

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DAS DOSAGENS, DAS
VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS E DOS TITULARES DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A -1070 Viena	Gevillon	450 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A -1070 Viena	Gevillon	900 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelas	Lopid	300 mg	Cápsulas	Via oral
Bélgica	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelas	Lopid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelas	Lopid	900 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Cápsulas	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Cápsulas	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Atenas	Lopid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 Atenas	Lopid	900 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Cápsulas	Via oral
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Warner Lambert UK Ltd sob o nome de: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Reino Unido	Lopid	300 mg	Cápsulas	Via oral
Irlanda	Warner Lambert UK Ltd sob o nome de: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Reino Unido	Lopid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	600 mg	Comprimidos	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	900 mg	Comprimidos	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	900 mg	Granulado	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	1200 mg	Granulado	Via oral
Luxemburgo	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelas	Lopid	300 mg	Cápsulas	Via oral
Luxemburgo	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelas	Lopid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelas	Lopid	900 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Países Baixos	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Países Baixos	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Comprimidos revestidos	Via oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Cápsulas	Via oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Comprimidos	Via oral
Espanha	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	900 mg	Comprimidos	Via oral
Suécia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Cápsulas	Via oral
Suécia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Reino Unido	Lopid	300 mg	Cápsulas	Via oral
Reino Unido	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Reino Unido	Lopid	600 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DAS ALTERAÇÕES DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS APRESENTADOS PELA EMA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO LOPID E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (consultar o Anexo I)

- Questões de qualidade

Não foram identificados quaisquer problemas de qualidade significativos.

As informações farmacêuticas do RCM foram harmonizadas, exceptuando as secções que necessitam de ser introduzidas localmente pelos Estados-Membros aquando da implementação do RCM harmonizado (secção 6).

- Questões de eficácia

As divergências que existiam previamente ao nível dos RCM dos Estados-Membros da UE incluíam:

Secção 4.1 Indicações Terapêuticas

Foi solicitado ao Titular da AIM que propusesse e justificasse cientificamente uma abordagem comum a toda a UE, uma vez que existiam divergências entre as aprovações nacionais relativamente ao uso do Lopid no que respeita a:

- tratamento da hiperlipoproteinemia,
- prevenção primária da morbilidade cardiovascular.

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da AIM e uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Lopid, o texto seguinte foi considerado o mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.1:

Actualmente, as estatinas são o tratamento de primeira linha para doentes com alterações lipídicas, onde a intervenção farmacológica tem sido claramente associada a efeitos benéficos. As estatinas demonstraram evidente eficácia na prevenção primária e secundária da mortalidade e da morbilidade cardíaca. O tratamento com gemfibrozil deve ser considerado essencialmente em situações nas quais não seja possível o recurso a estatinas como, por exemplo, em casos de intolerância a estatinas ou em doentes com alterações lipídicas específicas. Além disso, a recomendação sem restrições da utilização de um produto que não seja uma estatina no tratamento de doentes com dislipoproteinemia de Fredrickson tipos II a e b (e provavelmente também tipo III) não reflecte a prática actual.

A inclusão da classificação de Fredrickson no texto da indicação foi questionada pelo CPMP, em parte devido ao facto de esta classificação estar a ficar desactualizada.

Por último, a indicação harmonizada está de acordo com as directrizes europeias e norte-americanas para o controlo de alterações lipídicas e exige a confirmação do diagnóstico através de uma análise laboratorial e a alteração do estilo de vida antes do início do tratamento para a redução de lípidos.

- **Tratamento da dislipidemia**

O mecanismo de acção do gemfibrozil ainda não se encontra totalmente definido. No homem, o gemfibrozil estimula a lipólise periférica de lipoproteínas ricas em triglicéridos como, por exemplo, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e quilomícrons (através da estimulação da lipoproteína-lipase, LPL). O gemfibrozil inibe igualmente a síntese de VLDL no fígado. O gemfibrozil provoca um aumento das subfracções HDL2 e HDL3 das lipoproteínas de alta densidade, bem como das apolipoproteínas A-I e A-II.

As estatinas são actualmente a primeira opção no tratamento de doentes com hipercolesterolemia devido às suas propriedades excepcionais na redução do colesterol das lipoproteínas de baixa

densidade e aos efeitos benéficos demonstrados. Face ao risco acrescido de afecções musculares, o uso concomitante de gemfibrozil e de estatinas deixou de ser recomendado, estando a utilização de gemfibrozil reservada principalmente a doentes com dislipidemia caracterizada por níveis elevados de triglicéridos e/ou níveis baixos de colesterol HDL. Este facto foi demonstrado em dois estudos efectuados com gemfibrozil (conhecidos como os estudos Helsinki Heart e Veterans Affairs HDL Intervention Trial [designado VA-HIT]). O estudo Helsinki Heart foi publicado por Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Estudo Helsinki Heart: prevenção primária com gemfibrozil em homens de meia-idade com dislipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245. O estudo VA-HIT foi publicado por Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil na prevenção secundária da doença cardíaca coronária em homens com níveis baixos de colesterol das lipoproteínas de alta densidade. *N Engl J Med* 1999; 341:410-418.

