

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orlistat Sandoz 60 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 60 mg orlistaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Kirkkaansininen kapseli, koko 3.

Sisältö on valkoista jauhetta tai löysästi yhteenliittyneitä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Orlistat Sandoz on tarkoitettu lihavuuden hoitoon ylipainoisille aikuisille (painoindeksi BMI ≥ 28 kg/m²) ja sitä käytetään yhdistettynä lievästi vähäkaloriseen, vähärasvaiseen ruokavalioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Orlistat Sandozin suositusannos on yksi 60 mg:n kapseli kolmesti päivässä. Vuorokauden aikana saa ottaa enintään kolme 60 mg:n kapselia.

Hoitoa jatketaan enintään kuusi kuukautta.

Jos potilas ei ole lahtunut 12 viikon Orlistat Sandoz -hoidon aikana, hänen on otettava yhteys lääkäriin tai apteekkiin. Hoito saatetaan joutua lopettamaan.

Painonpudotusohjelman tärkeänä osana ovat ruokavalio ja liikunta. On suositeltavaa, että ruokavalio ja liikunta aloitetaan ennen Orlistat Sandoz -hoidon aloittamista.

Orlistaattihoito yhdistetään ravitsemuksellisesti monipuoliseen, lievästi vähäkaloriseen ruokavalioon, jonka energiamäärästä noin 30 % saa olla peräisin rasvasta (esimerkiksi jos ruokavalio sisältää 2 000 kcal vuorokaudessa, rasvan osuus on alle 67 g). Päivittäinen rasva-, hiilihydraatti- ja proteiinimäärä on saatava tasaisesti kolmesta pääateriasta.

Ruokavalion ja liikuntaohjelman noudattamista on jatkettava myös Orlistat Sandoz -hoidon lopettamisen jälkeen.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Orlistat Sandozin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Orlistaatin käytöstä iäkkäillä ihmisillä on vain vähän tietoa.

Koska orlistaatin imeytyminen on erittäin vähäistä, annoksen muutos ei kuitenkaan ole tarpeen iäkkäillä ihmisillä.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Orlistaatin vaikutuksia ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on maksan- ja/tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Koska orlistaatin imeytyminen on erittäin vähäistä, annoksen muutos ei kuitenkaan ole tarpeen potilailla, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Kapseli otetaan veden kera juuri ennen pääateriaa, pääaterian aikana tai enintään tunnin kuluessa pääateriasta. Jos ateria jää kokonaan pois tai ei sisällä rasvaa, annos tulisi jättää ottamatta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Samanaikainen siklosporiinihoito (ks. kohta 4.5)
- Krooninen malabsorptiosyndrooma
- Kolestaasi
- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Varfariinin tai muiden oraalisten antikoagulanttien samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.5 ja 4.8)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanavan oireet

Potilasta on kehotettava noudattamaan annettuja ruokavaliosuosituksia (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan oireiden (ks. kohta 4.8) mahdollisuus saattaa kasvaa, jos orlistaattia nautitaan runsaasti rasvaa sisältävän yksittäisen aterian tai ruokavalion yhteydessä.

Rasvaliukoiset vitamiinit

Orlistaattihoito voi mahdollisesti heikentää rasvaliukoisten vitamiinien (A, D, E ja K) imeytymistä (ks. kohta 4.5). Tästä syystä nukkumaan mennessä tulisi ottaa monivitamiinivalmistetta.

Diabeteslääkkeet

Koska diabeteksessa painonlaskuun saattaa liittyä verensokeritasapainon paranemista, diabeteslääkitystä käyttävien potilaiden tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen Orlistat Sandoz -hoidon aloittamista diabeteslääkevalmisteen annoksen mahdollisesta muuttamisesta.

Verenpaine- tai kolesterolilääkkeet

Painonlaskuun saattaa liittyä verenpaine- ja kolesteroliarvojen paranemista.

Verenpaine- tai kolesterolilääkitystä käyttävien potilaiden tulisi neuvotella lääkärin tai apteekkihenkilöstön kanssa käyttäessään Orlistat Sandozia näiden lääkevalmisteiden annoksen mahdollisesta muuttamisesta.

Amiodaroni

Amiodaronia käyttävien tulisi neuvotella lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Orlistat Sandoz -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.5).

Verenvuoto peräsuolesta

Orlistaattia saavilla on raportoitu verenvuotoa peräsuolesta. Jos verenvuotoa esiintyy, potilaan on hakeuduttava lääkäriin hoitoon.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Lisäehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan estämään mahdollinen oraalisen ehkäisyn epäonnistuminen vaikean ripulin yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Munuaissairaudet

Potilaiden, joilla on munuaissairaus, tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen Orlistat Sandoz -hoidon aloittamista, koska orlistaatin käyttöön voi liittyä virtsan lisääntynyt oksalaattipitoisuus sekä oksalaatin aiheuttama nefropatia, jotka johtavat toisinaan munuaisten vajaatoimintaan. Tämä riski on suurentunut potilailla, joilla on taustalla kroonista munuaissairautta ja/tai vähentynyttä nestetilavuutta.

Levotyrokksiini

Levotyrokssiinia käyttävien tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen Orlistat Sandoz -hoidon aloittamista, koska orlistaatti ja levotyrokksiini voidaan joutua ottamaan eri aikaan ja levotyrokssiinin annosta voidaan joutua muuttamaan. Kilpirauhasen vajaatoimintaa ja/tai vajaatoiminnan hoitotasapainon heikkenemistä voi ilmetä kun orlistaattia käytetään samanaikaisesti levotyrokssiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Epilepsialääkkeet

Epilepsialääkettä käyttävien tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen Orlistat Sandoz -hoidon aloittamista, sillä mahdollisia muutoksia kouristusten esiintymistiheydessä ja vaikeudessa on seurattava. Jos näin tapahtuu, on harkittava, voidaanko orlistaatti ja epilepsialääkkeet ottaa eri aikaan (ks. kohta 4.5)

Antiretroviraaliset HIV-lääkkeet

Potilaiden tulisi keskustella lääkärin kanssa ennen Orlistat Sandoz -valmisteen käyttöä samanaikaisesti antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Orlistaatti saattaa vähentää antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden imeytymistä ja heikentää antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden tehokkuutta (ks. kohta 4.5).

Orlistat Sandoz sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Siklosporiini

Siklosporiinin plasmapitoisuuksien on havaittu laskevan lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, ja useita tapauksia on raportoitu käytettäessä siklosporiinia samanaikaisesti orlistaatin kanssa. Immunosuppressiivinen teho saattaa tämän vuoksi heikentyä. Orlistat Sandozin ja siklosporiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.3).

Oraaliset antikoagulantit

Varfariinin tai muun suun kautta otettavan veren hyytymistä ehkäisevän lääkkeen nauttiminen samanaikaisesti orlistaatin kanssa saattaa vaikuttaa henkilön INR-arvoihin (International Normalised Ratio) (ks. kohta 4.8). Orlistat Sandozin ja varfariinin tai muiden oraalisten antikoagulanttien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.3).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Erityisissä yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole todettu yhteisvaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja orlistaatin välillä. Orlistaatti saattaa epäsuorasti vähentää suun kautta otettavien

ehkäisyvalmisteiden tehoa ja johtaa joissakin tapauksissa odottamattomiin raskauksiin. Lisäehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan vaikeiden ripulitapausten yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Levotyrokksiini

Kilpirauhasen vajaatoimintaa ja/tai vajaatoiminnan hoitotasapainon heikentymistä voi esiintyä kun orlistaattia ja levotyrokksiinia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). Tämä saattaa johtua jodisuolojen ja/tai levotyrokksiinin heikentyneestä imeytymisestä.

Epilepsialääkkeet

Kouristuksia on raportoitu potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti orlistaatilla ja epilepsialääkkeillä, (esim. valproaatti, lamotrigiini), joiden yhteisvaikutuksen syy-yhteyttä ei voida poissulkea. Orlistaatti voi heikentää epilepsialääkkeiden imeytymistä, joka voi johtaa kouristuksiin.

Antiretroviraalinen läikehoito

Orlistaatista saatuihin kirjallisuusraportteihin ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kokemukseen perustuen orlistaatti saattaa vähentää HIV-infektion hoitoon käytettävien antiretroviraalisten lääkkeiden imeytymistä ja vaikuttaa negatiivisesti läikehoidon tehoon (ks. kohta 4.4).

Rasvaliukoiset vitamiinit

Orlistaattihoito voi mahdollisesti heikentää rasvaliukoisten vitamiinien (A, D, E ja K) imeytymistä.

Kliinisissä tutkimuksissa näiden vitamiinien sekä beetakaroteenin pitoisuudet pysyivät normaalirajoissa valtaosalla potilaista, jotka saivat orlistaattia enintään neljän vuoden ajan. Potilaita tulisi kuitenkin neuvota ottamaan monivitaminivalmistetta nukkumaan mennessä riittävän vitamiininsaannin varmistamiseksi (ks. kohta 4.4).

Akarboosi

Farmakokineettisten yhteisvaikutustutkimusten puuttuessa Orlistat Sandoz -valmistetta ei pitäisi käyttää samanaikaisesti akarboosin kanssa.

Amiodaroni

Amiodaronin plasmapitoisuuden on havaittu hieman laskevan käytettäessä amiodaronia samanaikaisesti orlistaatin kanssa. Havainto on tehty pienellä määrällä terveitä vapaaehtoisia koehenkilöitä, jotka saivat kerta-annoksen amiodaronia. Potilailla, jotka käyttävät amiodaronilääkitystä, tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä. Amiodaronia käyttävien tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen Orlistat Sandoz -hoidon aloittamista. Amiodaronin annosta voidaan muuttaa tarvittaessa Orlistat Sandoz -hoidon aikana.

Masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet (mukaan lukien litium) ja bentsodiatsepiinit

On raportoitu, että joissakin tapauksissa masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden (mukaan lukien litium) ja bentsodiatsepiinien teho on heikentynyt, kun aiemmin hyvässä hoitotasapainossa olleille potilaille on aloitettu orlistaattihoito. Näille potilaille orlistaattihoito tulisi aloittaa vasta tämän mahdollisen vaikutuksen huolellisen arvioinnin jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset /Ehkäisy miehille ja naisille

Vaikean ripulin yhteydessä suositellaan lisäehkäisy menetelmän käyttöä estämään mahdollinen oraalisen ehkäisyn epäonnistuminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Orlistaatin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Raskaus on vasta-aihe Orlistat Sandozin käytölle (ks. kohta 4.3).

Imetys

Orlistat Sandozia ei pidä käyttää imetyksen aikana, koska sen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Orlistaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Orlistaatin haittavaikutukset kohdistuvat pääasiallisesti ruoansulatuskanavaan ja liittyvät lääkevalmisteen farmakologiseen nautitun rasvan imeytymistä estävään vaikutukseen.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset todettiin orlistaattihoidon (60 mg) kliinisissä tutkimuksissa 18 kuukaudesta kahteen vuoteen vaihdelleen hoitoajan jälkeen, ja ne olivat yleensä ottaen vähäisiä ja ohimeneviä. Niitä esiintyi yleensä hoidon alkuvaiheessa (3 kuukauden kuluessa) ja useimmilla potilailla tapahtuma esiintyi vain kerran. Vähärasvaisen ruokavalion noudattaminen pienentää ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten todennäköisyyttä (ks. 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutukset on lueteltu kohde-elinten ja esiintymistaajuuksien mukaisesti. Esiintymistaajuudet määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Orlistaatin markkinoilletulon jälkeisen käytön aikana ilmenneiden haittavaikutusten esiintymistaajuutta ei tiedetä, koska haittavaikutusten tiedot perustuvat vapaaehtoisesti annettuihin ilmoituksiin eikä käyttäjien määrästä ole varmaa tietoa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä ja esiintymistaajuus	Haittavaikutus/-tapahtuma
Veri ja imukudos Tuntematon:	Protrombiinin lasku ja kohonneet INR-arvot (ks. kohdat 4.3 ja 4.5)
Immuunijärjestelmä Tuntematon:	Yliherkkyysoireet kuten anafylaksia, bronkospasmi, angioödeema, kutina, ihottuma ja urtikaria
Psyykkiset haitat Yleinen:	Ahdistuneisuus *
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen:	Öljyiset ulostetahrat Ilmavaivoihin liittyvä hallitsematon ulostaminen

Yleinen:	Akillinen ulostamistarve Rasvaiset/öljyiset ulosteet Suolen öljyinen tyhjentyminen Ilmavaivat Löysät ulosteet
Tuntematon:	Vatsakipu Ulosteen pidätyskyvyttömyys Nestemäiset ulosteet Lisääntynyt ulostamisen tarve
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon:	Oksalaatin aiheuttama nefropatia, joka saattaa johtaa munuaisten vajaatoimintaan
Maksa ja sappi	
Tuntematon:	Hepatiitti, joka voi olla vakava. Joitakin kuolemaan johtaneita tai maksan siirtoa vaatineita tapauksia on raportoitu. Sappikivitauti Transaminaasien ja alkalisen fosfataasin nousu
Iho ja ihonalainen kudος	
Tuntematon:	Rakkulaiset ihomuutokset

* on luultavaa, että orlistaattihoito saattaa aiheuttaa ahdistusta ruoansulatuskanava haittavaikutuksiin liittyen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Orlistaattia on annettu kerta-annoksena 800 mg ja toistuvina annoksina enintään 400 mg kolme kertaa vuorokaudessa 15 päivän ajan normaalipainoisille ja lihaville potilaille ilman merkittäviä kliinisiä löydöksiä. Lisäksi lihaville potilaille on annettu 240 mg:n annos kolme kertaa vuorokaudessa kuuden kuukauden ajan. Suurimmassa osassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoiduista orlistaatin yliannostustapauksista ei ole havaittu haittavaikutuksia tai, jos niitä on ilmennyt, ne ovat olleet samoja kuin suositeltuja annoksia käytettäessä.

Yliannostuksen saaneen on hakeuduttava lääkärin hoitoon. Jos potilas on saanut huomattavan yliannoksen orlistaattia, on suositeltavaa tarkkailla häntä vuorokauden ajan. Sekä ihmis- että eläintutkimusten tuloksien perusteella orlistaatin lipaasineestosta johtuvat systeemiset vaikutukset ovat todennäköisesti nopeasti palautuvia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Laihdutuslääkkeet, lukuun ottamatta dieettivalmisteita, perifeerisesti vaikuttavat laihdutuslääkkeet, ATC-koodi A08AB01.

Orlistaatti on voimakas, spesifinen ja pitkävaikutteinen ruoansulatuskanavan lipaasineestäjä. Terapeuttinen vaikutus ilmenee mahalaukun ja ohutsuolen lumenissa orlistaatin liittyessä kovalenttisidoksella mahalaukun ja haiman lipaasien aktiiviseen seriinikohtaan. Täten inaktivoituneet entsyymit eivät kykene hydrolysoimaan ravinnossa olevia triglyseridejä vapaiksi, imeytyviksi rasvahapoiksi ja monoglyserideiksi.

Kliinisten tutkimusten perusteella on arvioitu, että kolmesti päivässä otetun orlistaatin (60 mg) ansiosta ravinnossa olevasta rasvasta jää imeytymättä noin 25 %. Orlistaatin vaikutus saa aikaan ulosteen rasvamäärän lisääntymisen jo 24–48 tunnin kuluessa annoksesta. Ulosteen rasvamäärä vähenee yleensä hoitoa edeltävälle tasolle 48–72 tunnissa lääkityksen lopettamisesta.

Orlistaatin teho on osoitettu kahdessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistuneiden aikuisten painoindeksi (BMI) oli $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ ja jossa orlistaattia otettiin 60 mg kolme kertaa päivässä vähäkaloriseen, vähärasvaiseen ruokavalioon yhdistettynä.

Ensisijaista mittauseräparametria, painon muutosta lähtötasosta (satunnaistamisvaiheesta), arvioitiin suhteessa painoon (Taulukko 1) ja niiden koehenkilöiden osuuteen, joiden paino laski $\geq 5 \%$ tai $\geq 10 \%$ (Taulukko 2).

Vaikka painon laskua tutkittiin kummassakin tutkimuksessa 12 kuukauden hoitajakson ajan, ensin painon lasku tapahtui ensimmäisen kuuden kuukauden aikana.

Taulukko 1: 6 kuukauden hoidon vaikutus lähtötasolla mitattuun painoon

	Hoitoryhmä	N	Suhteellinen keskimuutos (%)	Keskimuutos (kg)
Tutkimus 1	Lumelääke	204	-3,24	-3,11
	Orlistaatti 60 mg	216	-5,55	-5,20 ^a
Tutkimus 2	Lumelääke	183	-1,17	-1,05
	Orlistaatti 60 mg	191	-3,66	-3,59 ^a
Yhdistetyt tiedot	Lumelääke	387	-2,20	-2,09
	Orlistaatti 60 mg	407	-4,60	-4,40 ^a

^a p < 0,001 verrattuna lumelääkkeeseen

Taulukko 2: Vasteanalyysi 6 kuukauden kuluttua:

	$\geq 5 \%$:n lasku lähtötason painosta (%)		$\geq 10 \%$:n lasku lähtötason painosta (%)	
	Lumelääke	Orlistaatti 60 mg	Lumelääke	Orlistaatti 60 mg
Tutkimus 1	30,9	54,6 ^a	10,3	21,3 ^b
Tutkimus 2	21,3	37,7 ^a	2,2	10,5 ^b
Yhdistetyt tiedot	26,4	46,7 ^a	6,5	16,2 ^a

Verrattuna lumelääkkeeseen: ^a p < 0,001; ^b p < 0,01

Orlistaatin (60 mg) aikaansaaman painon laskun lisäksi hoitoon liittyi myös muita suotuisia terveysvaikutuksia kuuden kuukauden käytön jälkeen. Keskimääräinen suhteellinen muutos kokonaiskolesteroliarvoissa oli -2,4 % orlistaatilla (60 mg) (5,20 mmol/l lähtötasolla) ja +2,8 % lumelääkkeellä (5,26 mmol/l lähtötasolla). Keskimääräinen suhteellinen muutos LDL kolesteroliarvoissa oli -3,5 % orlistaatilla (60 mg) (3,30 mmol/l lähtötasolla) ja +3,8 % lumelääkkeellä (3,41 mmol/l lähtötasolla). Vyötärönympärysmittien keskimääräinen muutos oli -4,5 cm orlistaatilla (60 mg) (103,7 cm lähtötasolla) ja -3,6 cm lumelääkkeellä (103,5 cm lähtötasolla). Kaikki erot lumelääkkeeseen olivat tilastollisesti merkitseviä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tutkimukset normaalipainoisilla ja lihavilla vapaaehtoisilla ovat osoittaneet orlistaatin imeytymisen olevan hyvin vähäistä. Muuttumattoman orlistaatin pitoisuudet plasmassa olivat alle määritysmenetelmän herkkyysrajan (< 5 ng/ml) kahdeksan tunnin kuluttua orlistaatin (360 mg) oraalista annostuksesta.

Muuttumatonta orlistaattia havaittiin terapeuttisilla annoksilla plasmasta yleensä vain satunnaisesti ja äärimmäisen alhaisina pitoisuuksina (< 10 ng/ml tai 0,02 mikromol) eikä kertymistä elimistöön todettu, mikä on yhdenmukaista vähäisen imeytymisen kanssa.

Jakautuminen

Jakautumistilavuutta ei voida laskea, koska vaikuttava aine imeytyy erittäin vähäisessä määrin eikä sille voida määrittää systeemistä farmakokineetiikkaa. Orlistaatti sitoutuu in vitro yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin (pääasiassa lipoproteiineihin ja albumiiniin). Vähäisiä määriä orlistaattia havaitaan jakautuneena punasoluihin.

Biotransformaatio

Eläinkokeissa saatujen tietojen perusteella orlistaatin oletetaan metaboloituvan pääasiassa ruoansulatuskanavan seinämässä. Lihavilla potilailla tehdyn tutkimuksen perusteella 42 % siitä vähäisestä orlistaattimäärästä, joka imeytyi systeemisesti, koostui kahdesta päämetaboliitista eli M1:stä (hydrolysoitu neljäjäseninen laktonirengas) ja M3:sta (M1, josta N-formyyliileusiiniosa on lohjennut).

M1- ja M3-metaboliitit sisältävät avoimen beetalaktonirenkaan ja niillä on erittäin heikko lipaasinstokkyky (M1:llä 1 000 ja M3:lla 2 500 kertaa heikompi kuin orlistaatilla). Ajatellen niiden alhaista estokkykyä ja alhaisia pitoisuuksia plasmassa terapeuttisilla annoksilla (M1:llä keskimäärin 26 ng/ml ja M3:lla 108 ng/ml) näiden metaboliittien katsotaan olevan vailla farmakologista merkitystä.

Eliminaatio

Normaalipainoisilla ja lihavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa imeytymättömän vaikuttavan aineen havaittiin poistuvan elimistöstä pääasiassa ulosteen mukana. Noin 97 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 83 % siitä muuttumattomana.

Kumulatiivisesti annoksesta erittyi munuaisten kautta alle 2 %. Annos oli poistunut täydellisesti (ulosteeseen ja virtsaan) 3–5 päivässä. Orlistaatin poistuminen elimistöstä näytti olevan samanlainen normaalipainoisilla ja lihavilla vapaaehtoisilla. Orlistaatti, M1 ja M3 erittyvät kaikki sappeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta, hedelmällisyyttä sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Orlistaatin lääkkeellinen käyttö ei todennäköisesti aiheuta vaaraa maa- ja vesiympäristölle. Mahdollista riskiä on kuitenkin vältettävä (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori:

Liivate
Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen:
Tablettipurkki: 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Purkin säilytys ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Säilytä alle 25 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kovat kapselit on pakattu Al/PVC/PCTFE- tai Al/PVC/PVDC-läpipainopakkauksiin, avaamisen paljastavaan HDPE-purkkiin, joka on suljettu paperi-vaha-alumiini-polyeteenitereftalaatti-polyeteenikalvolla, ja jossa on avaamisen paljastava PE-painokorkki tai avaamisen paljastavaan HDPE-purkkiin, jossa on avaamisen paljastava PE-painokorkki sekä silikageelikuivausaine. HDPE-purkit on pakattu pahvipakkaukseen.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus: 21, 42, 60, 84, 90, 126 tai 3x84 kovaa kapselia.

Purkki: 42 tai 84 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27842

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.08.2019