

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Xenical 120 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 120 mg orlistata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Kapsula ima tirkiznu kapicu i tirkizno tijelo s natpisom "XENICAL 120".

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Xenical je u kombinaciji s blago hipokalorijskom dijetom indiciran za liječenje pretilih bolesnika kojima je indeks tjelesne mase (BMI = Body Mass Index) 30 kg/m<sup>2</sup> ili veći, kao i u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom (BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>) i pridruženim faktorima rizika.

Liječenje orlistatom treba prekinuti nakon 12 tjedana ako bolesnik ne uspije izgubiti barem 5% tjelesne težine izmjerene na početku terapije.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Odrasli

Preporučena doza orlistata je jedna kapsula od 120 mg uzeta s vodom neposredno prije, za vrijeme ili unutar jednog sata nakon svakog glavnog obroka. Ako se obrok preskače ili ne sadrži masti, dozu orlistata treba izostaviti.

Bolesnik mora biti na uravnoteženoj, umjereno hipokalorijskoj prehrani, otprilike 30% kalorija unesenih hranom trebaju biti iz masti. Preporučuje se prehrana bogata voćem i povrćem. Dnevni unos masti, ugljikohidrata i proteina treba biti raspoređen na tri glavna obroka.

Nema dokaza da doze orlistata više od 120 mg tri puta dnevno pružaju dodatnu korist.

Učinak orlistata rezultira povećanim izlučivanjem masti stolicom već 24 do 48 sati nakon uzimanja lijeka. Nakon prekida terapije, sadržaj masti u stolici obično se za 48 do 72 sata vraća na razinu prije početka liječenja.

#### Posebne populacije

Nije ispitan učinak orlistata u bolesnika s oštećenom jetrenom i/ili bubrežnom funkcijom, djece i starijih bolesnika.

Nema relevantne indikacije za uporabu lijeka Xenical u djece.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.
- Kronični malapsorpcijski sindrom.
- Kolestaza.
- Dojenje.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

U kliničkim ispitivanjima orlistata, smanjenje tjelesne težine bilo je manje u bolesnika s dijabetesom tipa II nego u bolesnika koji nisu bolovali od dijabetesa. Bolesnike koji uzimaju oralne antidijabetike i orlistat treba pomno pratiti.

Ne preporučuje se istodobno davanje orlistata sa ciklosporinom (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnicima treba savjetovati da se strogo pridržavaju savjeta o prehrani (vidjeti dio 4.2 ).

Mogućnost pojave gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti dio 4.8.) može se povećati u slučajevima uzimanja orlistata uz obroke koji sadrže visok udio masti (primjerice, u dnevnoj prehrani od 2000 kcal, >30% kalorija iz masti jednako je > 67 g masti). Dnevni unos masti potrebno je raspodijeliti na sva tri glavna obroka. Ako se orlistat uzima uz visokomasni obrok, može se povećati mogućnost pojave gastrointestinalnih nuspojava.

Zabilježeni su slučajevi rektalnog krvarenja uz Xenical. U slučaju teških i/ili dugotrajnih simptoma liječnik treba detaljnije ispitati uzroke.

Kako uz teški proljev oralna kontracepcija može biti neučinkovita, u tom se slučaju preporučuje uporaba dodatne metode kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika istodobno liječenih antikoagulansima treba pratiti parametre koagulacije (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Primjena orlistata može biti povezana s hiperoksalurijom i nefropatijom uzrokovanom oksalatima, koje ponekad mogu dovesti do zatajenja bubrega. Taj je rizik povećan u bolesnika s podležućom kroničnom bolešću bubrega i/ili deplecijom volumena (vidjeti dio 4.8).

Rijetko se može javiti hipotireoza i/ili smanjenje kontrole hipotireoze. Mehanizam, iako nije dokazan, može uključiti smanjenu apsorpciju soli joda i/ili levotiroksina (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s epilepsijom: orlistat može narušiti ravnotežu antikonvulzivne terapije smanjenjem apsorpcije antiepileptika, što dovodi do konvulzija (vidjeti dio 4.5).

Antiretrovirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om: Orlistat može potencijalno smanjiti apsorpciju antiretrovirusnih lijekova za liječenje infekcije HIV-om i može negativno utjecati na djelotvornost antiretrovirusnih lijekova za liječenje infekcije HIV-om (vidjeti dio 4.5).

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### *Ciklosporin*

Smanjenje razine ciklosporina u plazmi opaženo je u studiji interakcija s ostalim lijekovima te je prijavljeno u nekoliko slučajeva u kojima se lijek primjenjivao u kombinaciji s orlistatom. To može dovesti do smanjenja imunosupresivne djelotvornosti. Stoga se takva kombinacija ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je, međutim, takva istodobna primjena neizbježna, u bolesnika liječenih ciklosporinom valja češće pratiti razine ciklosporina u krvi, i nakon početka i nakon prestanka uzimanja orlistata. Razine ciklosporina u krvi valja pratiti sve dok se ne stabiliziraju.

##### *Akarboza*

U nedostatku studija farmakokinetičkih interakcija treba izbjegavati istovremenu primjenu orlistata i akarboze.

### *Oralni antikoagulansi*

Kad se varfarin ili drugi antikoagulansi daju u kombinaciji s orlistatom, potrebno je nadzirati vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR, engl. *international normalised ratio*) (vidjeti dio 4.4).

### *Vitamini topivi u masti*

Liječenje orlistatom može potencijalno smanjiti apsorpciju vitamina topivih u masti (A, D, E i K). Velika većina bolesnika koji su u okviru kliničkih ispitivanja primali terapiju orlistatom i do pune četiri godine, imali su vrijednosti vitamina A, D, E i K te beta-karotena unutar normalnog raspona. Kako bi se osigurala pravilna prehrana, bolesnicima koji su na dijeti radi kontrole težine treba savjetovati prehranu bogatu voćem i povrćem, a može se razmotriti i uzimanje multivitaminskih pripravaka. Ako se preporuči uzimanje multivitaminskog pripravka, treba ga uzeti barem dva sata nakon uzimanja orlistata ili prije spavanja.

### *Amiodaron*

Nakon primjene jednokratne doze amiodarona, na ograničenom broju zdravih dobrovoljaca koji su istodobno primili orlistat, primijećeno je neznatno sniženje koncentracije amiodarona u plazmi. U bolesnika liječenih amiodaronom klinički značaj ovog učinka za sada ostaje nepoznat, ali može postati klinički značajan u nekim slučajevima. U bolesnika istovremeno liječenih amiodaronom preporučuje se pojačano praćenje kliničke slike i EKG-a.

U bolesnika istovremeno liječenih orlistatom i antiepilepticima, npr. valproat, lamotrigin, prijavljene su konvulzije za koje se ne može isključiti da su uzrokovane interakcijom tih lijekova. Stoga, te bolesnike treba pratiti zbog mogućih promjena u učestalosti i/ili težini konvulzija.

Rijetko može nastati hipotireoza i/ili smanjena kontrola hipotireoze. Mehanizam, iako nije dokazan, može uključivati smanjenu apsorpciju soli joda i/ili levotiroksina (vidjeti dio 4.4).

Postoji nekoliko izvješća o slučajevima smanjene djelotvornosti antiretrovirusnih lijekova za liječenje infekcije HIV-om, antidepresiva, antipsihotika (uključujući litij) i benzodiazepina koja se podudaraju sa započinjanjem primjene orlistata u bolesnika koji su do tada bili dobro regulirani. Stoga liječenje orlistatom treba započeti tek nakon pomnog razmatranja mogućeg utjecaja na te bolesnike.

### *Odsutnost interakcija*

Nisu opažene interakcije s amitriptilinom, atorvastatinom, bigvanidima, digoksinom, fibratima, fluoksetinom, losartanom, fenitoinom, fenterminom, pravastatinom, nifedipinom GITS (Gastrointestinal Therapeutic System), nifedipinom sa sporim oslobađanjem, sibutraminom ili alkoholom. Odsutnost ovih interakcija dokazana je u specifičnim studijama interakcija lijek-lijek.

Odsutnost interakcija između oralnih kontraceptiva i orlistata dokazana je u specifičnim studijama interakcija lijek-lijek. Međutim, orlistat može indirektno smanjiti raspoloživost oralnih kontraceptiva, što u pojedinim slučajevima može dovesti do neočekivane trudnoće. U slučaju teškog proljeva preporučuje se dodatna metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.4)

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nema kliničkih podataka o primjeni orlistata tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, okot ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Potreban je oprez ako se propisuje trudnicama.

Kako nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko, orlistat je kontraindiciran tijekom dojenja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Xenical ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

Nuspojave orlistata uglavnom su gastrointestinalne naravi. Incidencija nuspojava smanjuje se što je liječenje orlistatom duže.

Niže navedene nuspojave su navedene prema tjelesnom sustavu i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1,000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10,000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10,000$ ), uključujući izolirana izvješća.

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Sljedeća tablica nuspojava (prva godina liječenja) prikazuje štetne događaje koji su se pojavili s učestalošću  $> 2\%$  i s incidencijom  $\geq 1\%$  u odnosu na placebo u kliničkim ispitivanjima u trajanju od 1 i 2 godine:

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava/ štetan događaj
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često: glavobolja
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Vrlo često: infekcija gornjeg dišnog sustava Često: infekcija donjeg dišnog sustava
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često: abdominalna bol/nelagoda masni iscjedak iz rektuma vjetrovi s istjecanjem stolice hitne stolice masna/uljasta stolica flatulencija tekuće stolice uljasto pražnjenje povećana defekacija Često: rektalna bol/nelagoda mekane stolice fekalna inkontinencija distenzija abdomena* poremećaj zuba poremećaj desni
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često: infekcija urinarnog trakta
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često: hipoglikemija*
Infekcije i infestacije	Vrlo često: influenza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često: neredovite menstruacije
Psihijatrijski poremećaji	Često: tjeskoba

\* samo štetni događaji specifični za liječenje koji su se pojavili s učestalošću  $> 2\%$  i incidencijom  $\geq 1\%$  u odnosu na placebo, u pretilih bolesnika s dijabetesom tipa II

U četverogodišnjem kliničkom ispitivanju opći obrazac distribucije štetnih događaja bio je sličan onome u jednogodišnjim i dvogodišnjim ispitivanjima, pri čemu se ukupna incidencija štetnih događaja vezanih uz gastrointestinalni sustav koji su se javili u prvoj godini smanjivala iz godine u godinu tijekom četverogodišnjeg razdoblja.

Sljedeća tablica nuspojava prikazuje spontano prijavljene nuspojave u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet i stoga njihova učestalost nije poznata:

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>
Pretrage	Povišenje jetrenih transaminaza i alkalne fosfataze. U bolesnika istovremeno liječenih antikoagulansima i orlistatom prijavljeni su sniženi protrombin, povišeni INR i neuravnoteženo antikoagulacijsko liječenje, koji su doveli do varijacija hemostatskih parametara (vidjeti dio 4.4 i 4.5)
Poremećaji probavnog sustava	rektalno krvarenje divertikulitis pankreatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	bulozne erupcije
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti (npr. svrbež, osip, urtikarija, angioedem, bronhospazam i anafilaksija)
Poremećaji jetre i žuči	kolelitijaza Hepatitis koji može biti ozbiljan. Prijavljeni su neki slučajevi sa smrtnim ishodom ili slučajevi koji su zahtijevali transplantaciju jetre.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	nefropatija uzrokovana oksalatima koja može dovesti do zatajenja bubrega

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9 Predoziranje**

Ispitivanje jednokratnih doza od 800 mg orlistata i višestrukih doza do 400 mg tri puta dnevno tijekom 15 dana, na normalno teškim i pretilim osobama, nije pokazalo značajne štetne učinke. Uz to, pretilim bolesnicima primjenjivane su doze od 240 mg tri puta dnevno u trajanju od 6 mjeseci. U većini prijavljenih slučajeva predoziranja orlistatom u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet nisu prijavljene nikakve nuspojave ili su prijavljene nuspojave bile slične onima za vrijeme uzimanja lijeka u preporučenoj dozi.

Ukoliko bi došlo do značajnog predoziranja orlistatom, preporučuje se nadzor bolesnika tijekom 24 sata. Na temelju istraživanja na ljudima i životinjama, bilo koji sistemski učinak koji bi proizlazio iz svojstva orlistata da inhibira lipazu trebao bi biti brzo reverzibilan.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi protiv pretilosti s perifernim djelovanjem, ATK oznaka A08AB01.

Orlistat je potentan, specifičan inhibitor gastrointestinalne lipaze, dugog djelovanja. Njegovo terapijsko djelovanje odvija se u lumenu želuca i tankom crijevu gdje stvara kovalentne veze s aktivnim serinskim mjestom gastričnih i gušteračnih lipaza. Inaktivirani enzim nije, stoga, raspoloživ za hidrolizu prehrabene masti, u obliku triglicerida, u slobodne masne kiseline i monogliceride koje bi se mogle apsorbirati.

U dvogodišnjim studijama i četverogodišnjoj studiji, hipokalorijska dijeta je korištena u skupinama koje su primale terapiju orlistatom kao i u skupinama koje su primale placebo.

Podaci prikupljeni iz pet studija u trajanju od po dvije godine, u kojima se ispitivao orlistat i hipokalorijska dijeta, pokazali su da je nakon 12 tjedana liječenja kod 37 % bolesnika liječenih orlistatom i 19 % bolesnika liječenih placebom došlo do gubitka barem 5 % početne tjelesne težine. Od navedenih, 49 % bolesnika liječenih orlistatom i 40 % bolesnika liječenih placebom izgubilo je  $\geq 10$  % početne tjelesne težine nakon jedne godine. Nasuprot tome, u bolesnika koji nakon 12 tjedana liječenja nisu izgubili barem 5 % početne tjelesne težine, samo je 5 % bolesnika liječenih orlistatom i 2 % bolesnika liječenih placebom izgubilo  $\geq 10$  % njihove početne tjelesne težine nakon jedne godine. Sveukupno, nakon jedne godine liječenja, postotak bolesnika koji su izgubili 10 % ili više tjelesne težine iznosio je 20 % onih liječenih dozom od 120 mg orlistata u odnosu na 8 % bolesnika liječenih placebom. Srednja razlika u gubitku težine uz lijek u odnosu na placebo iznosila je 3,2 kg.

Podaci iz četverogodišnjeg kliničkog ispitivanja XENDOS pokazali su da je nakon 12 tjedana liječenja kod 60 % bolesnika liječenih orlistatom i 35 % bolesnika liječenih placebom došlo do gubitka barem 5 % njihove početne tjelesne težine. Od navedenog, 62 % bolesnika liječenih orlistatom i 52 % bolesnika liječenih placebom izgubilo je  $\geq 10$  % njihove početne tjelesne težine nakon jedne godine. Nasuprot tome, u bolesnika koji nakon 12 tjedana liječenja nisu izgubili barem 5 % njihove početne tjelesne težine, samo je 5 % bolesnika liječenih orlistatom i 4 % bolesnika liječenih placebom izgubilo  $\geq 10$  % njihove početne tjelesne težine nakon jedne godine. Nakon jedne godine liječenja 41 % bolesnika liječenih orlistatom i 21 % bolesnika liječenih placebom izgubilo je  $\geq 10$  % tjelesne težine, uz srednju razliku u gubitku težine između te dvije grupe od 4,4 kg. Nakon četiri godine liječenja, 21 % bolesnika liječenih orlistatom i 10 % bolesnika liječenih placebom izgubilo je  $\geq 10$  % tjelesne težine, uz srednju razliku u gubitku težine između te dvije grupe od 2,7 kg.

Više bolesnika liječenih orlistatom ili placebom izgubilo je barem 5 % početne tjelesne težine nakon 12 tjedana ili 10 % nakon jedne godine u studiji XENDOS nego u pet dvogodišnjih studija. Uzrok je toj razlici što je u pet dvogodišnjih studija obuhvaćeno uvodno razdoblje četverotjedne dijete uz liječenje placebom, tijekom kojeg su bolesnici u prosjeku izgubili 2,6 kg prije početka samog liječenja.

Podaci iz četverogodišnje studije također sugeriraju da je gubitak težine postignut primjenom orlistata, odgodio razvoj dijabetesa tipa II za vrijeme trajanja ispitivanja (kumulativna incidencija slučajeva dijabetesa: 3,4 % u skupini koja je primala orlistat, u odnosu na 5,4 % u skupini koja je primala placebo). Velika većina slučajeva razvoja dijabetesa pojavila se u skupini bolesnika koji su već na početku liječenja imali poremećaj tolerancije glukoze, a koja je sačinjavala 21 % randomiziranih bolesnika. Nije jasno može li se iz ovih nalaza izvesti zaključak o dugotrajnoj kliničkoj koristi.

U pretilih bolesnika s dijabetesom tipa II koji nisu u potpunosti kontrolirani antidijabeticima, podaci iz četiri jednogodišnje studije pokazuju da je postotak onih koji su odgovorili na terapiju ( $\geq 10$  % gubitka tjelesne težine) bio 11,3 % uz primjenu orlistata u usporedbi s 4,5 % uz primjenu placeba. U bolesnika

liječenih orlistatom, srednja razlika u gubitku tjelesne težine u odnosu na placebo bila je 1,83 kg do 3,06 kg, a srednja razlika u smanjenju HbA1c u odnosu na placebo 0,18 % do 0,55%. Nije utvrđeno je li učinak na HbA1c neovisan o smanjenju tjelesne težine.

U multicentričnom (SAD, Kanada), s paralelnim grupama, dvostruko slijepom, placebo kontroliranim ispitivanju, 539 pretilih bolesnika adolescenata randomizirano je da bi tijekom 52 tjedna tri puta dnevno primili 120 mg orlistata (n=357) ili placebo (n=182) uz hipokalorijsku dijetu i vježbanje. Obje skupine su primale multivitaminske pripravke. Primarni rezultat bio je promjena indeksa tjelesne mase (BMI) od početka do kraja ispitivanja.

Rezultati su bili znatno bolji u skupini koja je primala orlistat (razlika u BMI-u od 0,86 kg/m<sup>2</sup> u korist orlistata). Nakon jedne godine liječenja 9,5 % bolesnika liječenih orlistatom i 3,3 % bolesnika liječenih placeboom izgubilo je  $\geq 10\%$  tjelesne težine, uz srednju razliku u gubitku težine između te dvije skupine od 2,6 kg. Na razliku su značajno utjecali rezultati u skupini bolesnika s gubitkom tjelesne težine od  $\geq 5\%$  nakon 12 tjedana liječenja orlistatom, koji su predstavljali 19 % početne populacije. Nuspojave su općenito bile slične onima uočenima u odraslih. No, došlo je do neobjašnjenog porasta učestalosti pojave prijeloma kostiju (6 % u skupinama koje su primale orlistat u odnosu na 2,8 % u skupinama koje su primale placebo).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### *Apsorpcija*

Ispitivanja provedena na dobrovoljcima normalne težine i pretilima pokazala su da je opseg apsorpcije orlistata minimalan. Koncentracija nepromijenjenog orlistata u plazmi nije se mogla odrediti (< 5 ng/ml) osam sati nakon peroralne primjene orlistata.

Općenito, pri terapijskim dozama je pojava nepromijenjenog orlistat u plazmi bila sporadična, i u iznimno malim koncentracijama (< 10 ng/ml ili 0,02  $\mu$ mol), bez znakova nakupljanja, što je u skladu s minimalnom apsorpcijom.

### *Raspodjela*

Volumen raspodjele ne može se odrediti jer je apsorpcija lijeka minimalna i nema definiranu sistemsku farmakokinetiku. Orlistat se in vitro > 99 % veže za proteine plazme (lipoproteini i albumin najznačajniji su vezni proteini). Orlistat minimalno ulazi u eritrocite.

### *Metabolizam*

Temeljem podataka dobivenih ispitivanjem na životinjama, vjerojatno je da se orlistat metabolizira uglavnom unutar stijenke gastrointestinalnog sustava. Na temelju ispitivanja pretilih osoba, od minimalne frakcije doze koja se sistemski apsorbira, dva glavna metabolita, M1 (nastaje hidrolizom laktoskog prstena na položaju 4) i M3 (M1 s odcijepljenim N-formil leucinskim ostatkom) iznose 42 % ukupne koncentracije u plazmi.

M1 i M3 imaju otvoreni beta-laktoski prsten i iznimno slabu aktivnost inhibicije lipaza (1000, odnosno 2500 puta slabiju nego orlistat). S obzirom na tu nisku inhibicijsku aktivnost i nisku razinu u plazmi u terapijskim dozama (prosječno 26 ng/ml, odnosno 108 ng/ml), ti se metaboliti ne smatraju farmakološki značajnim.

### *Eliminacija*

Ispitivanja na osobama normalne težine i pretilim osobama pokazala su da je izlučivanje neapsorbiranog lijeka u stolici glavni put eliminacije. Približno 97 % primijenjene doze izlučilo se stolicom, a od toga 83 % kao nepromijenjeni orlistat.

Kumulativno bubrežno izlučivanje tvari povezanih s orlistatom bilo je < 2 % primijenjene doze. Vrijeme potrebno za potpuno izlučivanje (stolicom i urinom) iznosilo je od 3 do 5 dana. Dispozicija orlistata činila se jednakom u dobrovoljaca normalne težine kao i u onih pretilih. Orlistat, M1 i M3, izlučuju se putem žuči.



### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci iz konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala ili reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

U životinjskim reproduktivnim modelima nisu pronađeni teratogeni učinci. Kada ne postoje teratogeni učinci u životinja, ne očekuju se ni malformacijski učinci u ljudi. Dosad su se djelatne tvari koje uzrokuju malformacije u ljudi, pokazale teratogenima u životinja kada su provedene dobro vođene studije na dvije životinjske vrste.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule:

celuloza, mikrokristalična (E460)  
natrijev škroboglikolat (tip A)  
povidon (E1201)  
natrijev laurilsulfat  
talk

#### Ovojnica kapsule:

želatina  
indigo karmin (E132)  
titanijev dioksid (E171)  
jestiva tinta za označavanje (željezov oksid crni, koncentrirana otopina amonijaka, kalijev hidroksid, šelak, propilenglikol)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Blisteri: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju i čuvati blister u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Boce: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVDC blisteri koji sadrže 21, 42 i 84 tvrde kapsule.

Staklene boce sa sredstvom za sušenje koje sadrže 21, 42 i 84 tvrde kapsule.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Njemačka

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/98/071/001-006

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. srpnja 1998.  
Datum posljednje obnove: 17. lipnja 2008.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Bahnhofstr. 1a  
17498 Mesekenhagen  
Njemačka

ili

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 23-24  
17489 Greifswald  
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BLISTERE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xenical 120 mg tvrde kapsule  
orlistat

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna kapsula sadrži 120 mg orlistata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

21 tvrda kapsula  
42 tvrde kapsule  
84 tvrde kapsule

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C  
Čuvati u originalnom pakiranju i čuvati blister u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/98/071/001 21 kapsula  
EU/1/98/071/002 42 kapsule  
EU/1/98/071/003 84 kapsule

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

xenical

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**FOLIJA BLISTERA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xenical 120 mg tvrde kapsule  
orlistat

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJA I NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xenical 120 mg tvrde kapsule  
orlistat

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna kapsula sadrži 120 mg orlistata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

21 tvrda kapsula  
42 tvrde kapsule  
84 tvrde kapsule

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C  
Spremnik čuvajte čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/98/071/004 21 kapsula  
EU/1/98/071/005 42 kapsule  
EU/1/98/071/006 84 kapsule

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

xenical

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## UPUTA O LIJEKU: INFORMACIJA ZA KORISNIKA

### Xenical 120 mg tvrde kapsule orlistat

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Xenical i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xenical
3. Kako uzimati Xenical
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xenical
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je XENICAL i za što se koristi**

Xenical je lijek koji je namijenjen liječenju pretilosti. Djeluje u probavnom sustavu tako što sprječava probavu oko jedne trećine masnoća iz obroka.

Xenical se veže za enzime u probavnom sustavu (lipaze) i sprječava ih da razgrade dio masnoća unesenih hranom. Neprobavljena masnoća ne može se apsorbirati i izlučuje se iz tijela.

Xenical je indiciran u liječenju pretilosti, u kombinaciji s niskokaloričnom dijetom.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati XENICAL**

##### **Nemojte uzimati XENICAL**

- ako ste alergični (preosjetljivi) na orlistat ili na bilo koji drugi sastojak lijeka Xenical,
- ako imate kronični malapsorpcijski sindrom (nedovoljna apsorpcija hranjivih tvari iz probavnog sustava),
- ako imate kolestazu (poremećaj jetre),
- ako dojite.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Gubitak težine može utjecati na potrebnu dozu lijekova koji se uzimaju za druge bolesti (npr. visoki kolesterol ili šećernu bolest). Posavjetujte se s liječnikom o tim i ostalim lijekovima koje možda uzimate. Zbog gubitka težine može biti potrebna prilagodba doze tih lijekova.

Da biste od lijeka Xenical imali najveću korist, potrebno je pratiti program prehrane koji Vam je preporučio liječnik. Kao i uz svaki program za kontrolu tjelesne težine, pretjerani unos masti i kalorija može smanjiti učinak gubitka težine.

Ovaj lijek može izazvati bezazlene promjene u radu crijeva, poput masne ili uljne stolice, zbog uklanjanja neprobavljene masti stolicom. Mogućnost da se to dogodi povećava se ako se Xenical uzima istovremeno s hranom bogatom mastima. Uz to, dnevni unos masti treba raspodijeliti u tri glavna obroka jer ako se Xenical uzima uz obrok bogat mastima, povećava se mogućnost smetnji u probavnom traktu.

Kako uz teški proljev oralna kontracepcija može biti neučinkovita, u tom se slučaju preporučuje uporaba dodatne metode kontracepcije.

Primjena orlistata može biti povezana s nastankom bubrežnih kamenaca u bolesnika koji boluju od kronične bolesti bubrega. Obavijestite svog liječnika ukoliko imate problema s bubrežima.

### **Djeca**

Xenical nije namijenjen primjeni kod djece.

### **Drugi lijekovi i Xenical**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, čak i one koji se izdaju bez recepta.

To je važno jer istovremena upotreba više lijekova može pojačati ili oslabiti njihov učinak.

Xenical može promijeniti aktivnost:

- lijekova protiv zgrušavanja krvi (npr. varfarina). Liječnik će možda morati pratiti zgrušavanje krvi.
- ciklosporina. Ne preporučuje se istovremena primjena sa ciklosporinom. Liječnik će možda morati češće pratiti razinu ciklosporina u krvi.
- soli joda i/ili levotiroksina. Može doći do hipotireoze i/ili smanjene kontrole hipotireoze.
- amiodarona. Zatražite savjet liječnika.
- lijekova za liječenje infekcije HIV-om.
- lijekova za depresiju, psihijatrijske poremećaje ili tjeskobu

Xenical smanjuje apsorpciju pripravaka nekih tvari topivih u masti, osobito beta-karotena i vitamina E. Zato trebate pratiti upute liječnika o uravnoteženoj prehrani bogatoj voćem i povrćem. Liječnik vam može preporučiti uzimanje multivitaminskog pripravka.

Orlistat može narušiti ravnotežu antikonvulzivne terapije, smanjenjem apsorpcije antiepileptika, što dovodi do konvulzija. Obavijestite svog liječnika ukoliko mislite da primjena lijeka Xenical zajedno s antiepilepticima mijenja učestalost i/ili težinu konvulzija.

Xenical se ne preporučuje osobama koje uzimaju akarbozu (lijek koji se koristi za liječenje šećerne bolesti tipa 2).

### **Xenical s hranom i pićem**

Xenical se može uzimati neposredno prije, za vrijeme ili do sat vremena nakon obroka. Kapsulu treba progutati s vodom.

### **Trudnoća i dojenje**

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Xenical tijekom trudnoće.

Tijekom terapije lijekom Xenical ne smijete dojiti dijete jer nije poznato izlučuje li se Xenical u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Xenical nema poznati učinak na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

### **3. Kako uzimati XENICAL**

Uvijek uzmite Xenical točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uobičajena doza lijeka Xenical je jedna kapsula od 120 mg uz svaki od tri glavna obroka dnevno. Možete ju uzeti neposredno prije, tijekom ili unutar jednog sata nakon obroka. Kapsulu treba progutati s vodom.

Xenical treba uzimati uz uravnoteženu prehranu bogatu voćem i povrćem s kontroliranim unosom kalorija koja sadrži prosječno 30% kalorija iz masti. Vaš dnevni unos masti, ugljikohidrata i proteina treba biti raspoređen na tri glavna obroka. To znači da ćete jednu kapsulu uzeti uz doručak, drugu uz ručak i treću uz večeru. Da biste postigli najbolji učinak, izbjegavajte između obroka uzimanje hrane koja sadrži masnoće, poput kolača, čokolade ili grickalica.

Xenical djeluje samo na prehrambene masti. Prema tome, nije ga potrebno uzeti ako preskočite glavni obrok ili ako pojedete obrok koji ne sadrži masnoće.

Obavijestite liječnika ako iz nekog razloga niste uzeli lijek točno onako kako je propisao. U suprotnom liječnik može misliti da lijek nije bio učinkovit ili da ga niste dobro podnijeli te može bespotrebno promijeniti liječenje.

Vaš će liječnik obustaviti liječenje lijekom Xenical nakon 12 tjedana ako niste izgubili barem 5% tjelesne težine koja je izmjerena na početku liječenja lijekom Xenical.

Xenical je ispitan u dugotrajnim kliničkim studijama u trajanju do 4 godine.

#### **Ako uzmete više lijeka XENICAL nego što ste trebali**

Ako popijete više kapsula nego što Vam je liječnik preporučio ili ako netko drugi slučajno popije Vaš lijek, kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili bolnicu jer ćete možda trebati medicinsku pomoć.

#### **Ako ste zaboravili uzeti XENICAL**

Ako u bilo koje doba zaboravite popiti lijek, uzmite ga čim se sjetite, pod uvjetom da je to najviše sat vremena nakon posljednjeg obroka, a zatim ga nastavite uzimati u uobičajeno vrijeme. Ne uzimajte dvostruku dozu. Ako zaboravite uzeti nekoliko doza obavijestite liječnika i slijedite njegove upute. Nemojte mijenjati propisanu dozu, ako Vam to nije savjetovao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Xenical može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se za vrijeme uzimanja lijeka Xenical osjećate loše, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Većina nuspojava vezanih uz upotrebu lijeka Xenical proizlazi iz njegovog lokalnog djelovanja u probavnom sustavu. Ti su simptomi uglavnom blagi, javljaju se na početku liječenja, a osobito su izraženi nakon obroka koji sadrže visoku razinu masti. Nastavkom liječenja i ako se pridržavate preporučene prehrane ti simptomi obično nestanu.

#### **Vrlo česte nuspojave (javljaju se kod više od 1 na 10 korisnika)**

Glavobolja, bol/nelagoda u trbuhu, hitna ili povećana potreba za pražnjenjem crijeva, vjetrovi s istjecanjem stolice, uljasti iscedak, uljaste ili masne stolice, tekuće stolice, niska razina šećera u krvi (kod nekih osoba oboljelih od dijabetesa tipa 2)

## Česte nuspojave (javljaju se kod 1 do 10 na 100 korisnika)

Bol/nelagoda u rektumu, mekane stolice, inkontinencija (stolice), osjećaj nadutosti (kod nekih osoba oboljelih od dijabetesa tipa 2), poremećaji zuba/desni, nepravilan menstrualni ciklus, umor.

Prijavljene su i sljedeće nuspojave, ali njihova učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka:

Alergijske reakcije čiji su glavni simptomi svrbež, osip, urtike (blago uzdignuti dijelovi kože koji svrbe i koji su blijedi ili crveniji od okolne kože), jako otežano disanje, mučnina, povraćanje i loše osjećanje. Kožni mjehurići (uključujući mjehuriće koji pucaju). Divertikulitis (upala ispupčenja stijenke crijeva). Krvarenje iz završnog dijela crijeva (rektuma). U krvnim nalazima mogu se naći povećane razine nekih jetrenih enzima. Hepatitis (upala jetre). Simptomi mogu uključivati žutilo kože i oči, svrbež, tamnu boju mokraće, bol u truhu i osjetljivost jetre (bol ispod prednjeg rebrenog luka s desne strane), ponekad praćene gubitkom teka. Prestanite uzimati Xenical ako se pojave takvi simptomi i obavijestite o tome svog liječnika. Žučni kamenci. Pankreatitis (upala gušterače). Oksalatna nefropatija (nakupljanje kalcijevog oksalata, što može dovesti do stvaranja bubrežnih kamenaca). Pogledajte dio 2. Budite posebno oprezni s lijekom Xenical. Učinci na zgrušavanje uz antikoagulanse.

### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati XENICAL

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### Blister pakiranja

Xenical se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju i čuvati blister u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### Staklene boce

Xenical se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što XENICAL sadrži

- Djelatna tvar je orlistat. Jedna kapsula sadrži 120 mg orlistata.
- Pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza (E460), natrijev škroboglikolat (tip A), povidon (E1201), natrijev laurilsulfat i talk. Ovojnica kapsule se sastoji od želatine, indigo karmina (E132), titanijevog dioksida (E171) i jestive tinte za označavanje.



### **Kako XENICAL izgleda i sadržaj pakiranja**

Xenical kapsule tirkizne su boje s natpisom "XENICAL 120", a dostupne su u blister pakiranjima i staklenim bocama sa 21,42 i 84 kapsule.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Njemačka

### **Proizvođač**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Bahnhofstr. 1a

17498 Mesekenhagen

Njemačka

ili

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 23-24

17489 Greifswald

Njemačka

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>