerd met een dagelijkse dosis van 1200 mg (2x600 mg), was het CPMP van oordeel dat de aanbevolen dagelijkse dosis 1200 mg zou moeten zijn. Een aantal aanbevelingen werd ingevoerd voor patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen.

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Lopid in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.2 (Dosering en wijze van toediening):

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voorafgaand aan de behandeling met gemfibrozil, dienen andere aandoeningen zoals hypothyreoïdie en diabetes mellitus zo goed mogelijk te worden behandeld en moeten patiënten op een standaard

lipidenverlagend dieet worden gezet, dat moet worden voortgezet tijdens de behandeling. Lopid wordt oraal ingenomen.

Volwassenen

De aanbevolen dosering is 900 mg tot 1200 mg éénmaal daags.

De enige dosis met een gedocumenteerd effect op de morbiditeit is 1200 mg per dag.

De dosis van 1200 mg wordt in twee toedieningen van 600 mg ingenomen, een half uur vóór het ontbijt en een half uur vóór de avondmaaltijd.

De dosis van 900 mg wordt ingenomen als eenmalige dosis een half uur vóór de avondmaaltijd.

Ouderen (boven 65 jaar)

Zoals voor volwassenen

Kinderen en adolescenten

De behandeling met gemfibrozil werd niet onderzocht bij kinderen. Wegens gebrek aan gegevens is het gebruik van Lopid bij kinderen niet aanbevolen.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (glomerulaire filtratiesnelheid respectievelijk 50 - 80 en 30 - < 50 ml/min/1,73 m²), wordt de behandeling ingezet met 900 mg per dag en moet de nierfunctie worden geëvalueerd alvorens de dosis wordt verhoogd. Lopid mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornissen

Gemfibrozil is gecontra-indiceerd bij leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

- Aspecten met betrekking tot de veiligheid

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht een gemeenschappelijke, in de gehele EU geldige benadering voor te stellen met wetenschappelijke onderbouwing, daar de tekst van de contra-indicaties niet geharmoniseerd was tussen lidstaten onderling, vooral met betrekking tot het gebruik bij patiënten met:

- (ernstige) lever- en nierziekte en galblaasaandoeningen.

Een recent gemelde geneesmiddelinteractie met repaglinide werd toegevoegd aan de contra-indicaties. De combinatie van gemfibrozil met repaglinide resulteerde in een verhoging van de repaglinidenconcentratie met een factor 8, wat leidde tot hypoglycaemie.

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Lopid in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.3 (Contra-indicaties):

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor gemfibrozil of één van de hulpstoffen.

Leverfunctiestoornissen.

Ernstige vermindering van de nierfunctie

Anamnese van/of bestaande galblaas- of galwegaandoening, met inbegrip van galstenen

Gelijktijdig gebruik van repaglinide (zie rubriek 4.5).
Patiënten met een voorgeschiedenis van lichtallergie of fototoxische reactie tijdens de behandeling met fibraten.

Rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Lopid in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering voor de geharmoniseerde rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) (Zie bijlage III). Het risico van spierstoornissen (myopathie/rhabdomyolyse) en de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik in geval van gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers werden nog sterker benadrukt in de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken. Bovendien werden er recent gemelde interacties met andere geneesmiddelen toegevoegd aan de SPC voor Lopid.

Rubriek 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Lopid in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.5 (Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie) (zie bijlage III). Bovendien werden er recent gemelde interacties met andere geneesmiddelen toegevoegd aan de samenvatting van de productkenmerken voor Lopid. Het risico van interactie met andere geneesmiddelen (vooral met de producten die worden gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP2C8) werd verder benadrukt in de geharmoniseerde SPC.

Alle andere rubrieken van de SPC werden geharmoniseerd als gevolg van de verwijzingsprocedures (met uitzondering van de administratieve kwesties; zie onder)

Tot slot was het CPMP van oordeel dat alle leveringsvormen nuttig kunnen zijn voor de behandeling van patiënten voor de goedgekeurde indicaties.

Baten/risico-overwegingen

Op basis van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité, was het CPMP van oordeel dat de baten/risicoverhouding van Lopid gunstig is voor gebruik bij:

Lopid als toevoeging aan dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (bv. lichaamsbeweging, gewichtsafname) voor het volgende:

Behandeling van dyslipidemie

Gemengde dyslipidemie gekenmerkt door hypertriglyceridemie en/of lage HDL-cholesterol. Primaire hypercholesterolemie, vooral wanneer een statine beschouwd wordt als ongeschikt of niet wordt verdragen.

Primaire preventie

Vermindering van cardiovasculaire morbiditeit bij mannen met verhoogde niet-HDL-cholesterol en een hoog risico van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis, vooral wanneer een statine beschouwd wordt als ongeschikt of niet wordt verdragen (zie rubriek 5.1).

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat,

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken als doel had;
- de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde samenvatting van de productkenmerken is beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité;
- belangrijke nieuwe informatie over interacties met verschillende geneesmiddelen werd opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken,

heeft het CPMP geadviseerd de vergunningen voor het in de handel brengen te wijzigen. De samenvatting van de productkenmerken wordt uiteengezet in bijlage III van het advies van het CPMP voor Lopid en aanverwante namen (zie bijlage I). De bij het begin van de verwijzing vastgestelde verschillen zijn opgelost.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

**Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 30 verwijzingsverzoek inzake gemfibrozil bevattende geneesmiddelen.
De tekst was geldig op dat moment.**

Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<(LOPID en overeenkomstige namen) <sterkte> mg <Tablet> <Capsule> <Granulaat>
<Filmomhulde tablet> <Omhulde tablet>

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 300 mg gemfibrozil.

Elke filmomhulde tablet bevat 450 mg, 600 mg of 900 mg gemfibrozil.

Voor hulpstoffen, zie 6.1

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

<Capsule><Filmomhulde tablet><Tablet><Granulaat><Omhulde tablet>

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lopid is geïndiceerd als adjuvans bij dieet en andere niet-farmacologische behandeling (bijvoorbeeld lichaamsbeweging, gewichtsvermindering) voor:

Behandeling van dyslipidemie

Gecombineerde dyslipidemie gekenmerkt door hypertriglyceridemie en/of een laag HDL-cholesterol. Primaire hypercholesterolemie, in het bijzonder wanneer een statine als niet geschikt wordt beoordeeld of niet wordt verdragen.

Primaire preventie

Reductie van cardiovasculaire morbiditeit bij mannen met een verhoogd niet-HDL cholesterol en een hoog risico op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis, in het bijzonder wanneer een statine als niet geschikt wordt beoordeeld of niet wordt verdragen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voorafgaand aan de start van de behandeling met gemfibrozil dienen andere aandoeningen zoals hypothyreoïdie en diabetes mellitus zo goed mogelijk behandeld te worden; patiënten dienen op een standaard lipiden-verlagend dieet te worden gezet, dat gedurende de behandeling moet worden voortgezet. Lopid dient oraal te worden ingenomen

Volwassenen

Het doseringstraject is 900 tot 1200 mg per dag.

De 1200 mg per dag dosering is de enige dosering met een gedocumenteerd effect op de morbiditeit.

De 1200 mg dosering wordt ingenomen als 600 mg tweemaal daags, een half uur vóór het ontbijt en een half uur vóór het avondeten.

De 900 mg dosering wordt ingenomen als een enkele dosis een half uur vóór het avondeten.

Ouderen (boven 65 jaar)

Als voor volwassenen.

Kinderen en adolescenten

Gemfibroziltherapie is bij kinderen niet onderzocht. Door het gebrek aan gegevens wordt het gebruik van Lopid bij kinderen niet aanbevolen.

Nierfunctiestoornissen

Begin de behandeling bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (Glomerulaire filtratiesnelheid respectievelijk 50-80 en 30-<50 ml/min/1,73 m²) met 900 mg per dag en beoordeel de nierfunctie alvorens de dosis te verhogen. Lopid dient niet gebruikt te worden door patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornissen

Gemfibrozil is gecontraïndiceerd bij leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor gemfibrozil of een van de hulpstoffen;

Leverfunctiestoornissen;

Ernstige nierfunctiestoornissen;

In het verleden doorgemaakte of bestaande galblaas- of galsysteemaandoeningen, waaronder galstenen;

Gelijktijdig gebruik van repaglinide (zie rubriek 4.5);

Patiënten met voorafgaande geschiedenis van lichtallergie of fototoxische reactie gedurende behandeling met fibraten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Spieraandoeningen (myopathie/rhabdomyolyse)

Myositis, myopathie en duidelijk verhoogde creatinefosfokinase zijn in verband met gemfibrozil gerapporteerd. Ook rhabdomyolyse is zelden gerapporteerd.

Spierbeschadiging dient in overweging genomen te worden bij iedere patiënt met diffuse myalgie, spierzwakte en/of duidelijk verhoogde CPK spiegels in de spier (>5x ULN); de behandeling dient gestaakt te worden als dit zich voordoet.

Gelijktijdig gebruik van HMG-CoA-reductase remmers

Het risico van spierbeschadiging kan verhoogd zijn in geval van combinatie met een HMG-CoA reductase remmer. Er kunnen ook farmacokinetische interacties plaatsvinden (zie rubriek 4.5) en een aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.

Het voordeel van verdere veranderingen in de lipidenspiegels door het gecombineerd gebruik van gemfibrozil en HMG-CoA reductase remmers dient zorgvuldig afgewogen te worden tegen de mogelijke risico's van zo'n combinatie en klinische controle wordt aanbevolen.

De creatinefosfokinase (CPK) spiegel dient bepaald te worden voordat begonnen wordt met zo'n combinatie bij patiënten met risicofactoren voor rhabdomyolyse, zoals:

- Nierinsufficiëntie,
- Hypothyreoïdie,
- Alcohol misbruik
- Leeftijd hoger dan 70 jaar
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten,
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een andere fbraat of HMG-CoA reductase remmer.

Gebruik bij patiënten met galsteenvorming

Gemfibrozil kan de cholesterol excretie in de gal verhogen, waardoor de kans op galsteenvorming wordt vergroot. Er zijn gevallen van cholelithiasis gerapporteerd tijdens gemfibroziltherapie. Wanneer er een vermoeden is van cholelithiasis, is onderzoek van de galblaas geïndiceerd. Gemfibroziltherapie dient afgebroken te worden als er galstenen gevonden worden.

Controle van serumlipiden

Gedurende de behandeling met gemfibrozil is periodieke bepaling van de serumlipiden noodzakelijk. Soms kan er een paradoxale verhoging van (totaal en LDL) cholesterol plaatsvinden bij patiënten met hypertriglyceridemie. De behandeling dient te worden stopgezet en alternatieve behandelingsmethoden dienen in overweging genomen te worden indien na 3 maanden therapie de respons bij de aanbevolen dosering onvoldoende is.

Controle van de leverfunctie

Verhoogde waarden van ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, LDH, CK en bilirubine zijn gerapporteerd. Deze verhogingen zijn meestal reversibel na stopzetting van de behandeling met gemfibrozil. Daarom wordt aangeraden periodiek de leverfunctie te testen. De behandeling met gemfibrozil dient te worden stopgezet indien afwijkende waarden blijven bestaan.

Controle van de bloedcellen

Periodieke bepaling van de bloedcellen wordt aanbevolen gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling met gemfibrozil. Anemie, leukopenie, trombocytopenie, eosinofilie en beenmerghypoplasie zijn zelden gerapporteerd (zie rubriek 4.8)

Interacties met andere geneesmiddelen (zie ook rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik met CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 en UGT3A3 substraten

Het interactieprofiel van gemfibrozil is complex met als gevolg een toegenomen blootstelling van veel geneesmiddelen als zij tezamen met gemfibrozil worden toegediend. Gemfibrozil is een krachtige remmer van de enzymen CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 en UGT3A3 (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met antidiabetica

Er zijn rapporten van hypoglycaemische reacties na gelijktijdig gebruik van gemfibrozil met antidiabetica (orale antidiabetica en insuline). Controle van de bloedglucosespiegels wordt aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia

Gemfibrozil kan de werking van orale anticoagulantia versterken, hetgeen noodzaakt tot een nauwkeurig monitoren van de antistollingsdosering. Indien anticoagulantia tezamen met gemfibrozil worden gegeven dient voorzichtigheid in acht te worden genomen. Het kan noodzakelijk zijn de dosis anticoagulans te verlagen teneinde de gewenste protrombintijdwaarden te handhaven (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het interactieprofiel van gemfibrozil is complex. In vivo studies hebben aangetoond dat gemfibrozil een krachtige remmer is van CYP2C8 (een enzym, van belang voor het metabolisme van bijvoorbeeld repaglinide, rosiglitazon en paclitaxel). In vitro studies hebben aangetoond dat gemfibrozil een sterke remmer is van CYP2C9 (een enzym dat betrokken is bij het metabolisme van bijvoorbeeld warfarine en glimepiride), maar ook van CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 en UGT3A3 (zie rubriek 4.4).

Repaglinide

De combinatie van gemfibrozil met repaglinide is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening heeft geresulteerd in een achtvoudige toename van de repaglinideconcentratie in plasma, waarschijnlijk ten gevolge van de remming van het CYP2C8 enzym, met als gevolg hypoglycaemische reacties.

Rosiglitazon

De combinatie van gemfibrozil met rosiglitazon dient voorzichtig te worden gebruikt. Gelijktijdige toediening met rosiglitazon heeft geresulteerd in een 2,3-voudige toename van de systemische blootstelling aan rosiglitazon, waarschijnlijk door remming van het CYP2C8 iso-enzym (zie rubriek 4.4).

HMG-CoA-reductase-remmers

Gecombineerd gebruik van gemfibrozil en een statine dient in zijn algemeenheid vermeden te worden. (zie rubriek 4.4). Het gebruik van fibraten alleen is zelden in verband gebracht met myopathie. Een toegenomen kans op aan de spieren gerelateerde bijwerkingen, waaronder rhabdomyolyse, is gerapporteerd na gelijktijdige toediening van fibraten en statines.

Ook is gerapporteerd dat gemfibrozil de farmacokinetiek van simvastatine, lovastatine, pravastatine en rosuvastatine beïnvloedt. Gemfibrozil veroorzaakte een bijna drievoudige toename van de AUC van simvastatinezuur, mogelijk ten gevolge van remming van de glucuronidering via UGT1A1 en UGT3A3. Gemfibrozil veroorzaakte een drievoudige toename van de AUC van pravastatine, mogelijk ten gevolge van interferentie met transportproteïnen.

Eén studie gaf aan, dat de gelijktijdige toediening aan gezonde vrijwilligers van een enkele dosis rosuvastatine van 80 mg en gemfibrozil (600 mg tweemaal daags) resulteerde in een 2,2-voudige toename van de gemiddelde C_{max} en een 1,9-voudige toename van de gemiddelde AUC van rosuvastatine.

Orale anticoagulantia

Gemfibrozil kan de werking van orale anticoagulantia versterken, hetgeen noodzaakt tot een nauwkeurige monitoring van de antistollingsdosering (zie rubriek 4.4).

Bexaroteen

Gelijktijdige toediening van gemfibrozil en bexaroteen wordt niet aanbevolen. Een populatie-analyse van de plasmaconcentraties van bexaroteen bij patiënten met cutaan T-cel lymfoom (CTCL) gaf aan dat gelijktijdige toediening van gemfibrozil resulteerde in substantiële toename van de plasmaconcentraties van bexaroteen.

Galzuurbindende harsen

Afgenomen biologische beschikbaarheid van gemfibrozil kan het gevolg zijn als het tezamen gegeven wordt met galzuurbindende harsen, zoals colestipol. Aanbevolen wordt deze producten twee uur of langer na elkaar toe te dienen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Lopid bij zwangere vrouwen. Dierproeven zijn onvoldoende helder om daaruit conclusies te kunnen trekken over de zwangerschap en de ontwikkeling van de foetus (zie rubriek 5.3). Het potentiële gevaar voor mensen is onbekend. Lopid dient tijdens de zwangerschap niet gebruikt te worden, tenzij het duidelijk nodig is.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van gemfibrozil in de moedermelk. Lopid dient niet gebruikt te worden indien borstvoeding wordt gegeven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen. In incidentele gevallen kunnen duizeligheid en troebel zien optreden die de rijvaardigheid negatief kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard en worden gezien bij ongeveer 7% van de patiënten. Deze klachten leiden gewoonlijk niet tot stopzetting van de behandeling.

De bijwerkingen zijn geordend naar frequentie volgens de indeling: zeer vaak ($>1/10$), vaak ($>1/100$, $<1/10$); soms ($>1/1.000$, $<1/100$); zelden ($>1/10.000$, $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$), waaronder geïsoleerde meldingen.

Bloedplaatjes-, bloeding- en stollingsaandoeningen

Zelden: trombocytopenie;

Rode bloedcelaandoeningen

Zelden: ernstige anemie; zelfbeperkende, lichte afname van hemoglobine en hematocriet zijn waargenomen aan het begin van behandeling met gemfibrozil;

Witte bloedcel- en reticulo-endotheelsysteemaandoeningen

Zelden: leukopenie, eosinofilie, beenmerghypoplasie; zelfbeperkende afname van witte bloedcellen is waargenomen aan het begin van behandeling met gemfibrozil;

Centraal en perifeer zenuwstelselaandoeningen

Vaak: vertigo, hoofdpijn;

Zelden: duizeligheid, slaperigheid, paresthesie, perifere neuritis, afname van libido;

Visusstoornissen

Zelden: onscherp zien;

Hartfrequentie- en hartritmeaandoeningen

Soms: atriumfibrilleren;

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: dyspepsie;

Vaak: buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken, constipatie;

Zelden: pancreatitis, acute appendicitis;

Lever- en galaandoeningen

Zelden: cholestatische geelzucht, verstoorde leverfunctie, hepatitis, cholelithiasis, cholecystitis;

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: eczeem, rash;

Zelden: exfoliatieve dermatitis, dermatitis, pruritus, alopecia;

Skeletspieraandoeningen

Zelden: artralgie, synovitis, myalgie, myopathie, myasthenia, pijnlijke extremiteiten en myositis, gepaard gaande met een toename van creatinekinase (CK), rhabdomyolyse;

Urinewegaandoeningen

Zelden: impotentie

Aandoeningen van het lichaam als geheel

Vaak: vermoeidheid;

Zelden: fotosensitiviteit, angio-oedeem, larynxoedeem, urticaria

4.9 Overdosering

Overdosering is gemeld. Niet specifieke symptomen waren misselijkheid en braken. De patiënten herstelden volledig. In geval van overdosering dient de behandeling symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: serumlipidenverlagende middelen

Chemische subgroep: fibraten

ATC-code: C10A B04

Gemfibrozil is een niet-gehalogeneerd fenoxypentaaanzuur-derivaat. Gemfibrozil is een lipidenregulerend middel dat de lipidenfracties reguleert.

Het werkingsmechanisme van gemfibrozil is niet definitief vastgesteld. In de mens stimuleert gemfibrozil de perifere lipolyse van triglyceridenrijke lipoproteïnen zoals VLDL en chylomicronen (door stimulatie van LPL). Gemfibrozil remt ook de synthese van VLDL in de lever. Gemfibrozil doet zowel de HDL₂- en HDL₃-subfracties toenemen als die van apolipoproteïne A-I en A-II.

In dierproeven is gebleken dat de omzetsnelheid en verwijdering van cholesterol uit de lever door gemfibrozil toenemen.

In de Helsinki Heart Study, een groot placebogecontroleerd onderzoek met 4.081 mannen, 40 tot 55 jaar oud, met primaire dyslipidemie (voornamelijk een verhoogd niet-HDL cholesterol +/- hypertriglyceridemie) maar zonder coronaire hartziekten in hun geschiedenis, werd bij een dosering van 600 mg gemfibrozil tweemaal daags een significante verlaging verkregen van totaal plasmatriglyceriden, totaal en LDL-cholesterol en een significante verhoging van HDL-cholesterol. Tijdens een 5 jaar durend follow-up onderzoek was het cumulatieve cijfer van eindpunten op het hart (dood als gevolg van cardiale aandoeningen en niet fataal myocardinfarct) 27,3/1000 in de gemfibrozilgroep (56 personen) en 41,4/1000 in de placebogroep (84 personen). In de gemfibrozilgroep, vergeleken met placebo betekent dit een relatieve risicoreductie van 34,0% (95% betrouwbaarheidsinterval 8,2 tot 52,6, $p < 0,02$) en een absolute risicoreductie van 1,4%. Er was een vermindering van 37% in niet-fatale hartinfarcten en een vermindering van 26% in het aantal doden als gevolg van cardiale aandoeningen. Het aantal doden door alle oorzaken was echter niet verschillend (44 in de gemfibrozilgroep en 43 in de placebogroep). Diabeten en patiënten met ernstige vetspectrumafwijkingen toonden 68% respectievelijk 71% reductie van CHZ-eindpunten.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Gemfibrozil wordt na orale toediening goed uit het maagdarmkanaal opgenomen met een biologische beschikbaarheid dichtbij de 100%. Aangezien de aanwezigheid van voedsel de biologische beschikbaarheid enigszins beïnvloedt dient gemfibrozil een half uur voor de maaltijd te worden ingenomen. Piekplasmaconcentraties treden op na één tot twee uur. Na toediening van 600 mg tweemaal daags wordt een $C_{\max}$ in de orde van grootte van 15 tot 25 mg/ml verkregen.

Distributie

Het distributievolume bij steady-state is 9-13 liter. De plasma-eiwitbinding van gemfibrozil en haar voornaamste metaboliet bedraagt tenminste 97%.

Metabolisme

Gemfibrozil wordt geoxideerd aan de ringmethylgroep waarbij achtereenvolgens een hydroxymethyl- en een carboxylmetabool (de voornaamste metabool) ontstaan.

Deze laatste metabool heeft een lage werkzaamheid vergeleken met de moedersubstantie gemfibrozil en heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 20 uur.

De enzymen die bij de omzetting van gemfibrozil betrokken zijn, zijn niet bekend. Het interactieprofiel van gemfibrozil is complex (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5). In vitro en in vivo studies hebben aangetoond dat gemfibrozil CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 en UGT3A3 remt.

Eliminatie

Gemfibrozil wordt voornamelijk na omzetting uitgescheiden. Ongeveer 70% van de toegediende humane dosis wordt in de urine uitgescheiden, grotendeels als geconjugeerd gemfibrozil en zijn metabolieten. Minder dan 6% van de dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Zes procent van de dosis wordt in de faeces teruggevonden. De totale klaring van gemfibrozil varieert van 100 tot 160 ml/min en de eliminatie halfwaardetijd van 1,3 tot 1,5 uur. De farmacokinetiek is binnen het therapeutische doseringsbereik lineair.

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen farmacokinetische studies gedaan bij patiënten met een verstoorde leverfunctie.

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met lichte, matige en niet-gedialyseerde ernstige nierfunctiestoornissen. De beperkte gegevens ondersteunen het gebruik van doses tot 1200 mg per dag bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis, die geen ander lipidenverlagend geneesmiddel krijgen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durende gemfibrozilstudie, waarin mannelijke ratten tot 10 maal de humane dosis kregen, kwam subcapsulair bilateraal cataract in 10% van de gevallen voor en unilateraal in 6,3% van de gevallen.

In een carcinogeniteitsstudie bij muizen, waarbij doseringen gebruikt werden corresponderend met 0,1 tot 0,7 maal de klinische blootstelling (gebaseerd op de AUC), waren er in het voorkomen van tumoren geen significante verschillen ten opzichte van controledieren. In een carcinogeniteitsstudie bij ratten, waarbij doseringen gebruikt werden corresponderend met 0,2 tot 1,3 maal de klinische blootstelling (gebaseerd op de AUC), was de incidentie van benigne levernodules en levercarcinomen significant toegenomen bij mannetjes, die een hoge dosering hadden gekregen; ook bij de mannetjes, die een lage dosering hadden gekregen, was de incidentie van levercarcinomen toegenomen, maar deze toename was niet statistisch significant.

Levertumoren, door gemfibrozil en andere fibraten geïnduceerd bij kleine knaagdieren, worden gewoonlijk beschouwd als gerelateerd aan de extensieve proliferatie van peroxisomen bij deze soorten en zijn, diensgevolge, van minder klinisch belang.

Bij de mannelijke rat induceerde gemfibrozil ook benigne Leydig cel tumoren. De klinische betekenis hiervan is minimaal.

In reproductietoxiciteitsstudies resulteerde de toediening van gemfibrozil in ongeveer 2 maal de humane dosis (gebaseerd op lichaamsoppervlakte) aan mannelijke ratten gedurende 10 weken, in een afgenomen fertiliteit. De vruchtbaarheid keerde terug na een geneesmiddelvrije periode van 8 weken. Gemfibrozil was niet teratogeen bij ratten of konijnen. Toediening van 1 en 3 maal de humane gemfibrozildosis (gebaseerd op lichaamsoppervlakte) aan vrouwelijke konijnen gedurende de organogenese, veroorzaakte een dosisgerelateerde afname in de grootte van de worp. Toediening van 0,6 en 2 maal de humane gemfibrozildosis (gebaseerd op lichaamsoppervlakte) aan vrouwelijke ratten vanaf de vijftiende dag van de zwangerschap tot tijdens het spenen, veroorzaakte een dosisafhankelijke afname in geboortegewicht en onderdrukking van de groei van de pups gedurende de lactatieperiode. Zwangerschapsvergiftiging is waargenomen bij beide diersoorten en de klinische

relevantie van de afname van de grootte van de konijnenjongen en van het gewicht van de rattenpups is onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

6.1 Lijst van hulpstoffen

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

[Zie Bijlage I. Nationaal te implementeren]