

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÉ FORMY, SILY LIEKU, SPÔSOB PODÁVANIA,
DRŽITELIA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Obchodný názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	450 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Rakúsko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Wien	Gevillon	900 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Belgicko	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapsuly	Perorálne podávanie
Belgicko	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Belgicko	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsuly	Perorálne podávanie
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Dánsko	Pfizer ApS	Lopid	600 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Obchodný názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
	Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup				
Fínsko	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Kapsuly	Perorálne podávanie
Fínsko	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Francúzsko	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Paris	Lipur	450 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Nemecko	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Nemecko	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Nemecko	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Nemecko	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Nemecko	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1	Continulipid	600 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Obchodný názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
	D – 76139 Karlsruhe				
Grécko	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	600 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Grécko	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	900 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsuly	Perorálne podávanie
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Írsko	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	300 mg	Kapsuly	Perorálne podávanie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Obchodný názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Írsko	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	600 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Taliansko	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	600 mg	Tablety	Perorálne podávanie
Taliansko	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid	900 mg	Tablety	Perorálne podávanie
Taliansko	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	900 mg	Granulát	Perorálne podávanie
Taliansko	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Roma	Lopid TC	1200 mg	Granulát	Perorálne podávanie
Luxembursko	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	300 mg	Kapsuly	Perorálne podávanie
Luxembursko	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	600 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Obchodný názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Luxembursko	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruxelles	Lopid	900 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Holandsko	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Holandsko	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Kapsuly	Perorálne podávanie
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edificio nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Španielsko	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Tablety	Perorálne podávanie
Španielsko	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group)	Lopid	900 mg	Tablety	Perorálne podávanie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Obchodný názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</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	Kapsuly	Perorálne podávanie
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Spojené kráľovstvo	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	300 mg	Kapsuly	Perorálne podávanie
Spojené kráľovstvo	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ United Kingdom	Lopid	600 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie

Členský štát

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Obchodný názov

Sila

Lieková forma

Spôsob podávania

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU NA
HODNOTENIE LIEKOV PRE ZMENU A DOPLNENIE SÚHRNU
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ PREHĽAD VEDECKÉHO VYHODNOTENIA PRÍPRAVKU LOPID A S NÍM SPOJENÝCH NÁZVOV (pozri prílohu I)

- Otázky kvality

Žiadne významné problémy v súvislosti s kvalitou neboli zistené.

Farmaceutické údaje zo Súhrnu charakteristických vlastností lieku (Summary of Product Characteristic - SPC) boli zosúladené, s výnimkou tých častí, ktoré treba začleniť na úrovni jednotlivých členských štátov EÚ pri zavádzaní zosúladeného Súhrnu charakteristických vlastností lieku (časť 6).

- Otázky účinnosti

Odlíšnosti, ktoré sa predtým vyskytovali v Súhrnoch charakteristických vlastností lieku jednotlivých členských štátov EÚ, sa týkali týchto oblastí:

Časť 4.1 - Terapeutické indikácie

Držiteľ rozhodnutia o registrácii bol požiadaný o vypracovanie návrhu a vedeckého zdôvodnenia spoločnej koncepcie v rámci EÚ, pretože medzi schvaľovaním užívania prípravku Lopid na úrovni štátov boli nezrovnalosti v nasledujúcich oblastiach:

- liečba hyperlipoproteinémie,
- primárna prevencia kardiovaskulárnych ochorení.

Po posúdení dokumentácie predloženej držiteľom rozhodnutia o registrácii a zhodnotení súčasnej klinickej praxe v súvislosti s užívaním Lopidu v rámci EÚ bol ako najvhodnejší zosúladený text o indikáciách časti 4.1 vybraný tento text :

V súčasnosti sa statíny nasadzujú pri liečbe prvej línie u pacientov s poruchami lipidov v prípadoch, keď farmakologická intervencia s istotou dokázala uspokojivé výsledky. U statínov sa presvedčivo dokázala účinnosť pri primárnej a sekundárnej prevencii úmrtia i chorobnosti na srdcové ochorenia. Liečbu gemfibrozilom treba zvážiť predovšetkým v situáciách, keď sa nemôžu použiť statíny, napríklad pri intolerancii statínov alebo u pacientov so špecifickými poruchami lipidov. Neobmedzené odporúčenie na použitie iného prípravku ako je statín pri liečbe pacientov trpiacich dyslipoproteinémiou Fredricksonovho typu II a b (a pravdepodobne aj typu III) naviac nezodpovedá súčasnej praxi.

Zaradenie Fredricksonovej klasifikácie do znenia indikácie spochybnil Výbor pre humánne lieky (CPMP) čiastočne preto, že táto klasifikácia neodzrkadľuje súčasnú prax.

Napokon je zosúladená indikácia v súlade s európskymi a americkými predpismi na riešenie porúch lipidov, ktoré vyžadujú potvrdenie diagnózy laboratórnym testovaním, ako aj úpravu životosprávy pred zavedením liečby na zníženie obsahu lipidov.

- **Liečba dyslipidémie**

Mechanizmus účinku gemfibrozilu dosiaľ nie je jednoznačne opísaný. U človeka gemfibrozil stimuluje periférnu lipolýzu lipoproteínov bohatých na triglyceridy, napríklad lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a chylomikrónov (stimuláciou lipoproteínovej lipázy LPL). Gemfibrozil tiež inhibuje syntézu VLDL v pečeni. Gemfibrozil zvyšuje subfrakcie lipoproteínov HDL₂ a HDL₃ s vysokou hustotou, prenášajúcich cholesterol v krvi, ako aj apolipoproteíny A-I a A-II.

Statíny dnes predstavujú primárnu voľbu u pacientov trpiacich hypercholesterolémiou pre vynikajúce schopnosti lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) znižovať cholesterol a pre dokázaný kladný výsledok liečby. Pre zvýšené riziko svalových porúch sa už neodporúča kombinovaná liečba gemfibrozilu a statínov, a preto je gemfibrozil vyhradený predovšetkým pre pacientov s dyslipidémiou spojenou s vysokou hladinou triglyceridov a/alebo nízkou hladinou cholesterolu HDL. To potvrdili dve štúdie výsledkov liečby s použitím gemfibrozilu (ide o štúdie „Helsinki Heart” / „Srdce Helsínk“, a „Veterans Affairs HDL Intervention Trial” / „Test HDL intervencie u starších ľudí“ [označenými skratkou VA-HIT]). Štúdiu „Helsinki Heart” vydali autori Frick MH, Elo O, Haapa K a kol. „Helsinki Heart Study“: primárna prevencia pomocou gemfibrozilu u mužov stredného veku trpiacich dyslipidémiou. N Engl J Med 1987;317:1237-1245. Štúdiu VA-HIT vydali autori Rubins HB, Robins SJ, Collins D a kol. Gemfibrozil ako sekundárna prevencia koronárnych srdcových chorôb u mužov s nízkou hladinou cholesterolu viazaného na lipoproteín s vysokou hustotou. N Engl J Med 1999; 341:410-418.

Analýza podskupín štúdie 'Helsinki Heart' dokázala, že gemfibrozil bol účinný predovšetkým pri prevencii srdcových ochorení u pacientov s vysokými koncentraciami sérového triglyceridu a nízkou hladinou HDL-cholesterolu alebo s vysokým podielom cholesterolu LDL/HDL (Obežník 1992; 85: 37). Druhá štúdia sledujúca výsledky terapie VA-HIT dokázala, že účinok gemfibrozilu výrazne znížil riziko závažných kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnym srdcovým ochorením, ktorých primárnou lipidovou abnormalitou bol nízky cholesterol HDL s hodnotami LDL-cholesterolu vyhodnotenými ako normálne ($\leq 3,6$ mmol/l).

Gemfibrozil je preto v prvom rade indikovaný u pacientov s vysokými hodnotami triglyceridov a/alebo nízkym HDL-cholesterolom. Hypercholesterolémia stále ostáva indikáciou, ale predovšetkým v kombinácii s opísanou dyslipidémiou.

- **Primárna prevencia (zníženie podielu kardiovaskulárnych ochorení)**

Táto indikácia vychádza predovšetkým z rozsiahlej štúdie „Helsinki Heart”, na ktorej sa zúčastnilo 4081 mužov. Išlo o placebom kontrolovanú štúdiu. Účastníci štúdie boli vo veku od 40 do 55 rokov, s primárnou dyslipidémiou (s prevažujúcou zvýšenou hodnotou cholesterolu iného typu ako HDL, +/- hypertriglyceridémia), avšak bez predchádzajúceho výskytu koronárneho srdcového ochorenia, ktorí dvakrát denne užívali dávku 600 mg gemfibrozilu. U týchto mužov sa dokázalo výrazné zníženie celkového obsahu plazmatických triglyceridov, celkového cholesterolu a cholesterolu viazaného na lipoproteín s nízkou hustotou, a ďalej výrazné zvýšenie cholesterolu viazaného na lipoproteín s vysokou hustotou. Súhrnný podiel „konečných stavov” srdcového ochorenia (smrť a infarkt myokardu nekončiaci sa smrťou) počas päťročného obdobia sledovania vyjadruje koeficient 27,3/1000 v skupine užívajúcej gemfibrozil (56 osôb) a koeficient 41,4/1000 v kontrolnej placebo skupine (84 osôb), čo poukazuje na pomerné zníženie rizika 34,0% (95-percentný interval spoľahlivosti v rozmedzí 8,2 – 52,6, $p < 0,02$) a zníženie absolútneho rizika v hodnote 1,4% v skupine užívajúcej gemfibrozil v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala placebo. Vo výskyte infarktu myokardu bez následku smrti došlo k zníženiu o 37%, podiel úmrtia následkom srdcovej choroby sa znížil o 26%. Celkový počet úmrtí zo všetkých príčin sa však nezmenil (44 osôb v skupine gemfibrozilu a 43 osôb v skupine placebo). Pacienti trpiaci diabetom a pacienti so závažnými odchýlkami lipidových frakcií dokázali zníženie konečných stavov CHD v uvedenom poradí 68 percent a 71 percent.

Štúdia sa vykonávala len u mužov vo veku medzi 40 a 55 rokov vo Fínsku, kde v uvedenom období muži predstavovali vysoko ohrozenú skupinu z hľadiska ischemickej srdcovej choroby. Táto okolnosť obmedzuje všeobecnú platnosť štúdie pre celú populáciu.

Pacienti boli vybraní podľa hodnoty cholesterolu iného ako HDL typu s hladinou prijateľnosti $\geq 5,2$ mmol/l, bez špecifikácie hladiny LDL- a HDL-cholesterolu a triglyceridov). Analýza podskupín dokázala, že pozitívne výsledky liečby boli najvýraznejšie u pacientov, diagnóza ktorých pravdepodobne zodpovedala viac hypertriglyceridémii a zmiešanej dyslipidémií než diagnóze hypercholesterolémie. Statíny sú voliteľným produktom pre liečbu pacientov s izolovanou hypercholesterolémiou.

4.1 Terapeutické indikácie

Lopid je indikovaný ako doplnok výživy a ďalších zložiek nefarmakologickej liečby (napr. cvičenie, redukcia hmotnosti) pri týchto ochoreniach:

Liečba dyslipidémie

Zmiešaná dyslipidémia, ktorá sa vyznačuje hypertriglyceridémiou a/alebo nízkou hladinou HDL-cholesterolu. Primárna hypercholesterolémia, najmä ak sa statín považuje za nevhodný alebo ak nie je dobre znášaný.

Primárna prevencia

Zníženie kardiovaskulárnej chorobnosti u mužov so zvýšenou hladinou cholesterolu iného ako HDL typu a pri vysokom riziku prvej kardiovaskulárnej príhody, najmä v prípade, keď sa statín považuje za nevhodný alebo nie je dobre znášaný (pozri časť 5.1).

Časť 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Vo všetkých členských štátoch neboli schválené všetky koncentrácie. Malé odlišnosti boli zistené v odporučených dávkach. Významnejším faktom je to, že žiadny z členských štátov neodporučil maximálnu dávku <1200 mg/deň (táto dávka bola použitá v rámci štúdie "Srdce Helsínk"). Pokiaľ bola odporučená maximálna dávka, vždy v množstve 1500 mg.

Vznikla požiadavka, aby držiteľ rozhodnutia o registrácii vedecky zdôvodnil rozdielne informácie z jednotlivých členských štátov a obhájil navrhované spoločné znenie, najmä vzhľadom na rozsah dennej liečebnej dávky.

Bolo navrhnuté racionalizovať registrované koncentrácie prípravku Lopid. Preparáty vo forme 1200 miligramových tabliet a vrecúšok sa už sťahujú z trhu a budú úplne stiahnuté. Z tohto dôvodu budú kapsule s obsahom 300 mg a 450 mg, tablety obsahujúce 600 mg a 900 mg, stále registrované. Odporučené dávkovanie je 1200 mg denne s minimálnou dávkou 900 mg a maximálnou dávkou 1500 mg. Lekárska prax na základe niekoľkoročnej skúsenosti zaviedla užívanie kombinácie nižších dávok, pomocou ktorých sa dosiahne odporučená denná dávka napriek tomu, že sú povolené vyššie koncentrácie.

Navrhované dávkovanie liekov zodpovedá aktuálnym odporučeniam. Okrem odporúčenej udržiavacej dávky považoval Výbor pre humánne lieky za vhodné odporučiť tiež minimálne a maximálne dávky. Keďže obidve veľké klinické štúdie výsledných účinkov, "Helsinki Heart" a VA-HIT, boli vykonané s dennou dávkou 1200 mg (2x600 mg), Výbor pre humánne lieky sa rozhodol ako dennú dávku odporučiť 1200 mg. Niektoré odporúčenia boli určené pacientom s diagnózou mierneho až stredného poškodenia obličiek.

Po vyhodnotení dokumentácie predloženej držiteľom rozhodnutia o registrácii a posúdení súčasnej klinickej praxe v súvislosti s užívaním Lopidu v rámci EÚ bol ako najvhodnejší zosúladený text o dávkovaní liekov a spôsobe podávania v časti 4.2 vybraný tento text :

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pred začiatkom liečby gemfibrozilom treba čo najlepšie riešiť ďalšie lekárske problémy ako je hypotyreóza a diabetes mellitus, a pacienti by tiež mali začať so štandardnou diétou na zníženie obsahu lipidov, ktorá by pokračovala počas liečby. Lopid sa odporúča užívať perorálne.

Dospelí

Rozsah dennej dávky je 900 mg až 1200 mg.

Jediná dávka s doloženým účinkom na percento chorobnosti je denná dávka 1200 mg.

Celková dávka 1200 mg denne sa delí na dve dávky v množstve 600 mg, ktoré sa užívajú pol hodiny pred raňajkami a pol hodiny pred večerou.

Dávka 900 mg sa užíva naraz, pol hodiny pred večerou.

Starší ľudia (nad 65 rokov)

Dávkovanie je rovnaké ako u dospelých

Deti a dospievajúci

Terapia gemfibrozilom u detí dosiaľ nie je preskúmaná. Vzhľadom na nedostatok údajov sa použitie Lopidu u detí neodporúča.

Ochorenie obličiek

U pacientov s miernym až stredným poškodením funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie 50 - 80 pri miernom a 30 - < 50 ml/min/1,73 m² pri strednom poškodení funkcie obličiek) treba začať liečbu dennou dávkou 900 mg a pred jej zvýšením posúdiť funkciu obličiek. Lopid by nemali užívať pacienti so závažným poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Ochorenie pečene

Gemfibrozil je kontraindikovaný pri poškodení pečene (pozri časť 4.3).

- Otázky bezpečnosti

Časť 4.3 - Kontraindikácie

Držiteľ rozhodnutia o registrácii bol požiadaný o návrh a vedecké zdôvodnenie spoločnej koncepcie v rámci EÚ, pretože text o kontraindikáciách nebol medzi členskými štátmi zosúladený, najmä v súvislosti s podávaním pacientom

- trpiacim (vážnym) ochorením pečene a obličiek a ochorením žľazníka.

Nedávno oznámená interakcia s repaglinidom bola zaradená medzi kontraindikácie. Kombinácia gemfibrozilu s repaglinidom sa prejavila 8-násobným zvýšením účinku repaglinidu, čo vyústilo do hypoglykémie.

Po posúdení dokumentácie predloženej držiteľom rozhodnutia o registrácii a zhodnotení súčasnej klinickej praxe v rámci EÚ v súvislosti s užívaním Lopidu bol ako najvhodnejší zosúladený text o kontraindikáciách v časti 4.3 vybraný tento text:

4.3 Kontraindikácie

Hypersenzitivita na gemfibrozil alebo akékoľvek pomocné látky.

Ochorenie pečene.

Závažné ochorenie obličiek.

Predchádzajúci výskyt alebo súčasné ochorenie žľazníka alebo žľazovodov vrátane žľazníkových kameňov.

Súčasné užívanie repaglinidu (pozri časť 4.5).

Pacienti s predchádzajúcim výskytom fotoalergie alebo fototoxikkej reakcie počas liečby fibrátmi.

Časť 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Po posúdení dokumentácie predloženej držiteľom rozhodnutia o registrácii a zhodnotení súčasnej klinickej praxe v súvislosti s užívaním Lopidu v rámci EÚ bol schválený najvhodnejší zosúladený text o osobitných upozorneniach a opatreniach pri používaní v časti 4.4 (pozri prílohu III). Riziko svalových porúch (myopatia/rabdomyolýza) a zvláštne upozornenia a opatrenia na použitie v prípade

súčasného podávania inhibítorov reduktázy HMG CoA boli ďalej zdôraznené v zosúladenom Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC). Ďalej boli do Súhrnu charakteristických vlastností lieku Lopid zaradené nedávno oznámené interakcie s inými liečivými prípravkami.

Časť 4.5. – Liekové a iné interakcie

Po posúdení dokumentácie predloženej držiteľom rozhodnutia o registrácii a zhodnotení súčasnej klinickej praxe v rámci EÚ v súvislosti s užívaním Lopidu bol schválený najvhodnejší zosúladený text o liekových a iných interakciách v časti 4.5 (pozri prílohu III). Ďalej boli do Súhrnu charakteristických vlastností lieku Lopid zaradené nedávno oznámené interakcie s inými liečivými prípravkami. V zosúladenom Súhrne charakteristických vlastností lieku bolo ďalej zdôraznené riziko interakcie s ďalšími liečivými prípravkami (predovšetkým s prípravkami metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9 a CYP2C8).

Všetky ďalšie časti Súhrnu charakteristických vlastností lieku boli zosúladené v rámci posudzovacieho konania (s výnimkou časti uvedenej ďalej; otázky spojené s administratívou).

Výbor pre humánne lieky zvážil, že všetky výklady môžu byť prospešné pre liečbu pacientov v schválených indikáciách.

Kritéria pomeru prínosu a rizika

Výbor pre humánne lieky, na základe dokumentácie predloženej držiteľom rozhodnutia o registrácii a vedeckej diskusie v rámci výboru, dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika použitia prípravku Lopid je priaznivý v nasledujúcich situáciách:

Lopid ako doplnok výživy a ďalších zložiek nefarmakologickej liečby (napr. cvičenie, redukcia hmotnosti) pri týchto ochoreniach :

Liečba dyslipidémie

Zmiešaná dyslipidémia s charakteristickou hypertriglyceridémiou a/alebo nízkou hladinou HDL-cholesterolu. Primárna hypercholesterolémia, najmä ak sa statín považuje za nevhodný alebo nie je dobre znášaný.

Primárna prevencia

Zníženie podielu kardiovaskulárnych chorôb u mužov so zvýšeným cholesterolom iného typu ako HDL-cholesterol a pri vysokom riziku kardiovaskulárnej príhody, najmä ak sa statín považuje za nevhodný alebo nie je dobre znášaný (pozri časť 5.1).

ZDÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Keďže:

- rozsah odporúčeného riešenia sa zameriaval na harmonizáciu Súhrnu charakteristických vlastností lieku,
- Súhrn charakteristických vlastností lieku, ako ho navrhli držitelia rozhodnutia o registrácii, bol vyhodnotený na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,
- do Súhrnu charakteristických vlastností lieku boli začlenené nové dôležité informácie o interakciách s niekoľkými liečivými prípravkami,

Výbor pre humánne lieky odporúča zmenu a doplnenie rozhodnutia o registrácii, pre ktoré je stanovený Súhrn charakteristických vlastností lieku v prílohe III dokumentu Stanovisko k prípravku Lopid a s ním spojených názvov (pozri prílohu I). Rozdiely a odlišnosti zistené na začiatku posudzovania predloženej dokumentácie boli vyriešené.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Poznámka: Tento súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) bol priložený k rozhodnutiu Komisie o článku 30 týkajúceho sa predloženia návrhu o gemfibrozilu-, ktorý obsahuje lieky. Jeho znenie bolo v tom čase platné.

Po schválení rozhodnutia Komisie príslušné orgány členského štátu podľa požiadaviek zaktualizujú informácie o lieku. Z tohto dôvodu nemusí tento súhrn charakteristických vlastností lieku byť textom, ktorý je platný v súčasnosti.

1. NÁZOV LIEKU

<(LOPID a priradené názvy)> <(sila)> mg <tablety> <kapsuly> <granulát>
<filmom obalené tablety> <obalené tablety>

[Pozri prílohu I. Zavádza sa podľa krajiny]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 300 mg gemfibrozilu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 450 mg, 600 mg alebo 900 mg gemfibrozilu.

Pomocné látky, pozri časť 6.1.

[Pozri prílohu I. Zavádza sa podľa krajiny]

3. LIEKOVÁ FORMA

<Kapsula> <Filmom obalená tableta> <Tableta> <Granulát> <Obalená tableta>

[Pozri Prílohu I. Zavádza sa podľa krajiny]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Lopid je indikovaný ako výživový doplnok a ďalšia nefarmakologická liečba (napríklad cvičenie, zníženie hmotnosti) pre nasledovné:

Liečba dyslipidémie

Zmiešaná dyslipidémia charakterizovaná hypertriglyceridémiou a/alebo nízkou hladinou HDL-cholesterolu.

Primárna hypercholesterolémia, zvlášť keď sa statín považuje za nevhodný alebo ak nie je tolerovaný.

Primárna prevencia

Zníženie výskytu kardiovaskulárnych ochorení u mužov so zvýšeným cholesterolom non-HDL a pri vysokom riziku prvej kardiovaskulárnej príhody, zvlášť keď sa statín považuje za nevhodný alebo nie je tolerovaný (pozri časť 5.1).

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Pred začatím liečby gemfibrozilom sa musia čo najlepšie zvládnuť ďalšie zdravotné problémy, napríklad hypotyreoidizmus a diabetes mellitus a pacientom sa má nasadiť štandardná diéta na zníženie tukov, ktorá má pokračovať aj počas liečby. Lopid sa má užívať perorálne.

Dospelí

Rozsah dávky je 900 mg až 1200 mg denne.

Dávka s dokumentovaným účinkom na chorobnosť je 1200 mg denne.

Dávka 1200 mg sa užíva ako 600 mg dvakrát denne, pol hodiny pred raňajkami a pol hodiny pred večerou.

Dávka 900 mg sa užíva ako jedna dávka pol hodiny pred večerou.

Starší pacienti (nad 65 rokov)

Ako v prípade dospelých

Deti a adolescenti

Liečba gemfibrozilom sa u detí neskúmala. Vzhľadom na nedostatok údajov sa používanie Lopidu u detí neodporúča.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie 50 – 80, respektíve 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) sa liečba začína dávkou 900 mg denne a pred zvýšením dávky treba vyšetriť funkciu obličiek. Lopid sa nemá používať u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene

Gemfibrozil je kontraindikovaný pri poškodení funkcie pečene (pozri časť 4.3).

4.3. Kontraindikácie

Precitlivosť na gemfibrozil alebo na niektorú z pomocných látok.

Poškodenie funkcie pečene.

Závažné poškodenie funkcie obličiek.

Predchádzajúce ochorenie žlčníka alebo žlčových ciest vrátane žlčníkových kameňov.

Súčasné používanie repaglinidu (pozri časť 4.5).

Pacienti s predchádzajúcim výskytom fotoalergie alebo fototoxickej reakcie počas liečby fibrátmi.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Svalové poruchy (myopatia/rabdomyolýza)

Pri užívaní gemfibrozilu boli hlásené prípady myozitídy, myopatie a značne zvýšenej hladiny kreatínínfosfokinázy. Zriedkavo bola hlásená aj rabdomyolýza. U každého pacienta s difúznou myalgiou, svalovou slabosťou a/alebo značným zvýšením hladín CPK vo svaloch (>5x ULN) sa musí zvážiť poškodenie svalov; za týchto podmienok liečba musí byť prerušená.

Súčasné podávanie inhibítorov HMG-CoA-reduktázy

Riziko svalového poškodenia sa môže zvýšiť v prípade kombinácie s inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. Môžu nastať tiež farmakokinetické interakcie (pozri tiež časť 4.5), pričom môže byť nevyhnutné upraviť dávkovanie.

Má sa starostlivo zvážiť prínos ďalších zmien v hladinách lipidov pri kombinovanom používaní gemfibrozilu a inhibítorov HMG-Co-reduktázy v porovnaní s potenciálnymi rizikami takých kombinácií a odporúča sa klinické sledovanie.

Pred začatím takej kombinovanej liečby sa má zmerať hladina kreatínínfosfokinázy (CPK) u pacientov s predispozičnými faktormi na rabdomyolýzu, ku ktorým patrí:

- poškodenie funkcie obličiek
- hypotyreoidizmus
- alkoholizmus
- vek > 70 rokov
- osobné alebo rodinné dedičné svalové poruchy
- predchádzajúci výskyt svalovej toxicity pri podávaní iného fibrátu alebo inhibítora HMG-CoA-reduktázy

Použitie u pacientov s tvorbou žlčníkových kameňov

Gemfibrozil môže zvýšiť exkréciu cholesterolu do žlče, čo zvyšuje možnosť tvorby žlčníkových kameňov. Pri liečbe gemfibrozilom boli hlásené prípady cholelitiázy. Ak je podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka. Liečba gemfibrozilom sa má prerušiť, ak sa zistia žlčníkové kamene.

Sledovanie sérových lipidov

Počas liečby gemfibrozilom je nevyhnutné periodicky sledovať sérové lipidy. U pacientov s hypertriglyceridémiou sa niekedy môže paradoxne pozorovať zvýšený (celkový a LDL) cholesterol. Ak je odpoveď po 3 mesiacoch liečby pri odporučených dávkach nedostatočná, liečba sa má prerušiť a treba zvážiť metódy alternatívnej liečby.

Sledovanie funkcie pečene

Boli hlásené zvýšené hladiny ALT, AST, alkalickéj fosfatázy, LDH, CK a bilirubínu. Po vysadení gemfibrozilu sú tieto hladiny zvyčajne reverzibilné. Preto sa majú periodicky robiť testy na funkciu pečene. Ak odchýlky pretrvávajú, liečba gemfibrozilom sa má ukončiť.

Sledovanie krvného obrazu

Počas prvých 12 mesiacov podávania gemfibrozilu sa odporúča pravidelne sledovať krvný obraz. Zriedkavo boli hlásené prípady anémie, leukopénie, trombocytopénie, eozinofilie a hypoplázie kostnej drene (pozri časť 4.8).

Interakcie s inými liekmi (pozri tiež časti 4.3 a 4.5).

Súčasné používanie so substrátmi CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 a UGT3A3.

Interakčný profil gemfibrozilu je komplexný, čo má za následok zvýšenú expozíciu mnohých liekov, ak sa podávajú súčasne s gemfibrozilom.

Gemfibrozil je silným inhibítorom enzýmov CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 a UGT3A3 (pozri časť 4.5)

Súčasné používanie hypoglykemických látok

Po súčasnem používaní gemfibrozilu a hypoglykemických látok (perorálne lieky a inzulín) boli hlásené prípady hypoglykemických reakcií. Odporúča sa sledovanie hladín glukózy.

Súčasné podávanie perorálnych antikoagulancií

Gemfibrozil môže zosilniť účinky perorálnych antikoagulancií, čo vyžaduje pozorné sledovanie dávkovania antikoagulancií. Ak sa antikoagulanciá podávajú spolu s gemfibrozilom, je potrebná opatrnosť. Na udržanie potrebných hodnôt protrombínového času môže byť potrebné znížiť dávkovanie antikoagulancia (pozri časť 4.5.).

4.5. Liekové a iné interakcie

Interakčný profil gemfibrozilu je komplexný. In vivo štúdie naznačujú, že gemfibrozil je silný inhibítor CYP2C8 (enzým dôležitý pre metabolizmus napríklad repaglinidu, rosiglitazónu a paklitaxelu). In vitro štúdie dokazujú, že gemfibrozil je silný inhibítor CYP2C9 (enzým, ktorý sa podieľa na metabolizme napríklad warfarínu a glimepiridu), ale aj CYP 2C19, CYP1A2, UGT1A1 a UGT3A3 (pozri časť 4.4).

Repaglinid

Kombinácia gemfibrozilu s repaglinidom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Súčasné podávanie malo za následok 8-násobné zvýšenie plazmatickej koncentrácie repaglinidu, pravdepodobne inhibíciou enzýmu CYP2C8, výsledkom čoho boli hypoglykemické reakcie.

Rosiglitazón

Ku kombinácii gemfibrozilu s rosiglitazónom sa má pristupovať opatrne. Súčasné podávanie s rosiglitazónom malo za následok 2,3-násobné zvýšenie systémovej expozície rosiglitazónu, pravdepodobne inhibíciou izozýmu CYP2C8 (pozri časť 4.4.).

Inhibitory HMG-CoA-reduktázy

Kombinovanému používaniu gemfibrozilu a statínu sa musí vo všeobecnosti vyhnúť (pozri časť 4.4). Používanie fibrátov samotných je príležitostne spojené s myopatiou. Keď sa fibráty podávali súčasne so statínmi, pozorovalo sa zvýšené riziko nežiaducich účinkov spojených so svalmi, vrátane rabdomyolýzy.

Tiež sa zistilo, že gemfibrozil má vplyv na farmakokinetiku simvastatínu, lovastatínu, pravastatínu a rosuvastatínu. Gemfibrozil spôsobil takmer 3-násobné zvýšenie AUC kyseliny simvastatínovej, zrejme v dôsledku inhibície glukuronidácie prostredníctvom UGT1A1 a UGT3A3, a 3-násobné zvýšenie AUC pravastatínu, čo môže byť v dôsledku interferencie s transportnými proteínmi. Z jednej štúdie vyplynulo, že súčasné podanie jednorazovej dávky rosuvastatínu 80 mg zdravým dobrovoľníkom, ktorí užívali gemfibrozil (600 mg dvakrát denne) malo za následok 2,2-násobné zvýšenie priemernej C_{max} a 1,9-násobné zvýšenie priemernej AUC rosuvastatínu.

Perorálne antikoagulancia

Gemfibrozil môže zvýšiť účinky perorálnych antikoagulancií, čo vyžaduje pozorné sledovanie dávkovania antikoagulancií (pozri časť 4.4).

Bexarotén

Súčasné podávanie gemfibrozilu s bexaroténom sa neodporúča. Analýza plazmatických koncentrácií bexaroténu u populácie pacientov s kožným lymfómom T-buniek (CTCL) naznačila, že súčasné podávanie gemfibrozilu malo za následok podstatné zvýšenie plazmatických koncentrácií bexaroténu.

Žlčová kyselina – Väzba na živice

Znížená biologická dostupnosť gemfibrozilu môže nastať, keď sa podáva súčasne s liekmi obsahujúcimi živicu, napríklad s kolestípolom. Odporúča sa podávať tieto lieky najmenej s dvojhodinovým odstupom.

4.6. Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Lopidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách neposkytujú dostatok jasných údajov na to, aby umožnili vyvodiť závery o gravidite a fetálnom vývoji (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Lopid má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

Neexistujú údaje o exkrécii gemfibrozilu do mlieka. Lopid sa nemá používať počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V ojedinelých prípadoch sa môžu vyskytnúť závraty a poruchy videnia, čo môže mať negatívny vplyv na schopnosť viesť vozidlá.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú gastrointestinálneho charakteru a vyskytujú sa približne u 7 % pacientov. Tieto nežiaduce reakcie zvyčajne nevedú k prerušeniu liečby.

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté (>1/10), časté (>1/100, <1/10), menej časté (>1/1000, <1/100), zriedkavé (>1/10 000, <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), zahŕňajúci jednotlivé hlásenia:

Poruchy krvných doštičiek, krvácania a zrážavosti krvi

Zriedkavé: trombocytopenia.

Poruchy červených krviniek

Zriedkavé: závažná anémia. Na začiatku liečby gemfibrozilom sa vyskytol prechodný mierny pokles hemoglobínu a hematokritu.

Poruchy bielych krviniek a retikuloendoteliálneho systému

Zriedkavé: leukopénia, eozinofília, hypoplázia kostnej drene. Na začiatku liečby gemfibrozilom sa vyskytol prechodný pokles počtu bielych krviniek.

Centrálny a periférny nervový systém

Časté: závraty, bolesti hlavy.

Zriedkavé: závraty, ospalosť, parestézia, periférna neuritída, znížené libido.

Poruchy videnia

Zriedkavé: nejasné videnie.

Poruchy srdcovej frekvencie a rytmu

Menej časté: atriálna fibrilácia.

Poruchy gastrointestinálneho systému

Veľmi časté: dyspepsia.

Časté: bolesti brucha, hnačka, flatulencia, nauzea, vracanie, zápcha.

Zriedkavé: pankreatitída, akútna apendicitída.

Poruchy pečene a žlčového systému

Zriedkavé: cholestatická žltáčka, narušená funkcia pečene, hepatitída, cholelitiáza, cholecystitída.

Poruchy kože a adnexov

Časté: ekzém, vyrážky.

Zriedkavé: exfoliatívna dermatitída, dermatitída, svrbenie, alopecia.

Poruchy kostrového svalstva

Zriedkavé: artralgia, synovitída, myalgia, myopatia, myasténia, bolesti končatín a myozitída sprevádzaná zvýšením hladiny kreatínkinázy (CK), rabdomyolýza.

Poruchy močového systému

Zriedkavé: impotencia.

Celkové poruchy – telo ako celok

Časté: únava.

Zriedkavé: fotosenzitivita, angioedém, laryngeálny edém, urtikária.

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené prípady predávkovania. Nešpecifické hlásené symptómy boli nauzea a vracanie. Pacienti sa úplne zotavili. Ak sa vyskytne predávkovanie, majú sa urobiť symptomatické podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látka na zníženie sérovej hladiny lipidov

Chemická podskupina: Fibráty

ATC kód: C10A B04

Gemfibrozil je nehalogenovaná fenoxypentánová kyselina. Gemfibrozil je liek na reguláciu lipidových frakcií.

Mechanizmus účinku gemfibrozilu nebol definitívne stanovený. Gemfibrozil u človeka stimuluje periférnu lipolýzu lipoproteínov bohatých na triglyceridy, napríklad VLDL a cholesterylmičrónov (stimuláciou LPL). Gemfibrozil tiež inhibuje syntézu VLDL v pečeni. Gemfibrozil zvyšuje subfrakcie HDL₂ a HDL₃, ako aj apolipoproteínu A-I a A-II.

Štúdie na zvieratách naznačujú, že gemfibrozil urýchľuje premenu a vylúčenie cholesterolu z pečene.

V rozsiahlej helsinskej srdcovej štúdii kontrolovanej placebom, na ktorej sa zúčastnilo 4081 mužov vo veku od 40 do 55 rokov s primárnou dyslipidéiou (s prevažne zvýšeným non-HDL cholesterolom +/- hypertriglyceridéiou), ale bez predchádzajúceho koronárneho ochorenia srdca, gemfibrozil v dávke 600 mg dvakrát denne významne znížil celkovú plazmatickú hladinu triglyceridov, celkový cholesterol a lipoproteín s nízkou hustotou a významne zvýšil cholesterol s vysokou hustotou. Kumulatívny pomer kardiálnych koncových ukazovateľov (srdcová smrť a infarkt myokardu bez následku smrti) počas piatich rokov sledovania bol 27,3/1000 v skupine užívajúcej gemfibrozil (56 jedincov) a 41,4/1000 v skupine užívajúcej placebo (84 jedincov), čo poukazuje na zníženie relatívneho rizika o 34,0% (95% interval spoľahlivosti 8,2 až 52,6, $p < 0,02$) a zníženie absolútneho rizika o 1,4% v skupine užívajúcej gemfibrozil v porovnaní s placebom. Zníženie výskytu infarktu myokardu bez následku smrti bolo 37 % a zníženie výskytu srdcovej smrti bolo 26 %. Počet úmrtí vo všetkých prípadoch sa však neodlišoval (44 v skupine užívajúcej gemfibrozil a 43 v skupine užívajúcej placebo). U pacientov s cukrovkou a u pacientov so závažnými odchýlkami lipidovej frakcie sa pozorovala 68 %-ná, respektíve 71 %-ná redukcia koncových ukazovateľov CHD.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Gemfibrozil sa dobre absorbuje z gastrointestinálneho traktu po perorálnom podaní, pričom biologická dostupnosť sa blíži k 100 %. Keďže prítomnosť jedla trochu mení biologickú dostupnosť, gemfibrozil sa má užívať 30 minút pred jedlom. Maximálne plazmatické hladiny sa vyskytujú o jednu až dve hodiny. Po podaní 600 mg dvakrát denne sa dosiahne C_{max} v rozsahu 15 až 25 mg/ml.

Distribúcia

Distribučný objem v rovnovážnom stave je 9-13 l. Väzba gemfibrozilu a jeho hlavného metabolitu na plazmatické proteíny je najmenej 97%.

Biotransformácia

Gemfibrozil podlieha oxidácii metylovej skupiny kruhu, čím sa vytvára následne hydroxymetylový a karboxymetylový metabolit (hlavný metabolit). Tento metabolit má v porovnaní s materskou zlúčeninou gemfibrozil nízku aktivitu a počas eliminácie je približne 20 hodín.

Enzýmy podieľajúce sa na metabolizme gemfibrozilu nie sú známe. Interakčný profil gemfibrozilu je komplexný (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5). Štúdie in vitro a in vivo dokázali, že gemfibrozil inhibuje CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 a UGT1A3.

Eliminácia

Gemfibrozil je eliminovaný najmä metabolizmom. Približne 70 % dávky podanej ľuďom sa vylúči močom, najmä ako konjugáty gemfibrozilu a jeho metabolity. Menej ako 6 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme. Šesť percent dávky sa zistilo v stolici. Celkový klírens gemfibrozilu je v rozsahu 100 až 160 ml/min a počas eliminácie je v rozsahu 1,3 až 1,5 hodín. Farmakokinetika je lineárna v rámci terapeutického rozsahu dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

U pacientov s poškodením funkcie pečene sa nevykonali žiadne farmakokinetické štúdie. O pacientoch s miernym, stredne závažným a závažným poškodením funkcie obličiek bez dialýzy sú obmedzené údaje. Obmedzené údaje podporujú užívanie dávky až do 1200 mg denne u pacientov s miernym až stredne závažným zlyhaním obličiek, ktorí neužívajú iné lieky na zníženie hladiny tuku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V dvojročnej štúdii gemfibrozilu sa pozoroval subkapsulárny bilaterálny šedý zákal u 10 % a unilaterálny šedý zákal u 6,3 % samcov potkanov, ktorí dostali desaťnásobok dávky určenej pre ľudí.

V štúdií karcinogenicity u myší, ktoré dostávali dávky zodpovedajúce 0,1 a 0,7-násobku klinickej expozície (na základe AUC), neboli žiadne významné rozdiely oproti kontrole, čo sa týka výskytu nádorov. V štúdií karcinogenicity u potkanov, ktorí dostávali dávky zodpovedajúce 0,2 a 1,3-násobku klinickej expozície (na základe AUC), výskyt benígnych uzlíkov v pečeni a karcinómov pečene bol významne zvýšený u samcov, ktorí dostávali vysoké dávky a výskyt karcinómov pečene bol zvýšený aj u samcov, ktorí dostávali nízke dávky, avšak toto zvýšenie nebolo štatisticky významné.

Nádory pečene vyvolané gemfibrozilom a inými fibrátmi u malých hlodavcov sa vo všeobecnosti pripisujú rozsiahlej proliferácii peroxizómov u týchto druhov, a preto majú len malý klinický význam. U samcov potkanov gemfibrozil tiež vyvolal benígne nádory Leydigových buniek. Klinický význam tohto zistenia je minimálny.

V štúdiách reprodukčnej toxicity podávanie gemfibrozilu samcom potkanov približne v dvojnásobnej dávke v porovnaní s dávkou určenou ľuďom (na základe plochy povrchu tela) počas 10 týždňov malo za následok zníženie fertility. Fertilita bola obnovená po ukončení podávania po 8 týždňoch. Gemfibrozil nebol teratogénny ani u potkanov ani u králikov. Podávanie 1 až 3-násobku dávky gemfibrozilu samiciam potkanov v porovnaní s dávkou určenou ľuďom (na základe plochy povrchu tela) počas organogenézy spôsobilo pokles počtu vrhov v závislosti od dávky. Podávanie 0,6 a 2-násobnej dávky gemfibrozilu samiciam potkanov v porovnaní s dávkou určenou pre ľudí (na základe plochy povrchu tela) od 15. dňa gestácie až do odstavenia spôsobilo pokles pôrodnej hmotnosti v závislosti od dávky a supresiu rastu mláďat počas laktácie. Toxicita u matiek bola pozorovaná u oboch druhov a klinický význam poklesu počtu vrhov u králikov a hmotnosti potkaních mláďat nie je istý.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

[Zavádza sa podľa krajiny]

6.2 Inkompatibilita

[Zavádza sa podľa krajiny]

6.3 Čas použiteľnosti

[Zavádza sa podľa krajiny]

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

[Zavádza sa podľa krajiny]

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu

[Zavádza sa podľa krajiny]

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

[Zavádza sa podľa krajiny]

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Zavádza sa podľa krajiny]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Zavádza sa podľa krajiny]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Zavádza sa podľa krajiny]

10. DÁTUM (ČIASTOČNEJ) REVÍZIE TEXTU