

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING, I
MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Österrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33-35 A -1070 Wien	Gevillon	450 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Österrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33-35 A -1070 Wien	Gevillon	900 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Belgien	Pfizer S.A Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bryssel	Lopid	300 mg	Kapslar	Oral användning
Belgien	Pfizer S.A Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bryssel	Lopid	600 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Belgien	Pfizer S.A Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bryssel	Lopid	900 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapslar	Oral användning
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Finland	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Kapslar	Oral användning
Finland	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Frankrike	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr.Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tyskland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D- 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tyskland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D- 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tyskland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D- 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tyskland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D- 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Tyskland	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D- 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Grekland	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Aten	Lopid	600 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Grekland	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Aten	Lopid	900 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapslar	Oral användning
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Irland	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Storbritannien	Lopid	300 mg	Kapslar	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Irland	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Storbritannien	Lopid	600 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rom	Lopid	600 mg	Tabletter	Oral användning
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rom	Lopid	900 mg	Tabletter	Oral användning
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rom	Lopid TC	900 mg	Granulat	Oral användning
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rom	Lopid TC	1 200 mg	Granulat	Oral användning
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bryssel	Lopid	300 mg	Kapslar	Oral användning
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bryssel	Lopid	600 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Luxemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bryssel	Lopid	900 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Nederländerna	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Dragerade tabletter	Oral användning
Nederländerna	Pfizer SA. Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Dragerade tabletter	Oral användning
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Kapslar	Oral användning
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Dragerade tabletter	Oral användning
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Dragerade tabletter	Oral användning
Spanien	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Tabletter	Oral användning
Spanien	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B	Lopid	900 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
	Parque Empresarial La MORal useeja 28108 Alcobendas (Madrid)				
Sverige	Pfizer SA. Nytorpsvägen 36 Box 501 SE – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Kapslar	Oral användning
Sverige	Pfizer SA. Nytorpsvägen 36 Box 501 SE – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Sverige	Pfizer SA. Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Storbritannien	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Storbritannien	Lopid	300 mg	Kapslar	Oral användning
Storbritannien	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ Storbritannien	Lopid	600 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
--------------------	--	--------------------	---------------	-----------------------	----------------------------

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LOPID MED SYNONYMER (se bilaga I)

- Kvalitetsfrågor

CPMP ansåg inte att det fanns några väsentliga kvalitetsfrågor att diskutera.

De farmaceutiska uppgifterna i produktresumén har harmoniserats med undantag av de avsnitt som måste införas nationellt av medlemsstaterna när de genomför den harmoniserade produktresumén (avsnitt 6).

- Effektfrågor

De tidigare skillnaderna mellan produktresuméerna i de olika EU-medlemsstaterna avsåg följande:

Avsnitt 4.1 Terapeutiska indikationer

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades att redovisa ett vetenskapligt motiverat förslag till EU-omfattande förhållningssätt eftersom texten om terapeutiska indikationer befanns skilja sig i hög grad mellan medlemsstaterna, i synnerhet med avseende på användningen av Lopid vid

- behandling av hyperlipoproteinemi,
- primärprevention av kardiovaskulär morbiditet.

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Lopid. På grundval av detta fann CPMP att följande är den mest lämpliga harmoniserade texten för avsnitt 4.1 Terapeutiska indikationer:

För närvarande är statiner förstahandsval vid behandling av patienter med lipidanomalier där läkemedelsintervention avgjort associerades med ett gynnsamt resultat. Statiner har uppvisat övertygande effekt avseende både primärprevention och sekundärprevention av kardiell mortalitet och morbiditet. Behandling med gemfibrozil skall övervägas huvudsakligen i de situationer där statiner inte får användas som vid statinintolerans eller hos patienter med speciella rubbningar i lipidomsättningen. Därtill kommer att den oinskränkta rekommendationen att använda en produkt som inte är ett statin för att behandla patienter med Fredrickson-typ IIa- och typ IIb-dyslipoproteinemi (samt sannolikt även typ III) inte återspeglar rådande praxis.

CPMP ifrågasatte införandet av Fredrickson-klassificeringen i den formulering som valts för indikationen, delvis på grund av den omständigheten att denna klassificering är på väg att bli obsolet.

Avslutningsvis är den harmoniserade indikationen i linje med europeiska och amerikanska riktlinjer för handläggningen av rubbningar i lipidomsättningen som kräver både bekräftelse av diagnosen genom laboratorieprov och livsstilsförändring innan lipidsänkande behandling påbörjas.

- **Behandling av dyslipidemi**

Verkningsmekanismen hos gemfibrozil har inte slutgiltigt klarlagts. Hos människa stimulerar gemfibrozil perifer lipolys av sådana triglyceridrika lipoproteiner som mycket lätta lipoproteiner (VLDL) och kylomikroner (genom stimulering av lipoproteinlipas, LPL). Gemfibrozil hämmar även syntesen av VLDL i levern. Gemfibrozil ökar halterna av de tunga lipoproteinernas subfraktioner HDL₂ och HDL₃ och även apolipoprotein A-I och A-II.

Statiner är nu förstahandsval hos patienter med hyperkolesterolemi på grund av de överlägsna LDL-kolesterolsänkande egenskaperna och den nytta som påvisats av resultaten. På grund av den ökade

riskerna för muskelsjukdomar rekommenderas inte längre kombinerad användning av gemfibrozil och statiner, varför användningen av gemfibrozil i första hand förbehålles patienter med dyslipidemi som karakteriseras av höga triglyceridnivåer och/eller låga HDL-kolesterolnivåer. Detta visades av två resultatstudier som utfördes med gemfibrozil (kända som Helsinki Heart- och Veterans Affairs HDL Intervention Trial- [betecknas VA-HIT] studierna). Helsinki Heart-studien publicerades av Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary prevention with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidaemia [Helsinki Heart-studien: Primärprevention med gemfibrozil hos medelålders män med dyslipidemi]. N Engl J Med 1987; 317:1237–1245. VA-HIT-studien publicerades av 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. [Gemfibrozil för sekundärprevention av koronar hjärtsjukdom hos män med låga HDL-kolesterolnivåer.] N Engl J Med 1999; 341:410–418.

Vid en analys av en subgrupp i Helsinki Heart-studien fann man att gemfibrozil var särskilt effektivt vid prevention av hjärtsjukdom hos patienter med höga serumtriglyceridkoncentrationer plus antingen låg HDL-kolesterolnivå eller en hög LDL/HDL-kolesterolkvot (Circulation 1992; 85: 37). I den andra resultatstudien, VA-HIT-studien, ledde gemfibrozil till en signifikant sänkning av risken för större kardiovaskulära händelser hos patienter med koronar hjärtsjukdom vars primära lipidanomali var en låg HDL-kolesterolnivå med LDL-kolesterolnivåer som ansågs vara normala ($\leq 3,6$ mmol/l).

Gemfibrozil är därför särskilt indicerat för patienter med höga triglyceridnivåer och/eller låg HDL-kolesterolnivå. Hyperkolesterolemi är fortfarande en indikation, men huvudsakligen i kombination med sådan dyslipidemi.

- **Primärprevention (Reduktion av kardiovaskulär morbiditet)**

Denna indikation baseras huvudsakligen på Helsinki Heart-studien, som var en stor placebokontrollerad studie med 4 018 manliga patienter mellan 40 och 55 år med primär dyslipidemi (företrädesvis förhöjt icke-HDL-kolesterol +/- hypertriglyceridemi), men utan anamnes på koronar hjärtsjukdom. Gemfibrozil 600 mg gavs två gånger dagligen och åstadkom en signifikant reduktion av de totala plasmatriglyceridnivåerna, av totalkolesterol och LDL-kolesterol och en signifikant ökning av nivån av HDL-kolesterol. Den kumulativa incidensen av kardiella slutpunkter (död i hjärtsjukdom och icke-dödlig myokardinfarkt) under 5 års uppföljning var 27,3/1 000 i gemfibrozilgruppen (56 patienter) och 41,4/1 000 i placebogruppen (84 patienter), vilket visade en relativ riskreduktion på 34,0 procent (95 procent i konfidensintervallet mellan 8,2 och 52,6, $p < 0,02$) och en absolut riskreduktion på 1,4 procent i gemfibrozilgruppen jämfört med placebo. Resultaten utvisade en reduktion på 37 procent för icke-dödlig myokardinfarkt och en reduktion på 26 procent för dödsfall i hjärtsjukdom. En skillnad i antalet dödsfall av andra orsaker förelåg emellertid inte (44 i gemfibrozilgruppen och 43 i placebogruppen). Diabetespatienter och patienter med allvarliga lipidfraktionsavvikelser visade en reduktion på 68 procent respektive 71 procent av CHD-slutpunkter.

Studien utfördes enbart på män mellan 40 och 55 år i Finland, där män vid den här tidpunkten löpte särskilt hög risk för ischemisk hjärtsjukdom. Detta inskränker den externa validiteten för hela populationen.

Patienterna valdes ut på grundval av icke-HDL-kolesterol med en acceptansnivå på $\geq 5,2$ mmol/l (utan att nivåerna av LDL- och HDL-kolesterol och triglycerider specificerades). En subgruppsanalys visade att nytta var mest uttalad hos de patienter som sannolikt passade bättre in i patientgruppen med hypertriglyceridemi och blandad dyslipidemi än hos patienter med hyperkolesterolemi. Statiner är förstahandsval för behandling av patienter med isolerad hyperkolesterolemi.

4.1 Terapeutiska indikationer

Lopid är indicerat som ett komplement till diet, när diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktreduktion) inte ger tillräcklig effekt.

Behandling av dyslipidemi

Blandad dyslipidemi karakteriseras av hypertriglyceridemi och /eller låg HDL-kolesterolnivå. Primär hyperkolesterolemi, särskilt när ett statin inte ger tillräcklig effekt eller inte tolereras.

Primärprevention

Reduktion av kardiovaskulär morbiditet hos män med förhöjda icke-HDL-kolesterolnivåer och som löper stor risk att drabbas av en första kardiovaskulär händelse, särskilt när ett statin inte ger tillräcklig effekt eller inte tolereras (se avsnitt 5.1).

Avsnitt 4.2. Dosering och administreringssätt

Inte alla styrkor godkändes i alla medlemsstater. Små avvikelser fastställdes mellan dosrekommendationerna. Vad som är viktigare är att inga medlemsstater rekommenderade en maximal daglig dos < 1 200 mg/dag (den dos som användes i Helsinki Heart Trial). I de fall då en maximal daglig dos rekommenderades var den genomgående 1 500 mg.

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades att vetenskapligt motivera skillnaderna mellan informationen i de olika medlemsstaterna och att ge ett motiverat förslag till gemensam ordalydelse, i synnerhet med avseende på intervallet för den terapeutiska dygnsdosen.

Det föreslogs att de godkända styrkorna för Lopid skulle rationaliseras. Läkemedelsformerna tablett och portionspåse på 1 200 mg har redan avlägsnats, eller kommer att avlägsnas, från marknaden. Av det skälet kommer kapslarna på 300 mg respektive 450 mg och tabletterna på 600 mg respektive 900 mg fortfarande att vara godkända. Den rekommenderade dagliga doseringen är 1 200 mg per dag med en lägsta dos på 900 mg och en maximal rekommenderad dos på 1 500 mg. Medicinsk praxis genom åren har påvisat att man genom användande av kombinationer av de mindre dosstorlekarna uppnår den rekommenderade dagliga dosen, även om högre styrkor har godkänts.

Den föreslagna doseringen överensstämmer med nuvarande rekommendationer. Utöver den rekommenderade underhållsdosen ansåg CPMP det vara lämpligt att även rekommendera både en lägsta dos och en maximal dos. Eftersom de båda större kliniska resultatstudierna, Helsinki Heart-studien och VA-HIT-studien, har utförts med en daglig dos på 1 200 mg (2×600 mg), ansåg CPMP att 1 200 mg skall vara den rekommenderade dagliga dosen. Rekommendationer för patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning infördes.

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Lopid. På grundval av detta fann CPMP att följande är den mest lämpliga harmoniserade texten för avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt:

4.2 Dosering och administreringssätt

Innan behandling med gemfibrozil påbörjas måste andra medicinska problem som hypotyreoidism och diabetes mellitus kontrolleras på bästa möjliga sätt och patienterna ställas på en lipidsänkande standarddiet, som skall fortsätta under behandlingen. Lopid skall administreras peroralt.

Vuxna

Dosintervallet är 900 mg till 1 200 mg per dag.

Den enda dosen med dokumenterad effekt på morbiditet är 1 200 mg per dag.

Dosen på 1 200 mg administreras med 600 mg två gånger dagligen på morgonen en halvtimme före födointag respektive till kvällen en halvtimme före födointag.

Dosen på 900 mg per dag administreras peroralt en gång på kvällen en halvtimme före födointag.

Äldre patienter (65 år och äldre)

Som för vuxna.

Barn

Gemfibrozilterapi hos barn har inte undersökts. Eftersom dokumentation av effekt och säkerhet hos patienter under 18 år är begränsad rekommenderas inte Lopid för användning hos dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (glomerulär filtrationshastighet 50–80 respektive 30– < 50 ml/min/1,73 m²) påbörjas behandlingen med 900 mg dagligen och njurfunktionen bedöms innan dosen höjs. Lopid skall inte användas hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Gemfibrozil är kontraindicerat vid nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

- Säkerhetsfrågor

Avsnitt 4.3 Kontraindikationer

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades att redovisa ett vetenskapligt motiverat förslag till EU-omfattande förhållningssätt, eftersom texten om kontraindikationer befanns skilja sig åt mellan medlemsstaterna, i synnerhet med avseende på följande:

- (allvarlig) lever- och njursjukdom och gallblåsesjukdom.

En nyligen rapporterad läkemedelsinteraktion med repaglinid har lagts till under kontraindikationer. Kombinationen gemfibrozil och repaglinid resulterade i en åttafaldig ökning av exponeringen för repaglinid, något som orsakade hypoglykemi.

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Lopid. På grundval av detta godkände CPMP den harmoniserade text för avsnitt 4.3 Kontraindikationer som befanns vara den mest lämpliga:

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

Nedsatt leverfunktion.

Allvarligt nedsatt njurfunktion.

Anamnes på/eller genomgången sjukdom i gallblåsa eller biliära apparaten inklusive gallstenar.

Samtidig användning av repaglinid (se avsnitt 4.5).

Patienter med föregående anamnes på fotoallergi eller fototoxisk reaktion under behandling med fibrater.

Avsnitt 4.4. Varningar och försiktighetsmått

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Lopid. På grundval av detta godkände CPMP den harmoniserade text för avsnitt 4.4 Varningar och försiktighetsmått (se bilaga III) som befanns vara den mest lämpliga. Risker för muskelsjukdomar (myopati/rabdomyolys) och varningar och försiktighetsmått vid samtidig administrering av hämmare av HMG-CoA-reduktas framhävdes starkare i den harmoniserade produktresumén. Dessutom har nyligen rapporterad interaktion med andra läkemedel införts i produktresumén för Lopid.

Avsnitt 4.5. Interaktion med andra läkemedel och andra interaktionsformer

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Lopid. På grundval av detta godkände CPMP den harmoniserade text för avsnitt 4.5 Interaktion med andra läkemedel och andra interaktionsformer (se bilaga III) som befanns vara den mest lämpliga. Dessutom har nyligen rapporterad interaktion med andra läkemedel införts i produktresumén för Lopid. Risken för interaktion med andra läkemedel (särskilt med läkemedel som metaboliseras genom CYP2C9 och CYP2C8) framhövdes starkare i den harmoniserade produktresumén.

Alla övriga avsnitt i produktresumén harmoniserades som ett resultat av hänskjutningsförfarandet (med undantag av dem som nämns nedan under Administrativa frågor).

CPMP ansåg slutligen att alla läkemedelsformer kan vara användbara vid behandling av patienter med de godkända indikationerna.

Nytta–risk-förhållande

På grundval av den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning och sin egen vetenskapliga diskussion fann CPMP att nytta–risk-förhållandet för Lopid är gynnsamt för användning i samband med följande:

Lopid är ett komplement till diet, när diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktreduktion) inte ger tillräcklig effekt.

Behandling av dyslipidemi

Blandad dyslipidemi karakteriseras av hypertriglyceridemi och /eller låg HDL-kolesterolnivå. Primär hyperkolesterolemi, särskilt när ett statin inte ger tillräcklig effekt eller inte tolereras.

Primärprevention

Reduktion av kardiovaskulär morbiditet hos män med förhöjda icke-HDL-kolesterolnivåer och som löper stor risk att drabbas av en första kardiovaskulär händelse, särskilt när ett statin inte ger tillräcklig effekt eller inte tolereras (se avsnitt 5.1).

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA

CPMP förordar ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresuméerna återfinns i bilaga III till detta yttrande, med beaktande av följande:

- Det hänskjutna ärendet avsåg harmonisering av produktresuméer.
- Den produktresumé som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts på grundval av den dokumentation som redovisats och den vetenskapliga diskussionen i CPMP.
- Viktig ny information om interaktion med flera läkemedel infördes i produktresumén.

De större skiljaktigheter som konstaterades vid början av ärendets behandling har kunnat överbryggas.

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

Anmärkning. Denna produktresumé var bilagd till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 30 för gemfibrozil och pseudoefedrin innehållande läkemedel. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erfordrar. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<(LOPID och alternativa namn)> <(styrka)> mg <tabletter> <kapslar> <granulat>
<filmdragerade tabletter> <dragerade tabletter>

[Se bilaga I. Implementeras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 300 mg gemfibrozil.

Varje filmdragerad tablett innehåller 450 mg, 600 mg eller 900 mg gemfibrozil.

Beträffande hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

[Se bilaga I. Implementeras nationellt]

3. LÄKEMEDELSFORM

<Kapsel> <Filmdragerad tablett> <Tablett> <Granulat> <Dragerad tablett>

[Se bilaga I. Implementeras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Lopid är indicerat som komplement till diet och annan icke-farmakologisk behandling (t ex motion, viktminskning) i följande fall:

Behandling av dyslipidemi

Kombinerad dyslipidemi, kännetecknad av hypertriglyceridemi och/eller låg HDL-kolesterolnivå. Primär hyperkolesterolemi, särskilt i fall där en statin bedöms olämplig eller inte tolereras.

Primär prevention

Reduktion av kardiovaskulär morbiditet hos män med förhöjda nivåer av icke-HDL-kolesterol och som löper hög risk för en första kardiovaskulär komplikation, särskilt i fall där en statin bedöms olämplig eller inte tolereras (se avsnitt 5.1).

4.2. Dosering och administreringsätt

Innan behandling inleds med gemfibrozil måste andra medicinska tillstånd som hypotyreos och diabetes mellitus behandlas optimalt, och patienterna bör sättas på en lipidsänkande kost av standardtyp, vilken bör tillämpas under hela behandlingstiden. Lopid intas oralt.

Vuxna

Doseringsintervallet är 900 mg till 1200 mg dagligen.

Den enda dos som har dokumenterad effekt på morbiditet är 1200 mg dagligen.

Dosen 1200 mg ges som 600 mg två gånger per dag, en halvtimme före frukosten och en halvtimme före kvällsmålet.

Dosen 900 mg tas som en dos en halvtimme före kvällsmålet.

Äldre (över 65 år)

Samma som för vuxna.

Barn och ungdomar

Behandling av barn med gemfibrozil har inte studerats. Eftersom data saknas rekommenderas inte Lopid vid behandling av barn.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med lätt till måttlig nedsättning av njurfunktionen (glomerulär filtration 50 – 80 respektive 30 - <50 ml/min/1,73 m²) inleds behandlingen med 900 mg per dag, och njurfunktionen kontrolleras innan dosen ökas. Lopid bör inte ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Gemfibrozil är kontraindicerat vid nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot gemfibrozil eller något av hjälpämnen.

Nedsatt leverfunktion.

Gravt nedsatt njurfunktion.

Tidigare eller pågående sjukdom i gallblåsa eller gallvägar inklusive gallsten.

Samtidig användning av repaglinid (se avsnitt 4.5).

Patienter som uppvisat fotoallergisk eller fototoxisk reaktion vid behandling med fibrater.

4.4. Varningar och försiktighetsmått

Muskelpåverkan (myopati/rhabdomyolys)

Rapporter har inkommit om myosit, myopati och påtagligt förhöjda värden av kreatinkinas (CK) i samband med gemfibrozil. Även enstaka fall av rhabdomyolys har rapporterats.

Muskelskador måste misstänkas om patienten uppvisar diffus myalgi, muskelömheter och/eller påtagligt ökade nivåer av CK (>5 x ULN). I sådana fall skall behandlingen avbrytas.

Samtidig användning av HMG-CoA-reduktashämmare

Risken för muskelskada kan öka vid samtidig användning av en HMG-CoA-reduktashämmare. Farmakokinetiska interaktioner kan också föreligga (se avsnitt 4.5) med åtföljande krav på dosjusteringar.

Ytterligare förbättringar av lipidnivåerna genom kombinerad användning av gemfibrozil och HMG-CoA-reduktashämmare bör vägas noggrant mot de potentiella riskerna med kombinerad användning, och fortlöpande klinisk uppföljning rekommenderas.

Nivån av CK bör mätas innan en sådan kombinationsbehandling sätts in hos patienter med faktorer som predisponerar för rhabdomyolys, exempelvis:

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreo
- alkoholmissbruk
- ålder > 70 år
- tidigare fall av ärftlig muskelsjukdom hos patienten eller i patientens släkt
- tidigare muskeltoxiska symtom vid användning av annan fibrat eller en HMG-CoA-reduktashämmare

Användning till patienter med gallsten

Gemfibrozil kan öka kolesterolutsöndringen i gallan, vilket medför ökad risk för gallstensbildning. Fall av gallsten har rapporterats i samband med gemfibrozilbehandling. Om gallsten misstänks bör gallblåsan undersökas. Om gallsten föreligger bör behandlingen med gemfibrozil avbrytas.

Kontroll av serumlipider

Regelbunden kontroll av serumlipider måste ske vid behandling med gemfibrozil. Ibland kan en paradoxal ökning av total- och LDL-kolesterolnivåerna ske hos patienter med hypertriglyceridemi.

Om svaret på behandlingen är otillräcklig efter 3 månaders behandling med rekommenderad dosering bör behandlingen avbrytas och alternativa behandlingsformer övervägas.

Kontroll av leverfunktion

Förhöjda nivåer av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas, LDH, CK och bilirubin har rapporterats. Dessa förhöjda värden återgår vanligtvis när gemfibrozil sätts ut. Kontroll av leverfunktionen bör därför ske regelbundet. Om avvikande värden kvarstår bör behandlingen med gemfibrozil avbrytas.

Kontroll av blodvärden

Regelbunden kontroll av blodvärden rekommenderas under de första 12 behandlingsmånaderna med gemfibrozil. Anemi, leukopeni, trombocytopeni, eosinofili och benmärgshypoplasi har rapporterats i sällsynta fall (se avsnitt 4.8).

Interaktioner med andra läkemedel (se även avsnitt 4.3 och 4.5)

Samtidig användning av CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 och UGT1A3 substrat.

Interaktionsprofilen för gemfibrozil är komplex, vilket medför ökad exponering av många läkemedel vid samtidig behandling med gemfibrozil.

Gemfibrozil har starkt hämmande effekt på enzymerna CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 och UGT1A3 (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av hypoglykemiska medel

Fall av hypoglykemi har rapporterats vid samtidig användning av gemfibrozil och hypoglykemiska medel (perorala läkemedel och insulin). Uppföljning av glukosnivån rekommenderas.

Samtidig användning av orala antikoagulantia

Gemfibrozil kan förstärka effekterna av orala antikoagulantia, varför noggrann kontroll måste ske av doseringen av antikoagulantia. Försiktighet bör iaktas vid användning av antikoagulantia i kombination med gemfibrozil. Doseringen av antikoagulantia kan behöva reduceras för att upprätthålla önskad protrombintid (se avsnitt 4.5).

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsprofilen för gemfibrozil är komplex. Studier *in vivo* indikerar att gemfibrozil är en stark hämmare av CYP 2C8 (ett enzym som är viktigt vid metabolismen av t ex repaglinid, rosiglitazon och paklitaxel). Studier *in vitro* har visat att gemfibrozil är en stark hämmare av CYP 2C9 (ett enzym som har betydelse vid metabolismen av t ex warfarin och glimepirid), men också på CYP 2C19, CYP 1A2 samt UGT1A1 och UGT1A3 (se avsnitt 4.4).

Repaglinid

Kombinationen av gemfibrozil och repaglinid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig tillförsel har gett en åttafaldig ökning av plasmakoncentrationen av repaglinid, sannolikt genom hämning av enzym CYP 2C8, vilket resulterat i hypoglykemi.

Rosiglitazon

Vid kombination av gemfibrozil och rosiglitazon bör försiktighet iakttas. Samtidig tillförsel av rosiglitazon har resulterat i en 2,3-faldig ökning av den systemiska exponeringen för rosiglitazon, förmodligen till följd av hämning av isoenzym CYP 2C8 (se avsnitt 4.4).

HMG-CoA-reduktashämmare

Kombinationen av gemfibrozil och en statin bör generellt undvikas (se avsnitt 4.4). Användningen av enbart fibrater har ibland förknippats med myopati. En ökad risk för muskelrelaterade biverkningar, bland annat rhabdomyolys, har rapporterats när fibrater givits i kombination med statiner.

Gemfibrozil har också rapporterats kunna påverka farmakokinetiken för simvastatin, lovastatin, pravastatin och rosuvastatin. Gemfibrozil orsakade en nästan 3-faldig ökning av AUC för simvastatin, troligen på grund av hämning av glukoronidisering via UGT1A1 och UGT1A3. En 3-faldig ökning av AUC för pravastatin har rapporterats vilket kan orsakas av interferens med transportproteiner.

En studie indikerade att samtidig tillförsel av en singeldos av rosuvastatin på 80 mg till friska försökspersoner som stod på gemfibrozil (600 mg två gånger dagligen) resulterade i en 2,2-faldig ökning av medelvärdet för $C_{\max}$ och en 1,9-faldig ökning av medelvärdet för AUC för rosuvastatin.

Orala antikoagulantia

Gemfibrozil kan förstärka effekterna av orala antikoagulantia. Därför måste doseringen av dessa kontrolleras noga (se avsnitt 4.4).

Bexaroten

Samtidig användning av gemfibrozil och bexaroten rekommenderas inte. En populationsanalys av nivån av bexaroten i plasma hos patienter med kutant T-cellslymfom (CTCL) indikerade att samtidig tillförsel av gemfibrozil gav en avsevärd höjning av plasmakoncentrationen av bexaroten.

Gallsyrabindande resiner

Biotillgängligheten för gemfibrozil kan reduceras vid samtidig tillförsel av resiner som kolestipol. De båda produkterna bör ges med minst två timmars mellanrum.

4.6. Graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Lopid saknas. Djurstudier har inte varit tillräckligt tydliga för att medge slutsatser om graviditet och fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. Lopid skall inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Det finns inga data om eventuell utsöndring av gemfibrozil i bröstmjölks. Lopid bör inte användas under amningsperioden.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts av effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. I enstaka fall kan yrsel eller synstörningar uppkomma, vilket kan påverka förmågan att köra bil negativt.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är av gastrointestinal karaktär och uppträder hos omkring 7% av patienterna. Dessa biverkningar leder normalt inte till att behandlingen avbryts.

Biverkningarna rangordnas efter incidens med följande indelning: Mycket vanliga ($>1/10$), vanliga ($>1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($>1/1\,000$, $<1/100$), sällsynta ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$), vilket innefattar enstaka rapporter:

Trombocyter, blödning, och koagulation

Sällsynta: trombocytopeni.

Röda blodkroppar

Sällsynta: svår anemi. Övergående lätt reduktion av Hb- och hematokrit-värden har observerats när behandling med gemfibrozil inleds.

Leukocyter och det retikuloendoteliala systemet

Sällsynta: leukopeni, eosinofili, benmärgshypoplasi. Övergående reduktion av leukocytvärdet har observerats när behandling med gemfibrozil inleds.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: vertigo, huvudvärk.

Sällsynta: yrsel, sömnhet, parestesier, perifer neurit, minskad libido.

Syn

Sällsynta: dimsyn.

Puls och hjärtrytm

Mindre vanliga: förmaksflimmer.

Mage/tarm

Mycket vanliga: dyspepsi.

Vanliga: buksmärtor, diarré, gasbildning, nausea, kräkningar, förstoppning.

Sällsynta: pankreatit, akut appendicit.

Lever och galla

Sällsynta: kolestatisk gulsot, störd leverfunktion, hepatit, cholelithiasis, cholecystit.

Hud

Vanliga: eksem, utslag.

Sällsynta: exfoliativ dermatit, dermatit, pruritus, alopeci.

Muskeloskeletala systemet

Sällsynta: artralgi, synovit, myalgi, myopati, myasteni, smärtor i extremiteterna och myosit i kombination med förhöjda kreatinkinasvärden (CK), rhabdomyolys.

Urinvägar

Sällsynta: impotens.

Allmänna

Vanliga: matthet.

Sällsynta: ljuskänslighet, angioödem, laryngealt ödem, urtikaria.

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats. Icke-specifika symtom som rapporterades var illamående och kräkning. Patienterna återfick hälsan helt. Stödjande symtomlindrande behandling bör sättas in vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska uppgifter

Farmakoterapeutisk grupp: Serumlipidsänkande medel

Kemisk subgrupp: Fibrater

ATC-kod: C10A B04

Gemfibrozil är en icke-halogenerad fenoxipentansyra. Gemfibrozil är en lipidreglerande substans som påverkar lipidfraktionerna.

Den exakta verkningsmekanismen för gemfibrozil har inte helt klarlagts. Hos människan stimulerar gemfibrozil den perifera lipolysen av triglyceridrika lipoproteiner som VLDL och kylomikroner (genom stimulering av lipoproteinlipas). Gemfibrozil hämmar också syntesen av VLDL i levern.

Gemfibrozil ökar mängderna av delfraktionerna HDL₂ och HDL₃ liksom av apolipoprotein A-I och A-II.

Djurstudier indikerar att omsättningen och utsöndringen av kolesterol i levern påskyndas av gemfibrozil.

I Helsinki Heart Study, som var en stor placebokontrollerad studie med 4081 manliga patienter, i åldrarna 40 till 55 år, med primär dyslipidemi (framför allt i form av förhöjda värden av icke-HDL-kolesterol med eller utan hypertriglyceridemi) men utan tidigare hjärtsjukdom, så gav gemfibrozil 600 mg två gånger dagligen en signifikant reduktion av triglycerider, totalkolesterol och LDL-kolesterol i plasma, samt en signifikant ökning av HDL-kolesterol. Den kumulativa incidensen av hjärthändelser (dödsfall i hjärtsjukdom och icke fatal hjärtinfarkt) under en femårig uppföljningstid var 27,3/1000 i gemfibrozilgruppen (56 patienter) och 41,4/1000 i placebogruppen (84 patienter), vilket motsvarar en relativ riskreduktion med 34,0% (95-procentigt konfidensintervall: 8,2-52,6; $p < 0,02$) och en absolut riskreduktion på 1,4% i gemfibrozilgruppen jämfört med placebo. Antalet icke fatala hjärtinfarkter minskade med 37% och antalet dödsfall i hjärtsjukdom med 26%. Antalet dödsfall oavsett orsak skilde sig emellertid inte mellan grupperna (44 i gemfibrozilgruppen och 43 i placebogruppen). Hos patienter med diabetes och patienter med starkt avvikande lipidvärden minskade antalet kranskärleshändelser med 68% respektive 71%.

5.2. Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Gemfibrozil absorberas effektivt från magtarmkanalen efter oral tillförsel. Biotillgängligheten är nästan 100%. Eftersom närvaron av föda förändrar biotillgängligheten något bör gemfibrozil tas 30 minuter före måltid. Plasmakurvan når sitt toppvärde inom en till två timmar. Efter tillförsel av 600 mg två gånger dagligen uppnås ett $C_{\max}$ på 15 – 25 mg/ml.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state är 9 – 13 liter. Plasmabindningsgraden är minst 97% för gemfibrozil och dess viktigaste metaboliter.

Biotransformation

Gemfibrozil genomgår oxidation av en ringmetylgrupp som först bildar en hydroximetyl- och sedan en karboximetylm metabolit (huvudmetaboliten). Denna metabolit har låg aktivitet jämfört med gemfibrozil, och har en elimineringshalveringstid på cirka 20 timmar.

Det är inte känt vilka enzymer som medverkar vid metabolismen av gemfibrozil. Interaktionsprofilen för gemfibrozil är komplex (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5). Studier *in vitro* och *in vivo* har visat att gemfibrozil hämmar CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2, UGT1A1 och UGT3A3.

Eliminering

Gemfibrozil elimineras främst genom metabolism. Omkring 70% av den tillförda dosen till människa utsöndras i urinen, främst som konjugat till gemfibrozil och dess metaboliter. Mindre än 6% av dosen utsöndras oförändrad i urinen. Sex procent av dosen utsöndras i faeces. Total clearance för gemfibrozil är 100 – 160 ml/min, och elimineringshalveringstiden är 1,3 – 1,5 timmar. Farmakokinetiken är linjär inom det terapeutiska doseringsintervallet.

Särskilda patientgrupper

Inga farmakokinetiska studier har gjorts med patienter som har nedsatt leverfunktion.

Det finns begränsade data gällande patienter med lätt, måttlig och icke-dialyserad svår njursvikt. Dessa begränsade data stödjer användning av upp till 1200 mg per dag för patienter med lätt till måttlig nedsättning av njurfunktionen, om inga andra lipidsänkande läkemedel ges samtidigt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Under en tvåårig studie av gemfibrozil uppträdde subkapsulär bilateral katarakt hos 10% och unilateral katarakt hos 6,3% av hanrättarna som behandlades med 10 gånger humandosen.

Vid en studie av karcinogenicitet på möss vid doser som motsvarade 0,1 respektive 0,7 gånger den kliniska dosen (utgående från AUC), noterades inga signifikanta skillnader i fråga om förekomsten av tumörer, jämfört med kontrollgruppen. Vid en studie av karcinogenicitet på råttor vid doser som motsvarade 0,2 respektive 1,3 gånger den kliniska dosen (utgående från AUC), var förekomsten av godartade levernoduli och leverkarcinom signifikant ökad hos hanrättor med den högre dosen, och förekomsten av leverkarcinom var ökad även hos hanrättor som fick den lägre dosen; men ökningen i denna grupp var dock inte statistiskt säkerställd.

Levertumörer som induceras av gemfibrozil och andra fibrater hos smågnagare anses allmänt ha ett samband med den höga bildningen av peroxisomer hos dessa arter, varför den kliniska relevansen är begränsad.

Hos hanrättor inducerade gemfibrozil också godartade tumörer i Leydig-cellerna. Den kliniska relevansen av detta är minimal.

I reproduktionstoxikologiska studier gav en tillförsel av gemfibrozil till hanrättor under 10 veckor med omkring 2 gånger dosen till människa (utgående från kroppsarea) upphov till sänkt fertilitet. Fertiliteten hade återgått till normal nivå 8 veckor efter utsättning av läkemedlet. Gemfibrozil var inte teratogent hos råttor eller kaniner. Tillförsel av gemfibrozil med 1 respektive 3 gånger dosen till människa (utgående från kroppsarea) till kaninhonor under organogenesen gav upphov till en dosrelaterad minskning av kullstorleken. Tillförsel av gemfibrozil med 0,6 respektive 2 gånger dosen till människa (utgående från kroppsytan) till råtthonor från dräktighetsdag 15 fram till avvänjning, gav en dosrelaterad minskning av födelsevikten och en försämrad tillväxt hos ungarna under digivningsperioden. Toxiska effekter på honorna observerades hos båda arterna, och den kliniska relevansen av minskad kullstorlek hos kaniner respektive minskad vikt hos råttungar är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Implementeras nationellt]

6.2 Blandbarhet

[Implementeras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Implementeras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Implementeras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

[Implementeras nationellt]

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

[Implementeras nationellt]

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Implementeras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Implementeras nationellt]

9- DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Implementeras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN