

DODATEK I

SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, NAČINOV UPORABE ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
Avstrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Dunaj	Gevillon	450 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Avstrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Seidengasse 33 - 35 A – 1070 Dunaj	Gevillon	900 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Belgija	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruselj	Lopid	300 mg	Kapsule	Peroralno dajanje
Belgija	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruselj	Lopid	600 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Belgija	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruselj	Lopid	900 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Danska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsule	Peroralno dajanje
Danska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Danska	Pfizer ApS	Lopid	600 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
	Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup				
Finska	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	300 mg	Kapsule	Peroralno dajanje
Finska	Pfizer Oy P.O. Box 45 FIN – 02601 Espoo	Lopid	600 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Francija	Pfizer 23-25 Avenue Du Dr. Lannelongue F – 75014 Pariz	Lipur	450 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Nemčija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	450 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Nemčija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon	600 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Nemčija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Gevilon uno	900 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Nemčija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1 D – 76139 Karlsruhe	Continulipid	450 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Nemčija	Parke-Davis GmbH Pfizerstrasse 1	Continulipid	600 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
	D – 76139 Karlsruhe				
Grčija	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	600 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Grčija	Pfizer Hellas A.E. Alketou Street 5 116-33 Athens	Lopid	900 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Islandija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	300 mg	Kapsule	Peroralno dajanje
Islandija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	450 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Islandija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK – 2750 Ballerup	Lopid	600 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Irska	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Velika Britanija	Lopid	300 mg	Kapsule	Peroralno dajanje

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
Irska	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh Hampshire SO53 3ZQ Velika Britanija	Lopid	600 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rim	Lopid	600 mg	Tablete	Peroralno dajanje
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rim	Lopid	900 mg	Tablete	Peroralno dajanje
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rim	Lopid TC	900 mg	Zrnca	Peroralno dajanje
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 I – 00188 Rim	Lopid TC	1200 mg	Zrnca	Peroralno dajanje
Luksemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruselj	Lopid	300 mg	Kapsule	Peroralno dajanje
Luksemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruselj	Lopid	600 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
Luksemburg	Pfizer S.A. Rue Léon Theodor 102 B – 1090 Bruselj	Lopid	900 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Nizozemska	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	600 mg	Obložene tablete	Peroralno dajanje
Nizozemska	Pfizer BV Postbus 37 NL – 2900 AA Capelle a/d IJssel	Lopid	900 mg	Obložene tablete	Peroralno dajanje
Portugalska	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	300 mg	Kapsule	Peroralno dajanje
Portugalska	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	600 mg	Obložene tablete	Peroralno dajanje
Portugalska	Laboratórios Pfizer, Lda., Lagoas Park - Edifício nº 10 2740-244 Porto Salvo	Lopid	900 mg	Obložene tablete	Peroralno dajanje
Španija	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)	Lopid	600 mg	Tablete	Peroralno dajanje
Španija	Parke-Davis, S.L. (Pfizer Group) Av. de Europa 20-B	Lopid	900 mg	Tablete	Peroralno dajanje

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
	Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)				
Švedska	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	300 mg	Kapsule	Peroralno dajanje
Švedska	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	450 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Švedska	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 Box 501 S – 183 25 Täby	Lopid	600 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje
Velika Britanija	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ Velika Britanija	Lopid	300 mg	Kapsule	Peroralno dajanje
Velika Britanija	Warner Lambert UK Ltd trading as: Parke Davis Lambert Court Chestnut Avenue Eastleigh, Hampshire SO53 3ZQ Velika Britanija	Lopid	600 mg	Filmsko obložene tablete	Peroralno dajanje

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA (POVZETKOV)
GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, PREDSTAVLJENI S STRANI EVROPSKE
AGENCIJE ZA VREDNOTENJE ZDRAVIL (European Medical Evaluation Agency - EMEA)**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENE OCENE LOPID-a IN PRIDRUŽENIH IMEN (glej Dodatek I)

- Vprašanja o kakovosti

Ugotovljena niso bila nobena pomembna vprašanja glede kakovosti.

Usklajene so bile farmacevtske lastnosti SPC-ja (Summary Product Characteristics – Povzetek splošnih značilnosti), razen poglavij, ki jih morajo države članice uvesti na nacionalni ravni ob uporabi usklajenega SPC-ja (poglavje 6).

- Vprašanja o učinkovitosti

Razhajanja, ki so obstajala po SPC-jih držav članic EU, so vključevala:

Poglavje 4.1 Terapevtske indikacije

Zaradi spodnjih razlik med nacionalnimi odobritvami glede uporabe Lopida so MAH (Marketing Authorisation Holder – Imetnik dovoljenja za promet) zaprosili, da predlaga in znanstveno utemelji skupni pristop po EU:

- Zdravljenje hiperlipoproteinemije,
- primarno preprečevanje srčno-žilne zbolewnosti.

Po oceni dokumentacije, ki jo je predložil MAH, ter po vrednotenju trenutnih kliničnih praks po EU glede uporabe Lopida, je najbolj ustrezno usklajeno besedilo Poglavja 4.1 Terapevtske indikacije naslednje:

Trenutno je zdravljenje s statini prva izbira za bolnike z nenormalnostmi lipidov, kjer se farmakološko posredovanje definitivno povezuje s koristnim izidom. Statini so pokazali prepričljivo učinkovitost pri primarni in sekundarni preventivi srčne umrljivosti in zbolewnosti. Zdravljenje z gemfibrozilom se uvaja predvsem v situacijah, kjer statinov ne moremo uporabiti zaradi neprenašanja statinov ali pri bolnikih z določenimi motnjami lipidov. Poleg tega neomejeno priporočanje uporabe zdravila, ki ni statin, za zdravljenje bolnikov z dislipoproteinemijo tipov po Fredricksonu II a in b (in verjetno tudi tipa III) ne odraža trenutne prakse.

Vključitev Fredricksonove razvrstitve v besedilo indikacije se je zdela CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products – Odbor za lastniška zdravila) vprašljiva, deloma zaradi dejstva, da ta razvrstitev postaja zastarela.

Usklajena indikacija je končno poenotena z evropskimi smernicami in smernicami ZDA za zdravljenje motenj lipidov, ki zahteva tako potrditev diagnoze z laboratorijskim testiranjem kot prilagoditev načina življenja pred uvedbo zdravljenja za zniževanje koncentracije lipidov.

- **Zdravljenje dislipidemije**

Način delovanja gemfibrozila ni dokončno ugotovljen. Pri človeku gemfibrozil spodbuja periferno lipolizo lipoproteinov, bogatih s trigliceridi, kot so lipoproteini zelo majhne gostote (*very low-density lipoproteins*, VLDL) in hilomikroni (preko spodbujanja lipoproteinske lipaze, LPL). Gemfibrozil zavira tudi sintezo VLDL v jetrih. Gemfibrozil povečuje koncentracije podfrakcij lipoproteinov velike gostote (*high-density lipoproteins*) HDL₂ in HDL₃, pa tudi koncentracije apolipoproteina A-I in A-II.

Statini so danes primarna izbira pri bolnikih s hiperholesterolemijo zaradi najboljših lastnosti nižanja koncentracije holesterola lipoproteinov nizke gostote (*low-density lipoproteins*, LDL) ter dokazano koristnega izida. Zaradi povečanega tveganja za mišične motnje kombinirana uporaba gemfibrozila in

statinov ni več priporočena in je torej uporaba gemfibrozila prvenstveno omejena na bolnike z dislipidemijo, za katero so značilne visoke koncentracije trigliceridov in/ali nizke koncentracije HDL holesterola, kar se je pokazalo v dveh študijah izida, ki so ju izvajali z gemfibrozilom (študiji, imenovani Helsinki Heart in Veterans Affairs HDL Intervention Trial [okrajšano VA-HIT]). Študijo Helsinki Heart so objavili 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. Študijo VA-HIT so objavili 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.

V analizi podskupine študije Helsinki Heart so ugotovili, da je bil gemfibrozil zlasti učinkovit pri preprečevanju srčne bolezni pri bolnikih z visokimi serumskimi koncentracijami trigliceridov, skupaj z nizko koncentracijo HDL holesterola ali visokim razmerjem LDL/HDL holesterola (Circulation 1992; 85: 37). V drugi študiji izida, študiji VA-HIT, je gemfibrozil povzročil značilno zmanjšanje tveganja za večje srčnožilne dogodke pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo, katerih primarna nenormalnost lipidov je bila nizka koncentracija HDL holesterola, z normalnimi koncentracijami LDL holesterola ($\leq 3,6$ mmol/l).

Gemfibrozil je zato indiciran zlasti pri bolnikih z visoko koncentracijo trigliceridov in/ali nizko koncentracijo HDL holesterola. Hiperholesterolemija ostaja indikacija, a predvsem v kombinaciji s tako dislipidemijo.

- **Primarna preventiva (Zmanjševanje srčno-žilne zbolewnosti)**

Ta indikacija temelji predvsem na izsledkih študije Helsinki Heart, ki je bila obsežna, s placebom kontrolirana študija pri 4.081 moških, starih od 40 do 55 let, s primarno dislipidemijo (predvsem s povišano koncentracijo ne-HDL holesterola +/- hipertrigliceridemijo), a brez koronarne srčne bolezni v preteklosti. Gemfibrozil 600 mg dvakrat dnevno je povzročil značilno znižanje plazemske koncentracije celokupnih trigliceridov, celokupnega holesterola in LDL holesterola ter značilno povišanje koncentracije HDL holesterola. Kumulativna stopnja srčnih končnih točk (srčna smrt in miokardni infarkt brez smrtnega izida) v 5-letnem sledenju je bila 27,3/1000 v skupini gemfibrozila (56 oseb) in 41,4/1000 v skupini placeba (84 oseb), kar kaže zmanjšanje relativnega tveganja za 34,0 % (95 % interval zaupanja 8,2 do 52,6, $p < 0,02$) ter zmanjšanje absolutnega tveganja za 1,4 % v skupini gemfibrozila v primerjavi s placebom. Opazili so tudi 37 % zmanjšanje pojavnosti miokardnega infarkta brez smrtnega izida in 26 % zmanjšanje srčnih smrti. Število smrti zaradi vseh vzrokov pa se ni razlikovalo (44 v skupini gemfibrozila in 43 v skupini placeba). Bolniki s sladkorno boleznijo ter bolniki s hudimi odstopanji lipidnih frakcij so pokazali 68 % oziroma 71 % znižanje CHD končnih točk.

Študija je bila narejena samo med moškimi na Finskem, starimi od 40 do 55 let, kjer je bilo v tem obdobju za moške posebej povečano tveganje za ishemično srčno bolezen. To moti siceršnjo veljavnost za splošno populacijo.

Bolnike so izbrali na podlagi ne-HDL holesterola z ravniyo sprejemljivosti $\geq 5,2$ mmol/l brez opredeljevanja ravni LDL in HDL holesterola in trigliceridov. Analiza podskupin je pokazala, da je bila korist najbolj izražena pri bolnikih, ki so najbrž bolj ustrezali skupini s hipertrigliceridemijo in mešano dislipidemijo kot skupini s hiperholesterolemijo. Za zdravljenje bolnikov z izolirano hiperholesterolemijo so kot zdravilo izbrani statini.

4.1 Terapevtske indikacije

Lopid je indiciran kot pomožno sredstvo k ustrezni prehrani in drugemu nefarmakološkemu zdravljenju (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) za naslednje:

Zdravljenje dislipidemije

Mešana dislipidemija, za katero je značilna hipertrigliceridemija in/ali nizka koncentracija HDL holesterola. Primarna hiperholesterolemija, zlasti kadar statin ne ustreza ali ga bolnik ne prenaša.

Primarna preventiva

Zmanjšanje srčnožilne zbolevnosti pri moških s povišano koncentracijo ne-HDL holesterola z visokim tveganjem za prvo srčnožilno težavo, zlasti kadar statin ne ustreza ali ga bolnik ne prenaša (glej poglavje 5.1).

Poglavje 4.2. Odmerjanje in način uporabe

Vse jakosti nimajo dovoljenja za promet v vseh državah članicah. Glede priporočenih odmerkov so ugotovili manjša razhajanja. Pomembnejše pa je, da v nobeni od držav članic niso priporočali največjega odmerka < 1.200 mg/dan (odmerek, uporabljan v preskušanju Helsinki Heart Trial). Kjer so priporočali največji odmerek, je bil ta vedno 1.500 mg.

MAH so prosili, da znanstveno utemelji različne podatke po državah članicah ter obrazloži predlagano skupno besedilo, zlasti kar se tiče terapevtskega razpona dnevnih odmerkov.

Predlagano je bilo, da se racionalizirajo jakosti Lopida z dovoljenjem za promet. Tablete po 1200 mg ter pripravki v praških so že bili ali še bodo umaknjeni s trga. Dovoljenje za promet pa bodo ohranile kapsule po 300 mg in tablete po 450 mg, 600 mg in 900 mg. Priporočeno odmerjanje je 1200 mg dnevno z najmanjšim odmerkom 900 mg ter največjim priporočenim odmerkom 1500 mg. V zdravstveni praksi so preko let ugotovili, da je za doseganje priporočenih dnevnih odmerkov najustreznejša uporaba kombinacij manjših odmerkov, čeprav so bile odobrene tudi večje jakosti.

Predlagano odmerjanje ustreza trenutnim priporočilom. Poleg priporočenega vzdrževalnega odmerka so v CPMP sklenili priporočiti tudi najmanjši in največji odmerek. Ker so poglavitni dve študiji kliničnega izida, študijo Helsinki Heart in študijo VA-HIT, opravili z dnevnim odmerkom 1200 mg (2 x 600 mg), so v CPMP sklenili, da je 1200 mg priporočen dnevni odmerek. Uvedli so tudi priporočila za bolnike z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic.

Po oceni dokumentacije, ki jo je predložil MAH, ter vrednotenju trenutnih kliničnih praks po EU glede uporabe Lopida, je bilo najustreznejše usklajeno besedilo Poglavja 4.2 Odmerjanje in način uporabe sledeče:

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred uvedbo gemfibrozila moramo doseči kar najboljši nadzor drugih zdravstvenih težav, kot sta hipotiroidizem in sladkorna bolezen, bolniki pa naj se pred zdravljenjem in med njim držijo ustaljene prehrane za nižanje lipidov. Lapid jemljemo peroralno.

Odrasli

Razpon odmerkov je 900 mg do 1200 mg dnevno.

Edini odmerek z dokazanim učinkom na zbolevnost je 1200 mg dnevno.

Odmerek 1200 mg jemljemo kot 600 mg dvakrat dnevno, pol ure pred zajtrkom in pol ure pred večernim obrokom.

Odmerek 900 mg jemljemo kot enkratni odmerek pol ure pred večernim obrokom.

Starejši (starejši od 65 let)

Kot pri odraslih

Otroci in mladostniki

Zdravljenja z gemfibrozilom pri otrocih niso preiskovali. Zaradi pomanjkanja podatkov odsvetujemo uporabo Lopida pri otrocih.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (stopnja glomerulne filtracije 50 - 80 oziroma 30 - < 50 ml/min/1,73 m²), zdravljenje začnemo z 900 mg dnevno in pred povišanjem odmerka ocenimo ledvično funkcijo. Lopida pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ne smemo uporabljati (glej poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje jeter

Gemfibrozil je pri okvarjenem delovanju jeter kontraindiciran (glej poglavje 4.3).

- Vprašanja o varnosti

Poglavje 4.3 Kontraindikacije

MAH so zaprosili, da predlaga in znanstveno utemelji splošni pristop po EU, saj besedilo kontraindikacij med državami članicami ni bilo usklajeno, zlasti kar se tiče uporabe pri bolnikih s:

- (hudo) okvarjenim delovanjem jeter in okvarjenim delovanjem ledvic ter žolčnimi kamni.

Kontraindikacijam je bilo dodano medsebojno delovanje z repaglinidom, ki je bilo pred kratkim ugovljeno. Kombinacija gemfibrozila z repaglinidom je povzročila 8-krat povečano izpostavitvev repaglinidu, kar je imelo za posledico hipoglikemijo.

Po oceni dokumentacije, ki jo je predložil MAH, ter vrednotenju trenutnih kliničnih praks po EU glede uporabe Lopida, je bilo najustreznejše usklajeno besedilo Poglavja 4.3 Kontraindikacije naslednje:

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za gemfibrozil ali katerokoli od pomožnih snovi.

Okvarjeno delovanje jeter.

Hudo okvarjeno delovanje ledvic.

Predhodno obolenje žolčnika ali žolčevodov, vključno z žolčnimi kamni.

Sočasna uporaba repaglinida (glej poglavje 4.5).

Bolniki s fotoalergijsko ali fototoksično reakcijo med zdravljenjem s fibrati v preteklosti.

Poglavje 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Po oceni dokumentacije, ki jo je predložil MAH, ter vrednotenju trenutnih kliničnih praks po EU glede uporabe Lopida, je bilo odobreno najustreznejše usklajeno besedilo Poglavja 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (Glej Dodatek III). V usklajenem SPC-ju so še dodatno poudarili tveganje za mišične motnje (miopatijo/rabdomiolizo) ter posebna opozorila in previdnostne ukrepe v primeru sočasnega dajanja zaviralcev HMG CoA reduktaze. Poleg tega so v SPC Lopida dodali še medsebojna delovanja z drugimi zdravili, o katerih so poročali v zadnjem času.

Poglavje 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Po oceni dokumentacije, ki jo je predložil MAH, ter vrednotenju trenutnih kliničnih praks po EU glede uporabe Lopida, je bilo odobreno najustreznejše usklajeno besedilo Poglavja 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij (Glej Dodatek III). Poleg tega so v SPC Lopida dodali še medsebojna delovanja z drugimi zdravili, o katerih so poročali v zadnjem času. V usklajenem SPC-ju so še posebej poudarili tveganje za medsebojno delovanje z drugimi zdravili (zlasti z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C9 in CYP2C8).

Vsa druga poglavja SPC-ja so uskladili s postopkom napotila (razen Glej spodaj; Administrativna vprašanja).

Končno so v CPMP sklenili, da so vse oblike uporabne za zdravljenje bolnikov za odobrene indikacije.

Razmerje koristi/tveganja

Na podlagi dokumentacije, ki jo je predložil MAH, ter znanstvene razprave v okviru Odbora, so v CPMP sklenili, da je razmerje med koristmi in tveganji Lopida ugodno za uporabo pri:

Lopid kot pomožno sredstvo k ustrezni prehrani in drugemu nefarmakološkemu zdravljenju (npr. telesni vadbi, zmanjšanju telesne mase) za naslednje:

Zdravljenje dislipidemije

Mešana dislipidemija, za katero je značilna hipertrigliceridemija in/ali nizka koncentracija HDL holesterola. Primarna hiperholesterolemija, zlasti kadar statin ne ustreza ali ga bolnik ne prenaša.

Primarna preventiva

Zmanjšanje srčnožilne zbolevnosti pri moških s povišanimi koncentracijami ne-HDL holesterola in z visokim tveganjem za prvo srčnožilno težavo, zlasti kadar statin ne ustreza ali ga bolnik ne prenaša (glej poglavje 5.1).

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA (POVZETKOV) GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ker

- je bil cilj napotila uskladitev Povzetkov glavnih značilnosti zdravila,
- je bil Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki so ga predlagali imetniki dovoljenj za promet ocenjen v okviru Odbora na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave ,
- so bili v SPC vključeni pomembni novi podatki o medsebojnih delovanjih z različnimi zdravili,

so v CPMP priporočili dopolnilo Dovoljenja za promet, za katerega je Povzetek glavnih značilnosti zdravila najti v Dodatku III Mnenja za Lopid in pridružena imena (glej Dodatek I). Razlike, ugotovljene na začetku napotila, so razrešili.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Opomba: Ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil priložen k odločbi Komisije v zvezi s tem postopkom, ki je bil sprožen v skladu s členom 30, za zdravila, ki vsebujejo gemfibrozila. Besedilo je bilo takrat veljavno.

Pristojne oblasti držav članic bodo podatke o izdelku posodobile v skladu z zahtevami, ko bo podana odločba Komisije. Zaradi tega ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila ne predstavlja nujno sedanjega besedila.

1. IME ZDRAVILA

<(LOPID in povezana imena)> <(jakost)> mg <tablete> <kapsule> <zrnca>
<filmsko obložene tablete> <obložene tablete>

[Glej Dodatek I. Dopolniti nacionalno]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 300 mg gemfibrozila.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 450 mg, 600 mg ali 900 mg gemfibrozila.

Za pomožne snovi glejte 6.1.

[Glej Dodatek I. Dopolniti nacionalno]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

<Kapsula> <Filmsko obložena tableta> <Tableta> <Zrnca> <Obložena tableta>

[Glej Dodatek I. Dopolniti nacionalno]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Lopid je indiciran kot dopolnilo ustrezni prehrani in drugemu nefarmakološkemu zdravljenju (npr. telesni vadbi, znižanju telesne mase) za naslednje:

Zdravljenje dislipidemije

Mešana dislipidemija s hipertrigliceridemijo in/ali nizko vrednostjo HDL holesterola. Primarna hiperholesterolemija zlasti, kadar se statin izkaže za neustreznega ali ga bolnik ne prenaša.

Primarno preprečevanje

Zmanjšanje srčnožilne obolevnosti pri moških s povišanimi vrednostmi ne-HDL holesterola in visokim tveganjem za prvi srčnožilni dogodek zlasti, kadar se statin izkaže za neustreznega ali ga bolnik ne prenaša (glejte poglavje 5.1).

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Pred uvedbo gemfibrozila je treba kar najbolj urediti druge zdravstvene težave, denimo, hipotiroidizem in diabetes mellitus, bolniki pa naj se pred zdravljenjem in med njim držijo ustaljene prehrane za znižanje vrednosti lipidov. Lopid jemljemo peroralno.

Odrasli

Razpon odmerkov je od 900 mg do 1200 mg na dan.

Edini odmerek z ugotovljenim učinkom na obolevnost je 1200 mg na dan.

Odmerek 1200 mg jemljemo kot 600 mg dvakrat na dan, pol ure pred zajtrkom in pol ure pred večernim obrokom.

Odmerek 900 mg jemljemo kot enkratni odmerek pol ure pred večernim obrokom.

Starejši (starejši od 65 let)

Kot pri odraslih

Otroci in mladostniki

Zdravljenja z gemfibrozilom pri otrocih niso preiskovali. Zaradi pomanjkanja podatkov se uporaba Lopida pri otrocih odsvetuje.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (stopnja glomerulne filtracije 50 - 80 oziroma 30 - <50 ml/min/1,73 m²) zdravljenje začnemo z 900 mg na dan in pred povišanjem odmerka ocenimo ledvično funkcijo. Lopida pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Jetna okvara

Gemfibrozil je pri jetrni okvari kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost za gemfibrozil ali katerokoli pomožno snov.

Jetna okvara.

Huda ledvična okvara.

Predhodno obstoječe bolezni žolčnika ali žolčevodov, vključno z žolčnimi kamni.

Sočasna uporaba repaglinida (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s fotoalergijo ali fototoksično reakcijo med zdravljenjem s fibrati v preteklosti.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezni mišic (miopatija/rabdomioliza)

V povezavi z gemfibrozilom so poročali o miozitisu, miopatiji in pomembno povišani vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK – »*creatine phosphokinase*«). Redko so poročali tudi o rabdomiolizi.

Na poškodbe mišic moramo pomisliti pri vsakem bolniku z difuzno mialgijo, občutljivostjo mišic na dotik in/ali povišanimi vrednostmi mišične CPK (>5 x ULN); v takih okoliščinah je treba z zdravljenjem prenehati.

Sočasna uporaba zaviralcev reduktaze HMG CoA

Nevarnost za poškodbe mišic je lahko povečana pri sočasnem jemanju zaviralca reduktaze HMG CoA. Pojavijo se lahko tudi farmakokinetična medsebojna delovanja (glejte tudi poglavje 4.5) in morda bodo potrebne prilagoditve odmerkov.

Koristi nadaljnjih sprememb koncentracij lipidov s kombinirano uporabo gemfibrozila in zaviralcev reduktaze HMG CoA je treba skrbno pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji, ki jih taka kombinacija prinaša. V takem primeru priporočamo klinično spremljanje.

Pred uvedbo take kombinacije moramo pri bolnikih s spodaj naštetimi predispozicijskimi dejavniki za rabdomiolizo izmeriti vrednost kreatin-fosfokinaze (CPK):

- ledvična okvara,
- hipotiroidizem,
- zloraba alkohola,
- starost >70 let,
- dedne mišične motnje v osebni ali družinski anamnezi,
- mišična toksičnost ob jemanju drugega fibrata ali zaviralca reduktaze HMG CoA v preteklosti.

Uporaba pri bolnikih z žolčnimi kamni

Gemfibrozil lahko poveča izločanje holesterola v žolč ter tako poveča možnost tvorbe žolčnih kamnov. Pri zdravljenju z gemfibrozilom so poročali o primerih holecistitaze. Če posumimo na holecistazo, moramo opraviti preiskave žolčnika. Če odkrijemo žolčne kamne, moramo zdravljenje z gemfibrozilom prekiniti.

Spremljanje serumskih koncentracij lipidov

Med zdravljenjem z gemfibrozilom moramo redno določati vrednosti serumskih lipidov. Pri bolnikih s hipertrigliceridemijo se včasih pojavi paradokсно povišanje koncentracij (celokupnega in LDL) holesterola. Če odziv še po 3 mesecih zdravljenja s priporočenimi odmerki ni zadosten, moramo zdravljenje prekiniti in razmisliti o alternativnih metodah zdravljenja.

Spremljanje delovanja jeter

Poročali so o povišanih koncentracijah ALAT, ASAT, alkalne fosfataze, LDH, CK in bilirubina. Ta povišanja so po ukinitvi zdravljenja z gemfibrozilom običajno reverzibilna. Zato moramo redno spremljati vrednosti testov jetrnega delovanja. V kolikor nenormalne vrednosti vztrajajo, moramo zdravljenje z gemfibrozilom prekiniti.

Spremljanje krvne slike

V prvih 12 mesecev dajanja gemfibrozila je priporočljivo redno spremljanje krvne slike. Redko so poročali o anemiji, levkopeniji, trombocitopeniji, eozinofiliji ter hipoplaziji kostnega mozga (glejte poglavje 4.8).

Medsebojna delovanja z drugimi zdravili (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 in UGT3.

Profil medsebojnih delovanj gemfibrozila je zapleten in povzroči povečano izpostavljenost mnogih zdravil, če jih dajemo sočasno z gemfibrozilom.

Gemfibrozil močno zavira encime CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1 in UGT3 (glejte poglavje 4.5)

Sočasna uporaba s hipoglikemičnimi zdravili

Po sočasni uporabi gemfibrozila in hipoglikemičnih zdravil (peroralnih zdravil in insulina) so poročali o hipoglikemiji. Priporočljivo je spremljanje koncentracij glukoze.

Sočasna uporaba peroralnih antikoagulantov

Gemfibrozil lahko potencira učinke peroralnih antikoagulantov, zato je nujno skrbno spremljanje odmerjanja antikoagulantov. Kadar dajemo antikoagulate skupaj z gemfibrozilom, je potrebna previdnost. Morda bo treba za vzdrževanje želenih vrednosti protrombinskega časa odmerjanje antikoagulantov zmanjšati (glejte poglavje 4.5.)

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Profil medsebojnih delovanj gemfibrozila je zapleten. Študije *in vivo* kažejo, da je gemfibrozil močan zaviralec CYP2C8 (encima, pomembnega za presnovo, npr. repaglinida, rosiglitazona in paklitaksela). Študije *in vitro* so pokazale, da je gemfibrozil močan zaviralec CYP2C9 (encima, ki sodeluje v presnovi, npr. varfarina in glimepirida), pa tudi CYP 2C19, CYP1A2 in UGT1 ter UGT3 (glejte poglavje 4.4).

Repaglinid

Kombinacija gemfibrozila z repaglinidom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasno dajanje je povzročilo 8-kratno povišanje plazemskih koncentracij repaglinida, verjetno z zaviranjem encima CYP2C8, kar je povzročilo hipoglikemijo.

Rosiglitazon

Gemfibrozil smemo dajati sočasno z rosiglitazonom le izredno previdno. Sočasno dajanje z rosiglitazonom je povzročilo 2,3-kratno povečanje sistemske izpostavljenosti rosiglitazonu, verjetno z zaviranjem encima CYP2C8 (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci reduktaze HMG CoA

Kombinirani uporabi gemfibrozila in statina se je treba na splošno izogibati (glejte poglavje 4.4). Uporabo fibratov samih občasno povezujejo z miopatijo. Pri sočasnem dajanju fibratov s statini so poročali o povečanem tveganju za neželene dogodke, povezane z mišicami, vključujoč rabdomiolizo.

Poročali so, da gemfibrozil vpliva tudi na farmakokinetiko simvastatina, lovastatina, pravastatina in rosuvastatina. Gemfibrozil je povzročil skoraj 3-kratno povečanje AUC simvastatina, verjetno z zaviranjem glukuronidacije z UGT1 in UGT3, in 3-kratno povečanje AUC pravastatina, morda zaradi vpliva na transportne beljakovine. V eni študiji so pokazali, da sočasno dajanje enkratnega odmerka 80 mg rosuvastatina zdravim prostovoljcem, ki jemljejo gemfibrozil (600 mg dvakrat na dan), povzroči 2,2-kratno povečanje povprečne C_{max} in 1,9-kratno povečanje povprečne AUC rosuvastatina.

Peroralni antikoagulant

Gemfibrozil lahko potencira učinke peroralnih antikoagulantov, zato je treba odmerjanje antikoagulanta skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Beksaroten

Sočasno dajanje gemfibrozila z beksarotonom odsvetujemo. Populacijska analiza plazemskih koncentracij beksarotena pri bolnikih s kožnim T-celičnim limfomom (CTCL – »*cutaneous T-cell lymphoma*«) je pokazala, da sočasno dajanje gemfibrozila povzroči pomembna povišanja plazemskih koncentracij beksarotena.

Smole, ki vežejo žolčne kisline

Sočasno dajanje gemfibrozila z zdravili v obliki smolnih zrn, denimo, kolestipolom, lahko povzroči zmanjšano biološko razpoložljivost gemfibrozila. Ta zdravila je priporočljivo dajati v razmaku vsaj 2 ur.

4.6. Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zadostnih podatkov o uporabi Lopida pri nosečnicah ni. Študije na živalih niso dale dovolj jasnih rezultatov, ki bi omogočili zaključke o nosečnosti in razvoju ploda (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Lopida med nosečnostjo ne smemo uporabljati, razen če to ni nujno potrebno.

Dojenje

Podatkov o izločanju gemfibrozila v mleko ni. Lopida v času dojenja ne smemo uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. V posameznih primerih se lahko pojavijo omotica in motnje vida, kar lahko negativno vpliva na vožnjo.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so gastrointestinalne narave in so jih opazili pri približno 7 % bolnikov. Ti neželeni učinki običajno ne vodijo v prekinitve zdravljenja.

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti z uporabo naslednjega dogovora: Zelo pogosti (> 1/10), Pogosti (> 1/100, < 1/10), Občasni (> 1/1.000, < 1/100), Redki (> 1/10.000, < 1/1.000), Zelo redki (< 1/10.000), vključno s posameznimi primeri:

Bolezni trombocitov, krvavitve in motnje strjevanja krvi

Redki: trombocitopenija.

Bolezni eritrocitov

Redki: huda anemija. Ob uvažanju zdravljenja z gemfibrozilom so opazili blaga znižanja vrednosti hemoglobina in hematokrita, ki so prenehala sama.

Bolezni levkocitov in retikuloendotelijskega sistema

Redki: levkopenija, eozinofilija, hipoplazija kostnega mozga. Ob uvažanju zdravljenja z gemfibrozilom so opazili znižanja koncentracije levkocitov, ki so prenehala sama.

Centralni in periferni živčni sistem

Pogosti: vrtoglavica, glavobol.

Redki: omotica, somnolenca, parestezija, periferni nevritis, zmanjšanje libida.

Motnje vida

Redki: zamegljen vid.

Motnje srčne frekvence in ritma

Občasni: atrijska fibrilacija.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: dispepsija.

Pogosti: bolečine v trebuhu, diareja, flatulenca, navzea, bruhanje, zaprtje.

Redki: pankreatitis, akutni apendicitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: holestatska zlatenica, motnje delovanja jeter, hepatitis, holelitiaza, holecistitis.

Bolezni kože in adneksov

Pogosti: ekcem, izpuščaj.

Redki: eksfoliativni dermatitis, dermatitis, pruritus, alopecija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema

Redki: artralgiya, sinovitis, mialgiya, miopatija, miastenija, bolečine v okončinah in miozitis s spremljajočimi povišanimi vrednostmi kreatin-kinaze (CK – »creatine kinase«), rabdomioliza.

Bolezni sečil

Redki: impotenca.

Telo v celoti - splošne težave

Pogosti: utrujenost.

Redki: fotosenzitivnost, angioedem, edem grla, urtikarija.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o prevelikem odmerjanju. Nespecifična simptoma, o katerih so poročali, sta bila navzea in bruhanje. Bolniki so si popolnoma opomogli. V primeru prevelikega odmerjanja uporabite simptomatske podpirne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov

Kemijska podskupina: Fibrati

Oznaka ATC: C10A B04

Gemfibrozil je nehalogenirana fenoksipentanojska kislina. Gemfibrozil je učinkovina za uravnavanje lipidov, ki uravnava lipidne frakcije.

Načina delovanje gemfibrozila niso dokončno ugotovili. Pri človeku gemfibrozil spodbuja periferno lipolizo lipoproteinov, bogatih s trigliceridi, kot so VLDL in hilomikroni (preko spodbujanja LPL). Gemfibrozil tudi zavira sintezo VLDL v jetrih. Gemfibrozil povečuje koncentracije podfrakcij HDL₂ in HDL₃, pa tudi koncentracije apolipoproteina A-I in A-II.

Študije na živalih kažejo, da gemfibrozil povečuje pretok in odstranjevanje holesterola iz jeter.

V študiji *Helsinki Heart Study*, ki je bila obsežna, s placebom kontrolirana študija s 4.081 moškimi, starimi od 40 do 55 let, s primarno dislipidemijo (predvsem s povišano koncentracijo ne-HDL holesterola +/- hipertrigliceridemijo), a brez koronarne srčne bolezni v preteklosti, je gemfibrozil 600 mg dvakrat na dan povzročil značilno znižanje plazemske koncentracije celokupnih trigliceridov, celokupnega holesterola in LDL holesterola ter značilno povišanje koncentracije HDL holesterola. Kumulativna stopnja srčnih končnih točk (srčna smrt in miokardni infarkt brez smrtnega izida) v 5-letnem sledenju je bila 27,3/1000 v skupini gemfibrozila (56 oseb) in 41,4/1000 v skupini placeba (84 oseb), kar kaže zmanjšanje relativnega tveganja za 34,0 % (95 % interval zaupanja 8,2 do 52,6, $p < 0,02$) ter zmanjšanje absolutnega tveganja za 1,4 % v skupini gemfibrozila v primerjavi s placebom. Opazili so tudi 37 % zmanjšanje pojavnosti miokardnega infarkta brez smrtnega izida in 26 % zmanjšanje srčnih smrti. Število smrti zaradi vseh vzrokov pa se ni razlikovalo (44 v skupini gemfibrozila in 43 v skupini placeba). Diabetiki ter bolniki s hudimi odkloni lipidnih frakcij so pokazali 68 % oziroma 71 % znižanje CHD končnih točk.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Gemfibrozil se po peroralnem dajanju iz prebavil dobro absorbira z biološko razpoložljivostjo blizu 100 %. Ker navzočnost hrane nekoliko spremeni biološko razpoložljivost, je treba gemfibrozil zaužiti 30 minut pred obrokom. Najvišje plazemske koncentracije se pojavijo v eni do dveh urah. Po dajanju 600 mg dvakrat na dan dosežemo C_{max} v razponu med 15 in 25 mg/ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 9-13 l. Vezava gemfibrozila in njegovega poglavitnega presnovka na plazemske beljakovine je vsaj 97 %.

Biološka transformacija

Da uspešno tvori hidroksimetilni in karboksilni presnovek (poglavitni presnovek), je gemfibrozil podvržen oksidaciji metilne skupine obroča. Ta presnovek ima v primerjavi z izhodiščno spojino gemfibrozilom nizko aktivnost ter razpolovni čas izločanja približno 20 ur.

Encimi, ki sodelujejo v presnovi gemfibrozila, niso znani. Profil medsebojnega delovanja gemfibrozila je zapleten (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5). Študije *in vitro* ter *in vivo* so pokazale, da gemfibrozil zavira CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 in UGT1A3.

Izločanje

Gemfibrozil se izloča predvsem s presnovo. Približno 70 % danega odmerka za človeka se izloči v urin, predvsem v obliki konjugatov gemfibrozila in njegovih presnovkov. Manj kot 6 % odmerka se v urin izloči nespremenjenega. Šest odstotkov odmerka najdemo v blatu. Skupni očistek gemfibrozila je v razponu med 100 in 160 ml/min in razpolovni čas izločanja je med 1,3 in 1,5 ur. Farmakokinetika je v okviru terapevtskega razpona odmerkov linearna.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter niso opravili farmakokinetičnih študij.

O bolnikih z blago in zmerno ledvično okvaro ter o bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki pa še niso dializno odvisni, so na voljo le omejeni podatki. Omejeni podatki potrjujejo uporabo do 1200 mg na dan pri bolnikih z blago do zmerno ledvično odpovedjo, ki ne prejemajo drugega zdravila za nižanje koncentracije lipidov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 2-letni študiji gemfibrozila so se pri samcih podgan, ki so prejemale 10-kratni odmerek za človeka, pri 10 % pojavile subkapsularne obojestranske katarakte, enostranske pa pri 6,3 %.

V študiji kancerogenosti pri miših, ki so prejemale odmerke, ki so ustrezali 0,1- in 0,7-kratniku klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC), ni bilo značilnih razlik v pojavnosti tumorjev v primerjavi

s kontrolno skupino. V študiji kancerogenosti pri podganah, ki so prejemale odmerke, ki so ustrezali 0,2- in 1,3-kratniku klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC), je bila pojavnost benignih vozličev na jetrih in karcinomov jeter značilno povečana pri samcih, ki so prejemali visoke odmerke, pojavnost karcinomov jeter je bila povečana tudi pri samcih, ki so prejemali nizke odmerke, vendar to povečanje ni bilo statistično značilno.

Za tumorje jeter, ki jih povzroča gemfibrozil in drugi fibrati pri malih glodalcih, splošno velja, da so povezani z obsežno proliferacijo peroksisomov pri tej vrsti in so torej le malo klinično pomembni. Pri samcih podgan je gemfibrozil povzročal tudi benigne tumorje Leydigovih celic. Klinični pomen te ugotovitve je majhen.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja je dajanje približno 2-kratnega odmerka gemfibrozila za človeka (na podlagi telesne površine) samcem podgan 10 tednov povzročilo zmanjšano plodnost. Plodnost se je povrnila na izhodiščno po 8 tednih po prenehanju dajanja. Gemfibrozil pri podganah ali kuncih ni bil teratogen. Dajanje 1-kratnega in 3-kratnega odmerka gemfibrozila za človeka (na podlagi telesne površine) kunčjim samicam v obdobju organogeneze je povzročilo od odmerka odvisno zmanjšanje števila potomcev. Dajanje 0,6- in 2-kratnega odmerka gemfibrozila za človeka (na podlagi telesne površine) samicam podgan od 15. dneva gestacije do prenehanja sesanja mladičev je povzročilo od odmerka odvisno zmanjšanje porodne telesne mase in zastoj rasti mladičev med sesanjem. Pri obeh vrstah so opazili toksičnost za matere, klinični pomen zmanjšanja števila potomcev pri kuncih in zmanjšanja mase podganjih mladičev pa ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Dopolniti nacionalno]

6.2 Inkompatibilnosti

[Dopolniti nacionalno]

6.3 Rok uporabnosti

[Dopolniti nacionalno]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Dopolniti nacionalno]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

[Dopolniti nacionalno]

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

[Dopolniti nacionalno]

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Dopolniti nacionalno]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Dopolniti nacionalno]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Dopolniti nacionalno]

10. DATUM (DELNE) REVIZIJE BESEDILA