

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, OBSAHU LÉČIVÝCH LÁTEK V LÉČIVÉM
PŘÍPRAVKU, CESTY PODÁNÍ, DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Obchodní název</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Rakousko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	450 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Rakousko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	900 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Belgie	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapsle	Perorální podání
Belgie	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Belgie	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsle	Perorální podání
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Dánsko	Pfizer ApS	Lopid	600 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Obchodní název</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
	Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup				
Finsko	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Kapsle	Perorální podání
Finsko	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Francie	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Německo	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Německo	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Německo	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Německo	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Německo	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Obchodní název</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
	D – 76139 Karlsruhe				
Řecko	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	600 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Řecko	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	900 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsle	Perorální podání
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Irsko	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	300 mg	Kapsle	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Obchodní název</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Irsko	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	600 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Itálie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	600 mg	Tablety	Perorální podání
Itálie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	900 mg	Tablety	Perorální podání
Itálie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	900 mg	Granule	Perorální podání
Itálie	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	1200 mg	Granule	Perorální podání
Lucembursko	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapsle	Perorální podání
Lucembursko	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Obchodní název</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Lucembursko	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Kapsle	Perorální podání
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Španělsko	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Tablety	Perorální podání
Španělsko	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group)	Lopid	900 mg	Tablety	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Obchodní název</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
	Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)				
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Kapsle	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání
Spojené království	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	300 mg	Kapsle	Perorální podání
Spojené království	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh,Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	600 mg	Filmem potahované tablety	Perorální podání

Členský stát

Držitel rozhodnutí
o registraci

Obchodní název

Obsah léčivých
látek

Léková forma

Cesta podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV
V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU LÉKOVOU
AGENTUROU (EMA)**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÝ PŘEHLED VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU LOPID A SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (viz Příloha I)

- Otázky jakosti

Žádné významné problémy v souvislosti s jakostí nebyly zjištěny.

Farmaceutické údaje v souhrnu údajů o přípravku byly uvedeny v soulad, s výjimkou těch částí, které je třeba začlenit na úrovni jednotlivých členských států EU při zavádění harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku (část 6).

- Otázky účinnosti

Rozdílnosti, které se dříve vyskytovaly v souhrnu údajů o přípravku jednotlivých členských států EU, se týkaly těchto oblastí:

Část 4.1 Terapeutické indikace

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán o vypracování návrhu a vědeckého zdůvodnění společné koncepce v rámci EU, jelikož existovaly nesrovnalosti mezi schvalováním užívání přípravku Lopid na úrovni států v následujících oblastech:

- léčba hyperlipoproteinemie,
- primární prevence kardiovaskulárních onemocnění.

Po posouzení dokumentace předané držitelem rozhodnutí o registraci a zhodnocení současné klinické praxe v souvislosti s užíváním Lopidu v rámci EU byl jako nejvhodnější harmonizovaný text části 4.1 o indikacích vybrán tento:

V současné době jsou statiny nasazovány v léčbě první linie u pacientů s poruchami lipidů v případech, kdy farmakologická intervence s jistotou prokázala uspokojivé výsledky. U statinů byla přesvědčivě prokázána účinnost při primární i sekundární prevenci úmrtí i nemocnosti na srdeční choroby. Léčbu gemfibrozilem je třeba zvažovat především v situacích, v nichž nelze použít statiny, jako je intolerance statinů, nebo u pacientů se specifickými lipidovými poruchami. Neomezené doporučení k použití jiného přípravku než statin v léčbě pacientů trpících dyslipoproteinemií Fredricksonova typu II a b (a pravděpodobně také typu III) kromě toho neodpovídá současné praxi.

Zařazení Fredricksonovy klasifikace do znění indikace bylo zpochybněno výborem CPMP, částečně vzhledem k tomu, že tato klasifikace postupně zastarává.

A konečně je harmonizovaná indikace v souladu s evropskými a americkými předpisy pro řešení poruch lipidů, které vyžadují jak potvrzení diagnózy laboratorním testováním, tak i úpravu životosprávy před zavedením léčby pro snížení obsahu lipidů.

• Léčba dyslipidemie

Mechanismus působení gemfibrozilu dosud není jednoznačně popsán. U člověka gemfibrozil stimuluje periferní lipolýzu lipoproteinů bohatých na triglyceridy, jako jsou lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low-density lipoproteins - VLDL) a chylomikrony (stimulací lipoproteinové lipázy LPL). Gemfibrozil rovněž inhibuje syntézu VLDL v játrech. Gemfibrozil zvyšuje subfrakce lipoproteinů HDL₂ a HDL₃ o vysoké hustotě přenášejících cholesterol v krvi, stejně jako apolipoproteiny A-I a A-II.

Statiny dnes představují primární volbu u pacientů trpících hypercholesterolemií vzhledem k vynikajícím schopnostem lipoproteinů o nízké hustotě (low-density lipoproteins - LDL) snižovat cholesterol a prokázanému kladnému výsledku léčby. Vzhledem ke zvýšenému riziku svalových potíží se již nedoporučuje kombinované nasazení gemfibrozilu a statinů, a proto je gemfibrozil vyhrazen především pro pacienty s dyslipidemií spojenou s vysokou hladinou triglyceridů a/nebo nízkou hladinou cholesterolu HDL. To potvrdily dvě studie výsledků léčby s použitím gemfibrozilu (jedná se o studie „Helsinki Heart” / „Srdce Helsinek“, a „Veterans Affairs HDL Intervention Trial” / „Test HDL intervence u starších lidí“ [označenými zkratkou VA-HIT]). Studii „Srdce Helsinek” vydali autoři Frick MH, Elo O, Haapa K a kol. „Helsinki Heart Study“: primární prevence pomocí gemfibrozilu u mužů středního věku trpících dyslipidemií. N Engl J Med 1987;317:1237-1245. Studii VA-HIT vydali autoři Rubins HB, Robins SJ, Collins D a kol. Gemfibrozil jako sekundární prevence koronárních srdečních chorob u mužů s nízkou hladinou cholesterolu vázaného na lipoprotein o vysoké hustotě. N Engl J Med 1999; 341:410-418.

Analýza podskupin studie 'Helsinki Heart' prokázala, že gemfibrozil byl účinný především při prevenci srdečních onemocnění u pacientů s vysokými koncentracemi sérového triglyceridu a nízkou hladinou HDL-cholesterolu nebo s vysokým poměrem cholesterolu LDL/HDL (Oběžník 1992; 85: 37). Druhá studie sledující výsledky terapie VA-HIT prokázala, že působení gemfibrozilu výrazně snížilo riziko závažných kardiovaskulárních příhod u pacientů s koronárním srdečním onemocněním, jejichž primární lipidovou abnormalitou byl nízký cholesterol HDL s hodnotami LDL-cholesterolu vyhodnocenými jako normální ($\leq 3,6$ mmol/l).

Gemfibrozil je proto v první řadě indikován u pacientů s vysokými hodnotami triglyceridů a/nebo nízkým HDL-cholesterolem. Hypercholesterolemie stále zůstává indikací, ale především v kombinaci s popsanou dyslipidemií.

- **Primární prevence (snížení podílu kardiovaskulárních onemocnění)**

Tato indikace vychází především z rozsáhlé studie „Helsinki Heart”, již se zúčastnilo 4081 mužů. Jednalo se o placebem kontrolovanou studii. Účastníci studie byli ve věku od 40 do 55 let, s primární dyslipidemií (s převažující zvýšenou hodnotou cholesterolu jiného typu než HDL, +/- hypertriglyceridemie), avšak bez předchozího výskytu koronárního srdečního onemocnění, kteří dvakrát denně brali dávku 600 mg gemfibrozilu. U těchto mužů bylo prokázáno výrazné snížení celkového obsahu plazmových triglyceridů, celkového cholesterolu a cholesterolu vázaného na lipoprotein o nízké hustotě, a dále výrazné zvýšení cholesterolu vázaného na lipoprotein o vysoké hustotě. Souhrnný podíl “koncových stavů” srdečního onemocnění (smrt a infarkt myokardu nekončící smrtí) během pětiletého sledovaného období vyjadřuje koeficient 27,3/1000 ve skupině přijímající gemfibrozil (56 osob) a koeficient 41,4/1000 v kontrolní placebo skupině (84 osob), což ukazuje poměrné snížení rizika 34,0 % (95% interval spolehlivosti v rozmezí 8,2–52,6, $p < 0,02$), a snížení absolutního rizika ve výši 1,4 % ve skupině užívající gemfibrozil ve srovnání se skupinou dostávající placebo. Ve výskytu infarktu myokardu bez následku smrti došlo ke snížení o 37 %, podíl úmrtí následkem srdeční choroby se snížil o 26 %. Celkový počet úmrtí ze všech příčin se však nezměnil (44 osob ve skupině gemfibrozilu a 43 osob ve skupině placebo). Pacienti trpící diabetem a pacienti se závažnými odchylkami lipidových frakcí vykázali snížení 68 procent a 71 procent koncových stavů CHD v uvedeném pořadí.

Studie se prováděla pouze u mužů ve věku mezi 40 a 55 lety ve Finsku, kde v uvedené době muži představovali vysoce ohroženou skupinou z hlediska ischemické srdeční choroby. Tato okolnost omezuje všeobecnou platnost studie pro celou populaci.

Pacienti byli vybráni podle hodnoty cholesterolu jiného než HDL typu s hladinou akceptace $\geq 5,2$ mmol/l, bez specifikace hladiny LDL- a HDL-cholesterolu a triglyceridů). Analýza podskupin ukázala, že pozitivní výsledky léčby byly nejmarkantnější u pacientů, jejichž diagnóza pravděpodobně odpovídala více hypertriglyceridemii a smíšené dyslipidemii, než diagnóze hypercholesterolemie. Statiny jsou volitelným produktem pro léčbu pacientů s izolovanou hypercholesterolemií.

4.1 Terapeutické indikace

Lopid je indikován jako doplněk výživy a dalších složek nefarmakologické léčby (např. cvičení, redukce váhy) při těchto onemocněních:

Léčba dyslipidemie

Smišená dyslipidemie, která se vyznačuje hypertriglyceridemií a/nebo nízkou hladinou HDL-cholesterolu. Primární hypercholesterolemie, zejména je-li statin považován za nevhodný nebo není dobře snášen.

Primární prevence

Snížení kardiovaskulární úmrtnosti u mužů se zvýšenou hladinou cholesterolu jiného než HDL typu a s vysokým rizikem první kardiovaskulární příhody, zejména v případě, kdy je statin považován za nevhodný nebo není dobře snášen. (Viz část 5.1).

Část 4.2. Dávkování a způsob podávání

Ve všech členských státech nebyly schváleny všechny koncentrace. V doporučených dávkách byly zjištěny malé rozdíly. Významnějším faktem je, že žádné členské státy nedoporučily maximální dávku <1 200 mg/den (tato dávka byla použita v rámci studie "Helsinské srdce"). Pokud byla doporučena maximální dávka, vždy ve výši 1 500 mg.

Byl vznesen požadavek, aby držitel rozhodnutí o registraci vědecky zdůvodnil rozdílné informace z jednotlivých členských států a obhájil navrhované společné znění, zejména s přihlédnutím k rozsahu denní léčebné dávky.

Bylo navrženo racionalizovat registrované koncentrace přípravku Lopid. Preparáty ve formě 1200 miligramových tablet a sáčků se již stahují a budou úplně staženy z trhu. Z toho důvodu budou kapsle s obsahem 300 mg a 450 mg, tablety obsahující 600 mg a 900 mg stále registrovány. Doporučené dávkování je 1 200 mg denně s minimální dávkou 900 mg a maximální dávkou 1 500 mg. Lékařská praxe na základě několikaleté zkušenosti zavedla užívání kombinace nižších dávek, jimiž se dosáhne doporučené denní dávky, přestože jsou povoleny vyšší koncentrace.

Navrhované dávkování léků odpovídá aktuálním doporučením. Kromě doporučené udržovací dávky považoval výbor CPMP za vhodné doporučit také minimální a maximální dávky. Poněvadž obě velké klinické studie výsledných efektů, "Srdce Helsinek" a VA-HIT, byly prováděny s denní dávkou 1200 mg (2x600 mg), CPMP se rozhodl jako denní dávku doporučit 1200 mg. Byla zavedena některá doporučení pacientům s diagnózou mírného až středního poškození ledvin.

Po vyhodnocení dokumentace předané držitelem registračního rozhodnutí a posouzení současné klinické praxe v souvislosti s užíváním Lopidu v rámci EU byl jako nejvhodnější harmonizovaný text části 4.2 o dávkování léků a způsobu podání vybrán tento:

4.2 Dávkování a způsob podávání

Před zahájením léčby gemfibrozilem je třeba co nejlépe řešit další lékařské problémy, jako je hypotyreóza a diabetes mellitus, a pacienti by rovněž měli zahájit standardní dietu ke snížení obsahu lipidů, která by pokračovala během léčby. Lopid se doporučuje užívat orálně.

Dospělí

Rozsah denní dávky je 900 mg až 1200 mg.

Jediná dávka s doloženým účinkem na procento nemocnosti je denní dávka 1200 mg.

Celková dávka 1200 mg denně se dělí na dvě dávky v množství 600 mg, které se užívají půl hodiny před snídaní a půl hodiny před večeří.

Dávka 900 mg se užívá vcelku půl hodiny před večeří.

Starší lidé (přes 65 let)

Dávkování je stejné jako u dospělých

Děti a dospívající

Terapie gemfibrozilem u dětí dosud není prozkoumána. Vzhledem k nedostatku údajů se použití Lopidu u dětí nedoporučuje.

Onemocnění ledvin

U pacientů s mírným až středním poškozením ledvin (rychlost glomerulární filtrace 50-80 u mírného a 30-< 50 ml/min/1,73 m² u středního poškození ledvin) je třeba zahájit léčbu denní dávkou 900 mg a před jejím zvýšením posoudit funkci ledvin. Lopid by neměli užívat pacienti s vážně poškozenou funkcí ledvin (viz část 4.3).

Onemocnění jater

Gemfibrozil je kontraindikován při poškození jater (viz část 4.3).

- Otázky bezpečnosti

Část 4.3 - Kontraindikace

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán o návrh a vědecké zdůvodnění společné koncepce v rámci EU, poněvadž text o kontraindikacích nebyl mezi členskými státy harmonizován, zejména v souvislosti s podáváním pacientům

- trpícím (vážným) jaterním a ledvinovým onemocněním a onemocněním žlučníku.

Nedávno ohlášená interakce s repaglinidem byla zařazena mezi kontraindikace. Kombinace gemfibrozilu s repaglinidem se projevila osminásobným zvýšením působení repaglinidu, což vyústilo v hypoglykémii.

Po posouzení dokumentace předané držitelem rozhodnutí o registraci a zhodnocení současné klinické praxe v rámci EU v souvislosti s užíváním Lopidu byl jako nejvhodnější harmonizovaný text části 4.3 o kontraindikacích vybrán tento:

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na gemfibrozil nebo jakékoli pomocné látky.

Onemocnění jater.

Závažné onemocnění ledvin.

Předcházející výskyt nebo současné onemocnění žlučníku nebo žlučových cest včetně žlučových kamenů

Doprovodné užívání repaglinidu (viz část 4.5).

Pacienti s předchozím výskytem fotoalergie nebo fototoxické reakce během léčby fibráty.

Část 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Po posouzení dokumentace předané držitelem rozhodnutí o registraci a zhodnocení současné klinické praxe v souvislosti s užíváním Lopidu v rámci EU byl schválen nejvhodnější harmonizovaný text části 4.4 o zvláštních upozorněních a zvláštních opatřeních pro použití (viz Příloha III). Riziko svalových potíží (myopatie/rabdomyolýza) a zvláštní upozornění a opatření pro použití v případě doprovodného

podávání inhibitorů reduktázy HMG CoA byly dále zdůrazněny v harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku. Dále byly do souhrnu údajů o přípravku Lopid zařazeny nedávno ohlášené interakce s jinými léčivými přípravky.

Část 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Po posouzení dokumentace předané držitelem rozhodnutí o registraci a zhodnocení současné klinické praxe v rámci EU v souvislosti s užíváním Lopidu byl schválen nejvhodnější harmonizovaný text části 4.5 o interakcích s jinými léčivými přípravky a jiných formách interakce (viz Příloha III). Dále byly do souhrnu údajů o přípravku Lopid zařazeny nedávno oznámené interakce s jinými léčivými přípravky. V tomto harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku bylo dále zdůrazněno riziko interakce s dalšími léčivými přípravky (především s přípravky metabolizovanými prostřednictvím CYP2C9 a CYP2C8).

Všechny další části souhrnu údajů o přípravku byly harmonizovány v rámci posuzovacího řízení (s výjimkou části uvedené níže; správní otázky).

Výbor CPMP shledal, že všechny výklady mohou být užitečné pro léčbu pacientů ve schválených indikacích.

Poměr prospěšnost/riziko

Na základě dokumentace předložené držitelem rozhodnutí o registraci a vědecké diskuse v rámci výboru dospěl CPMP k závěru, že poměr prospěšnosti a rizika použití přípravku Lopid je příznivý v následujících situacích:

Lopid jako doplněk výživy a dalších složek nefarmakologické léčby (např. cvičení, redukce váhy) při těchto onemocněních :

Léčba dyslipidemie

Smišená dyslipidemie s charakteristickou hypertriglyceridemií a/nebo nízkou hladinou HDL-cholesterolu. Primární hypercholesterolemie, zejména pokud je statin považován za nevhodný nebo není dobře snášen.

Primární prevence

Snížení podílu kardiovaskulárních chorob u mužů se zvýšeným cholesterolem jiného typu než HDL-cholesterol a s vysokým rizikem první kardiovaskulární příhody, zejména pokud je statin považován za nevhodný nebo není dobře snášen (viz část 5.1).

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Vzhledem k tomu, že

- obsahem řešeného podání byla harmonizace souhrnu údajů o přípravku,
- souhrn údajů o přípravku, jak je navrhli držitelé rozhodnutí o registraci, byl vyhodnocen na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,
- do souhrnu údajů o přípravku byly začleněny nové důležité informace o interakcích s několika léčivými přípravky,

doporučuje CPMP úpravu rozhodnutí o registraci, pro niž je souhrn údajů o přípravku stanoven v příloze III dokumentu Posudek přípravku Lopid a souvisejících názvů (viz příloha I). Rozdíly a nesrovnalosti zjištěné na počátku posuzování řešeného podání byly vyřešeny.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Poznámka: Tento souhrn údajů o přípravku (SPC) tvořil přílohu rozhodnutí Komise o článku 30 týkajícího se předložení návrhu pro léčivé přípravky obsahující gemfibrozilum . V té době se jednalo o platné znění textu.

Poté, co Komise přijme rozhodnutí, aktualizují příslušné orgány členských států informaci o přípravku dle požadavků. Proto se tento SPC nemusí nutně shodovat se současným zněním textu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

<LOPID a odvozené názvy> <síla> mg <tablety> <tobolky> <granule> <potahované tablety>
<obalené tablety> }

[Viz Příloha I. Podléhá působnosti jednotlivých států.]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 300 mg gemfibrozilu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 450 mg, 600 mg, nebo 900 mg gemfibrozilu.

Pomocné látky viz bod 6.1.

[Viz Příloha I. Podléhá působnosti jednotlivých států.]

3. LÉKOVÁ FORMA

<tobolka > <potahovaná tableta > <tableta> <granule> <obalená tableta>

[Viz Příloha I. Podléhá působnosti jednotlivých států.]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lopid je indikován jako doplněk stravovacích režimů a další nefarmakologické léčby (např. cvičení, redukce váhy), a to v následujících případech:

Léčba dyslipidemie

Smíšená dyslipidemie charakterizovaná hypertriglyceridemií, a/nebo nízkým HDL cholesterolem. Primární hypercholesterolemie, zvláště v případech, kdy podávání statinů není vhodné nebo nejsou tolerovány.

Primární prevence

Ke snížení kardiovaskulární morbidity u mužů se zvýšeným cholesterolem kromě HDL a při vysokém riziku první kardiovaskulární příhody, zvláště v případech, kdy podávání statinů není vhodné nebo nejsou tolerovány (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením podávání gemfibrozilu je třeba co nejlépe zvládnout jiné zdravotní problémy jako např. hypotyreózu nebo diabetes mellitus a pacienty převést na běžnou nízkotučnou dietu, kterou je třeba dodržovat i během podávání přípravku. Lopid se podává perorálně.

Dospělí

Dávkovací rozmezí je 900 mg až 1 200 mg denně.

Pouze dávka se zaznamenaným vlivem na morbiditu, byla denní dávka 1 200 mg.

Denní dávka 1 200 mg se podává rozděleně ve dvou dávkách po 600 mg denně, půl hodiny před snídaní a půl hodiny před večeří.

Dávka 900 mg se podává v jedné dávce půl hodiny před večeří.

Starší lidé (více než 65 let)

Dávkování stejné jako u dospělých.

Děti a dospívající

Léčba gemfibrozilem u dětí nebyla zkoumána. Pro nedostatek údajů se podávání Lopidu dětem nedoporučuje.

Poškození ledvin

U pacientů s lehkým až středním poškozením ledvin (hodnoty glomerulární filtrace 50–80 ml/min/1.73 m², resp. a 30 - < 50 ml/min/1.73 m²) podávejte přípravek v úvodní dávce 900 mg denně a před zvýšením dávkování zhodnoťte funkci ledvin. Lopid nepodávejte pacientům s těžkým poškozením funkce ledvin (viz bod 4.3).

Poškození jater

Při poškození jater je gemfibrozil kontraindikován (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na gemfibrozil nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Poškození jater.

Těžké poškození ledvin.

Preexistující či v anamnéze přítomná choroba močového měchýře či žlučových cest včetně žlučnickových kamenů.

Současné užívání repaglinidu (viz bod 4.5).

U pacientů, u nichž se při léčbě fibráty vyskytla fotoalergie nebo fototoxická reakce.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Svalové choroby (myopatie/rhabdomyolýza)

V souvislosti s podáváním gemfibrozilu byly zaznamenány případy myositidy, myopatie a výrazně zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy. Vzácně byla pozorována i rhabdomyolýza. U všech pacientů léčících se s difúzní myalgií, svalovou slabostí a/nebo s výrazným zvýšením hladiny svalové CPK (>5x ULN) je nutno zvážit riziko svalového poškození; v takovém případě je třeba léčbu přerušit.

Současná léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy

V případě současné léčby inhibitory HMG-CoA reduktázy může nastat zvýšené riziko vzniku svalového poškození. Dále se mohou vyskytnout farmakokinetické interakce (viz také bod 4.5) a může být nutná úprava dávkování.

Přínos další úpravy hladiny lipidů prostřednictvím kombinované terapie gemfibrozilem a inhibitory HMG-CoA reduktázy je nutno pečlivě zvážit ve srovnání s potenciálními riziky takovýchto lékových kombinací a doporučuje se klinické sledování.

Před zahájením podávání takovéto lékové kombinace pacientům s následujícími faktory predisponujícími k rhabdomyolýze se doporučuje změřit hladinu kreatinfosfokinázy (CPK):

- zhoršená funkce ledvin
- hypotyreóza
- alkoholová závislost
- věk nad 70 let
- dědičné svalové choroby v osobní nebo rodinné anamnéze
- výskyt svalové toxicity v důsledku podávání jiného fibrátu nebo inhibitoru HMG-CoA reduktázy

Užití u pacientů se žlučovými kameny

Gemfibrozil může zvyšovat vylučování cholesterolu do žluči, čímž dochází ke zvyšování potenciálu k tvorbě žlučových kamenů. Při léčbě gemfibrozilem byly zaznamenány případy cholelitiázy. Při podezření na cholelitiázu je indikováno sledování funkce močového měchýře. V případě zjištění žlučových kamenů se doporučuje léčbu gemfibrozilem přerušit.

Sledování sérových lipidů

Při léčbě gemfibrozilem je nutno pravidelně sledovat koncentrace lipidů v krvi. U pacientů s hypertriglyceridémií může někdy paradoxně dojít ke zvýšení (celkového a LDL) cholesterolu. Pokud ani po třech měsících léčby není odezva dostatečná, léčbu přerušte a zvažte použití jiných metod léčby.

Sledování funkce jater

Byly zaznamenány případy zvýšené hladiny ALT, AST, alkalické fosfatázy, LDH, CK a bilirubinu. Při vysazení gemfibrozilu lze obvykle dosáhnout návratu k původním hodnotám. Proto se doporučuje pravidelně odebírat jaterní testy. Pokud hodnoty mimo normu přetrvávají, léčbu gemfibrozilem přerušte.

Sledování krevního obrazu

Po dobu prvních 12 měsíců podávání gemfibrozilu se doporučuje pravidelně sledovat krevní obraz. Vzácně se vyskytly anémie, leukopenie, trombocytopenie, eosinofilie a dysplazie kostní dřeně (viz bod 4.8).

Interakce s jinými léčivými přípravky (viz také body 4.3 a 4.5).

Současné podávání se substráty izoenzymů CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 a UGT3

Složitý interakční profil gemfibrozilu má za následek zvýšené riziko interakcí s řadou současně podávaných léčivých přípravků.

Gemfibrozil je silným inhibitorem enzymů CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 a UGT3 (viz bod 4.5).

Současné podávání s hypoglykemiky

Vyskytly se případy hypoglykemických reakcí po současném podávání gemfibrozilu a hypoglykemik (perorálních a inzulínu). Doporučuje se sledovat hladiny glukózy.

Současné perorální podávání antikoagulancií

Jelikož gemfibrozil může zvyšovat účinky perorálních antikoagulancií, dávkování antikoagulancií je nezbytné pečlivě sledovat. Pozornost při současném podávání antikoagulancií s gemfibrozilem. K dosažení žádoucí hladiny protrombinového času může být nutné snížení dávky antikoagulancia (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Gemfibrozil se vyznačuje složitým interakčním profilem. Výsledky studií *in vivo* svědčí o tom, že gemfibrozil je silným inhibitorem CYP2C8 (enzym důležitý pro metabolismus např. repaglinidu, rosiglitazonu a paklitaxelu). Studie *in vitro* ukázaly, že gemfibrozil je silným inhibitorem CYP2C9 (enzym podílející se na metabolismu např. warfarinu a glimepiridu), ale také inhibitorem CYP 2C19, CYP1A2 a UGT1 a UGT3 (viz bod 4.4).

Repaglinid

Kombinace gemfibrozilu s repaglinidem je kontraindikována (viz bod 4.3). Současné podávání mělo za následek osminásobný nárůst koncentrace repaglinidu v plazmě, pravděpodobně v důsledku inhibice enzymu CYP2C8, a vedlo k hypoglykemickým reakcím.

Rosglitazon

Ke kombinaci gemfibrozilu s rosiglitazonem je třeba přistupovat s pozorností. Současné podávání gemfibrozilu s rosiglitazonem mělo za následek 2,3násobný nárůst systémové expozice rosiglitazonu, pravděpodobně v důsledku inhibice izoenzymu CYP 2C8 (viz bod 4.4).

Inhibitory HMG-CoA reduktázy

Obecně platí, že kombinací gemfibrozilu se statiny je dobré se vyhnout (viz bod 4.4). Podávání samotných fibrátů může vést k myopatii. Při podávání fibrátů v kombinaci se statiny bylo zaznamenáno zvýšené riziko výskytu nežádoucích svalových reakcí včetně rhabdomyolýzy.

Gemfibrozil dále ovlivňuje farmakokinetiku simvastatinu, lovastatinu, pravastatinu a rosuvastatinu. Gemfibrozil způsoboval téměř trojnásobný nárůst AUC kyseliny simvastatinové, pravděpodobně v souvislosti s inhibicí glukoronidace prostřednictvím UGT1A1 a UGT3A3, a trojnásobný nárůst AUC pravastatinu, pravděpodobně v souvislosti s interferencí s transportními bílkovinami. Podle výsledků jedné studie současné podání jedné dávky 80 mg rosuvastatinu zdravým dobrovolníkům na gemfibrozilu (600 mg dvakrát denně) vedlo ke 2,2násobnému zvýšení průměrné hodnoty C_{max} a k 1,9násobnému zvýšení průměrné AUC rosuvastatinu.

Perorální antikoagulancia

Jelikož gemfibrozil může zvyšovat účinky perorálně podávaných antikoagulancií, je třeba dávkování antikoagulancií pečlivě sledovat (viz bod 4.4).

Bexaroten

Současné podávání gemfibrozilu s bexarotenu se nedoporučuje. Ze statistické analýzy plazmatických koncentrací bexarotenu u pacientů trpících kožními T-lymfomy (CTCL) vyplynulo, že souběžné podávání gemfibrozilu vedlo k výraznému nárůstu plazmatických koncentrací bexarotenu.

Adsorbenty žlučových kyselin

Současné podávání gemfibrozilu s léčivými přípravky v podobě tobolek obsahujících adsorbenty žlučových kyselin jako např. kolestipolem může mít za následek snížení jeho biologické dostupnosti. Doporučuje se tyto přípravky podávat v odstupu alespoň dvou hodin.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

O užívání Lopidu těhotnými ženami zatím nemáme dostatečné informace. Studie provedené na zvířatech neumožňují stanovit závěry o vlivu přípravku na těhotenství a vývoj plodu (viz bod 5.3). Potenciální rizika užívání v těhotenství u lidí nejsou známa. Pokud to není nezbytně nutné, podávání Lopidu v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Údaje o vylučování gemfibrozilu do mateřského mléka nejsou k dispozici. Užívání Lopidu při kojení se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádná studie vlivu gemfibrozilu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. V ojedinělých případech se mohou vyskytnout závratě a poruchy vidění, které mohou negativně ovlivnit výkon při řízení vozidla.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky jsou gastrointestinální povahy a vyskytují se přibližně u 7 % pacientů. Tyto nežádoucí reakce obvykle nemají za následek přerušení léčby.

Nežádoucí reakce se co do častosti výskytu hodnotí pomocí následujících kategorií: velmi časté ($>1/10$), časté ($>1/100$, $<1/10$), méně časté ($>1/1,000$, $<1/100$), vzácné ($>1/10,000$, $<1/1,000$), velmi vzácné ($<1/10,000$), kam se řadí také izolované případy:

Poruchy krevních destiček, krvácení a krevní srážlivosti

Vzácné: trombocytopenie.

Poruchy červených krvinek

Vzácné: těžká anémie. Při zahájení terapie gemfibrozilem byla pozorována úprava počtu červených krvinek a mírné snížení hemoglobinu a hematokritu.

Poruchy bílých krvinek a retikuloendotelového systému

Vzácné: leukopenie, eosinofilie, hypoplazie kostní dřeně. Po zahájení terapie gemfibrozilem byla pozorována úprava a snížení počtu bílých krvinek.

Centrální a periferní nervová soustava

Časté: závratě, bolesti hlavy.

Vzácné: závratě, ospalost, parestézie, periferní neuritida, snížení libida.

Poruchy vidění

Vzácné: neostré vidění.

Poruchy tepové frekvence a rytmu

Méně časté: atriální fibrilace.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: dyspepsie.

Časté: bolesti žaludku, průjem, plynatost, nevolnost, zvracení, zácpa.

Vzácné: pankreatitida, akutní zánět slepého střeva.

Jaterní a žlučnickové poruchy

Vzácné: cholestatická žloutenka, narušená jaterní funkce, hepatitida, cholelitiáza, cholecystitida.

Poruchy kůže a podkoží

Časté: ekzémy, exantémy.

Vzácné: exfoliativní dermatitida, dermatitida, svědění, alopecie.

Poruchy pohybového systému

Vzácné: bolesti kloubů, synovitida, bolesti svalů, myopatie, myastenienie, bolesti končetin a myositida doprovázené zvýšením hladiny kreatinkinázy (CK), rhabdomyolýza.

Poruchy močových cest

Vzácné: impotence.

Obecné poruchy

Časté: únava.

Vzácné: fotosenzitivita, angioedémy, edémy hrtanu, kopřivka.

4.9 Předávkování

Vyskytly se případy předávkování. Z nespecifických symptomů byly pozorovány nevolnost a zvracení. V případě předávkování použijte podpůrná opatření k odstranění symptomů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemikum

Chemická podskupina: fibráty

ATC kód: C10A B04

Gemfibrozil je z chemického hlediska nehalogenovaná kyselina fenoxypentanová. Jedná se o hypolipidemikum regulující lipidovou frakci.

Mechanismus účinku gemfibrozilu dosud nebyl přesně stanoven. U lidí gemfibrozil stimuluje periferní lipolýzu lipoproteinů bohatých na triglyceridy jako např. VLDL a chylomikronů (prostřednictvím stimulace LPL). Gemfibrozil dále potlačuje syntézu VLDL v játrech. Gemfibrozil zvyšuje subtrakce HDL₂ a HDL₃ a apolipoproteiny A-I a A-II.

Podle výsledků studií na zvířatech gemfibrozil zvyšuje přeměnu a eliminaci cholesterolu z jater.

V rámci Helsinské Studie Srdce, rozsáhlé placebem kontrolované studie na 4 081 pacientech mužského pohlaví v rozmezí od 40 do 55 let věku trpících primární dyslipidemií (dominující zvýšení cholesterolu mimo HDL cholesterol +/- hypertriglyceridémie), avšak bez předchozí anamnézy koronárního srdečního onemocnění podávání gemfibrozilu ve dvou denních dávkách 600 mg vedlo k výraznému snížení celkové hladiny triglyceridů v plazmě a celkového cholesterolu a LDL cholesterolu a k výraznému zvýšení HDL cholesterolu. Rostoucí výskyt srdečních mezních hodnot (kardiální smrt a infarkt myokardu nemající za následek úmrtí) během pětiletého sledování po zakončení studie dosáhla ve skupině pacientů, jimž byl podáván gemfibrozil (56 pacientů), hodnoty 27,3/1000 a v placebové skupině (84 pacientů) hodnoty 41,4/1000, což odpovídá relativnímu snížení rizika o 34,0 % (interval spolehlivosti 95 % 8,2 až 52,6; $p < 0.02$) a absolutnímu snížení rizika o 1,4 % ve skupině pacientů, jimž byl podáván gemfibrozil, oproti placebové skupině. Bylo zaznamenáno snížení výskytu infarktu myokardu nemajícího za následek smrt o 37 % a snížení výskytu zástavy srdce o 26 %. Počet úmrtí v důsledku všech příčin v obou skupinách se však nelišil (44 ve skupině pacientů užívajících gemfibrozil a 43 v placebové skupině). Pacienti s diabetem vykazovali snížení mezních hodnot koronárních onemocnění o 68 % a pacienti s těžkými odchylkami lipidových frakcí vykazovali snížení mezních hodnot koronárních onemocnění o 71 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Gemfibrozil je po perorálním podání dobře absorbován z gastrointestinálního traktu a jeho biologická dostupnost se blíží 100 %. Jelikož přijetí potravy biologickou dostupnost mírně mění, gemfibrozil by měl být užíván půl hodiny před jídlem. Koncentrace gemfibrozilu v plazmě dosahuje maxima jednu až dvě hodiny po požití. Po podání dvou denních dávek 600 mg vede k dosažení C_{max} v rozmezí 15 až 25 mg/ml.

Distribuce

Distribuční objem v rovnovážném stavu je 9 až 13 l. Gemfibrozil a jeho hlavní metabolit jsou plazmatickými proteiny vázány nejméně 97 %.

Biologická přeměna

Gemfibrozil prochází oxidací metylové skupiny s benzenovým jádrem, při níž postupně vzniká hydroxymetylový a karboxylový metabolit (hlavní metabolit). Ve srovnání s mateřskou sloučeninou gemfibrozilem je aktivita tohoto metabolitu nízká a poločas eliminace je přibližně 20 hodin.

Enzymy podílející se na metabolismu gemfibrozilu nejsou známy. Gemfibrozil se vyznačuje složitým interakčním profilem (viz body 4.3, 4.4 a 4.5). Pomocí studií *in vitro* a *in vivo* bylo prokázáno, že gemfibrozil je inhibitorem CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 a UGT1A3.

Vylučování

Gemfibrozil je vylučován převážně metabolickou cestou. Přibližně 70 % dávky se u lidí vylučuje močí, převážně ve formě konjugátů gemfibrozilu a jeho metabolitů. Méně než 6 % dávky se močí vylučuje v nezměněné formě. Šest procent dávky se vylučuje stolicí. Celková clearance gemfibrozilu se pohybuje v intervalu od 100 do 160 ml/min a poločas eliminace je v rozmezí od 1,3 do 1,5 hodiny. Farmakokinetika je lineární rozsahu terapeutických dávek.

Zvláštní skupiny pacientů

Na pacientech s poškozením funkce jater nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie. O pacientech s mírným, středně závažným či nedialyzovaných s těžkým poškozením ledvin jsou k dispozici pouze omezené údaje, svědčící o tom, že pacientům s mírným až středním selháním ledvin, jimž není podáváno žádné další hypolipidemikum, může být podáváno až 1 200 mg gemfibrozilu denně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve dvouleté studii, v níž byl potkaním samcům podáván gemfibrozil v dávkování odpovídajícím desetinásobku lidské dávky, byl výskyt subkapsulárních bilaterálních katarakt 10 %, a výskyt subkapsulárních unilaterálních katarakt 6,3 %.

V studii kancerogenicity prováděné na myších, jimž byly podávány dávky gemfibrozilu odpovídající 0,1 a 0,7 klinické dávky (vycházející z AUC) se výskyt tumorů nijak podstatně nelišil od výskytu v kontrolní skupině. Ve studii kancerogenicity prováděné na potkanech, jimž byly podávány dávky gemfibrozilu odpovídající 0,2 a 1,3 klinické dávky (vycházející z AUC), byl výskyt benigních jaterních uzlin a jaterních karcinomů výrazně vyšší u samců, jimž byly podávány vysoké dávky. Výskyt jaterních karcinomů vzrostl i u samců, jimž byly podávány nízké dávky, avšak tento nárůst nebyl statisticky významný.

Jaterní tumory vzniklé u drobných hlodavců v důsledku podávání gemfibrozilu a dalších fibrátů se obecně připisují rozsáhlé proliferaci peroxisomů u těchto druhů a jsou tudíž považovány za klinicky nevýznamné.

Gemfibrozil u potkaních samců dále vyvolával benigní tumory Leydigových buněk. Klinický význam tohoto nálezu je zanedbatelný.

Ve studiích reprodukční toxicity podávání gemfibrozilu v dávkách odpovídajících zhruba dvojnásobku lidské dávky (v přepočtu podle plochy povrchu těla) po dobu 10 týdnů potkaním samcům vedlo ke snížení plodnosti. Plodnost se obnovila po 8 týdnech, kdy přípravek nebyl podáván. U potkanů ani králíků gemfibrozil neměl teratogenní účinky. Podávání ekvivalentu a trojnásobku lidské dávky gemfibrozilu (v přepočtu podle plochy povrchu těla) králičím samicím během organogeneze vedlo ke snížení počtu vržených mláďat úměrnému velikosti dávky. Podávání 0,6násobku až dvojnásobku lidské dávky gemfibrozilu (v přepočtu podle plochy povrchu těla) potkaním samicím od 15. gestačního dne až do odstavu mělo za následek snížení porodní váhy a potlačení růstu mláďat během kojení úměrné velikosti dávky. U obou živočišných druhů byla pozorována mateřská toxicita. Klinický význam snížení počtu vržených mláďat u králíků a hmotnosti mláďat u potkanů je diskutabilní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[Podléhá působnosti jednotlivých států.]

6.2 Inkompatibility

[Podléhá působnosti jednotlivých států.]

6.3 Doba použitelnosti

[Podléhá působnosti jednotlivých států.]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[Podléhá působnosti jednotlivých států.]

6.5 Druh obalu a velikost balení

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

[Podléhá působnosti jednotlivých států.]

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

[Podléhá působnosti jednotlivých států.]

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Podléhá působnosti jednotlivých států.]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

[Podléhá působnosti jednotlivých států.]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Podléhá působnosti jednotlivých států.]

10. DATUM REVIZE TEXTU