Numa análise de subgrupos do estudo Helsinki Heart concluiu-se que o gemfibrozil era particularmente eficaz na prevenção da doença cardíaca em doentes com concentrações elevadas de triglicéridos séricos e com níveis baixos de colesterol das HDL ou uma razão do colesterol das LDL/HDL elevada (*Circulation* 1992; 85: 37). Nos resultados do segundo estudo, o estudo VA-HIT, verificou-se que o gemfibrozil resultava numa redução significativa do risco de eventos cardiovasculares agudos em doentes com doença cardíaca coronária, cuja anomalia lipídica primária consistia em níveis baixos de colesterol das HDL e níveis considerados normais de colesterol das LDL ($\leq 3,6$ mmol/l).

Por conseguinte, o gemfibrozil está indicado particularmente em doentes com níveis elevados de triglicéridos e/ou níveis baixos de colesterol HDL. A hipercolesterolemia continua a constar como indicação, apesar de principalmente quando combinada com estas dislipidemias.

- **Prevenção primária (redução da morbilidade cardiovascular)**

Esta indicação baseia-se essencialmente no estudo Helsinki Heart, um vasto estudo controlado por placebo, efectuado em 4 081 indivíduos do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 40 e os 55 anos, com dislipidemia primária (predominantemente níveis elevados de colesterol não HDL +/- hipertrigliceridemia), mas sem antecedentes de doença cardíaca coronária, aos quais foram administrados 600 mg de gemfibrozil duas vezes ao dia, que produziram uma redução significativa nos níveis de triglicéridos plasmáticos totais e de colesterol total e das lipoproteínas de baixa densidade, bem como um aumento significativo do colesterol das lipoproteínas de alta densidade. A taxa cumulativa de parâmetros finais (end-points) cardíacos (morte cardíaca e enfarte do miocárdio não fatal) durante um acompanhamento de 5 anos foi de 27,3/1000 no grupo do gemfibrozil (56 indivíduos) e de 41,4/1000 no grupo do placebo (84 indivíduos), o que demonstra uma redução relativa do risco de 34,0% (intervalo de confiança de 95% de 8,2 a 52,6, $p < 0,02$) e uma redução absoluta do risco de 1,4% no grupo do gemfibrozil, quando comparado com o do placebo. Verificou-se uma redução de 37% nos enfartes do miocárdio não fatais e uma redução de 26% nas mortes cardíacas. O número de mortes por todas as causas não foi, contudo, diferente (44 no grupo do gemfibrozil e 43 no grupo do placebo). Os doentes com diabetes e os doentes com desvios graves na fracção lipídica apresentaram, respectivamente, uma redução de 68% e de 71% na avaliação final da doença cardíaca coronária.

O estudo só incluiu homens com idades compreendidas entre os 40 e os 55 anos, residentes na Finlândia, onde nessa altura os homens estavam sujeitos a um risco particularmente elevado de doença cardíaca isquémica. Este factor diminui a sua validade externa para a população em geral.

Os doentes foram seleccionados com base nos níveis de colesterol não HDL, com um nível de aceitação $\geq 5,2$ mmol/l sem especificação dos níveis de triglicéridos e de colesterol HDL e LDL). Análises de subgrupos mostraram que os benefícios foram mais acentuados nos doentes que provavelmente pertenceriam ao grupo de doentes com hipertrigliceridemia e dislipidemia mista do que ao grupo de doentes com hipercolesterolemia. As estatinas são os fármacos de eleição para o tratamento de doentes com hipercolesterolemia isolada.

4.1 Indicações terapêuticas

Lopid está indicado como adjuvante da dieta e de outras medidas não farmacológicas (ex.: exercício físico, redução do peso) nas seguintes situações:

Tratamento da dislipidemia

Dislipidemia mista caracterizada por hipertrigliceridemia e/ou níveis baixos de colesterol HDL. Hipercolesterolemia primária, particularmente quando o tratamento com uma estatina é considerado inadequado ou não é tolerado.

Prevenção primária

Redução da morbidade cardiovascular em homens com níveis de colesterol não HDL aumentados e com um risco elevado de sofrer um primeiro evento cardiovascular, particularmente quando o tratamento com uma estatina é considerado inadequado ou não é tolerado (ver secção 5.1).

Secção 4.2. Posologia e modo de administração

Nem todas as dosagens foram autorizadas em todos os Estados-Membros. Foram identificadas pequenas divergências entre as recomendações das doses a administrar. Mais importante ainda, nenhum Estado-Membro recomendou uma dose máxima <1200 mg/dia (a dose utilizada no estudo Helsinki Heart). Nos casos em que foi recomendada uma dose máxima, esta foi sempre de 1500 mg.

Foi solicitado ao Titular da AIM que fundamentasse cientificamente as informações divergentes existentes nos Estados-Membros e que justificasse uma proposta de redacção de um texto comum, em particular no que diz respeito ao intervalo posológico terapêutico diário.

Foi proposta a racionalização das dosagens autorizadas de Lopid. As formulações de 1200 mg em comprimidos e saquetas já foram e serão retiradas do mercado. Desta forma, as cápsulas de 300 mg e os comprimidos de 450 mg, 600 mg e 900 mg continuarão a ser autorizados. A posologia recomendada é de 1200 mg por dia com uma dose mínima de 900 mg e uma dose máxima recomendada de 1500 mg. A prática médica ao longo dos anos estabeleceu o uso de combinações de dosagens menores para atingir a dose diária recomendada, apesar de terem sido aprovadas formulações com dosagens mais elevadas.

A posologia proposta encontra-se de acordo com as recomendações actuais. Além da posologia de manutenção recomendada, o CPMP considerou ser apropriado recomendar uma dose máxima e uma dose mínima. Dado os dois maiores estudos clínicos, o estudo Helsinki Heart e o estudo VA-HIT terem sido efectuados com uma dose diária de 1200 mg (2x600 mg), o CPMP considerou que a dose diária recomendada deveria ser de 1200 mg. Foram incluídas algumas recomendações para doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

Após a análise da documentação facultada pelo Titular da AIM e uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente à utilização de Lopid, o seguinte texto foi considerado como sendo o mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.2 Posologia:

4.2 Posologia e modo de administração

Antes de iniciar o tratamento com gemfibrozil, é necessário que outras situações clínicas, tais como o hipotireoidismo e diabetes mellitus, se encontrem controladas tanto quanto possível, e que o doente seja sujeito a uma dieta convencional de redução dos lípidos, a qual deve ser continuada durante o tratamento. Lopid deve ser administrado por via oral.

Adultos

O intervalo de dose é de 900 mg a 1200 mg por dia.

A única dose com efeito documentado sobre a morbidade é a de 1200 mg por dia.

A dose de 1200 mg deve ser administrada sob a forma de 600 mg, duas vezes ao dia, meia hora antes do pequeno-almoço e meia hora antes da refeição da noite.

A dose de 900 mg deve ser administrada em toma única, meia hora antes da refeição da noite.

Idosos (acima de 65 anos)

Idêntico aos adultos.

Crianças e adolescentes

O tratamento com gemfibrozil em crianças não foi investigado. Devido à falta de dados, a utilização de Lopid em crianças não é recomendada.

Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (taxa de filtração glomerular de 50 - 80 e de 30 - < 50 ml/min/1,73 m², respectivamente), o tratamento deve ser iniciado com 900 mg por dia e a função renal deve ser avaliada antes de aumentar a dose. Lopid não deve ser utilizado em doentes com insuficiência renal grave (ver secção 4.3).

Insuficiência hepática

O gemfibrozil está contra-indicado na insuficiência hepática (ver secção 4.3).

- Questões de segurança

Secção 4.3 Contra-indicações

Foi solicitado ao Titular da AIM que propusesse e justificasse cientificamente uma abordagem comum a toda a UE, dado que se considerou que o texto relativo às contra-indicações não se encontrava harmonizado em todos os Estados-Membros, em particular no respeitante à utilização em doentes com:

- doença renal e hepática (grave) e doença da vesícula biliar.

Uma interacção medicamentosa com repaglinida, recentemente descrita, foi adicionada às contra-indicações. A combinação de gemfibrozil com repaglinida resultou numa exposição 8 vezes superior à repaglinida, provocando hipoglicemia.

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da AIM e uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Lopid, o texto seguinte foi considerado o mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.3 Contra-indicações:

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao gemfibrozil ou a qualquer dos excipientes.

Insuficiência hepática.

Insuficiência renal grave.

Antecedentes ou pré-existência de doença na vesícula biliar ou no tracto biliar, incluindo cálculos biliares

Utilização concomitante de repaglinida (ver secção 4.5).

Doentes com antecedentes de fotossensibilidade ou reacções fototóxicas durante o tratamento com fibratos.

Secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da AIM e de uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Lopid, foi aprovado o texto mais adequado para

efeitos de harmonização da Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização. (Ver Anexo III). O risco de afecções musculares (miopatia/rabdomiólise) e as advertências e precauções especiais para uso em caso de administração concomitante de inibidores da HMG-CoA-redutase foram enfatizados no RCM harmonizado. Foram ainda adicionadas ao RCM do Lopid informações sobre interacções recentemente descritas com outros medicamentos.

Secção 4.5. Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da AIM e de uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Lopid, foi aprovado o texto mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção. (Ver Anexo III). Foram ainda adicionadas ao RCM do Lopid interacções recentemente descritas com outros medicamentos. O risco de interacção com outros medicamentos (especialmente com produtos metabolizados através de CYP2C9 e CYP2C8) foi realçado no RCM harmonizado.

Todas as outras secções do RCM foram harmonizadas na sequência do procedimento de consulta (exceptuando, consultar adiante; Problemas Administrativos).

Por último, o CPMP considerou que todas as apresentações podem ser úteis para o tratamento de doentes nas indicações aprovadas.

Considerações em matéria de Benefício/Risco

Com base na documentação apresentada pelo Titular da AIM e na discussão científica em sede do Comité, o CPMP considerou que a relação de benefício/risco do Lopid é favorável ao seu uso relativamente a:

Lopid como adjuvante da dieta e de tratamentos não farmacológicos (por exemplo, exercício, redução do peso) nos seguintes casos:

Tratamento da dislipidemia

Dislipidemia mista caracterizada por hipertrigliceridemia e/ou níveis baixos de colesterol das HDL. Hipercolesterolemia primária, especialmente nos casos em que o uso de uma estatina é considerado inadequado ou não é tolerado.

Prevenção primária

Redução da morbilidade cardiovascular em homens com níveis elevados de colesterol não HDL e em risco elevado de sofrer um primeiro evento cardiovascular, especialmente nos casos em que o uso de uma estatina é considerado inadequado ou não é tolerado (ver secção 5.1).

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento,
- o Resumo das Características do Medicamento proposto pelos Titulares da Autorização de Introdução no Mercado foi determinado com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,
- foram incluídas no RCM novas informações importantes sobre interacções com outros medicamentos,

o CPMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento se encontra estabelecido no Anexo III do parecer sobre o Lopid e designações associadas (ver Anexo I). As divergências identificadas no início da consulta foram resolvidas.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do Artigo 30 para os medicamentos contendo gemfibrozila. O texto era válido à data da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<(LOPID e nomes associados)> <(dosagem)> mg <comprimidos> <cápsulas> <grânulos>
<comprimidos revestidos por película> <comprimidos revestidos>

[Ver anexo I. Para implementação nacional]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 300 mg de gemfibrozil.

Cada comprimido revestido por película contém 450 mg, 600 mg ou 900 mg de gemfibrozil.

Excipientes, ver 6.1.

[Ver anexo I. Para implementação nacional]

3. FORMA FARMACÊUTICA

<Cápsula> <Comprimido revestido por película> <Comprimido> <Grânulos> <Comprimidos revestidos>

[Ver anexo I. Para implementação nacional]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Lopid está indicado como adjuvante da dieta e de outras medidas não farmacológicas (ex: exercício físico, redução do peso), nas seguintes situações:

Tratamento da dislipidemia:

Dislipidemia mista caracterizada por hipertrigliceridemia e/ou níveis baixos de colesterol-HDL. Hipercolesterolemia primária, particularmente quando o tratamento com uma estatina é considerado inadequado ou não é tolerado.

Prevenção primária

Redução da morbidade cardiovascular em homens com níveis de colesterol não HDL aumentados e com um risco elevado de sofrer o primeiro evento cardiovascular, particularmente quando o tratamento com uma estatina é considerado inadequado ou não é tolerado (ver secção 5.1).

4.2. Posologia e modo de administração

Antes de iniciar o tratamento com gemfibrozil, é necessário que outras situações clínicas, tais como o hipotireoidismo e a diabetes *mellitus*, se encontrem controladas tanto quanto possível, e que o doente seja sujeito a uma dieta convencional de redução de lípidos, a qual deve ser continuada durante o tratamento. Lopid deve ser administrado por via oral.

Adultos

O intervalo de dose é de 900 mg a 1200 mg por dia.

A única dose com efeito documentado sobre a morbidade é a de 1200 mg por dia.

A dose de 1200 mg deve ser administrada sob a forma de 600 mg, duas vezes ao dia, meia hora antes do pequeno-almoço e meia hora antes da refeição da noite.

A dose de 900 mg deve ser administrada em toma única, meia hora antes da refeição da noite.

Idosos (acima de 65 anos)

Idêntico aos adultos.

Crianças e adolescentes

O tratamento com gemfibrozil em crianças não foi investigado. Devido à falta de dados, a utilização de Lopid em crianças não é recomendada.

Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (Taxa de filtração glomerular de 50 - 80 e 30 - < 50 ml/min/1,73 m², respectivamente), o tratamento deve ser iniciado com 900 mg por dia e a função renal deve ser avaliada antes de aumentar a dose. Lopid não deve ser utilizado em doentes com insuficiência renal grave (ver secção 4.3.).

Insuficiência hepática

O gemfibrozil está contra-indicado na insuficiência hepática (ver secção 4.3).

4.3. Contra-indicações

Hipersensibilidade ao gemfibrozil ou a qualquer dos excipientes.

Insuficiência hepática.

Insuficiência renal grave.

Antecedentes ou pré-existência de doença na vesícula biliar ou no tracto biliar, incluindo cálculos biliares.

Utilização concomitante de repaglinida (ver secção 4.5.)

Doentes com antecedentes de fotossensibilidade ou reacções fototóxicas durante o tratamento com fibratos.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Distúrbios musculares (miopatia/rabdomiólise)

Ocorreram relatos de miosite, miopatia e níveis de creatina fosfoquinase marcadamente elevados associados ao gemfibrozil. A rabdomiólise também foi raramente relatada.

É de considerar a ocorrência de lesões musculares em qualquer doente que apresente mialgia difusa, hipersensibilidade muscular dolorosa e/ou aumento marcado dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK) (> 5 vezes o Limite Superior Normal); nestas situações o tratamento deve ser descontinuado.

Utilização concomitante com inibidores da HMG-CoA redutase

O risco de ocorrência de lesões musculares pode estar aumentado quando se combina um inibidor da HMG-CoA redutase. Podem também ocorrer interacções farmacocinéticas (ver também secção 4.5) e pode ser necessário fazer ajustes de dose.

O benefício resultante das alterações dos níveis lipídicos pela utilização concomitante do gemfibrozil com inibidores da HMG-CoA redutase deve ser cuidadosamente ponderado contra os potenciais riscos dessa mesma combinação, sendo recomendável a monitorização clínica.

Os níveis de creatina fosfoquinase (CPK) devem ser determinados antes de iniciar este tratamento combinado, em doentes com os seguintes factores de pré-disposição para o aparecimento de rabdomiólise:

- Insuficiência renal
- Hipotireoidismo
- Abuso de álcool
- Idade acima dos 70 anos
- Antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares hereditárias
- Antecedentes de toxicidade muscular devida a outros fibratos ou a inibidores da HMG-CoA redutase

Administração em doentes com cálculos biliares

O gemfibrozil pode aumentar a excreção de colesterol através da biliar aumentando o potencial de formação de cálculos biliares. Foram relatados casos de colelitíase durante o tratamento com gemfibrozil. Caso se suspeite de colelitíase, devem ser realizados exames à vesícula biliar. O tratamento com gemfibrozil deve ser interrompido caso se encontrem cálculos biliares.

Monitorização dos níveis lipídicos

É necessário efectuar determinações periódicas dos níveis lipídicos durante o tratamento com gemfibrozil. Ocasionalmente, pode ocorrer um aumento paradoxal dos níveis de colesterol (total e LDL) em doentes com hipertrigliceridemia. O tratamento deve ser interrompido e deve-se considerar outra alternativa terapêutica, caso a resposta seja insuficiente após 3 meses de terapêutica com as doses recomendadas.

Monitorização da função hepática

Foram reportados níveis elevados de ALAT, ASAT, fosfatase alcalina, LDH, CK e bilirrubina. Estes níveis são geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento com gemfibrozil. Assim, devem ser realizados testes à função hepática periodicamente. O tratamento com gemfibrozil deve ser interrompido caso estas anomalias persistam.

Monitorização da contagem de células sanguíneas

Recomenda-se a determinação periódica da contagem de células sanguíneas durante os primeiros 12 meses de administração do gemfibrozil. Foi relatada raramente a ocorrência de anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e hipoplasia da medula óssea (ver secção 4.8).

Interacção com outros medicamentos (ver também a secção 4.3 e 4.5).

Utilização concomitante com substratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 e UGT3.

O perfil de interacção do gemfibrozil é complexo provocando uma exposição aumentada de muitos medicamentos quando administrados concomitantemente com o gemfibrozil.

O gemfibrozil inibe potencialmente as enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 e UGT3 (ver secção 4.5).

Utilização concomitante com agentes hipoglicemiantes

Ocorreram relatos de reacções hipoglicémicas após administração concomitante de gemfibrozil com agentes hipoglicemiantes (agentes orais e insulina). Recomenda-se a monitorização dos níveis de glucose.

Utilização concomitante com anticoagulantes orais

O gemfibrozil pode potenciar os efeitos dos anticoagulantes orais, o que exige monitorização cuidadosa da dose de anticoagulante. É necessário precaução quando agentes anticoagulantes são administrados conjuntamente com o gemfibrozil. Pode ser necessário reduzir a dose do anticoagulante para manter os níveis desejados de tempo de protrombina (ver secção 4.5).

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O perfil de interacção do gemfibrozil é complexo. Estudos *in vivo* indicam que o gemfibrozil é um potente inibidor da CYP2C8 (uma enzima importante no metabolismo da repaglinida, rosiglitazona e paclitaxel, por ex.). Estudos *in vitro* demonstraram que o gemfibrozil é um forte inibidor da CYP2C9 (uma enzima envolvida no metabolismo da varfarina e da glimepirida por ex.), mas também da CYP2C19, CYP1A2, UGT1 e UGT3 (ver secção 4.4.).

Repaglinida

A combinação de gemfibrozil com a repaglinida está contra-indicada (ver secção 4.3).

A administração concomitante originou um aumento de 8 vezes das concentrações plasmáticas da repaglinida, provavelmente devido à inibição da enzima CYP2C8, originando reacções

hipoglicémicas.

Rosiglitazona

A combinação de gemfibrozil com rosiglitazona deve ser avaliada cuidadosamente. A co-administração com a rosiglitazona originou um aumento de 2,3 vezes da exposição sistémica da rosiglitazona, provavelmente devido à inibição da enzima CYP2C8 (ver secção 4.4).

Inibidores da HMG-CoA redutase.

A utilização combinada de gemfibrozil com uma estatina deve ser normalmente evitada (ver secção 4.4).

A administração isolada de fibratos está ocasionalmente associada a miopatia. Foi reportado um risco aumentado de ocorrência de efeitos indesejáveis musculares, incluindo a rabdomiólise, quando os fibratos são co-administrados com estatinas.

Foi também reportado que o gemfibrozil influencia a farmacocinética da simvastatina, lovastatina, pravastatina e rosuvastatina. O gemfibrozil causou um aumento da AUC da simvastatina ácida em quase 3 vezes, possivelmente devido à inibição da glucoronidação via UGT1 e UGT3, e um aumento da AUC da pravastatina em 3 vezes, que pode ser devido à interferência com as proteínas de transporte. Um estudo indicou que a co-administração de uma dose única de 80 mg de rosuvastatina, a voluntários saudáveis em tratamento com gemfibrozil (600 mg duas vezes ao dia), originou um aumento de 2,2 vezes da C_{max} média e um aumento de 1,9 vezes da AUC média da rosuvastatina.

Anticoagulantes orais

O gemfibrozil pode potenciar os efeitos dos anticoagulantes orais, o que exige monitorização cuidadosa da dose do anticoagulante (ver secção 4.4).

Bexaroteno

A administração concomitante de gemfibrozil com bexaroteno não é recomendada. Uma análise populacional das concentrações plasmáticas de bexaroteno, em doentes com linfoma cutâneo das células T (CTCL), indicou que a administração concomitante de gemfibrozil origina aumentos substanciais das concentrações plasmáticas de bexaroteno.

Ácidos biliares – Resinas ligantes

A biodisponibilidade do gemfibrozil pode ser reduzida quando administrado simultaneamente com grânulos de resinas, tais como o colestipol. Recomenda-se a administração destas substâncias com 2 horas ou mais de intervalo.

4.6. Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de Lopid em mulheres grávidas. Os estudos em animais não são suficientemente esclarecedores para permitir retirar conclusões sobre a gravidez ou o desenvolvimento fetal (ver secção 5.3). O risco potencial para os humanos é desconhecido. Lopid não deve ser administrado durante a gravidez excepto quando claramente necessário.

Aleitamento

Não existem dados sobre a excreção de gemfibrozil no leite. O gemfibrozil não deve ser utilizado durante o aleitamento.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Em casos isolados, pode ocorrer tonturas e distúrbios visuais que podem afectar negativamente a capacidade de conduzir.

4.8. Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente reportados são de carácter gastrointestinal e são observados em aproximadamente 7% dos doentes. Estes efeitos indesejáveis não conduzem geralmente à interrupção do tratamento.

Os efeitos indesejáveis são ordenados segundo a sua frequência, utilizando a seguinte classificação: Muito frequentes ($> 1/10$), Frequentes ($> 1/100$ e $< 1/10$), Pouco frequentes ($> 1/1000$ e $< 1/100$), Raros ($> 1/10000$ e $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10000$), incluindo comunicações isoladas:

Doenças das plaquetas, hemorrágicas e de coagulação

Raros: trombocitopénia

Doenças dos eritrócitos

Raros: anemia severa. Foi observado um decréscimo ligeiro auto-limitado da hemoglobina e do hematócrito, no início do tratamento com gemfibrozil.

Doenças dos leucócitos e do sistema reticuloendotelial

Raros: leucopenia, eosinofilia, hipoplasia da medula óssea. Foi observado um decréscimo auto-limitado dos leucócitos, no início do tratamento com gemfibrozil.

Sistema nervoso central e periférico

Frequentes: vertigem, cefaleia

Raros: tonturas, sonolência, parestesia, neurite periférica, decréscimo da libido.

Afecções oculares

Raros: visão turva

Afecções da frequência e ritmo cardíaco

Pouco frequentes: fibrilhação auricular

Doenças do sistema gastrointestinal

Muito frequentes: dispepsia

Frequentes: dor abdominal, diarreia, flatulência, náusea, vômitos e obstipação.

Raros: pancreatite, apendicite aguda

Afecções do sistema hepático e biliar

Raros: icterícia colestática, perturbações da função hepática, hepatite, colelitíase, colecistite.

Afecções da pele e anexos

Frequentes: eczema, erupção cutânea

Raros: dermatite exfoliativa, dermatite, prurido, alopecia.

Afecções musculoesqueléticas

Raros: artralgia, sinovite, mialgia, miopatia, miastenia, dor nas extremidades e miosite acompanhada de um aumento na creatina quinase (CK), rabdomiólise.

Doenças do sistema urinário

Raros: impotência

Perturbações gerais do organismo

Frequentes: fadiga

Raros: fotossensibilidade, angioedema, edema da laringe, urticária.

4.9. Sobredosagem

Registaram-se casos de sobredosagem. Os sintomas não específicos reportados foram náusea e vômitos. A recuperação dos doentes foi total. Em caso de sobredosagem, deve ser instituído tratamento sintomático de suporte.

5. INFORMAÇÕES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antidislipidémico

Subgrupo químico: fibratos

Código ATC: C10A B04

O gemfibrozil é um ácido fenoxipentanóico não halogenado. O gemfibrozil é um agente regulador dos lípidos que regula as fracções lipídicas.

O mecanismo de acção do gemfibrozil ainda não está definitivamente esclarecido. No homem, o gemfibrozil estimula a lipólise periférica das lipoproteínas enriquecidas em triglicéridos, tais como as VLDL e os quilomicrons (por estimulação das LPL). O gemfibrozil também inibe a síntese das VLDL no fígado. O gemfibrozil aumenta as subfracções HDL₂ e HDL₃, bem como as apolipoproteínas A-I e A-II.

Estudos em animais sugerem que a transformação e remoção do colesterol do fígado aumenta por acção do gemfibrozil.

No Estudo Cardíaco de Helsínquia, que consistiu num vasto ensaio controlado por placebo, em 4081 homens, com idades compreendidas entre 40 e 55 anos, com dislipidemia primária (predominantemente níveis elevados de colesterol não HDL +/- hipertrigliceridemia), sem história prévia de doença coronária, a administração de gemfibrozil na dosagem de 600 mg duas vezes ao dia, produziu uma redução significativa nos níveis totais de triglicéridos plasmáticos, de colesterol total e de colesterol LDL, bem como um aumento significativo no colesterol HDL. A taxa acumulada dos parâmetros de avaliação cardíacos (morte cardíaca e enfarte do miocárdio não fatal), durante o período de seguimento de 5 anos foi de 27,3/1000 no grupo de gemfibrozil (56 sujeitos) e 41,4/1000 no grupo placebo (84 sujeitos), demonstrando uma redução do risco relativo de 34,0% (intervalo de confiança de 95%, 8,2 a 52,6, $p < 0,02$) e uma redução do risco absoluto de 1,4% no grupo do gemfibrozil comparativamente ao do placebo. Verificou-se uma redução de 37% no enfarte de miocárdio não fatal e uma redução de 26% nas mortes cardíacas. No entanto, o número de mortes por todas as causas não foi diferente (44 no grupo do gemfibrozil e 43 no grupo do placebo). Os doentes com diabetes e os doentes com graves desvios nas fracções lipídicas demonstraram reduções de 68% e 71%, respectivamente, nos parâmetros de avaliação da doença coronária.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O gemfibrozil é bem absorvido pelo tracto gastrointestinal após administração oral, tendo uma biodisponibilidade próxima de 100%. Uma vez que a presença de alimentos altera ligeiramente a biodisponibilidade, o gemfibrozil deve ser administrado 30 minutos antes da refeição. Os picos plasmáticos ocorrem dentro de 1 a 2 horas. Após administração de 600 mg, duas vezes por dia, é obtida uma C_{max} de 15 a 25 mg/ml.

Distribuição

O volume de distribuição no estado estacionário é de 9-13 l. A ligação às proteínas plasmáticas de gemfibrozil e do seu metabolito principal é de, pelo menos, 97%.

Biotransformação

O gemfibrozil sofre oxidação do grupo metilo do seu anel para formar sucessivamente o metabolito hidroximetilo e carboxilo (metabolito principal). Este metabolito tem uma actividade baixa comparativamente à molécula inalterada de gemfibrozil e uma semi-vida de eliminação de aproximadamente 20 horas.

Desconhece-se quais as enzimas envolvidas no metabolismo do gemfibrozil. O perfil de interacção do gemfibrozil é complexo (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5). Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o

gemfibrozil inibe as CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 e UGT1A3.

Eliminação

O gemfibrozil é eliminado principalmente pelo metabolismo. Cerca de 70% da dose administrada no homem é excretada na urina, na sua maior parte como conjugados de gemfibrozil e dos seus metabolitos. Menos de 6% da dose é excretada na urina, na forma inalterada. Seis por cento da dose é excretada nas fezes. A depuração total do gemfibrozil encontra-se no intervalo de 100 a 160 ml/min, e a semi-vida de eliminação está entre 1,3 a 1,5 horas. A farmacocinética é linear dentro da margem terapêutica.

Grupos especiais de doentes

Não foram realizados estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática.

Existem dados limitados sobre doentes com insuficiência renal ligeira, moderada e grave não sujeita a diálise. Os dados limitados suportam a utilização de até 1200 mg, por dia, em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, que não estejam a tomar outro medicamento para redução dos lípidos.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Num estudo de 2 anos com gemfibrozil, surgiram cataratas subcapsulares bilaterais e unilaterais, em 10% e 6,3%, respectivamente, dos ratos machos tratados com uma dose 10 vezes superior à humana.

Num estudo de carcinogenicidade em ratinhos, em que se utilizaram doses correspondentes a 0,1 e 0,7 vezes a exposição clínica (baseado na AUC), não ocorreram diferenças significativas relativamente aos controlos no que respeita à incidência de tumores. Num estudo de carcinogenicidade em ratos, em que se utilizaram doses correspondentes a 0,2 e 1,3 vezes a exposição clínica (baseado na AUC), a incidência de nódulos hepáticos benignos e carcinomas hepáticos foi significativamente maior em machos a receber doses elevadas; a incidência de carcinomas hepáticos também aumentou em machos a receber uma dose baixa, no entanto este aumento não foi estatisticamente significativo.

Na generalidade, considera-se que os tumores hepáticos induzidos pelo gemfibrozil e outros fibratos em pequenos roedores estão relacionados com a proliferação extensiva de peroxissomas nestas espécies, pelo que são de pouca relevância clínica.

No rato macho, o gemfibrozil também induziu o aparecimento de tumores benignos das células de Leydig. A relevância clínica deste achado é mínima.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, a administração do gemfibrozil em doses de aproximadamente 2 vezes superiores à humana (baseada na área de superfície corporal), em ratos machos, durante 10 semanas, resultou num decréscimo da fertilidade. A fertilidade foi restabelecida após um período de 8 semanas livre de fármaco. O gemfibrozil não foi teratogénico em ratos nem em coelhos. A administração de 1 e 3 vezes a dose humana (baseada na área de superfície corporal) de gemfibrozil em coelhos fêmea, durante a organogénese, causou uma redução, dependente da dose, do tamanho da ninhada. A administração de 0,6 e 2 vezes a dose humana (baseada na área de superfície corporal) de gemfibrozil em ratos fêmea, desde o dia 15 gestacional até ao desmame, causou reduções, dependentes da dose, do peso à nascença e supressão do crescimento das crias durante a lactação. A toxicidade materna foi observada em ambas as espécies e a relevância clínica da redução do tamanho da ninhada do coelho e do peso das crias do rato é incerta.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de excipientes

[Para implementação nacional]

6.2. Incompatibilidades

[Para implementação nacional]

6.3. Prazo de validade

[Para implementação nacional]

6.4. Precauções especiais de conservação

[Para implementação nacional]

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

[Para implementação nacional]

6.6. Instruções de utilização e manipulação

[Para implementação nacional]

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Para implementação nacional]

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Para implementação nacional]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Para implementação nacional]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO