

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEL MEDICINALE, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A -1070 Vienna	Gevillon	450 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A -1070 Vienna	Gevillon	900 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Belgio	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Capsule	Uso orale
Belgio	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Belgio	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Danimarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Capsule	Uso orale
Danimarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Danimarca	Pfizer ApS	Lopid	600 mg	Compresse film rivestite	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup				
Finlandia	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Capsule	Uso orale
Finlandia	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Francia	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Parigi	Lipur	450 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Germania	Parke Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Germania	Parke Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Germania	Parke Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Germania	Parke Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Compresse film rivestite	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania	Parke Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	600 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Grecia	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Atene	Lopid	600 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Grecia	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Atene	Lopid	900 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Islanda	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Capsule	Uso orale
Islanda	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Islanda	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Irlanda	Warner Lambert UK Ltd in commercio: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ	Lopid	300 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Regno Unito				
Irlanda	Warner Lambert UK Ltd in commercio: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Regno Unito	Lopid	600 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	600 mg	Compresse	Uso orale
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	900 mg	Compresse	Uso orale
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	900 mg	Granulati	Uso orale
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	1200 mg	Granulati	Uso orale
Lussemburgo	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lussemburgo	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Lussemburgo	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Compresse rivestite	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Compresse rivestite	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Capsule	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Compresse rivestite	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Compresse rivestite	Uso orale
Spagna	Parke Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. DE Europa 20 B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Compresse	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna	Parke Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. DE Europa 20 B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	900 mg	Compresse	Uso orale
Svezia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Capsule	Uso orale
Svezia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Svezia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Compresse film rivestite	Uso orale
Regno Unito	Warner Lambert UK Ltd in commercio: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ Regno Unito	Lopid	300 mg	Capsule	Uso orale
Regno Unito	Warner Lambert UK Ltd in	Lopid	600 mg	Compresse film rivestite	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	commercio: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ Regno Unito				

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI LOPID E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (vedi allegato I)

- Aspetti relativi alla qualità

Non sono stati rilevati problemi significativi in relazione alla qualità.

Le informazioni farmaceutiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state uniformate, fatta eccezione per le sezioni che dovranno essere introdotte a livello nazionale dagli Stati membri al momento dell'adozione del riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato (sezione 6).

- Aspetti relativi all'efficacia

Le discrepanze riscontrate in passato nei riassunti delle caratteristiche del prodotto degli Stati membri europei riguardavano le seguenti sezioni:

Sezione 4.1 Indicazioni terapeutiche

È stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di proporre e di giustificare scientificamente un approccio comune a livello europeo alla luce delle discrepanze esistenti tra le approvazioni nazionali sull'utilizzo di Lopid per le seguenti indicazioni:

- terapia dell'iperlipoproteinemia
- prevenzione primaria della morbidità cardiovascolare.

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche diffuse nell'UE per quanto concerne l'uso di Lopid è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.1 relativa alle indicazioni:

Attualmente le statine sono la terapia di prima scelta per i pazienti dislipidemici nei quali la terapia farmacologica è stata sicuramente associata a esiti favorevoli. Le statine hanno dimostrato in modo convincente la loro efficacia in prevenzione sia primaria che secondaria della mortalità e della morbidità cardiovascolari. La terapia con il gemfibrozil deve essere presa in considerazione soprattutto quando le statine non possono essere utilizzate per problemi di intolleranza o in pazienti con particolari dislipidemie. Inoltre, la raccomandazione senza limitazioni d'uso per l'impiego di un prodotto che non sia una statina nella terapia di pazienti con dislipoproteinemie tipo IIa e IIb secondo Fredrickson (e probabilmente anche il tipo III) non riflette la pratica attuale.

L'utilizzo della classificazione di Fredrickson nella formulazione delle indicazioni è stata contestata dal CPMP, in parte per il fatto che questa classificazione sta diventando obsoleta.

Infine, l'indicazione uniformata è conforme alle linee guida europee e statunitensi sul trattamento delle dislipidemie, che in entrambi i casi richiede la diagnosi di laboratorio e la modifica dello stile di vita prima di iniziare la terapia ipolipemizzante.

- **Terapia delle dislipidemie**

Il meccanismo d'azione del gemfibrozil non è stato identificato in modo certo. Nell'uomo il gemfibrozil stimola la lipolisi periferica delle lipoproteine ricche di trigliceridi quali le lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e i chilomicroni (attraverso la stimolazione della lipoproteinlipasi, LPL). Il

gemfibrozil inibisce anche la sintesi di VLDL nel fegato e aumenta il livello delle frazioni HDL₂ e HDL₃ appartenenti alle lipoproteine ad alta densità così come quello delle apolipoproteine A-I e A-II.

Per la loro maggiore efficacia nella riduzione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e del beneficio dimostrato sull'esito, le statine sono attualmente i farmaci di prima scelta in pazienti ipercolesterolemici. A causa del maggior rischio di disturbi muscolari l'associazione di gemfibrozil e statine non è più raccomandata e quindi il gemfibrozil è utilizzato principalmente nei pazienti con dislipidemie caratterizzate da ipertrigliceridemia e/o bassi livelli di colesterolo HDL. Tutto ciò è stato messo in evidenza da due studi sugli esiti della terapia con gemfibrozil (noti come Helsinki Heart Study e Veterans Affairs HDL Intervention Trial [abbreviato in VA-HIT]). Lo studio Helsinki Heart Study è stato pubblicato da 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), mentre il VA-HIT è stato pubblicato da Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. (Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol; N Engl J Med 1999; 341:410-418).

In un'analisi dei sottogruppi dello Helsinki Heart Study si è osservato che il gemfibrozil era particolarmente efficace per la prevenzione delle cardiopatie in pazienti con elevata trigliceridemia associata a basso colesterolo LDL o elevato rapporto LDL/HDL (Circulation 1992; 85:37-45). In un secondo studio sugli esiti (il VA-HIT) il gemfibrozil ha comportato una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con cardiopatia coronarica nei quali la principale anomalia lipidica consisteva in un basso colesterolo HDL con colesterolo LDL a valori considerati normali ($\leq 3,6$ mmol/l).

Il gemfibrozil trova quindi una particolare indicazione nei pazienti con ipertrigliceridemia e/o bassa colesterolemia HDL. L'ipercolesterolemia resta ancora un'indicazione, soprattutto se associata a questo tipo di dislipidemia.

- **Prevenzione primaria (riduzione della morbidità cardiovascolare)**

Questa indicazione si basa soprattutto sui risultati dello Helsinki Heart Study, un ampio studio controllato con placebo su 4081 soggetti maschi tra i 40 e i 55 anni di età, affetti da una dislipidemia primaria (soprattutto ipercolesterolemia HDL e/o ipertrigliceridemia), senza una cardiopatia coronarica in anamnesi. La terapia con gemfibrozil a 600 mg due volte al giorno ha ridotto significativamente i trigliceridi totali, il colesterolo totale e LDL, con un aumento significativo del colesterolo HDL. La frequenza cumulativa degli endpoint cardiaci (morte cardiaca e infarto miocardico non fatale) nel corso del follow-up durato 5 anni è stata 27,3/1000 nel gruppo trattato con gemfibrozil (56 soggetti) e 41,4/1000 nel gruppo placebo (84 soggetti), con una riduzione del rischio relativo del 34,0% (intervallo di confidenza al 95% da 8,2 a 52,6; $p < 0,02$) e una riduzione del rischio assoluto dell'1,4% nei soggetti trattati con gemfibrozil rispetto a quelli trattati con placebo. Gli infarti miocardici non fatali si sono ridotti del 37% e le morti cardiache del 26%. Il numero di morti per tutte le cause, tuttavia, non era diverso (44 nel gruppo con gemfibrozil e 43 nel gruppo placebo). Nei pazienti diabetici e in quelli con dislipidemia grave si è osservata una riduzione rispettivamente del 68% e del 71% negli endpoint relativi alla cardiopatia coronarica.

Lo studio è stato effettuato soltanto su soggetti maschi tra i 40 e i 55 anni di età in Finlandia, dove in quel periodo gli uomini avevano un rischio di cardiopatia ischemica particolarmente elevato. Risulta pertanto difficile estrapolarne i risultati alla popolazione generale.

I pazienti sono stati scelti sulla base della colesterolemia non-HDL con un livello di accettazione $\geq 5,2$ mmol/l senza specificare i livelli di colesterolo LDL e HDL e di trigliceridi. L'analisi dei sottogruppi ha dimostrato che l'effetto positivo era più spiccato nei pazienti con un profilo lipidico più simile all'ipertrigliceridemia e alla dislipidemia mista rispetto a quelli con ipercolesterolemia. Le statine sono i farmaci di scelta per la terapia dei pazienti con ipercolesterolemia isolata.

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lopid è indicato in aggiunta alla dieta e ad altre terapie non farmacologiche (per esempio, esercizio fisico o calo ponderale) nelle seguenti condizioni:

Terapia delle dislipidemie

Dislipidemia mista caratterizzata da ipertrigliceridemia e/o bassa colesterolemia HDL. Ipercolesterolemia primaria, soprattutto nei casi in cui le statine si considerino non adatte o non siano tollerate.

Prevenzione primaria

Riduzione della morbilità cardiovascolare con aumento del colesterolo non-HDL e alto rischio di primo evento cardiovascolare, soprattutto nei casi in cui le statine si considerino non adatte o non siano tollerate (vedi sezione 5.1).

Sezione 4.2. Posologia e modalità di somministrazione

Negli Stati membri non sono stati autorizzati tutti i dosaggi e sono state identificate piccole discrepanze tra le diverse dosi raccomandate. È importante notare che in nessuno Stato membro la dose massima raccomandata fosse <1200 mg/die (dose utilizzata nello Helsinki Heart Study). Nei casi in cui veniva raccomandata una dose massima, questa era generalmente 1500 mg.

È stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di motivare scientificamente le informazioni discordanti tra gli Stati membri e di giustificare una proposta di formulazione comune, soprattutto per quanto concerne il range di dosaggio terapeutico giornaliero.

È stato proposto di razionalizzare i dosaggi autorizzati di Lopid. Le compresse da 1200 mg e le formulazioni in bustine sono già state o saranno ritirate dal mercato; resteranno pertanto in commercio le capsule da 300 mg e le compresse da 450 mg, 600 mg e 900 mg. La dose raccomandata è di 1200 mg al giorno con una dose minima raccomandata di 900 mg e una massima di 1500 mg. Nel corso degli anni si è affermato nella pratica clinica l'uso di una combinazione di somministrazioni a dosaggio inferiore per raggiungere la dose giornaliera raccomandata, nonostante fossero state approvate formulazioni a dosaggio maggiore.

La posologia proposta si adegua alle raccomandazioni attuali. Oltre alla dose di mantenimento consigliata il CPMP ha ritenuto opportuno raccomandare anche una dose minima e una massima. Dato che i due principali studi sugli esiti (Helsinki Heart Study e VA-HIT) sono stati condotti con una dose di 1200 mg/die (600 mg x 2), il CPMP ha concluso che 1200 mg dovesse essere la dose giornaliera raccomandata. Per i pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata sono state introdotte alcune raccomandazioni aggiuntive.

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche diffuse nell'UE per quanto concerne l'uso di Lopid è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.2 relativa alla posologia e alle modalità di somministrazione:

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento con gemfibrozil si deve tendere a un controllo ottimale della malattia per quanto concerne altre condizioni mediche come l'ipotiroidismo e il diabete mellito ; i pazienti devono seguire una dieta ipolipemizzante standard da proseguire nel corso della terapia. Lopid va assunto per via orale.

Adulti

Il range di dosaggio è 900-1200 mg al giorno.

L'unico dosaggio con un effetto documentato sulla morbilità è 1200 mg al giorno.

La dose di 1200 mg va assunta in due somministrazioni da 600 mg, mezz'ora prima di colazione e mezz'ora prima del pasto serale.

La dose di 900 mg va assunta in un'unica somministrazione mezz'ora prima del pasto serale.

Anziani (età superiore ai 65 anni)

Come negli adulti.

Bambini e adolescenti

La terapia con gemfibrozil non è stata studiata nei bambini. A causa della mancanza di dati l'uso di Lopid nei bambini non è raccomandato.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (tasso di filtrazione glomerulare rispettivamente di 50 - 80 e 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) iniziare la terapia con 900 mg al giorno e valutare la funzione renale prima di aumentare la dose. Lopid non va utilizzato in pazienti con grave insufficienza renale (vedi sezione 4.3).

Insufficienza epatica

Il gemfibrozil è controindicato nell'insufficienza epatica (vedi sezione 4.3).

- Aspetti relativi alla sicurezza

Sezione 4.3 Controindicazioni

È stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di proporre e di giustificare scientificamente un approccio comune a livello europeo, dal momento che il testo relativo alle controindicazioni non era uniforme tra gli Stati membri, soprattutto in riferimento all'impiego nei pazienti con:

- (grave) epato-/nefropatia e colelitiasi.

Alle controindicazioni è stata aggiunta l'interazione, riscontrata recentemente, con repaglinide. L'associazione di gemfibrozil con repaglinide ha comportato un aumento di 8 volte dell'esposizione alla repaglinide con conseguente ipoglicemia.

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche diffuse nell'UE per quanto concerne l'uso di Lopid è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.3 relativa alle controindicazioni:

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al gemfibrozil o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza epatica.

Grave insufficienza renale.

Patologie della colecisti o delle vie biliari, compresa la colelitiasi, pregresse o in anamnesi.

Uso contemporaneo di repaglinide (vedi sezione 4.5).

Pazienti con anamnesi di fotosensibilizzazione o reazioni fototossiche durante la terapia con fibrati.

Sezione 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche correnti nell'Unione europea riguardo all'uso di Lopid è stato approvato un testo che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.4 relativa alle avvertenze specifiche e alle precauzioni d'uso (vedi allegato III). Il rischio di disturbi muscolari (miopatie/rabdomiolisi), le avvertenze speciali e le precauzioni speciali in caso di uso in associazione a inibitori dell'HMG CoA reduttasi sono stati ulteriormente sottolineati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto uniformato. Nel riassunto delle caratteristiche di Lopid, inoltre, sono state aggiunte ulteriori interazioni con altri farmaci segnalate recentemente.

Sezione 4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche nell'Unione europea riguardo all'uso di Lopid è stato approvato un testo che si ritiene il più adatto per uniformare la sezione 4.5 relativa alle interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione (vedi allegato III). Nel riassunto delle caratteristiche di Lopid, inoltre, sono state aggiunte ulteriori interazioni con altri farmaci segnalate recentemente. Il rischio di interazioni con altri farmaci (soprattutto quelli metabolizzati attraverso i citocromi CYP2C9 e CYP2C8) è stato ulteriormente sottolineato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto uniformato.

Tutte le altre sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state uniformate in seguito alla procedura di deferimento (a eccezione degli aspetti amministrativi, vedi oltre).

Infine il CPMP ritiene che tutte le presentazioni possano essere utili per la terapia dei pazienti relativamente alle indicazioni approvate.

Considerazioni sul rapporto rischi/benefici

Sulla base della documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato, il CPMP ritiene che il rapporto rischi/benefici di Lopid sia favorevole nella terapia nei seguenti casi:

Lopid in aggiunta alla dieta e ad altre terapie non farmacologiche (per esempio, esercizio fisico o calo ponderale) nelle seguenti condizioni:

Terapia delle dislipidemie

Dislipidemia mista caratterizzata da ipertrigliceridemia e/o bassa colesterolemia HDL. Ipercolesterolemia primaria, soprattutto nei casi in cui le statine si considerino non adatte o non siano tollerate.

Prevenzione primaria

Riduzione della morbilità cardiovascolare con aumento del colesterolo non-HDL e alto rischio di primo evento cardiovascolare, soprattutto nei casi in cui le statine si considerino non adatte o non siano tollerate (vedi sezione 5.1).

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL/DEI RIASSUNTO/I DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che,

- scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio è stato valutato sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato;
- nel riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state inserite nuove importanti informazioni sulle interazioni con alcuni farmaci,

il CPMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto figura nell'allegato III del parere relativo a Lopid e denominazioni associate (vedi l'allegato I). Le principali discrepanze individuate all'avvio della procedura di deferimento sono state eliminate.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: Questo SPC è quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 30) per prodotti medicinali contenenti gemfibrozila. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<(LOPID e nomi associati)> <(dosaggio)> mg <comprese> <capsule> <granulare>
<comprese rivestite con film> <comprese rivestite>

[Vedere Allegato I. Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 300 mg di gemfibrozil

Ogni compressa rivestita con film contiene 450 mg, 600 mg o 900 mg di gemfibrozil

Per gli eccipienti, vedere sezione 6.1.

[Vedere Allegato I. Completare con i dati nazionali]

3. FORMA FARMACEUTICA

<Capsule> <Comprese rivestite con film> <Comprese> <Granulare>
<Comprese rivestite>

[Vedere Allegato I. Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lopid è indicato in aggiunta alla dieta o ad altre misure non farmacologiche (p.es. esercizio fisico, perdita di peso) nelle seguenti condizioni:

Trattamento della dislipidemia

Dislipidemia mista caratterizzata da ipertrigliceridemia e/o bassi livelli di colesterolo HDL. Ipercolesterolemia primaria, in particolare quando l'impiego di una statina non è considerato appropriato o non è tollerato.

Prevenzione primaria

Riduzione della morbilità cardiovascolare in pazienti di sesso maschile che presentano un aumento dei livelli di colesterolo non-HDL ed un rischio elevato per un primo evento cardiovascolare, in particolare quando l'impiego di una statina non è considerato appropriato o non è tollerato (vedere Sezione 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento con gemfibrozil è necessario che altri problemi medici come l'ipotiroidismo ed il diabete mellito siano controllati nel miglior modo possibile ed i pazienti devono essere sottoposti ad una dieta standard ipolipidica che dovrà proseguire durante il trattamento.

Lopid deve essere assunto per via orale.

Adulti

Il regime posologico è di 900 mg-1200 mg al giorno.

La sola dose per la quale siano stati documentati gli effetti sulla morbilità è di 1200 mg al giorno.

La dose da 1200 mg al giorno deve essere assunta in due somministrazioni da 600 mg da assumere mezz'ora prima di colazione e mezz'ora prima del pasto serale.

La dose da 900 mg deve essere assunta in dose singola mezz'ora prima del pasto serale.

Anziani (età superiore ai 65 anni)

Stessa posologia impiegata negli adulti.

Bambini ed adolescenti

La terapia con gemfibrozil non è stata valutata nei bambini. A causa della mancanza di dati l'uso di Lopid nei bambini non è raccomandato.

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale lieve-moderata (velocità di filtrazione glomerulare rispettivamente 50 - 80 e 30 - <50 ml/min/1.73 m²), iniziare il trattamento alla dose giornaliera di 900 mg e prima di aumentare la dose valutare la funzionalità renale.

Lopid non deve essere impiegato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere Sezione 4.3).

Compromissione epatica

Gemfibrozil è controindicato in pazienti con compromissione epatica (vedere Sezione 4.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al gemfibrozil o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Compromissione epatica.

Grave compromissione renale.

Malattia della colecisti o delle vie biliari pregressa o in atto, inclusi calcoli biliari.

Uso concomitante di repaglinide (vedere Sezione 4.5).

Pazienti con storia di fotoallergia o reazioni fototossiche durante il trattamento con fibrati.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Disturbi muscolari (miopatia/rabdomiolisi)

In associazione all'uso di gemfibrozil sono stati segnalati casi di miosite, miopatia ed aumento marcato di creatinfosfochinasi. Raramente è stata segnalata anche rabdomiolisi. In tutti i pazienti che presentano mialgia diffusa, dolorabilità muscolare e/o un aumento marcato dei livelli di CPK muscolari (> 5x ULN) deve essere presa in considerazione la possibilità di danno muscolare; in queste condizioni il trattamento deve essere interrotto.

Assunzione concomitante degli inibitori della HMG CoA reduttasi

Il rischio di danno muscolare può aumentare in caso di somministrazione concomitante di un inibitore della HMG CoA reduttasi. Possono verificarsi anche interazioni farmacocinetiche (vedere anche Sezione 4.5) e potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio.

Il beneficio di ulteriori modifiche dei livelli lipidici a seguito della somministrazione concomitante di gemfibrozil e di un inibitore della HMG CoA reduttasi deve essere attentamente valutato rispetto ai potenziali rischi derivanti da tali associazioni e si raccomanda un monitoraggio clinico.

Il livello della creatinfosfochinasi (CPK) deve essere misurato prima di iniziare il trattamento con questa associazione in pazienti con fattori predisponenti la rabdomiolisi, come i seguenti:

- Compromissione renale
- Ipotiroidismo
- Abuso di alcool
- Età > 70 anni
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari

- Storia personale di tossicità muscolare con un altro fibrato o con un inibitore della HMG-CoA reduttasi

Uso in pazienti affetti da litiasi biliare

Gemfibrozil può aumentare l'escrezione del colesterolo nella bile determinando la possibile formazione di calcoli. Casi di colelitiasi sono stati segnalati in corso di trattamento con gemfibrozil. In caso di sospetta colelitiasi, si consiglia di effettuare gli esami per la rilevazione dei calcoli. Il trattamento con gemfibrozil deve essere interrotto se viene riscontrata la presenza di calcoli.

Monitoraggio dei lipidi sierici

E' necessario effettuare un controllo periodo dei lipidi sierici durante il trattamento con gemfibrozil. Talvolta può verificarsi un aumento paradossale del colesterolo (totale ed LDL) in pazienti con ipertrigliceridemia. Se la risposta al trattamento è insufficiente dopo 3 mesi di terapia alle dosi raccomandate, il trattamento deve essere interrotto e devono essere presi in considerazione metodi di trattamento alternativi.

Monitoraggio della funzionalità renale

Sono stati segnalati livelli elevati di ALAT, ASAT, fosfatasi alcalina, LDH, CK e bilirubina che sono di solito reversibili quando il trattamento con gemfibrozil viene sospeso. Pertanto, dovranno essere periodicamente effettuati i test di funzionalità epatica. La terapia con gemfibrozil deve essere interrotta se queste alterazioni persistono.

Monitoraggio dell'emocromo con formula leucocitaria

Si raccomanda di effettuare determinazioni periodiche dell'emocromo con formula leucocitaria durante i primi 12 mesi di trattamento con gemfibrozil. Raramente sono stati segnalati anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e ipoplasia del midollo osseo (vedere Sezione 4.8).

Interazioni con altri medicinali (vedere anche Sezioni 4.3 e 4.5)

Uso concomitante con i substrati del CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 e UGT3

Il profilo d'interazione di gemfibrozil è complesso e determina un aumento dell'esposizione a molti medicinali quando somministrati insieme al gemfibrozil.

Gemfibrozil inibisce potentemente gli enzimi del CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 e UGT3 (vedere Sezione 4.5).

Uso concomitante con farmaci ipoglicemizzanti

Sono stati segnalati casi di crisi ipoglicemiche in seguito all'uso concomitante di gemfibrozil e farmaci ipoglicemizzanti (agenti orali ed insulina). Si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di glucosio.

Uso concomitante di anticoagulanti orali

Gemfibrozil può potenziare gli effetti degli anticoagulanti orali e ciò richiede un attento monitoraggio dei dosaggi degli anticoagulanti. Si deve fare attenzione quando gli anticoagulanti vengono somministrati in associazione a gemfibrozil. Può essere necessario ridurre il dosaggio degli anticoagulanti per mantenere i livelli desiderati di protrombina (vedere Sezione 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il profilo di interazione di gemfibrozil è complesso. Gli studi *in vivo* indicano che gemfibrozil è un inibitore potente del CYP2C8 (un enzima importante per il metabolismo, p.es. di repaglinide, rosiglitazone e paclitaxel). Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che gemfibrozil è un forte inibitore del CYP2C9 (un enzima coinvolto nel metabolismo, p.es. di warfarin e glimepiride), ma anche del CYP2C19, CYP1A2 e UGT1 e UGT3 (vedere Sezione 4.4).

Repaglinide

La combinazione di gemfibrozil e repaglinide è controindicata (vedere Sezione 4.3). La somministrazione concomitante dei due farmaci ha determinato un incremento di 8 volte delle concentrazioni plasmatiche della repaglinide, probabilmente a causa dell'inibizione dell'enzima CYP2C8, con conseguenti crisi ipoglicemiche.

Rosiglitazone

La combinazione di gemfibrozil e rosiglitazone deve essere effettuata con attenzione. La somministrazione concomitante di rosiglitazone ha determinato un incremento di 2.3 volte nell'esposizione sistemica di rosiglitazone, probabilmente a causa dell'inibizione dell'enzima CYP2C8 (vedere Sezione 4.4.).

Inibitori della HMG CoA reduttasi

L'uso concomitante di gemfibrozil e di una statina deve essere generalmente evitato (vedere Sezione 4.4.). L'uso dei fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. Quando i fibrati vengono somministrati insieme alle statine, è stato segnalato un maggiore rischio di eventi avversi muscolari, inclusa rabdomiolisi.

E' stato inoltre osservato che gemfibrozil influenza la farmacocinetica di simvastatina, lovastatina, pravastatina e rosuvastatina. Gemfibrozil ha causato un incremento di circa 3 volte nella AUC della simvastatina, forse a causa dell'inibizione della glucuronidazione attraverso UGT1 e UGT3, ed un aumento di 3 volte nella AUC di pravastatina che può essere dovuto all'interferenza con le proteine di trasporto. Uno studio ha indicato che la somministrazione concomitante di una singola dose di rosuvastatina da 80 mg in volontari sani in trattamento con gemfibrozil (600 mg due volte al giorno) ha causato un incremento pari a 2.2 volte la C_{max} media ed un incremento pari ad 1.9 volte la AUC media di rosuvastatina.

Anticoagulanti orali

Gemfibrozil può potenziare gli effetti degli anticoagulanti orali e ciò richiede un monitoraggio attento della dose degli anticoagulanti (vedere Sezione 4.4.).

Bexarotene

La somministrazione concomitante di gemfibrozil con bexarotene non è raccomandata. Un'analisi condotta sulla popolazione per valutare le concentrazioni plasmatiche di bexarotene in pazienti con linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) ha indicato che la somministrazione concomitante di gemfibrozil aumenta in modo considerevole le concentrazioni plasmatiche di bexarotene.

Resine leganti gli acidi biliari

Quando gemfibrozil viene somministrato insieme a farmaci a base di resine, come il colestipolo, può verificarsi una riduzione della biodisponibilità di gemfibrozil. Si raccomanda di effettuare la somministrazione a distanza di due o più ore.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati sull'uso di Lopid in donne in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per trarre conclusioni in merito agli effetti sulla gravidanza e sullo sviluppo fetale (vedere Sezione 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Lopid non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di gemfibrozil nel latte materno. Lopid non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In casi isolati si possono verificare capogiri e disturbi della vista che possono influire in modo negativo sulla capacità di guidare.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono di tipo gastrointestinale e si osservano in circa il 7% dei pazienti. Queste reazioni avverse generalmente non richiedono l'interruzione del trattamento.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: Molto comuni ($>1/10$), Comuni ($>1/100$, $<1/10$), Non comuni ($>1/1.000$, $<1/100$), Rari ($>1/10.000$, $<1/1.000$), Molto rari ($<1/10.000$), incluse le segnalazioni di casi singoli:

Piastrene e disturbi della coagulazione

Rari: trombocitopenia

Alterazioni degli eritrociti

Rari: anemia grave. Una riduzione lieve dell'emoglobina e dell'ematocrito è stata osservata nella fase iniziale del trattamento con gemfibrozil.

Alterazioni dei leucociti e disturbi del sistema reticoloendoteliale

Rari: leucopenia, eosinofilia, ipoplasia del midollo osseo. Una riduzione dei leucociti è stata osservata nella fase iniziale del trattamento con gemfibrozil.

Sistema nervoso centrale e periferico

Comuni: vertigini, cefalea.

Rari: capogiri, sonnolenza, parestesia, nevrite periferica, riduzione della libido.

Disturbi della vista

Rari: offuscamento della vista.

Disturbi della frequenza cardiaca e del ritmo cardiaco

Non comuni: fibrillazione atriale.

Disturbi del sistema gastrointestinale

Molto comuni: dispepsia.

Comuni: dolore addominale, diarrea, flatulenza, nausea, vomito, stipsi.

Rari: pancreatite, appendicite acuta.

Disturbi del fegato e delle vie biliari

Rari: ittero colestatico, funzionalità epatica alterata, epatite, colelitiasi, colecistite.

Disturbi della cute e degli annessi cutanei

Comuni: eczema, rash.

Rari: dermatite esfoliativa, dermatite, prurito, alopecia.

Disturbi muscoloscheletrici

Rari: artralgia, sinovite, mialgia, miopatia, miastenia, dolore alle estremità e miosite associata ad un incremento della creatinichinasi (CK), rabdomiolisi.

Disturbi delle vie urinarie

Rari: impotenza.

Disturbi generali

Comuni: affaticamento.

Rari: fotosensibilità, angioedema, edema della laringe, orticaria.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio. I sintomi non specifici segnalati sono stati nausea e vomito. I pazienti si sono ripresi completamente. In caso di sovradosaggio si dovranno adottare le misure sintomatiche di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci ipolipemizzanti.

Sottogruppo chimico: Fibrati.

Codice ATC: C10A B04.

Gemfibrozil è un acido fenossipentanoico non alogenato. Gemfibrozil è un agente che regola i livelli dei lipidi e le frazioni lipidiche.

Il meccanismo d'azione del gemfibrozil non è stato stabilito definitivamente. Nell'uomo, gemfibrozil stimola la lipolisi periferica delle lipoproteine ricche di trigliceridi come le VLDL e i chilomicroni (attraverso la stimolazione delle LPL). Gemfibrozil inibisce anche la sintesi delle VLDL nel fegato. Gemfibrozil aumenta le sottofrazioni di HDL₂ e HDL₃ come anche della apolipoproteina A-I ed A-II.

Gli studi condotti sugli animali suggeriscono che il ricambio e la rimozione del colesterolo dal fegato vengono aumentati dal gemfibrozil.

Nello studio *Helsinki Heart Study*, un ampio studio controllato verso placebo condotto su 4081 soggetto maschi, di età compresa tra 40 e 55 anni, con dislipidemia primaria (principalmente con un aumento del colesterolo non-HDL +/- ipertrigliceridemia), ma senza precedenti di coronaropatia, la somministrazione di gemfibrozil 600 mg due volte al giorno ha determinato una riduzione significativa dei trigliceridi plasmatici totali, del colesterolo totale e delle lipoproteine a bassa densità ed un significativo incremento delle lipoproteine ad alta densità. Il rapporto cumulativo degli endpoint cardiaci (mortalità cardiaca ed infarto del miocardio non fatale) nel corso del follow-up a 5 anni è stato di 27.3/1000 nel gruppo in trattamento con gemfibrozil (56 soggetti) e di 41.4/1000 nel gruppo placebo (84 soggetti) evidenziando una riduzione del rischio relativo pari a 34.0% (95% intervallo di confidenza; da 8.2 a 52.6, $p < 0.02$) ed una riduzione del rischio assoluto pari a 1.4% nel gruppo in trattamento con gemfibrozil rispetto al placebo. E' stata osservata una riduzione del 37% dei casi di infarto del miocardio non fatale ed una riduzione del 26% dei casi di morte cardiaca. Tuttavia, il numero di decessi per tutte le cause è stato sovrapponibile (44 nel gruppo gemfibrozil e 43 nel gruppo placebo). I pazienti diabetici e quelli con severe alterazioni delle frazioni lipidiche hanno evidenziato rispettivamente una riduzione del 68% e del 71% negli endpoint cardiaci.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Gemfibrozil viene bene assorbito dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale con una biodisponibilità vicina al 100%. Poiché la presenza di cibo altera lievemente la biodisponibilità, gemfibrozil deve essere assunto 30 minuti prima dei pasti. I livelli di picco plasmatico vengono raggiunti in 1-2 ore. Dopo la somministrazione di 600 mg due volte al giorno, si ottiene una C_{max} nel range di 15-25 mg/ml.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo *steady-state* è di 9-13 l. Il legame del gemfibrozil con le proteine plasmatiche ed il suo principale metabolita è di almeno il 97%.

Biotrasformazione

Gemfibrozil viene sottoposto ad ossidazione di un gruppo dell'anello metilico per formare successivamente un metabolita idrossimetilico e carbossilico (il principale metabolita). Questo metabolita ha un'attività bassa rispetto al composto originario del gemfibrozil ed un'emivita di eliminazione di circa 20 ore.

Gli enzimi coinvolti nel metabolismo del gemfibrozil non sono noti. Il profilo d'interazione di gemfibrozil è complesso (vedere Sezioni 4.3, 4.4. e 4.5). Gli studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che gemfibrozil inibisce il CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 e UGT1A3.

Eliminazione

Gemfibrozil viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo. Circa il 70% della dose somministrata nell'uomo viene escreta nelle urine, principalmente sotto forma di coniugati del gemfibrozil e dei suoi metaboliti. Meno del 6% della dose viene escreto immodificato nelle urine. Il 6% della dose si ritrova nelle feci. La clearance totale del gemfibrozil è nell'ordine di 100-160 ml/min e l'emivita di eliminazione è nel range di 1.3-1.5 ore. La farmacocinetica è lineare nell'ambito del range delle dosi terapeutiche.

Gruppi particolari di pazienti

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Ci sono dati limitati sui pazienti con compromissione lieve e moderata della funzionalità renale e su quelli con compromissione renale grave non dializzati. Dati limitati supportano l'uso di dosaggi fino a 1200 mg al giorno in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata che non sono in trattamento con un altro farmaco ipolipemizzante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio a 2 anni con gemfibrozil, nei ratti maschi trattati con dosaggi 10 volte superiori alla dose umana, si sono verificati casi di cataratta bilaterale subcapsulare nel 10% dei ratti e nel 6.3% si sono verificate forme unilaterali.

In uno studio di carcinogenesi sul topo a dosaggi pari 0.1 e 0.7 volte l'esposizione clinica (calcolata sulla AUC) non sono state rilevate differenze significative rispetto ai controlli nell'incidenza dei tumori. In uno studio di carcinogenesi sul ratto a dosaggi pari 0.2 e 1.3 volte l'esposizione clinica (calcolata sulla AUC) l'incidenza di noduli benigni del fegato e carcinoma epatici è aumentata significativamente nei ratti maschi trattati con dosaggi elevati e l'incidenza di carcinoma epatico è aumentata anche nei ratti trattati con basse dosi, ma questo aumento non è stato statisticamente significativo.

I casi di tumori epatici indotti dal gemfibrozil ed altri fibrati nei piccoli roditori sono generalmente correlati alla proliferazione diffusa di perossisomi in queste specie e di conseguenza sono di minore rilevanza clinica.

Nel ratto maschio, gemfibrozil ha inoltre causato tumori benigni delle cellule di Leydig. La rilevanza clinica di questo dato è di rilevanza minima.

Negli studi di tossicità riproduttiva la somministrazione di gemfibrozil ad un dosaggio di circa 2 volte la dose impiegata nell'uomo (calcolata in base alla superficie corporea) nei ratti maschi per 10 settimane ha causato una riduzione della fertilità. La fertilità è stata ripristinata dopo un'interruzione del trattamento di 8 settimane. Gemfibrozil non ha avuto effetti teratogeni sia nei ratti sia nei conigli. La somministrazione di un dosaggio di gemfibrozil pari ad 1 e 3 volte il dosaggio impiegato nell'uomo (calcolato sulla superficie corporea) in coniglie femmine durante l'organogenesi ha causato una riduzione dose-correlata delle dimensioni dei feti. La somministrazione di un dosaggio pari a 0.6 e 2 volte il dosaggio impiegato nell'uomo (calcolato sulla superficie corporea) in femmine di ratti dal 15° giorno di gestazione fino allo svezzamento ha causato una riduzione dose correlata nel peso alla nascita ed ha inibito la crescita dei piccoli durante l'allattamento. Tossicità materna è stata osservata in entrambe le specie e la rilevanza clinica della riduzione della dimensione dei feti dei conigli e del peso dei piccoli dei ratti non è stata accertata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

[Completare con i dati nazionali]

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO