

LISA I

RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE JA MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Viin	Gevillon	450 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Viin	Gevillon	900 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Belgia	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	300 mg	Kapslid	Peroraalne
Belgia	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	600 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Belgia	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	900 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Taani	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapslid	Peroraalne
Taani	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Taani	Pfizer ApS	Lopid	600 mg	Õhukese polümeerikilega	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
	Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup			kaetud tablett	
Soome	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Kapslid	Peroraalne
Soome	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Prantsusmaa	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Pariis	Lipur	450 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe		450 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1	Continulipid	600 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
	D – 76139 Karlsruhe				
Kreeka	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Ateena	Lopid	600 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Kreeka	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Ateena	Lopid	900 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapslid	Peroraalne
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Iirimaa	Warner Lambert UK Ltd: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Ühendkuningriik	Lopid	300 mg	Kapslid	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Iirimaa	Warner Lambert UK Ltd: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Ühendkuningriik	Lopid	600 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Itaalia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rooma	Lopid	600 mg	Tabletid	Peroraalne
Itaalia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rooma	Lopid	900 mg	Tabletid	Peroraalne
Itaalia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rooma	Lopid TC	900 mg	Graanulid	Peroraalne
Itaalia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rooma	Lopid TC	1 200 mg	Graanulid	Peroraalne
Luksemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	300 mg	Kapslid	Peroraalne
Luksemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	600 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Luksemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Brüssel	Lopid	900 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Holland	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Kaetud tabletid	Peroraalne
Holland	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Kaetud tabletid	Peroraalne
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Kapslid	Peroraalne
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Kaetud tabletid	Peroraalne
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Kaetud tabletid	Peroraalne
Hispaania	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Tabletid	Peroraalne
Hispaania	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group)	Lopid	900 mg	Tabletid	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
	Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)				
Rootsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Kapslid	Peroraalne
Rootsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Rootsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	Warner Lambert UK Ltd: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ Ühendkuningriik	Lopid	300 mg	Kapslid	Peroraalne
Ühendkuningriik	Warner Lambert UK Ltd: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ Ühendkuningriik	Lopid	600 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

Liikmesriik

Müügiloa
hoidja

Nimetus

Tugevus

Ravimvorm

Manustamisviis

LISA II

**EUROOPA RAVIMIHINDAMISAMETI (EMA) POOLT ESITATUD TEADUSLIKUD
JÄRELDUSED JA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISE ALUSED**

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

LOPIIDI JA SELLEGA SEOTUD NIMEDE (vt lisa I) TEADUSLIKU HINNANGU ÜLDKOKKUVÕTE

- Kvaliteediküsimused

Kvaliteediga seotud probleeme ei tuvastatud.

Ravimi omaduste kokkuvõtte (SPC) farmatseutilised üksikasjad ühtlustati, v.a lõigud, mis tuleb kehtestada kõigis liikmesriikides, kui hakatakse rakendama ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtteid (lõik 6).

- Efektiivsusküsimused

EL liikmesriikide ravimi omaduste kokkuvõtetes varem esinenud lahknevused on järgmised:

4.1 Näidustused

Müügiloa hoidjal (MAH) paluti esitada ja teaduslikult põhjendada ELi ühtne kontseptsioon, kuna eri riikides esines lahknevusi lopiidi kasutamise lubamisel järgmistel juhtudel:

- hüperlipoproteineemia ravimisel,
- kardiovaskulaarse haigestumuse esmasel preventsioonil.

Pärast müügiloa hoidja esitatud dokumentatsiooni ja EL riikides kehtiva lopiidi kasutamise kliinilise praktika hindamist leiti, et kõige sobivam ühtlustatud tekst lõigule 4.1 – Näidustused – on järgmine:

Statiinid on esimese rea ravimid lipiidide ainevahetuse häiretega patsientidele, kelle puhul farmakoloogilist sekkumist loetakse patsiendile kasulikuks. Statiinid on veenvalt näidanud oma efektiivsust nii primaarse kui sekundaarse kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse ennetamises. Gemfibroziil-ravi tuleks kaaluda olukorras, kus statiin pole võimalik kasutada, näiteks statiini talumatuse korral või mõnede teatavate lipiidi häiretega patsientidel. Muu ravimi piiramatu soovitamise statini asemel patsientide ravimiseks, kes põevad Fredricksoni düslipoproteineemiat tüüp II a ja b (võimalik ka tüüp III), ei kajastu praeguses praktikas.

Patendiravimite komitee (CPMP) seadis kahtluse alla Fredricksoni klassifikatsiooni sõnastuse lisamise näidustustesse, osaliselt seetõttu, et see klassifikatsioon on aegunud.

Ühtlustatud näidustused ühtivad Euroopa ja USA lipiidiainevahetuse häirete ravijuhistega, mis kohustavad enne lipiide alandava ravi alustamist läbi viima haiguse diagnoosimiseks laboritestid ja patsient peab muutma oma elustiili.

- **Düslipideemia ravi**

Gemfibroziili toimemehhanismi ei ole täpselt kindlaks tehtud. Inimestel stimuleerib gemfibroziil triglütseriidirikaste lipoproteiinide, nagu väga madala tihedusega lipoproteiinid (VLDL) ja külomikronid (stimuleerides lipoproteiini lipaase, LPL), perifeerset lipolüüsi. Samuti pärsib Gemfibroziil VLDL sünteesi maksas. Gemfibroziil suurendab kõrgtihedusega lipoproteiinide HDL₂ ja HDL₃ subfraktsioone, samuti apolipoproteiine A-I ja A-II.

Praegu on statiinid hüperkolesteroleemiaga patsientidele esimese valiku preparaatideks tänu suurepärasele madala tihedusega lipoproteiinide kolesterooli alandavale omadusele ja soodsale ravitulemusele. Gemfibroziili ja statiini koostarvitamine ei ole enam soovitatav suurenenud lihahäirete ohu tõttu ning seega on gemfibroziil esmane ravim düslipideemia patsientidele, kelle

haigust iseloomustab kõrge triglütseriidide tase ja/või madal HDL-kolesterooli tase. Seda näitasid kaks gemfibroziiliga läbiviidud uuringut (tuntakse kui Helsinki Heart ja The Veterans Affairs HDL Intervention Trial [tähistatud VA-HIT]). Uuring “The Helsinki Heart” on avaldatud artiklina *Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary prevention with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. N Engl J Med 1987;317:1237-1245*. VA-HIT uuringu kohta ilmus publikatsioon *Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999; 341:410-418*.

“Helsinki Heart” uuringu alarühmade võrdlemisel leiti, et südamehaiguste vältimisel osutus gemfibroziil eriti efektiivseks patsientide puhul, kelle vereseerumi glütseriidide kontsentratsioon oli kõrge, millele lisandus kas madal HDL-kolesterooli tase või suur LDL/HDL kolesterooli suhtarv. (*Circulation* 1992; 85: 37). Teine ravitulemuste uuring (VA-HIT) näitas, et gemfibroziil vähendas oluliselt südamekoronaartõvega seotud vaevusi patsientidel, kelle primaarne lipiidide hälve väljendus madalas HDL-kolesterooli tasemes, samal ajal kui LDL-kolesterooli tase oli normaalne ($\leq 3,6$ mmol/l).

Seega on gemfibroziil näidustatud patsientidele, kellel on kõrge triglütseriidide ja/või madal HDL-kolesterooli tase. Ravimi kasutamine on küll näidustatud hüperkolesteroleemia korral, kuid peamiselt koos düslipideemiaga.

- **Haiguse ärahoidmine (Kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamine)**

See näidustus põhineb peamiselt *Helsinki Heart* uuringul, mis kujutas endast ulatuslikku platseeboga kontrollitud uuringut, hõlmates 4081 meest vanuses 40 kuni 55 aastat, kellel esines primaarne düslipideemia (oluliselt suurenenud mitte-HDL kolesterool +/- hüpertriglütserideemia), kuid kellel varem pole olnud südamekoronaartõbe. Patsientidele manustati 600 mg gemfibroziili kaks korda päevas; plasma triglütseriidide kontsentratsiooni, üldkolesterooli ja madala tihedusega lipoproteiini kolesterooli tase oluliselt alanes ning kõrge tihedusega lipoproteiini kolesterooli tase suurenes. Kardiaalsete lõplahendite (kardiaalne surm ja surmaga mitte lõppenud südamelihaseinfarktid) kumulatiivne näitaja 5-aastase jälgimise põhjal oli 27,3/1000 gemfibroziili rühmas (56 patsienti) ja 41,4/1000 platseebot saanute rühmas (84 patsienti), mis näitab relatiivse riski vähenemist 34,0% võrra (95% usaldatavuse vahemik 8,2–52,6, $p < 0,02$) ja absoluutse riski vähenemist 1,4% võrra gemfibroziili saanute rühmas võrreldes platseebot saanute rühmaga. 37% vähem esines surmaga mittelõppenud südamelihaseinfarkte ja 26% vähem kardiaalse surma juhtumeid. Surmade üldarv siiski ei erinenud (44 juhtumit gemfibroziili rühmas ja 43 platseeborühmas). Diabeetikute ja tugevate lipiidifraktsiooni hälvetega patsientide puhul vähenesid fataalsed juhtumid vastavalt 68% ja 71%

Uuringus osalesid ainult 40–55-aastased mehed Soomest, kus südameisheemiatõppe haigestumise oht oli meeste seas eriti kõrge. Seetõttu tulemus ei ole paikapidav kogu populatsiooni suhtes.

Patsientide valikul lähtuti mitte-HDL kolesterooli tasemest, mille normiks loeti $\geq 5,2$ mmol/l, määratlemata sealjuures LDL- ja HDL-kolesterooli ja triglütseriidide taset. Alagrupid analüüs näitas, et kasulikkus väljendus selgemalt hüpertriglütserideemiat ja segatüüpi düslipideemiat põdevatel patsientidel, võrreldes hüperkolesteroleemiat põdevate patsientidega. Isoleeritud hüperkolesteroleemia ravi valikpreparaatideks sobivad statiinid.

4.1 Ravinäidustused

Lopiid on näidustatud lisandina dieedile ja muule mittefarmakoloogilisele ravile (nt kehaline liikumine, kaalu vähendamine) järgmistel juhtudel:

Düslipideemia ravi

Segatüüpi düslipideemia, mida iseloomustab hüpertriglütserideemia ja /või madal HDL-kolesterool. Primaarne hüperkolesteroleemia, eriti kui statiini ei saa kasutada või patsient ei talu seda.

Esmane ennetus

Kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamine meestel, kellel on kõrge mitte-HDL kolesterool ja suur risk esimese südameinfarkti tekkeks, eriti kui statiini ei saa kasutada või patsient ei talu seda (vt lõik 5.1).

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Mitte kõik ravimi tugevused ei ole lubatud kõigis liikmesriikides. Esineb väikesi erinevusi soovitatud annustes. Oluline on teada, et mitte üheski liikmesriigis ei soovitatud maksimumannust <1,200 mg/päevas (doos, mida kasutati *Helsinki Heart* uuringus). Seal kus maksimaalset doosi soovitati, oli see 1,500 mg.

Müügiloa hoidjal paluti teaduslikult põhjendada informatsiooni lahknevusi liikmesriikides ja kinnitada väljapakutud ühtne sõnastus, eriti selles osas, mis puudutab terapeutilist päevadoosi.

Tehti ka ettepanek määrata lopiidi lubatud tugevused. Müügilt on juba eemaldatud ning eemaldatakse ka edaspidi 1200 mg tabletid ja kapslid. Müüa tohib 300 mg kapsleid ja 450 mg, 600 mg ning 900 mg tablette. Soovitatav annus on 1200 mg päevas, kusjuures minimaalne annus on 900 mg ja maksimaalne soovitatav annus 1500 mg. Aastatepikkune meditsiinipraktika kinnitab, et päevase annuse jaotamine väiksemateks annusteks annab parema tulemuse, kuigi tugevam ravimivorm on lubatud.

Sellisenäpakutud annustamine sobib olemasolevate soovitustega. Lisaks soovitatavale säilitavale annusele soovitab CPMP kasutada ka minimaalset ja maksimaalset annust. Kuna kaks peamist ravitulemuste uuringut – *Helsinki Heart Study* ja *VA-HIT* – viidi läbi, kasutades päevas annust 1200 mg (2 x 600 mg), otsustas CPMP soovitada päevaseks annuseks 1200 mg. Mõningaid soovitusi rakendati ka kerge ja keskmise raskusega neerukahjustustega patsientidele.

Pärast müügiloa hoidja esitatud dokumentatsiooni ja EL riikides lopiidi kasutamisega seotud kehtiva kliinilise praktika hindamist, leiti, et kõige sobivam ühtlustatud tekst lõigule 4.2 – Annustamine ja manustamisviis – on järgmine:

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne gemfibroziili tarvitamist peab võimalikult hästi kontrollima teisi terviseprobleeme, nagu kilpnäärme vaegtalitus ja suhkurtõbi, ning patsiendid tuleb panna tavalisele lipiide vähendavale dieedile, mis peaks kestma kogu ravi aja. Lopiidi tuleb võtta suu kaudu.

Täiskasvanud

Annuse suurus on 900 mg kuni 1200 mg päevas.

Ainus dokumenteeritud efektiivsusega annus haigestumise vältimiseks on 1200 mg.

1200 mg annus võetakse sisse kaks korda päevas 600 mg annusena pool tundi enne hommikusööki ning pool tundi enne õhtusööki.

900 mg üksikannus võetakse sisse pool tundi enne õhtusööki.

Vanemaealised (üle 65aastased)

Sama annus nagu täiskasvanutel

Lapsed ja noorukid

Gemfibroziiliravi lastel ei ole uuritud. Andmete puudumise tõttu ei soovitata Lobid'i lastele.

Neerukahjustus

Kerge või keskmise raskusega neerukahjustusega patsientide puhul (glomerulaarfiltratsioon vastavalt 50–80 ja 30–< 50 ml/min/1,73 m²), tuleb ravimist alustada päevase doosiga 900 mg ja enne annuse suurendamist jälgida neerufunktsiooni. Tugeva neerukahjustusega patsiendid ei tohiks lopiidi kasutada (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Gemfibroziil on maksakahjustuse korral vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

- Ohutusküsimused

4.3 Vastunäidustused

Müügiloa hoidjal paluti esitada ning teaduslikult põhjendada ühtset üleeuroopalist lähenemist, kuna vastunäidustuste tekst ei ole liikmesriikide vahel ühtlustatud, eriti järgmiste haiguste osas:

- (raske) maksa- ja neerupuudulikkus ning sapipõie haigus.

Vastunäidustuste loetellu on lisatud ka ravimi koostoime repagliniidiga, millest hiljaaegu teatati. Gemfibroziili tarvitamine koos repagliniidiga 8-kordselt suurendatud annuses põhjustas hüpoglükeemiat.

Pärast müügiloa hoidja esitatud dokumentatsiooni ja EL riikides lopiidi kasutamise seotud kehtiva kliinilise praktika hindamist leiti, et kõige sobivam ühtlustatud tekst lõigule 4.3 – Kõrvaltoimed – on järgmine:

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus gemfibroziili või ükskõik millise abiaine suhtes.

Maksakahjustus.

Raske neerukahjustus.

Varem esinenud sapipõie või sapijuha haigus, k.a sapikivid.

Kaasnev repagliniidi tarvitamine (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel fibraatidega ravimise ajal on esinenud fotoallergiat või fototoksilisi reaktsioone.

4.4. Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pärast müügiloa hoidja esitatud dokumentatsiooni ja EL riikides lopiidi kasutamise seotud kehtiva kliinilise praktika hindamist, kinnitati kõige sobivam ühtlustatud tekst lõigu jaoks 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel (vt lisa III). Ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte juhtis tähelepanu ka lihashäirete ohule (müopaatia/rabdomüolüüs) ning vajadusele kehtestada spetsiaalsed hoiatused ja ohutusabinõud HMG CoA reduktaasi inhibiitorite manustamisel. Lopiidi omaduste kokkuvõttesse lisati ka hiljuti saadud andmed koostoime kohta muude ravimpreparaatidega.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pärast müügiloa hoidja esitatud dokumentatsiooni ja EL riikides lopiidi kasutamise seotud kehtiva kliinilise praktika hindamist, kinnitati kõige sobivam ühtlustatud tekst lõigu jaoks 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed (vt lisa III). Lopiidi omaduste kokkuvõttesse lisati ka hiljuti saadud andmed koostoime kohta muude ravimpreparaatidega. Ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes juhiti tähelepanu ohule koostoime korral teiste ravimitega (eriti CYP2C9 ja CYP2C8 kaudu metaboliseeruvad tooted).

Kõik muud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud ühtlustati esildise tegemise käigus (v.a alltoodud administratiivküsimused).

Lõpuks otsustas patendiravimite komitee (CPMP), et kogu eeltoodud materjal võib osutada kasulikuks ametlikult heakskiidetud näidustustega patsientide ravimisel.

Kasu/riski hindamine

Lähtudes müügiloa hoidja esitatud dokumentatsioonist ja komitees läbiviidud teaduslikust diskussioonist, leidis CPMP, et lopiidi kasu/riski vahekord on positiivne, kui ravimit kasutada abiaienena dieedi pidamisel ja muu mittefarmakoloogilise ravi puhul (nt kehaline liikumine, kaalu vähendamine) järgmiste haiguste korral:

Düslipideemia ravi

Segatüüpi düslipideemia, mida iseloomustab hüpertriglütserideemia ja /või madal HDL-kolesterool. Primaarne hüperkolesteroleemia, eriti kui statiini ei saa kasutada või patsient ei talu seda.

Esmane ennetus

Kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamine meestel, kellel on kõrge mitte-HDL kolesterool ja suur risk esimese südameinfarkti tekkeks, eriti kui statiini ei saa kasutada või patsient ei talu seda (vt lõik 5.1).

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISE ALUSED

Võttes arvesse, et:

- esildise tegemise eesmärgiks oli ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamine,
- müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet hinnati esitatud dokumentatsiooni ja komitees toimunud teadusliku diskussiooni alusel,
- ravimi omaduste kokkuvõttesse oli lisatud uut informatsiooni koostoime kohta mitme preparaadiga,

soovitab patendiravimite komitee (CPMP) sisse viia müügiloa hoidjate esitatud muudatuse, mis on ära märgitud ravimi omaduste kokkuvõtte lisas III – Arvamus lopiidi ja sellega seotud nimede kohta (vt lisa I). Esildise tegemisel ilmnenu lahknevused on lahendatud.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Märkus: Käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) moodustas vastavalt artiklile 30 gemfibrosiili sisaldavaid ravimeid puudutava esildise kohta tehtud komisjoni otsuse lisa. See tekst kehtis sel ajal.

Peale komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad ametivõimud vajadusel toote informatsiooni. Seega ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) tingimata kajastada praegust teksti.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

<(LOPID ja sellega seotud nimetused)><(tugevus)>mg<tabletid><kapslid><graanulid><õhukese polümeerikilega kaetud tabletid><kaetud tabletid>

[vt Lisa I. Rakendatav riigi tasandil]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 300 mg gemfibrosiili.

Üks õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 450 mg, 600 mg või 900 mg gemfibrosiili.

Abiained vt 6.1.

[vt Lisa I. Rakendatav riigi tasandil]

3. RAVIMVORM

<Kapslid><Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid><Tabletid><Graanulid><Kaetud tabletid>

[vt Lisa I. Rakendatav riigi tasandil]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Lopid on näidustatud täiendavalt dieedile ja muule mittefarmakoloogilisele ravile (nt füüsiline aktiivsus, kehakaalu vähendamine) järgmistel juhtudel:

Düslipideemia ravi

Segatüüpi düslipideemia, mida iseloomustab hüpertriglütserideemia ja/või madal HDL-kolesterool. Primaarne hüperkolesteroleemia, eriti kui statiini peetakse ebasobivaks või patsient ei talu seda.

Primaarne ennetus

Kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamine meestel, kellel on kõrge mitte-HDL kolesterool ja suur risk esimese müokardiinfarkti tekkeks, eriti kui statiini peetakse ebasobivaks või patsient ei talu seda (vt lõik 5.1).

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Enne gemfibrosiiliga alustamist peab võimalikult hästi kontrollima teisi terviseprobleeme, nagu hüpotüreoidism ja suhkurtõbi, ning patsiendid tuleb panna tavalisele lipiide vähendavale dieedile, mis peab kestma kogu ravi jooksul. Lopid'i tuleb võtta suu kaudu.

Täiskasvanud

Annus on 900 mg kuni 1200 mg päevas.

Ainus dokumenteeritud efektiivsusega annus haigestumise vältimiseks on 1200 mg päevas.

1200 mg annus võetakse sisse kaks korda päevas 600 mg annusena pool tundi enne hommikusööki ning pool tundi enne õhtusööki.

900 mg annus võetakse sisse ühekordse annusena pool tundi enne õhtusööki.

Eakad (üle 65-aastased)

Nagu täiskasvanutele.

Lapsed ja noorukid

Gemfibrosiilravi pole lastel uuritud. Andmete puudumise tõttu ei soovitata Lopid'i lastele.

Neerukahjustus:

Kerge või keskmise raskusega neerukahjustusega patsientide puhul (glomerulaarfiltratsioon vastavalt 50...80 ja 30...<50 ml/min/1,73 m²), tuleb ravi alustada päevase annusega 900 mg ja enne annuse suurendamist hinnata neerufunktsiooni. Neerufunktsiooni raske kahjustusega patsientidel ei tohi Lopid'i kasutada (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus:

Gemfibrosiil on maksakahjustuse korral vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus gemfibrosiili või ükskõik millise abiaine suhtes.

Maksakahjustus.

Raske neerukahjustus.

Anamneesis või olemasolev sapipõie või sapiteede haigus, kaasa arvatud sapikivid.

Samaaegne repagliniidi kasutamine (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel on fibraatravi ajal varem esinenud fotoallergiat või fototoksilist reaktsiooni.

4.4. Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lihaste häired (müopaatia/rabdomüolüüs)

Seoses gemfibrosiiliga on teatatud müosiidist, müopaatia ja märkimisväärselt suurenenud kreatiini fosfokinaasi aktiivsusest. Harva on teatatud ka rabdomüolüüsist.

Lihaskahjustusele tuleb mõelda kõigil patsientidel, kel esineb difuusne müalgia, lihashellus ja/või lihase kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse väljendunud tõus (>5x suurem normi ülemisest piirist); sellistel juhtudel tuleb ravi lõpetada.

Samaaegne HMG CoA reduktaasi inhibiitorite manustamine

Lihaskahjustuse risk võib olla suurem manustamisel kombinatsioonis HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Võivad esineda ka farmakokineetilised koostoimed (vt ka lõik 4.5) ja vajalik võib olla annuste muutmise.

Gemfibrosiili ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kombineeritud kasutamisel tuleb hoolikalt kaaluda lipiidi sisalduse edasistest muutustest tingitud kasu ning selliste kombinatsioonide potentsiaalseid riske ning sel juhul soovitatakse patsiente kliiniliselt jälgida.

Ravimite koosmanustamise korral tuleb kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsust mõõta enne manustamist patsientidel, kellel esinevad järgmised rabdomüolüüsi soodustavad tegurid:

- neerukahjustus
- hüpotüreoidism
- alkoholi kuritarvitamine
- vanus > 70 aasta
- pärilikud lihashäired isiklikus või perekondlikus anamneesis
- anamneesis varasem lihastoksilisus mõne muu fibraadi või HMG-CoA reduktaasi inhibiitori puhul

Kasutamine sapikividega patsientidel

Gemfibrosiil võib suurendada kolesterooli eritumist sappi, mis suurendab sapikivide tekkimise võimalust. Gemfibrosiilravi puhul on teatatud sapikivitõve juhtudest. Sapikivitõve kahtluse korral on näidustatud sapipõie uuringud. Sapikivide avastamisel tuleb gemfibrosiilravi katkestada.

Seerumi lipiidide jälgimine

Gemfibrosiilravi ajal on vajalikud seerumi lipiidide perioodilised määramised. Mõnikord võib hüpertriglütserideemiaga patsientidel esineda kolesteroolisisalduse (üld- ja LDL-kolesterool) paradoksaalset tõusu. Kui vastus ravile pole pärast 3-kuulist ravi soovitatavate annustega piisav, tuleb ravi lõpetada ja mõelda alternatiivsetele ravimeetoditele.

Maksafunktsiooni jälgimine

On teatatud suurenenud ALAT, ASAT, aluselise fosfataasi, LDH, CK aktiivsusest ja bilirubiini sisaldusest. Tavaliselt on need pöörduvad gemfibrosiilravi katkestamisel. Seepärast tuleb regulaarselt sooritada maksafunktsiooni teste. Hälvete püsimisel tuleb gemfibrosiilravi lõpetada.

Verepildi jälgimine

Perioodiline verepildi jälgimine on soovitatav gemfibrosiilravi esimese 12 kuu jooksul. Harva on teatatud aneemiast, leukopeeniast, trombotsütopeeniast, eosinofiiliast ja luuüdi hüpoplaasiast (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega (vt ka lõike 4.3 ja 4.5).

Samaaegne kasutamine koos CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 ja UGT3A3 substraatidega.

Gemfibrosiili koostoimete profiil on kompleksne, mille tulemuseks on paljude ravimite suurenenud ekspositsioon manustamisel koos gemfibrosiiliga.

Gemfibrosiil inhibeerib tugevalt CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 ja UGT3A3 ensüüme (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine koos hüpopglükeemiliste ainete

Gemfibrosiili ja hüpopglükeemiliste ainete (suukaudsed ravimid ja insuliin) koostarvitamisel on esinenud hüpopglükeemilisi reaktsioone. Soovitatakse jälgida glükoosi sisaldust.

Samaaegsed suukaudsed antikoagulandid

Gemfibrosiil võib suurendada suukaudsete antikoagulantide toimet, mistõttu antikoagulantide annuseid tuleb tähelepanelikult jälgida. Antikoagulantide manustamisel koos gemfibrosiiliga tuleb olla ettevaatlik. Antikoagulandi annust võib olla vaja vähendada, et säilitada soovitatavat protrombiini aega (vt lõik 4.5).

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Gemfibrosiili koostoimete profiil on kompleksne. *In vivo* uuringud viitavad sellele, et gemfibrosiil on tugev CYP2C8 (ensüüm, mis on oluline näiteks repagliniidi, rosiglitasoni ja paklitakseeli metabolismis) inhibiitor. *In vitro* uuringud on näidanud, et gemfibrosiil on tugev CYP2C9 (ensüüm, mis osaleb nt varfariini ja glimepiriidi metabolismis) inhibiitor, kuid ka CYP 2C19, CYP1A2 ja UGT1A1 ning UGT3A3 inhibiitor (vt lõik 4.4).

Repagliniid

Gemfibrosiili kombinatsioon repagliniidiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Samaaegsel kasutamisel on tekkinud repagliniidi plasmakontsentratsiooni 8-kordne suurenemine arvatavasti ensüüm CYP2C8 inhibeerimise tõttu, mille tulemuseks on olnud hüpopglükeemilised reaktsioonid.

Rosiglitason

Gemfibrosiili kombinatsioonile rosiglitasoniga tuleb läheneda ettevaatusega. Samaaegsel manustamisel koos rosiglitasoniga on tekkinud 2,3-kordne rosiglitasoni sisalduse tõus, tõenäoliselt CYP2C8 isoensüümi inhibeerimise tõttu (vt lõik 4.4).

HMG CoA reduktaasi inhibiitorid

Üldiselt tuleb gemfibrosiili ja statiini kombineeritud kasutamist vältida (vt lõik 4.4). Ainult fibraatide kasutamist on mõnikord seostatud müopaatia. Kui fibraate manustatakse koos statiinidega, on teatatud lihastega seotud kõrvaltoimete, kaasa arvatud rhabdomyolüüs, riski suurenemisest.

Samuti on teatatud, et gemfibrosiil mõjutab simvastatiini, lovastatiini, pravastatiini ja rosuvastatiini farmakokineetikat. Gemfibrosiil põhjustas simvastatiinhappe AUC peaaegu 3-kordse suurenemise, mille põhjuseks võib olla glükuronidatsiooni inhibeerimine UGT1A1 ja UGT1A3 kaudu ning pravastatiini AUC 3-kordse suurenemise, mille põhjuseks võib olla transportvalkude häirimine. Üks uuring näitas, et ühe 80 mg rosuvastatiini annuse manustamisel tervetele vabatahtlikele, kes said gemfibrosiili (600 mg kaks korda päevas), tekkis 2,2-kordne rosuvastatiini keskmise C_{max} suurenemine ja 1,9-kordne rosuvastatiini keskmise AUC suurenemine.

Suukaudsed antikoagulandid

Gemfibrosiil võib suurendada suukaudsete antikoagulantide toimet, mistõttu tuleb antikoagulantide annuseid tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.4).

Beksaroteen

Gemfibrosiili ei soovitata manustada samaaegselt beksaroteeniga. Naha T-rakulise lümfoomiga (CTCL) patsientide beksaroteeni plasmasisalduse populatsioonianalüüs viitas sellele, et gemfibrosiili samaaegne manustamine põhjustas beksaroteeni plasmakontsentratsioonide olulist tõusu.

Sapphappeid siduvad vaigud

Gemfibrosiili biosaadavus võib väheneda manustamisel koos vaikgraanulravimitega nagu kolestipool. Ravimeid on soovitatav manustada vähemalt 2-tunnise vahega.

4.6. Rasedus ja imetamine

Rasedus

Lopid'i kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet embrüo ja loote arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Lopid'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui on absoluutselt vajalik.

Imetamine

Gemfibrosiili imendumise kohta rinnapiima andmed puuduvad. Lopid'i ei tohi kasutada imetamise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Üksikjuhtudel võib esineda peeringlust ja nägemishäireid, mis võivad autojuhtimist negatiivselt mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini on teatatud seedetrakti kõrvaltoimetest ja neid esineb umbes 7% patsientidest. Need kõrvaltoimed ei vii tavaliselt ravi katkestamiseni.

Kõrvaltoimeid liigitatakse vastavalt esinemissagedusele järgnevalt: väga sage ($>1/10$), sage ($> 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($> 1/1,000$, $< 1/100$), harv ($>1/10,000$, $<1/1,000$), väga harv ($<1/10,000$), kaasa arvatud üksikjuhud:

Trombotsüütide, veritsus- ja hüübimishäired

Harv: trombotsütopeenia.

Erütrotsüütide häired

Harv: raske aneemia. Gemfibrosiilravi alustamisel on esinenud isemööduvat hemoglobiini ja hematokriti vähenemist.

Leukotsüütide ja retikuloendoteliaalsüsteemi häired

Harv: leukopeenia, eosinofiilia, luuüdi hüpoplaasia. Gemfibrosiilravi alustamisel on esinenud iseenesest mööduvat leukotsüütide arvu vähenemist.

Tsentraalne ja perifeerne närvisüsteem

Sage: vertiigo, peavalu.

Harv: pearinglus, unisus, paresteesiad, perifeerne neuriit, liibido vähenemine.

Nägemishäired

Harv: nägemise hägustumine.

Südame löögisageduse ja rütmi häired

Aeg-ajalt: kodade fibrillatsioon.

Seedetrakti häired

Väga sage: düspepsia.

Sage: kõhuvalu, kõhulahtisus, puhitus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus.

Harv: pankreatiit, äge apenditsiit.

Maksa ja sapisüsteemi häired

Harv: kolestaatiline ikterus, maksafunktsiooni häired, hepatiit, sapikivitõbi, koletsüstiit.

Naha ja manuste häired

Sage: ekseem, lööve.

Harv: eksfoliatiivne dermatiit, dermatiit, sügelus, alopeetsia.

Luu-lihaskonna häired

Harv: artralgia, sünoviit, müalgia, müopaatia, müasteenia, jäsemete valulikkus, müosiit, millega kaasneb kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse tõus, rabdomüolüüs.

Kuse-suguelundite häired

Harv: impotentsus.

Kogu organismi häired:

Sage: kurnatus.

Harv: valgustundlikkus, angioödeem, neeluturse, urtikaaria.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest pole teatatud. Mittespetsiifilistest sümptomitest esinesid iiveldus ja oksendamine. Patsiendid taastusid täielikult. Üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: seerumi lipiidide sisaldust langetav aine

Keemiline allgrupp: fibraadid

ATC kood: C10A B04

Gemfibrosiil on mittehalegeenitud fenoksüpentaanhape. Gemfibrosiil on lipiidide sisaldust reguleeriv aine, mis reguleerib lipiidide fraktsioone.

Gemfibrosiili toimemehhanismi pole seni veel täielikult kindlaks tehtud. Inimesel stimuleerib gemfibrosiil triglütseriidirikaste lipoproteiinide, nagu VLDL ja külomikronid, perifeerset lipolüüsi

(stimuleerides lipoproteiinlipaasi [LPL]). Samuti inhibeerib gemfibrosiil VLDL sünteesi maksas. Gemfibrosiil suurendab HDL₂ ja HDL₃ allfraktsioone, nagu ka apolipoproteiine A-I ja A-II.

Loomkatsed viitavad sellele, et gemfibrosiil suurendab kolesterooli metabolismi ja eemaldamist maksast.

Helsinki Heart Study uuringus, mis oli ulatuslik platseebokontrolliga uuring 4081 meessoost isikuga vanuses 40 kuni 55 aastat, kellel esines primaarne düslipideemia (peamiselt tõusnud mitte-HDL kolesterool +/- hüpertriglütserideemia), kuid mitte varasemat pärgarterite ateroskleroosi, tekitas 600 mg gemfibrosiili manustamine kaks korda päevas olulise plasma triglütseriidide, üld- ja LDL-kolesterooli vähenemise ning olulise HDL-kolesterooli tõusu. Uuringu kardiaalsete tulemusnäitajate (kardiaalne surm ja mitte-fataalne müokardiinfarkt) kumulatiivne tase 5-aastase jälgimise jooksul oli 27,3/1000 kohta gemfibrosiili rühmas ja 41,1/1000 platseebo rühmas (84 isikut), mis viitas suhtelise riski vähenemisele 34,0% võrra (95% usaldatavuse vahemik 8,2 kuni 52,6, $p < 0,02$) ja absoluutse riski vähenemisele 1,4% võrra gemfibrosiili rühmas võrreldes platseeboga. Esines 37%-line mitte-fataalsete müokardiinfarktide ja 26%-line kardiaalsete surmade vähenemine. Kõigi surmade arv erinevatel põhjustel ei olnud siiski erinev (44 gemfibrosiili rühmas ja 43 platseebo rühmas). Diabeediga patsientide ja raskete lipiidifraktsiooni hälvetega patsientide puhul vähenesid fataalsed juhtumid vastavalt 68% ja 71%.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Gemfibrosiil imendub seedetraktist pärast suukaudset manustamist kiiresti ja tema biosaadavus ligineb 100%-le. Kuna toidu juuresolek muudab veidi biosaadavust, tuleb gemfibrosiili võtta 30 minutit enne sööki. Maksimaalne plasmakontsentratsioon tekib ühe kuni kahe tunni jooksul. Pärast 600 mg manustamist kaks korda päevas saavutatakse C_{max} vahemikus 15 kuni 25 mg/ml.

Jaotumine

Jaotusruumala stabiilses faasis on 9...13 l. Gemfibrosiili ja tema peamise metaboliidi seostuvus plasmavalkudega on vähemalt 97%.

Biotransformatsioon

Gemfibrosiil allub ringmetüülrühma oksüdatsioonile, mille tagajärjel tekivad hüdroksüülmetüül- ja karboksüülmetaboliit (peamine metaboliit). Sellel metaboliidil on madal aktiivsus võrreldes gemfibrosiiliga ning umbes 20-tunnine eliminatsiooni poolväärtusaeg.

Gemfibrosiili metabolismis osalevad ensüümid pole teada. Gemfibrosiili koostoimete profiil on kompleksne (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5). *In vitro* ja *in vivo* uuringud on näidanud, et gemfibrosiil inhibeerib CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 ja UGT1A3-e.

Eliminatsioon

Gemfibrosiil elimineeritakse peamiselt metabolismi teel. Umbes 70% manustatud annusest eritub inimesel uriiniga, peamiselt gemfibrosiili ja selle metaboliitide konjugaatidena. Alla 6% annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Kuus protsenti annusest on leitud roojas. Gemfibrosiili kogukliirens on vahemikus 100 kuni 160 ml/min ja eliminatsiooni poolväärtusaeg on vahemikus 1,3 kuni 1,5 tundi. Terapeutilise annuse ulatuses on farmakokineetika lineaarne.

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni häiretega patsientidel ei ole farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

Andmed kerge, mõõduka ja raske mittediaalüsitava neerukahjustusega patsientide kohta on piiratud. Piiratud andmed toetavad kuni 1200 mg kasutamist päevas patsientidel, kellel esineb kerge kuni mõõdukas neerupuudulikkus ja kes ei saa muud lipiide langetavat ravimit.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

2-aastases gemfibrosiili uuringus tekkisid subkapsulaarsed bilateraalsed kataraktid 10% ja unilateraalsed 6,3% isastest rottidest, keda raviti annusega, mis 10 korda ületas inimestel kasutatavat annust.

Hiirte kartsinogeensuse uuringus annustes, mis vastasid 0,1 ja 0,7-kordsele kliinilisele ekspositsioonile (AUC alusel), ei esinenud olulisi erinevusi kontrollrühmast kasvajate esinemissageduses. Rottide kartsinogeensuse uuringus annustes, mis vastasid 0,2 ja 1,3-kordsele kliinilisele ekspositsioonile (AUC alusel), oli healoomuliste maksasõlmede ja maksakartsinoomide esinemissagedus oluliselt suurenenud suurt annust saavatel isasloomadel ning maksakartsinoomide esinemissagedus suurenes ka väikest annust saavatel isasloomadel, kuid see tõus ei olnud statistiliselt oluline.

Arvatakse, et gemfibrosiili ja teiste fibraatide poolt väikestel närilistel indutseeritud maksatuumorid on seotud peroksisoomide ulatusliku proliferatsiooniga neil loomaliikidel ja seetõttu pole sel erilist kliinilist tähtsust.

Isasrottidel põhjustas gemfibrosiil ka Leydigi rakkude tuumoreid. Selle leiu kliiniline tähtsus on väike.

Reproduktiivse toksilisuse uuringutes põhjustas umbes 2 korda inimese annust ületavates annustes gemfibrosiili manustamine (keha pindala alusel) isastele rottidele 10 nädala jooksul fertiilsuse vähenemist. Fertiilsus taastus pärast 8-nädalast ravivaba perioodi. Gemfibrosiil ei olnud teratogeenne ei rottidel ega küülikutel. 1 ja 3 korda inimannust ületavates annustes (keha pindala alusel) gemfibrosiili manustamine emastele küülikutele organogeneesi ajal põhjustas annusest sõltuvat pesakonna suuruse vähenemist. 0,6 ja 2 korda inimese annust ületavates annustes (keha pindala alusel) gemfibrosiili manustamine emastele rottidele alates tiinuse 15. päevast kuni võõrutamiseni põhjustas annusest sõltuvat sünnikaalu langust ja poegade kasvu aeglustumist laktatsiooni ajal. Toksisus emale esines mõlemal loomaliigil ning küülikute pesakonna suuruse vähenemise ja rottide kaalu vähenemise kliiniline tähtsus pole selge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Rakendatav riigi tasandil]

6.2 Sobimatus

[Rakendatav riigi tasandil]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Rakendatav riigi tasandil]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Rakendatav riigi tasandil]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

[Rakendatav riigi tasandil]

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

[Rakendatav riigi tasandil]

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Rakendatav riigi tasandil]

8. MÜÜGILOA NUMBER

[Rakendatav riigi tasandil]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Rakendatav riigi tasandil]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV