

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orlistat Sandoz 120 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje orlistatum 120 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Modrá, velikost č. 1. Obsahem je bílý prášek nebo mírně kompaktní shluky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Orlistat Sandoz je indikován v kombinaci s mírně nízkokalorickou dietou k léčbě obézních pacientů s indexem tělesné hmotnosti (BMI) vyšším nebo rovným 30 kg/m^2 nebo k léčbě pacientů s nadváhou ($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$) s doprovodnými rizikovými faktory.

Léčba orlistatem se musí ukončit po 12 týdnech, pokud pacient nebyl schopen snížit alespoň o 5 % tělesnou hmotnost ve srovnání s hmotností na počátku léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Doporučená dávka orlistatu je jedna 120 mg tobolka zapíjená vodou bezprostředně před, v průběhu nebo do jedné hodiny po každém hlavním jídle. Pokud se hlavní jídlo vynechá nebo neobsahuje žádný tuk, je třeba vynechat i dávku orlistatu.

Pacient by měl být na nutričně vyvážené, mírně nízkokalorické dietě, obsahující přibližně 30 % kalorií z tuků. Doporučuje se, aby dieta byla bohatá na ovoce a zeleninu. Denní příjem tuků, cukrů a bílkovin by měl být rozdělen do tří hlavních jídel.

Při zvýšení dávek orlistatu nad doporučené dávkování třikrát denně 120 mg nebyl prokázán vyšší léčebný účinek. Účinky orlistatu vedou ke zvýšení obsahu tuku ve stolici již za 24 až 48 hodin po podání dávky. Po ukončení léčby se obsah tuku ve stolici obvykle vrací na úroveň před léčbou během 48 až 72 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Účinek orlistatu u dětí nebyl hodnocen.

Pro použití přípravku Orlistat Sandoz není u dětí relevantní indikace.

Starší osoby

Účinek orlistatu u starších osob nebyl hodnocen.

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

Účinky orlistatu u osob s poruchou funkce jater a/nebo ledvin nebyly hodnoceny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Chronický malabsorpční syndrom
- Cholestáza
- Kojení

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podle výsledků klinických studií byl při léčbě orlistatem u diabetiků 2. typu pokles tělesné hmotnosti nižší, než u nediabetických pacientů. Léčba antidiabetickými léčivými přípravky by měla být při souběžné léčbě orlistatem pečlivě sledována.

Současné podávání orlistatu s cyklosporinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienty je třeba poučit, aby dodržovali uvedená dietní doporučení (viz bod 4.2).

Pokud se orlistat užívá společně s vysokotučnou dietou (např. při dietě 2000 kcal/den odpovídá > 30 % kalorií z tuků příjmu > 67 g tuků), může se zvyšovat možnost výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Denní příjem tuků by měl být rozdělen do tří hlavních jídel. Jestliže se orlistat podává zároveň s jídlem s vysokým obsahem tuku, může se zvýšit možnost nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt.

Při podávání přípravku Orlistat Sandoz byly hlášeny případy krvácení z rektu. V případě závažných a/nebo přetrvávajících příznaků by měl lékař předepisující Orlistat Sandoz provést další vyšetření.

Jako prevence možného selhání perorální antikoncepce, ke kterému může dojít v případě těžkého průjmu, se doporučuje používání další antikoncepční metody (viz bod 4.5).

Je nutno sledovat koagulační parametry u pacientů, kteří jsou současně léčeni perorálně podávanými antikoagulancii (viz bod 4.5 a 4.8).

Užívání orlistatu může být spojeno s hyperoxalurií a oxalátovou nefropatií vedoucí k ledvinovému selhání. Toto riziko je zvýšené u pacientů s již přítomným chronickým onemocněním ledvin a/nebo s hypovolémií (viz bod 4.8).

Vzácně se může objevit hypotyreóza a/nebo snížení účinnosti léčby hypotyreózy. Ačkoliv mechanismus není prokázán, může zahrnovat snížení absorpce jodových solí a/nebo levotyroxinu (viz bod 4.5).

Pacienti užívající antiepileptika: z důvodu snížení absorpce antiepileptických léků, může orlistat ovlivnit léčbu antikonvulziv, což může vyvolat až epileptické křeče (viz bod 4.5).

Antiretrovirotika k léčbě HIV

Orlistat může snižovat absorpci antiretrovirálních léčiv k léčbě HIV a tím negativně ovlivňovat jejich účinnost (viz bod 4.5).

Orlistat Sandoz obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cyklosporin

Ve studii zaměřené na lékové interakce bylo zaznamenáno snížení plasmatických koncentrací cyklosporinu, které bylo také hlášeno v několika případech, kdy byl cyklosporin podáván společně s orlistatem. Toto může vést ke snížení imunosupresivního účinku. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pokud je však společné podávání nevyhnutelné, musí se častěji sledovat koncentrace cyklosporinu v krvi, a to jak při zvýšení dávky orlistatu, tak i při přerušení léčby orlistatem u pacientů, kterým se současně podává cyklosporin. Plasmatické hladiny cyklosporinu se musí sledovat, dokud se neustálí.

Akarbóza

Protože farmakokinetické interakční studie nejsou k dispozici, je nutno se současnému podávání orlistatu s akarbózou vyhnout.

Perorální antikoagulancia

Pokud se warfarin nebo jiná antikoagulancia kombinují s orlistatem, je nutno sledovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz bod 4.4).

Vitamíny rozpustné v tucích

Léčba orlistatem by mohla vést ke zhoršení vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích (A,D,E a K). V klinických studiích zůstaly u převážné většiny pacientů léčených orlistatem po dobu až čtyř let hladiny vitamínů A, D, E, K a beta-karotenu v normálních hodnotách. Pro zajištění adekvátní výživy je třeba pacienty na redukční dietě poučit o potřebě stravy bohaté na ovoce a zeleninu a zvážit podávání multivitaminových doplňků. Pokud se doporučí multivitaminový přípravek, měl by jej pacient užívat nejméně dvě hodiny po podání orlistatu nebo před spaním.

Amiodaron

Při jednorázovém podání amiodaronu omezenému počtu zdravých dobrovolníků, kterým byl současně podáván orlistat, bylo pozorováno snížení plasmatických koncentrací amiodaronu. Klinický význam tohoto poklesu pro pacienty, kterým je amiodaron současně podáván v rámci léčby, zůstává neznámý, ale v některých případech může být klinicky významný. U pacientů léčených současně amiodaronem se doporučuje zvýšené klinické a EKG monitorování.

Antiepileptika

U pacientů léčených souběžně orlistatem a antiepileptikem, například valproátem nebo lamotriginem, u nichž nelze vyloučit kauzální souvislost s interakcemi, byly hlášeny záchvaty křečí. Proto tyto pacienti musí být sledováni s ohledem na možné změny frekvence a/nebo závažnosti křečí (viz bod 4.4).

Levotyroxin

Vzácně se může objevit hypotyreóza a/nebo snížení kontroly hypotyreózy. Ačkoli mechanismus není prokázán, může zahrnovat snížení absorpce solí jodu a/nebo levotyroxinu (viz bod 4.4).

Antiretrovirotika k léčbě HIV, antidepresiva, antipsychotika a benzodiazepiny

Existují zprávy o případech snížené účinnosti HIV antiretrovirotik, antidepresiv, antipsychotik (včetně lithia) a benzodiazepinů shodující se časově se zahájením léčby orlistatem u předtím dobře kontrolovaných pacientů. Proto by měla být léčba orlistatem zahájena jen po pečlivém zvážení možného dopadu na tyto pacienty.

Bez interakcí

Při současném užívání amitriptylinu, atorvastatinu, biguanidů, digoxinu, fibrátů, fluoxetinu, losartanu, fenytoinu, fenterminu, pravastatinu, nifedipinu v gastrointestinálním terapeutickém systému (GITS), nifedipinu s prodlouženým uvolňováním, sibutraminu nebo alkoholu nebyly zjištěny žádné interakce. Nepřítomnost těchto interakcí byla prokázána ve zvláštních studiích vzájemné lékové interakce.

Ve specifických studiích lékových interakcí byla prokázána nepřítomnost interakcí mezi perorálními kontraceptivy a orlistatem. V některých individuálních případech však může orlistat nepřímo snížit biologickou dostupnost perorálních kontraceptiv a vést k neočekávanému těhotenství. Při závažném průjmu se doporučuje použití ještě další antikoncepční metody (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Při předepisování přípravku těhotným ženám je třeba opatrnosti.

Kojení

Protože není známo, zda se vylučuje do mateřského mléka, je orlistat v období kojení kontraindikován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Orlistat neovlivňuje schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky na orlistat se týkají převážně gastrointestinálního traktu. Incidence nežádoucích účinků se při dlouhodobějším užívání orlistatu snižuje.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny dále podle třídy orgánových systémů 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 ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky prezentovány dle klesající závažnosti.

Následující tabulka nežádoucích účinků (první rok léčby) vychází z nežádoucích účinků, které se vyskytly s četností $> 2\%$ a incidencí $\geq 1\%$ v porovnání s placebem v klinických studiích s dobou trvání 1 a 2 roky:

Třída orgánových systémů a četnost	Nežádoucí účinek/příhoda
Poruchy nervového systému Velmi časté:	Bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté:	Infekce horních dýchacích cest Infekce dolních dýchacích cest
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Bolest břicha/diskomfort Olejovité špinění z rektu Únik stolice při flatulenci Nucení na stolic Mastná/olejovitá stolice Flatulence Vodnatá stolice Olejovité vyprazdňování Častější defekace Bolest/diskomfort v rektu Měkká stolice Inkontinence stolice Distenze břicha ¹ Onemocnění zubů Onemocnění dásní
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté	Hypoglykémie ¹
Infekce a infestace Velmi časté	Chřipka

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté	Únava
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Nepravidelná menstruace
Psychiatrické poruchy Časté:	Úzkost

¹ pouze nežádoucí účinky vyžadující specifickou léčbu, které se objevily s frekvencí > 2 % a s četností ≥ 1 % častěji než po placebo u obézních pacientů s diabetem typu 2.

Ve 4 leté klinické studii byl hlavní profil nežádoucích účinků podobný hlášením po 1 a 2 letých studiích s převahou gastrointestinálních nežádoucích účinků vyskytujících se v prvním roce a snižujících se každý další rok během 4 letého období.

Následující tabulka nežádoucích účinků je založena na post-marketingových spontánních hlášeních, a proto je frekvence výskytu neznámá.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Vyšetření	Zvýšení aktivity jaterních transamináz a alkalické fosfatázy U pacientů léčených antikoagulancii spolu s orlistatem bylo hlášeno snížení protrombinu, zvýšená hodnota INR a destabilizace antikoagulační léčby s následnými změnami hemokoagulačních parametrů (viz body 4.4 a 4.5)
Gastrointestinální poruchy	Krvácení z rekta (viz bod 4.4) Divertikulitida Pankreatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Bulózní erupce
Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost (např. pruritus, vyrážka, urtikarie, angioedém, bronchospasmus a anafylaxe)
Poruchy jater a žlučových cest	Cholelitiáza Hepatitida, která může být závažná. Byly hlášeny případy úmrtí nebo případy vyžadující transplantaci jater.
Poruchy ledvin a močových cest	Oxalátová nefropatie, která může vést k ledvinovému selhání.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Jednotlivá dávka 800 mg orlistatu a opakované dávky až 400 mg orlistatu třikrát denně po dobu 15 dní nevedly u subjektů s normální hmotností a u obézních subjektů k signifikantním nežádoucím 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 účinky, nebo byly zaznamenány nežádoucí účinky podobné těm, které jsou popsány v souvislosti s doporučeným dávkováním orlistatu.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii obezity, kromě dietetik, periferně působící léčiva k terapii obezity, ATC kód: A08AB01.

Orlistat je účinný, specifický a dlouhodobě působící inhibitor lipáz zažívacího traktu. Léčebně působí v lumen žaludku a tenkého střeva, 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.

Ve 2letých a jedné 4leté studii byly orlistat i placebo podávány v kombinaci s nízkokalorickou dietou.

Data shromážděná z pěti dvouletých klinických studií s orlistatem a nízkokalorickou dietou ukázala, že po 12 týdnech léčby došlo u 37 % pacientů léčených orlistatem a u 19 % pacientů na placebo k poklesu hmotnosti o nejméně 5 % ve srovnání s jejich hmotností na počátku léčby. Z tohoto počtu mělo po jednom roce léčby 49 % pacientů léčených orlistatem a 40 % pacientů na placebo úbytek hmotnosti ≥ 10 %. Naopak, u pacientů, u kterých nebyl po 12 týdnech léčby prokázán úbytek hmotnosti o 5 % ve srovnání s jejich hmotností na počátku léčby, pouze 5 % pacientů léčených orlistatem a 2 % pacientů na placebo mělo úbytek hmotnosti ≥ 10 % po jednom roce léčby. Celkově, po jednom roce léčby došlo k poklesu tělesné hmotnosti o 10 % a více u 20 % pacientů léčených 120 mg orlistatu ve srovnání s 8 % pacientů na placebo. Střední hodnota rozdílu hmotnostního úbytku pacientů léčených orlistatem a pacientů, kterým bylo podáváno placebo, byla 3,2 kg.

Údaje ze 4leté klinické studie XENDOS doložily, že u 60 % pacientů léčených orlistatem a u 35 % pacientů na placebo byla po 12 týdnech prokázána ztráta hmotnosti o nejméně 5 % ve srovnání s jejich hmotností na počátku léčby. Z tohoto počtu mělo po jednom roce léčby 62 % pacientů léčených orlistatem a 52 % pacientů na placebo úbytek hmotnosti ≥ 10 %. Naopak, u

pacientů, u kterých nebyl po 12 týdnech léčby prokázán úbytek hmotnosti o 5 % ve srovnání s jejich hmotností na počátku léčby, pouze 5 % pacientů léčených orlistatem a 4 % pacientů na placebo mělo úbytek hmotnosti ≥ 10 % v jednom roce. Redukce tělesné hmotnosti o ≥ 10 % po jednom roce léčby dosáhlo 41 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 21 % pacientů na placebo, průměrná hodnota rozdílu hmotnosti mezi těmito dvěma skupinami byla 4,4 kg. Po 4 letech léčby dosáhlo snížení tělesné hmotnosti ≥ 10 % celkem 21 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 10 % pacientů na placebo, se střední hodnotou rozdílu tělesné hmotnosti 2,7 kg mezi oběma skupinami.

Ve studii XENDOS měl větší počet pacientů léčených orlistatem nebo placebem po 12 týdnech léčby ztrátu hmotnosti nejméně 5 % nebo 10 % po jednom roce léčby ve srovnání s počty pacientů v pěti 2letých studiích. Důvodem tohoto rozdílu je skutečnost, že pět 2letých studií zahrnovalo 4týdenní dietu a přechodné období na placebo, během kterého pacienti ztratili v průměru 2,6 kg před zahájením léčby.

Data ze 4leté klinické studie také naznačila, že dosažený hmotnostní úbytek u pacientů léčených orlistatem oddálil rozvoj diabetu 2. typu v průběhu studie (souhrnný výskyt případů diabetu: 3,4 % ve skupině léčené orlistatem ve srovnání s 5,4 % ve skupině na placebo). Většina případů výskytu diabetu byla ve skupině pacientů s poruchou glukózové tolerance na počátku studie, což představuje 21 % randomizovaných pacientů. Není známo, zda tato zjištění mohou přinést pacientům dlouhodobý klinický prospěch.

U obézních pacientů s diabetem 2. typu, jejichž stav nebyl dostatečně kontrolován antidiabetiky, prokazují data ze čtyř jednoročních klinických studií, že procento pacientů ve skupině s orlistatem, kteří odpověděli na léčbu (≥ 10 % hmotnostní ztráty) bylo 11,3 % ve srovnání se 4,5 % pacientů ve skupině s placebem. U pacientů léčených orlistatem byly střední hodnoty rozdílu hmotnostního úbytku ve srovnání s placebem v rozmezí 1,83 až 3,06 kg, střední hodnoty rozdílu ve snížení HbA1c byly v rozmezí 0,18 % až 0,55 % ve srovnání s placebem. Nebylo prokázáno, že účinek na snížení HbA1c je nezávislý na snížení hmotnosti.

V multicentrické (USA, Kanada), dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelní skupinou bylo randomizováno 539 obézních adolescentních pacientů, kterým byl podáván buď orlistat v dávce 120 mg (n=357) nebo placebo (n=182) třikrát denně, jako doplněk nízkokalorické diety a pohybové aktivity po dobu 52 týdnů. Obě skupiny pacientů dostávaly multivitaminové doplňky stravy. Primárním kritériem hodnocení byla změna indexu tělesné hmotnosti na konci studie v porovnání s výchozí hodnotou.

Významně lepších vyšších výsledků bylo dosaženo ve skupině s orlistatem (rozdíl v BMI o 0,86 kg/m² ve prospěch orlistatu). U 9,5 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 3,3 % pacientů na placebo došlo po 1 roce léčby k váhovému úbytku o ≥ 10 %, střední hodnota rozdílu mezi skupinami byla 2,6 kg. Rozdíl byl způsoben výsledkem ve skupině pacientů s úbytkem hmotnosti ≥ 5 % po 12týdenní léčbě orlistatem, což představuje 19 % původní populace. Nežádoucí účinky byly celkově podobné jako nežádoucí účinky zaznamenané u dospělých, i když byla zjištěna nevysvětlitelně vyšší incidence zlomenin kostí (6 % ve skupině léčené orlistatem oproti 2,8 % ve skupině na placebo).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Celkově lze konstatovat, že při léčebných dávkách byl nezměněný orlistat v plasmě zjištěn pouze sporadicky a jeho koncentrace byly extrémně nízké (< 10 ng/ml neboli $0,02$ μ mol), přičemž akumulace nebyla prokázána, což je ve shodě s minimální absorpcí orlistatu.

Distribuce

Distribuční objem není možné určit, protože účinná látka se absorbuje minimálně a nemá žádnou definovanou systémovou farmakokinetiku. *In vitro* se orlistat z > 99 % váže na plasmatické bílkoviny (přičemž hlavními vazebnými bílkovinami jsou lipoproteiny a albumin). Do erytrocytů orlistat prostupuje minimálně.

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 systémově absorbována, dva hlavní metabolity, M1 (čtyřlenný laktonový hydrolyzovaný kruh) a M3 (M1 s rozštěpeným N-formylleucinovým zbytkem), které tvořily přibližně 42 % celkové plasmatické koncentrace.

M1 a M3 mají otevřený beta-laktonový kruh a extrémně nízkou inhibiční aktivitu vůči lipáze (1000krát, respektive 2500krát nižší než orlistat). S ohledem na tuto nízkou inhibiční aktivitu a nízké plasmatické hladiny při terapeutických dávkách (v průměru 26 ng/ml, respektive 108 ng/ml) jsou tyto metabolity považovány za farmakologicky bezpředmětné.

Eliminace

Studie prováděné u osob s normální hmotností a osob obézních prokázaly, že neabsorbované léčivo se vylučuje převážně stolicí. Přibližně 97 % podané látky se vyloučilo stolicí, z toho 83 % v nezměněné formě.

Kumulativní renální exkrece látek odvozených od orlistatu byla < 2 % podané dávky. Doba potřebná k úplnému vyloučení (stolicí a močí) byla 3 až 5 dní. Nebyly prokázány rozdíly ve vylučování orlistatu u dobrovolníků s normální hmotností a obézních. Orlistat, metabolity M1 a M3 se vylučují žlučí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Údaje získané ze standardních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity při podání opakovaných dávek, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční toxicity neprokázaly žádné speciální nebezpečí pro člověka.

V reprodukčních studiích provedených na zvířatech nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Za nepřítomnosti teratogenních účinků u zvířat se neočekávají žádné malformační účinky ani u člověka. Až dosud byly u všech látek, odpovědných za vznik malformací u člověka, nalezeny teratogenní účinky také u zvířat, pokud se v *lege artis* prováděných studiích jejich účinky sledovaly u dvou různých živočišných druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Hydrofobní koloidní oxid křemičitý
Natrium-lauryl-sulfát

Tobolka:

Želatina
Indigokarmín (E132)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tvrdé tobolky jsou baleny v Al/PVC/PVDC blistrech a vloženy do papírové krabičky.

Velikost balení: 21, 42, 84 a 3x 84 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

08/699/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 11. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 4. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 6. 2024