

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

alli 60 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 60 mg orlistatum.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolka má tmavomodrý proužek uprostřed a tyrkysovou vrchní a spodní část, na které je potisk „alli“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

alli je indikováno ke snížení tělesné hmotnosti u dospělých, kteří mají nadváhu (index tělesné hmotnosti, BMI, $\geq 28 \text{ kg/m}^2$) a má se užívat v kombinaci s mírnou nízkokalorickou dietou s nízkým obsahem tuků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka alli je jedna 60 mg tobolka užívaná třikrát denně. Během 24 hodin by se neměly užít více než tři 60 mg tobolky.

Dieta a cvičení jsou důležitou součástí programu ke snížení tělesné hmotnosti. Doporučuje se začít s programem diety a cvičení ještě před začátkem léčby alli.

Během užívání orlistatu má být pacient na nutričně vyvážené, mírné nízkokalorické dietě, která obsahuje přibližně 30 % kalorií pocházejících z tuků (např. v dietě s obsahem 2 000 kcal/den se to rovná < 67 g tuku). Denní příjem tuků, cukrů a bílkovin by měl být rozdělen do tří hlavních jídel.

V programu diety a cvičení je třeba pokračovat i po ukončení léčby alli.

Léčba by neměla trvat déle než 6 měsíců.

Pokud pacienti nejsou schopni dosáhnout snížení tělesné hmotnosti po 12 týdnech léčby alli, měli by se poradit s lékařem nebo lékárníkem. Je možné, že bude třeba léčbu ukončit.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (>65 let)

O použití orlistatu u starších osob jsou dostupné omezené údaje. Avšak vzhledem k tomu, že orlistat je jen minimálně absorbován, u starších osob není nutná úprava dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

Účinek orlistatu u osob s poruchou funkce jater a/nebo ledvin nebyl sledován (viz bod 4.4). Avšak vzhledem k tomu, že orlistat je jen minimálně absorbován, u osob s postižením jater a/nebo ledvin není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost alli u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Tvrdá tobolka by se měla užít s vodou těsně před, v průběhu, nebo nejpozději hodinu po každém hlavním jídle. Pokud je jídlo vynecháno, nebo neobsahuje žádný tuk, příslušná dávka orlistatu by měla být vynechána.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Současná léčba cyklosporinem (viz bod 4.5)
- Chronický malabsorpční syndrom
- Cholestáza
- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Kojení (viz bod 4.6)
- Současná léčba warfarinem nebo jinými perorálními antikoagulancii (viz body 4.5 a 4.8)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální příznaky

Pacienty je třeba upozornit, aby dodržovali doporučená dietetická opatření (viz bod 4.2). Při užívání orlistatu s jednotlivým jídlem nebo stravou s vysokým obsahem tuku se může zvýšit pravděpodobnost gastrointestinálních příznaků (viz bod 4.8).

Vitaminy rozpustné v tucích

Léčba orlistatem může potenciálně snížit absorpci vitaminů rozpustných v tucích (A, D, E a K) (viz bod 4.5). Z tohoto důvodu by se měl před spaním užívat multivitaminový doplněk.

Antidiabetika

Vzhledem k tomu, že snížení tělesné hmotnosti může být provázeno zlepšenou metabolickou kompenzací diabetu, měli by se pacienti s diabetem, kteří užívají léky, poradit před začátkem léčby alli s lékařem o případné potřebě úpravy dávkování antidiabetického léku.

Antihypertenziva a hypolipidemika

Pokles tělesné hmotnosti může být provázen zlepšením hodnot krevního tlaku a hladin cholesterolu. Pacienti, kteří užívají léky na hypertenzi nebo hypercholesterolemii, by se měli poradit s lékařem nebo lékárníkem o případné potřebě upravit dávkování těchto léků při užívání alli.

Amiodaron

Pacienti, kteří užívají amiodaron, by se před začátkem léčby alli měli poradit s lékařem (viz bod 4.5).

Krvácení z rektu

Při podávání orlistatu byly hlášeny případy krvácení z rekta. V případě výskytu krvácení z konečníku je třeba, aby se pacient poradil s lékařem.

Perorální antikoncepce

K prevenci případného selhání perorální antikoncepce, ke kterému by mohlo dojít v případě závažného průjmu, je doporučeno použití alespoň jedné další antikoncepční metody (viz bod 4.5).

Onemocnění ledvin

Pacienti trpící onemocněním ledvin by se před začátkem léčby alli měli poradit s lékařem, neboť použití orlistatu může být spojeno s hyperoxalurií a oxalátovou nefropatií, která může někdy vést k selhání ledvin. Toto riziko je zvýšené u pacientů se základním chronickým onemocněním ledvin a/nebo s deplecí objemu.

Levothyroxin

Hypotyroidismus a/nebo snížená kontrola hypotyroidismu se může vyskytnout v případě, že jsou souběžně podávány orlistat a levothyroxin (viz bod 4.5). Pacienti užívající levothyroxin by se měli poradit se svým lékařem dříve, než zahájí léčbu pomocí alli, neboť může být zapotřebí užívat orlistat a levothyroxin v odlišnou denní dobu a může být rovněž třeba dávkování levothyroxinu upravit.

Antiepileptika

Pacienti užívající antiepileptikum by se měli poradit se svým lékařem, dříve než zahájí léčbu pomocí alli, neboť je třeba je sledovat z hlediska možných změn ve frekvenci a síle křečí. Pokud k tomu dojde, je třeba zvážit podávání orlistatu a antiepileptika v odlišnou dobu (viz bod 4.5).

Antiretrovirotika k léčbě HIV

Před současným užíváním přípravku alli s antiretrovirotiky by se pacienti měli poradit s lékařem. Orlistat může potenciálně snižovat absorpci antiretrovirotik používaných k léčbě HIV a může negativně ovlivnit účinnost antiretrovirové léčby HIV (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivy a jiné formy interakce

Cyklosporin

Ve studii zaměřené na lékovou interakci bylo zaznamenáno snížení plazmatických koncentrací cyklosporinu, které bylo také hlášeno v některých případech, pokud byl cyklosporin podáván společně s orlistatem. Toto by potenciálně mohlo vést ke snížení imunosupresivního účinku. Současné užívání alli a cyklosporinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Perorální antikoagulancia

Pokud je orlistat kombinován s warfarinem nebo jinými antikoagulačními léky, mohlo by dojít k ovlivnění hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz bod 4.8). Současné podávání alli a warfarinu nebo jiných perorálních antikoagulancií je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Perorální kontraceptiva

Ve specifických studiích lékových interakcí nebyl prokázán žádný výskyt interakcí mezi perorálními kontraceptivy a orlistatem. V ojedinělých případech může orlistat nepřímo snížit použitelnost perorálních kontraceptiv a vést k neočekávanému těhotenství. V případě závažného průjmu je doporučeno použití další kontraceptivní metody (viz bod 4.4).

Levothyroxin

Hypotyreoidismus a/nebo snížená kontrola hypotyreoidismu se může vyskytnout v případě, že jsou orlistat a levothyroxin užívány ve stejnou dobu (viz bod 4.4). Může to být důsledkem snížené absorpce solí jódu a/nebo levothyroxinu.

Antiepileptika

U pacientů léčených souběžně orlistatem a antiepileptikem, například valproate nebo lamotrigine, pro které nelze vyloučit kauzální souvislost interakce, byly reportovány záchvaty křečí. Orlistat může snižovat absorpci antiepileptik a způsobovat tak křeče.

Antiretrovirotika

Na základě údajů z literatury a zkušeností po uvedení přípravku na trh může orlistat potenciálně snižovat absorpci antiretrovirotik používaných k léčbě HIV a může negativně ovlivnit účinnost antiretrovirové léčby HIV (viz bod 4.4).

Vitaminy rozpustné v tucích

Léčba orlistatem by mohla vést k poruše vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích (A,D,E a K). V klinických studiích zůstaly u převážné většiny jedinců léčených orlistatem po dobu nepřekračující 4 plné roky hladiny vitamínů A, D, E, K a beta karotenu v normálních hodnotách.

Pacientům se má však doporučit, aby před spaním užívali multivitaminový doplněk, aby byl zaručen dostatečný příjem vitamínů (viz bod 4.4).

Akarbóza

Farmakokinetické interakční studie se neprováděly, proto se užívání alli nedoporučuje u pacientů léčených akarbózou.

Amiodaron

Snížení plazmatických koncentrací amiodaronu byl zaznamenán při jeho jednorázovém podání omezenému počtu zdravých dobrovolníků, kterým byl současně podáván orlistat . Klinický význam tohoto účinku u pacientů léčených amiodaronem nebyl dosud objasněn. Pacienti, kteří amiodaron užívají, by se měli před začátkem léčby alli poradit s lékařem. Je možné, že během léčby alli bude třeba upravit dávkování amiodaronu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

K prevenci případného selhání perorální antikoncepce, ke kterému by mohlo dojít v případě závažného průjmu, je doporučeno použití alespoň jedné další antikoncepční metody (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích orlistatu podávaného v době těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Užívání alli v době těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kojení

Protože není známo, zda je vylučován do mateřského mléka, je orlistat kontraindikován v období kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Orlistat nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí reakce na orlistat mají převážně gastrointestinální charakter a souvisejí s farmakologickým účinkem zabraňujícím absorpci tuků přijatých v potravě.

Gastrointestinální nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích s orlistatem 60 mg trvajících 18 měsíců až 2 roky byly obvykle mírné a přechodné. Obvykle se objevily na začátku léčby (v průběhu 3 měsíců) a u většiny pacientů se vyskytla pouze jedna epizoda. Příjem potravy s nízkým obsahem tuku snižuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích gastrointestinálních reakcí (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle systémové orgánové klasifikace a četnosti. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence nežádoucích účinků zjištěné během užívání orlistatu po jeho uvedení na trh nejsou známy, protože byly zaznamenány na dobrovolnících v populaci o neurčité velikosti.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí se snižující se závažností.

Třída orgánových systémů a frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému <i>Není známo</i>	Snížená hladina protrombinu a zvýšení INR (viz bod 4.3 a 4.5)
Poruchy imunitního systému <i>Není známo</i>	Hypersenzitivní reakce zahrnující anafylaxi, bronchospasmus, angioedém, pruritus, vyrážku a urtikárii
Psychiatrické poruchy <i>Časté</i>	Úzkost†

Třída orgánových systémů a frekvence	Nežádoucí účinek
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté</i>	Olejovité špinění Plynatost spojená s výtokem Nucení na stoličce Mastná olejovitá stolice Olejovité vyprazdňování Plynatost Měkká stolice
<i>Časté</i>	Bolest břicha Inkontinence stolice Tekutá stolice Častější defekace
<i>Není známo</i>	Divertikulitida Pankreatitida Mírné krvácení z konečníku (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest <i>Není známo</i>	Oxalátová nefropatie, která může vést k selhání ledvin.
Poruchy jater a žlučových cest <i>Není známo</i>	Hepatitida, která může být závažná. Byly hlášeny i fatální případy nebo případy vyžadující transplantaci jater. Cholelitiáza Zvýšené hodnoty transamináz a alkalické fosfatázy
Poruchy kůže a podkožní tkáně <i>Není známo</i>	Puchýřovitá vyrážka

† Je pravděpodobné, že léčba orlistatem může vyvolat úzkost z očekávání nebo sekundárně v důsledku gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Ve studii prováděné u jedinců s normální hmotností a jedinců obézních nevedly jednotlivé dávky 800 mg orlistatu a opakované dávky do 400 mg podávané třikrát denně po dobu 15 dní k signifikantním klinickým nálezům. Obézním pacientům byly navíc po dobu 6 měsíců podávány třikrát denně dávky 240 mg orlistatu. Většina případů předávkování orlistatem, které byly zaznamenány v období po uvedení přípravku na trh, nebyla spojena se žádnými nežádoucími reakcemi nebo byly zaznamenány reakce podobné těm, které jsou popsány v souvislosti s doporučeným dávkováním orlistatu.

V případě, že by k významnému předávkování orlistatem došlo, doporučuje se pacienta sledovat po dobu 24 hodin. Podle výsledků studií prováděných jak na zvířatech, tak na lidech by měly být jakékoli systémové účinky spojené s inhibicí lipázy působením orlistatu rychle reverzibilní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky k léčbě obezity, kromě dietetik, periferně působící přípravky k léčbě obezity, ATC kód: A08AB01

Orlistat je účinný, specifický a dlouhodobě působící inhibitor lipáz zažívacího traktu. Léčebně působí v žaludku a tenkém střevě, kde vytváří kovalentní vazbu s aktivním serinovým místem žaludeční a pankreatické lipázy. Inaktivovaný enzym tak není schopen hydrolyzovat tuk obsažený ve stravě ve formě triglyceridů na vstřebatelné mastné kyseliny a monoglyceridy. Na základě klinických studií se odhaduje, že orlistat v dávce 60 mg užívané třikrát denně, zabrání absorpci přibližně 25 % tuků přijatých v potravě. Podání orlistatu vede ke zvýšení obsahu tuku ve stolici již za 24 až 48 hodin. Při přerušení léčby se obsah tuku ve stolici obvykle vrací na úroveň před léčbou během 48 až 72 hodin.

Účinnost alli 60 mg užívaného třikrát denně v kombinaci s nízkokalorickou dietou podporují dvě dvojitě slepé, randomizované, placebem kontrolované studie u dospělých s BMI ≥ 28 kg/m². Primárním ukazatelem byla změna tělesné hmotnosti oproti výchozí tělesné hmotnosti (v době před randomizací). Tento ukazatel byl hodnocen vzhledem ke změně tělesné hmotnosti proti výchozí tělesné hmotnosti v průběhu času (Tabulka 1) a k procentuálnímu podílu jedinců, kteří dosáhli ≥ 5 % nebo ≥ 10 % poklesu tělesné hmotnosti oproti hodnotě výchozí tělesné hmotnosti (Tabulka 2). Ačkoliv byl pokles tělesné hmotnosti hodnocen v průběhu 12 měsíců léčby v obou studiích, k největšímu poklesu tělesné hmotnosti došlo během prvních 6 měsíců.

	Léčebná skupina	N	Relativní průměrná změna (%)	Průměrná změna (kg)
Studie 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 ^a
Studie 2	Placebo	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 ^a
Souhrnné údaje	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 ^a

^a p<0.001 proti placebu

	Pokles tělesné hmotnosti $\geq 5\%$ proti výchozí hodnotě (%)		Pokles tělesné hmotnosti $\geq 10\%$ proti výchozí hodnotě (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Studie 1	30,9	54,6 ^a	10,3	21,3 ^b
Studie 2	21,3	37,7 ^a	2,2	10,5 ^b
Souhrnné údaje	26,4	46,7 ^a	6,5	16,2 ^a

Srovnání proti placebu: ^a p<0,001; ^b p<0,01

Kromě poklesu tělesné hmotnosti, léčba orlistatem v dávce 60 mg po 6 měsících potvrdila navíc další důležité přínosy pro zdraví. Průměrná relativní změna celkového cholesterolu byla -2,4% pro orlistat 60 mg (základní hodnota 5,20 mmol/l) a +2,8% pro placebo (základní hodnota 5,26 mmol/l). Průměrná relativní hodnota LDL cholesterolu byla -3,5% pro orlistat 60 mg (základní hodnota 3,3 mmol/l) a +3,8% pro placebo (základní hodnota 3,41 mmol/l). Pro obvod pasu byla průměrná změna -4,5 cm pro orlistat 60 mg (základní hodnota 103,7 cm) a -3,6 cm pro placebo (základní hodnota 103,5 cm). Všechna srovnání byla statisticky významná ve srovnání s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání

Studie prováděné u dobrovolníků jak s normální hmotností tak i obézních ukázaly, že množství vstřebaného orlistatu bylo minimální. Plazmatické koncentrace nezměněného orlistatu byly 8 hodin po perorálním podání 360 mg orlistatu neměřitelné (< 5 ng/ml).

Celkově lze konstatovat, že při léčebných dávkách byl nezměněný orlistat v plazmě zjištěn pouze sporadicky a jeho koncentrace byly extrémně nízké (< 10 ng/ml nebo 0,02 μmol), akumulace nebyla prokázána, což je ve shodě s minimální absorbcí orlistatu.

Distribuce v organismu

Distribuční objem není možné určit, protože léčivá látka je minimálně absorbována a nemá žádnou definovanou systémovou farmakokinetiku. *In vitro* je orlistat z > 99 % vázán na plazmatické bílkoviny (přičemž hlavními vazebnými bílkovinami jsou lipoproteiny a albumin). Do erytrocytů orlistat vstupuje minimálně.

Biotransformace

Podle výsledků studií na zvířatech se orlistat pravděpodobně metabolizuje především ve stěně gastrointestinálního traktu. Studie s obézními pacienty prokázaly v té minimální části podané látky, která byla absorbována, dva hlavní metabolity - M1 (sloučenina s hydrolyzovaným čtyřčlenným laktanovým kruhem) a M3 (M1 s rozštěpeným N-formylleucinovým zbytkem), které tvořily přibližně 42 % celkové plazmatické koncentrace absorbovaného podílu orlistatu.

M1 a M3 mají otevřený beta-laktonový kruh a extrémně nízkou inhibiční aktivitu vůči lipáze (1000krát a 2500krát nižší než orlistat). Díky jejich, při léčebných dávkách orlistatu, nízké inhibiční aktivitě a nízkým plazmatickým koncentracím (v průměru 26 ng/ml a 108 ng/ml) jsou tyto metabolity považovány za farmakologicky neúčinné.

Eliminace z organismu

Studie prováděné u jedinců s normální hmotností a jedinců obézních ukázaly, že neabsorbované léčivo je vylučováno převážně stolicí. Přibližně 97 % podané látky bylo vyloučeno stolicí, z toho 83 % v nezměněné formě.

Kumulativní renální exkrece látek odvozených od orlistatu byla < 2 % podané látky. Doba potřebná pro úplné vyloučení (stolicí a močí) byla 3 – 5 dní. Nebyly prokázány rozdíly ve vylučování orlistatu u dobrovolníků s normální hmotností a obézních. Orlistat, metabolity M1 a M3 jsou vylučovány žlučovými cestami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Údaje získané z preklinických standardních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při podání opakovaných dávkách, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční a vývojové toxicity, neprokázaly žádné speciální nebezpečí pro pacienty léčené orlistatem.

Není pravděpodobné, že by léčebné použití orlistatu představovalo riziko pro vodní a suchozemské životní prostředí. Nicméně je třeba se jakémukoli možnému riziku vyhnout (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolky:

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Sodná sůl karboxymetylškrobu

Povidon (E1201)

Natrium-lauryl- sulfát

Mastek

Obal tobolky

Želatina

Indigokarmín (E132)

Oxid titaničitý (E171)

Natrium-lauryl-sulfát

Sorbitan-laurát

Inkoust pro potisk tobolky

Šelak

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol

Proužek

Želatina

Polysorbát 80

Indigokarmín (E132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Všechny tobolky, které jsou uchovávané v přenosném pouzdru déle než jeden měsíc, zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl chráněn před vlhkem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 42, 60, 84, 90 nebo 120 tvrdých tobolek. Lahvička obsahuje dva uzavřené sáčky obsahující vysoušedlo silikagel.

Součástí každého balení je přenosné pouzdro z polystyrenové pryže/polyurethanu (shuttle), do kterého je možno uložit 3 tobolky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex

TW8 9GS
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/07/401/007-011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. července 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 21. červen 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobná informace o tomto léčivém přípravku je dostupná na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

alli 27 mg žvýkácí tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkácí tableta obsahuje 27 mg orlistatum.

Pomocné látky

Jedna žvýkácí tableta obsahuje 86,79 mg laktosy (bezvodé) a 6,48 mg sacharosy (jako monopalmitát).

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkácí tableta

Bílé až téměř bílé 12 mm tablety trojúhelníkového tvaru se zkosenými hranami, na kterých je vyraženo „alli“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

alli je indikováno ke snížení tělesné hmotnosti u dospělých, kteří mají nadváhu (index tělesné hmotnosti, BMI, $\geq 28 \text{ kg/m}^2$) a má se užívat v kombinaci s mírnou nízkokalorickou dietou s nízkým obsahem tuků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka alli je jedna 27 mg tableta užívaná třikrát denně. Během 24 hodin by se neměly užít více než tři 27 mg tablety.

Je možné, že systémové vstřebávání z 27 mg žvýkácích tablet je vyšší než vstřebávání z 60 mg tvrdých tobolek. Z tohoto důvodu se nedoporučuje užívání dvou tablet najednou.

Dieta a cvičení jsou důležitou součástí programu ke snížení tělesné hmotnosti. Doporučuje se začít s programem diety a cvičení ještě před začátkem léčby alli.

Během užívání orlistatu má být pacient na nutričně vyvážené, mírné nízkokalorické dietě, která obsahuje přibližně 30 % kalorií pocházejících z tuků (např. v dietě s obsahem 2 000 kcal/den se to rovná < 67 g tuku). Denní příjem tuků, cukrů a bílkovin by měl být rozdělen do tří hlavních jídel.

V programu diety a cvičení je třeba pokračovat i po ukončení léčby alli.

Léčba by neměla trvat déle než 6 měsíců.

Pokud pacienti nejsou schopni dosáhnout snížení tělesné hmotnosti po 12 týdnech léčby alli, měli by se poradit s lékařem nebo lékárníkem. Je možné, že bude třeba léčbu ukončit.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (>65 let)

O použití orlistatu u starších osob jsou dostupné omezené údaje. Avšak vzhledem k tomu, že orlistat je jen minimálně absorbován, u starších osob není nutná úprava dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

Účinek orlistatu u osob s poruchou funkce jater a/nebo ledvin nebyl sledován (viz bod 4.4). Avšak vzhledem k tomu, že orlistat je jen minimálně absorbován, u osob s postižením jater a/nebo ledvin není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost alli u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Tvrdá tobolka by se měla užít s vodou těsně před, v průběhu, nebo nejpozději hodinu po každém hlavním jídle. Pokud je jídlo vynecháno nebo neobsahuje žádný tuk, příslušná dávka orlistatu by měla být vynechána.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Současná léčba cyklosporinem (viz bod 4.5)
- Chronický malabsorpční syndrom
- Cholestáza
- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Kojení (viz bod 4.6)
- Současná léčba warfarinem nebo jinými perorálními antikoagulancii (viz body 4.5 a 4.8)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální příznaky

Pacienty je třeba upozornit, aby dodržovali doporučená dietetická opatření (viz bod 4.2). Při užívání orlistatu s jednotlivým jídlem nebo stravou s vysokým obsahem tuku se může zvýšit pravděpodobnost gastrointestinálních příznaků (viz bod 4.8).

Vitaminy rozpustné v tucích

Léčba orlistatem může potenciálně snížit absorpci vitaminů rozpustných v tucích (A, D, E a K) (viz bod 4.5). Z tohoto důvodu by se měl před spaním užívat multivitaminový doplněk.

Antidiabetika

Vzhledem k tomu, že snížení tělesné hmotnosti může být provázeno zlepšenou metabolickou kompenzací diabetu, měli by se pacienti s diabetem, kteří užívají léky, poradit před začátkem léčby alli s lékařem o případné potřebě úpravy dávkování antidiabetického léku.

Antihypertenziva a hypolipidemika

Pokles tělesné hmotnosti může být provázen zlepšením hodnot krevního tlaku a hladin cholesterolu. Pacienti, kteří užívají léky na hypertenzi nebo hypercholesterolemii, by se měli poradit s lékařem nebo lékárníkem o případné potřebě upravit dávkování těchto léků při užívání alli.

Amiodaron

Pacienti, kteří užívají amiodaron, by se před začátkem léčby alli měli poradit s lékařem (viz bod 4.5).

Krvácení z rekta

Při podávání orlistatu byly hlášeny případy krvácení z rekta. V případě výskytu krvácení z konečníku je třeba, aby se pacient poradil s lékařem.

Perorální antikoncepce

K prevenci případného selhání perorální antikoncepce, ke kterému by mohlo dojít v případě závažného průjmu, je doporučeno použití alespoň jedné další antikoncepční metody (viz bod 4.5).

Onemocnění ledvin

Pacienti trpící onemocněním ledvin by se před začátkem léčby alli měli poradit s lékařem, neboť použití orlistatu může být spojeno s hyperoxalurií a oxalátovou nefropatií, která může někdy vést k selhání ledvin. Toto riziko je zvýšené u pacientů se základním chronickým onemocněním ledvin a/nebo s deplecí objemu.

Levothyroxin

Hypotyroidismus a/nebo snížená kontrola hypotyroidismu se může vyskytnout v případě, že jsou souběžně podávány orlistat a levothyroxin (viz bod 4.5). Pacienti užívající levothyroxin by se měli poradit se svým lékařem, dříve než zahájí léčbu pomocí alli, neboť může být zapotřebí užívat orlistat a levothyroxin v odlišnou denní dobu a může být rovněž třeba dávkování levothyroxinu upravit.

Antiepileptika

Pacienti užívající antiepileptikum by se měli poradit se svým lékařem, dříve než zahájí léčbu pomocí alli, neboť je třeba je sledovat z hlediska možných změn ve frekvenci a síle křečí. Pokud k tomu dojde, je třeba zvážit podávání orlistatu a antiepileptika v odlišnou dobu (viz bod 4.5).

Antiretrovirotika k léčbě HIV

Před současným užíváním přípravku alli s antiretrovirotiky by se pacienti měli poradit s lékařem. Orlistat může potenciálně snižovat absorpci antiretrovirotik používaných k léčbě HIV a může negativně ovlivnit účinnost antiretrovirové léčby HIV (viz bod 4.5).

Laktosa

Žvýkácí tablety obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy, by tento přípravek neměli užívat.

Sacharosa

Žvýkácí tablety rovněž obsahují sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo nedostatkem komplexu sacharasa-isomaltasa, by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivy a jiné formy interakce

Cyklosporin

Ve studii zaměřené na lékovou interakci bylo zaznamenáno snížení plazmatických koncentrací cyklosporinu, které bylo také hlášeno v některých případech, pokud byl cyklosporin podáván společně

s orlistatem. Toto by potenciálně mohlo vést ke snížení imunosupresivního účinku. Současné užívání alli a cyklosporinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Perorální antikoagulancia

Pokud je orlistat kombinován s warfarinem nebo jinými antikoagulačními léky, mohlo by dojít k ovlivnění hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz bod 4.8). Současné podávání alli a warfarinu nebo jiných perorálních antikoagulancií je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Perorální kontraceptiva

Ve specifických studiích lékových interakcí nebyl prokázán žádný výskyt interakcí mezi perorálními kontraceptivy a orlistatem. V ojedinělých případech může orlistat nepřímo snížit použitelnost perorálních kontraceptiv a vést k neočekávanému těhotenství. V případě závažného průjmu je doporučeno použití další kontraceptivní metody (viz bod 4.4).

Levothyroxin

Hypotyroidismus a/nebo snížená kontrola hypotyroidismu se může vyskytnout v případě, že jsou orlistat a levothyroxin užívány ve stejnou dobu (viz bod 4.4). Může to být důsledkem snížené absorpce solí jódu a/nebo levothyroxinu.

Antiepileptika

U pacientů léčených souběžně orlistatem a antiepileptikem, například valproatem nebo lamotriginem, pro které nelze vyloučit kauzální souvislost interakce, byly hlášeny záchvaty křečí. Orlistat může snižovat absorpci antiepileptik a to může vést ke křečím.

Antiretrovirotika

Na základě údajů z literatury a zkušeností po uvedení přípravku na trh může orlistat potenciálně snižovat absorpci antiretrovirotik používaných k léčbě HIV a může negativně ovlivnit účinnost antiretrovirové léčby HIV (viz bod 4.4).

Vitaminy rozpustné v tucích

Léčba orlistatem by mohla vést k poruše vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích (A,D,E a K). V klinických studiích zůstaly u převážné většiny jedinců léčených orlistatem po dobu nepřekračující 4 plné roky hladiny vitamínů A, D, E, K a beta karotenu v normálních hodnotách.

Pacientům se má však doporučit, aby před spaním užívali multivitaminový doplněk, aby byl zaručen dostatečný příjem vitamínů (viz bod 4.4).

Akarbóza

Farmakokinetické interakční studie se neprováděly, proto se užívání alli nedoporučuje u pacientů léčených akarbózou.

Amiodaron

Snížení plazmatických koncentrací amiodaronu byl zaznamenán při jeho jednorázovém podání omezenému počtu zdravých dobrovolníků, kterým byl současně podáván orlistat. Klinický význam tohoto účinku u pacientů léčených amiodaronem nebyl dosud objasněn. Pacienti, kteří amiodaron užívají, by se měli před začátkem léčby alli poradit s lékařem. Je možné, že během léčby alli bude třeba upravit dávkování amiodaronu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

K prevenci případného selhání perorální antikoncepce, ke kterému by mohlo dojít v případě závažného průjmu, je doporučeno použití alespoň jedné další antikoncepční metody (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích orlistatu podávaného v době těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Užívání alli v době těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kojení

Protože není známo, zda je vylučován do mateřského mléka, je orlistat kontraindikován v období kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Orlistat nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí reakce na orlistat mají převážně gastrointestinální charakter a souvisejí s farmakologickým účinkem zabraňujícím absorpci tuků přijatých v potravě.

Gastrointestinální nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích s orlistatem 60 mg trvajících 18 měsíců až 2 roky byly obvykle mírné a přechodné. Obvykle se objevily na začátku léčby (v průběhu 3 měsíců) a u většiny pacientů se vyskytla pouze jedna epizoda. Příjem potravy s nízkým obsahem tuku snižuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích gastrointestinálních reakcí (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle systémové orgánové klasifikace a četnosti. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence nežádoucích účinků zjištěné během užívání orlistatu po jeho uvedení na trh nejsou známy, protože byly zaznamenány na dobrovolnících v populaci o neurčité velikosti.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí se snižující se závažností.

Třída orgánových systémů a frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému <i>Není známo</i>	 Snižená hladina protrombinu a zvýšení INR (viz bod 4.3 a 4.5)

Třída orgánových systémů a frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému <i>Není známo</i>	Hypersenzitivní reakce zahrnující anafylaxi, bronchospasmus, angioedém, pruritus, vyrážku a urtikárii
Psychiatrické poruchy <i>Časté</i>	Úzkost†
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté</i> <i>Časté</i> <i>Není známo</i>	Olejovité špinění Plynatost spojená s výtokem Nucení na stolici Mastná olejovitá stolice Olejovité vyprazdňování Plynatost Měkká stolice Bolest břicha Inkontinence stolice Tekutá stolice Častější defekace Divertikulitida Pankreatitida Mírné krvácení z konečníku (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest <i>Není známo</i>	Oxalátová nefropatie, která může vést k selhání ledvin.
Poruchy jater a žlučových cest <i>Není známo</i>	Hepatitida, která může být závažná. Byly hlášeny i fatální případy nebo případy vyžadující transplantaci jater. Cholelitiáza Zvýšené hodnoty transamináz a alkalické fosfatázy
Poruchy kůže a podkožní tkáň <i>Není známo</i>	Puchýřovitá vyrážka

† Je pravděpodobné, že léčba orlistatem může vyvolat úzkost z očekávání nebo sekundárně v důsledku gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Ve studii prováděné u jedinců s normální hmotností a jedinců obézních nevedly jednotlivé dávky 800 mg orlistatu a opakované dávky do 400 mg podávané třikrát denně po dobu 15 dní k významným klinickým nálezům. Obézním pacientům byly navíc po dobu 6 měsíců podávány třikrát denně dávky 240 mg orlistatu. Většina případů předávkování orlistatem, které byly zaznamenány v období po uvedení přípravku na trh, nebyla spojena se žádnými nežádoucími reakcemi nebo byly

zaznamenány reakce podobné těm, které jsou popsány v souvislosti s doporučeným dávkováním orlistatu.

V případě, že by k významnému předávkování orlistatem došlo, doporučuje se pacienta sledovat po dobu 24 hodin. Podle výsledků studií prováděných jak na zvířatech, tak na lidech by měly být jakékoli systémové účinky spojené s inhibicí lipázy působením orlistatu rychle reverzibilní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky k léčbě obezity, kromě dietetik, periferně působící přípravky k léčbě obezity, ATC kód A08AB01

Orlistat je účinný, specifický a dlouhodobě působící inhibitor lipáz zažívacího traktu. Léčebně působí v žaludku a tenkém střevě, kde vytváří kovalentní vazbu s aktivním serinovým místem žaludeční a pankreatické lipázy. Inaktivovaný enzym tak není schopen hydrolyzovat tuk obsažený ve stravě ve formě triglyceridů na vstřebatelné mastné kyseliny a monoglyceridy.

Farmakodynamická ekvivalence alli 27 mg žvýkácí tablety a alli 60 mg tvrdé tobolky byla stanovena s použitím modelu vylučování tuků ve stolici.

Na základě klinických studií se odhaduje, že orlistat v dávce 60 mg užívané třikrát denně, zabrání absorpci přibližně 25 % tuků přijatých v potravě. Podání orlistatu vede ke zvýšení obsahu tuku ve stolici již za 24 až 48 hodin. Při přerušení léčby se obsah tuku ve stolici obvykle vrací na úroveň před léčbou během 48 až 72 hodin.

Účinnost alli 60 mg užívaného třikrát denně v kombinaci s nízkokalorickou dietou podporují dvě dvojitě slepé, randomizované, placebem kontrolované studie u dospělých s BMI ≥ 28 kg/m². Primárním ukazatelem byla změna tělesné hmotnosti oproti výchozí tělesné hmotnosti (v době před randomizací). Tento ukazatel byl hodnocen vzhledem ke změně tělesné hmotnosti proti výchozí tělesné hmotnosti v průběhu času (Tabulka 1) a k procentuálnímu podílu jedinců, kteří dosáhli ≥ 5 % nebo ≥ 10 % poklesu tělesné hmotnosti oproti hodnotě výchozí tělesné hmotnosti (Tabulka 2). Ačkoliv byl pokles tělesné hmotnosti hodnocen v průběhu 12 měsíců léčby v obou studiích, k největšímu poklesu tělesné hmotnosti došlo během prvních 6 měsíců.

	Léčebná skupina	N	Relativní průměrná změna (%)	Průměrná změna (kg)
Studie 1	Placebo	204	-3 24	-3 11
	Orlistat 60 mg	216	-5 55	-5 20 ^a
Studie 2	Placebo	183	-1 17	-1 05
	Orlistat 60 mg	191	-3 66	-3 59 ^a
Souhrnné údaje	Placebo	387	-2 20	-2 09
	Orlistat 60 mg	407	-4 60	-4 40 ^a

^a p<0.001 proti placebu

	Pokles tělesné hmotnosti $\geq 5\%$ proti výchozí hodnotě (%)		Pokles tělesné hmotnosti $\geq 10\%$ proti výchozí hodnotě (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Studie 1	30 9	54 6 ^a	10 3	21 3 ^b
Studie 2	21 3	37 7 ^a	2 2	10 5 ^b
Souhrnné	26 4	46 7 ^a	6 5	16 2 ^a

údaje				
Srovnání proti placebo: ^a p<0 001; ^b p<0 01				

Kromě poklesu tělesné hmotnosti, léčba orlistatem v dávce 60 mg po 6 měsících potvrdila navíc další důležité přínosy pro zdraví. Průměrná relativní změna celkového cholesterolu byla -2,4% pro orlistat 60 mg (základní hodnota 5,20 mmol/l) a +2,8% pro placebo (základní hodnota 5,26 mmol/l). Průměrná relativní hodnota LDL cholesterolu byla -3,5% pro orlistat 60 mg (základní hodnota 3,3 mmol/l) a +3,8% pro placebo (základní hodnota 3,41 mmol/l). Pro obvod pasu byla průměrná změna -4,5 cm pro orlistat 60 mg (základní hodnota 103,7 cm) a -3,6 cm pro placebo (základní hodnota 103,5 cm). Všechna srovnání byla statisticky významná ve srovnání s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Studie prováděné u dobrovolníků jak s normální hmotností tak i obézních ukázaly, že množství vstřebaného orlistatu bylo minimální. Plazmatické koncentrace nezměněného orlistatu byly 8 hodin po perorálním podání 360 mg orlistatu neměřitelné (< 5 ng/ml).

Celkově lze konstatovat, že při léčebných dávkách byl nezměněný orlistat v plazmě zjištěn pouze sporadicky a jeho koncentrace byly extrémně nízké (< 10 ng/ml nebo 0,02 μmol), akumulace nebyla prokázána, což je ve shodě s minimální absorbcí orlistatu.

Distribuce v organismu

Distribuční objem není možné určit, protože léčivá látka je minimálně absorbována a nemá žádnou definovanou systémovou farmakokinetiku. *In vitro* je orlistat z > 99 % vázán na plazmatické bílkoviny (přičemž hlavními vazebnými bílkovinami jsou lipoproteiny a albumin). Do erytrocytů orlistat vstupuje minimálně.

Biotransformace

Podle výsledků studií na zvířatech se orlistat pravděpodobně metabolizuje především ve stěně gastrointestinálního traktu. Studie s obézními pacienty prokázaly v té minimální části podané látky, která byla absorbována, dva hlavní metabolity - M1 (sloučenina s hydrolyzovaným čtyřčlenným laktanovým kruhem) a M3 (M1 s rozštěpeným N-formylleucinovým zbytkem), které tvořily přibližně 42 % celkové plazmatické koncentrace absorbovaného podílu orlistatu.

M1 a M3 mají otevřený beta-laktonový kruh a extrémně nízkou inhibiční aktivitu vůči lipáze (1000krát a 2500krát nižší než orlistat). Díky jejich, při léčebných dávkách orlistatu, nízké inhibiční aktivitě a nízkým plazmatickým koncentracím (v průměru 26 ng/ml a 108 ng/ml) jsou tyto metabolity považovány za farmakologicky neúčinné.

Eliminace z organismu

Studie prováděné u jedinců s normální hmotností a jedinců obézních ukázaly, že neabsorbované léčivo je vylučováno převážně stolicí. Přibližně 97 % podané látky bylo vyloučeno stolicí, z toho 83 % v nezměněné formě.

Kumulativní renální exkrece látek odvozených od orlistatu byla < 2 % podané látky. Doba potřebná pro úplné vyloučení (stolicí a močí) byla 3 – 5 dní. Nebyly prokázány rozdíly ve vylučování orlistatu u dobrovolníků s normální hmotností a obézních. Orlistat, metabolity M1 a M3 jsou vylučovány žlučovými cestami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Údaje získané z preklinických standardních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při podání opakovaných dávkách, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční a vývojové toxicity, neprokázaly žádné speciální nebezpečí pro pacienty léčené orlistatem.

Není pravděpodobné, že by léčebné použití orlistatu představovalo riziko pro vodní a suchozemské životní prostředí. Nicméně je třeba se jakémukoli možnému riziku vyhnout (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)

Xylitol (E967)

Laktosa

Sodná sůl Karboxymetylškrobu

Celulosa mikrokrystalická (E460)

Povidon (E1201)

Glycerol-dibehenát (E471)

Sacharosa-monopalmitát (E473)

Natrium-stearyl-fumarát

Makrogol-stearát (E431)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Všechny tablety, které jsou uchovávány v přenosném pouzdru déle než jeden měsíc, zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 42, 60, 84, 90 nebo 120 tablet. Lahev obsahuje dva uzavřené sáčky obsahující vysoušedlo silikagel.

Součástí každého balení je přenosné pouzdro z polystyrenové pryže/polyurethanu (shuttle), do kterého je možno uložit 3 tablety.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Limited
980 Great West Road

Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/07/401/012-016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. července 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 21. červen 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobná informace o tomto léčivém přípravku je dostupná na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky <http://www.emea.europa.eu/>.