

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orlistat Stada 60 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli, kova sisältää 60 mg orlistaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kapseli on vaalean sininen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Orlistat Stada 60 mg on tarkoitettu lihavuuden hoitoon ylipainoisille aikuisille potilaille (painoindeksi $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$) ja sitä käytetään yhdistettynä lievästi vähäkaloriseen, vähärasvaiseen ruokavalioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Orlistat Stadan 60 mg 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 onnistunut laihtumaan 12 viikon Orlistat Stada-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 Stada-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 Stada-hoidon lopettamisen jälkeen.

Erytisryhmät

Lapset

Orlistat Stadan käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska tiedot turvallisuudesta

ja tehosta eivät ole riittäviä.

Iäkkäät potilaat (yli 65- vuotiaat)

Orlistaatin käytöstä vanhuksilla on rajoitetusti tietoa. Koska orlistaatti imeytyy kuitenkin vain vähäisessä määrin, annostuksen muutos vanhuksille ei ole tarpeen.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Orlistaatin vaikutuksia ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on maksan- ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Koska orlistaatin imeytyminen on erittäin vähäistä, annostuksen muutos ei kuitenkaan ole tarpeen vanhuksilla tai 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 ei sisällä rasvaa tai jää kokonaan pois, 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 kehoitettava 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 Stada-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 Stadaa näiden lääkevalmisteiden annoksen mahdollisesta muuttamisesta.

Amidaroni

Amiodaronia käyttävien tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen Orlistat Stada-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 Stada-hoidon aloittamista, koska orlistaatin käyttöön voi liittyä harvoin virtsan lisääntynyt oksalaattipitoisuus sekä oksalaatin aiheuttama nefropatia (ks. kohta 4.8).

Levotyrokksiini

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

Epilepsialääkkeet

Epilepsialääkettä käyttävien tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen Orlistat Stada-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

Potilaan on neuvoteltava lääkärin kanssa ennen orlistaatin ja antiretroviraalisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä. Orlistaatti saattaa vähentää antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden imeytymistä ja vähentää antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden tehoa (ks. kohta 4.5).

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 Stadan 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 Stadan 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 levotyrokssiinia 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 (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 neuvoa ottamaan monivitamiinivalmistetta nukkumaan mennessä riittävän vitamiininsaannin varmistamiseksi (ks. kohta 4.4).

Akarboosi

Farmakokineettisten yhteisvaikutustutkimusten puuttuessa Orlistat Stada-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 Stada-hoidon aloittamista. Amiodaronin annosta voidaan muuttaa tarvittaessa Orlistat Stada -hoidon aikana.

Antiretroviraaliset HIV-lääkkeet

Kirjallisuudessa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen julkaistujen raporttien perusteella orlistaatti saattaa vähentää antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden imeytymistä ja vähentää antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden tehoa (ks. kohta 4.4).

Masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet (mukaan lukien litium) ja bentsodiatsepaamit

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 huolellisen kokonaisarvioinnin jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa estämään oraalisten ehkäisyvalmisteiden mahdollinen pettäminen vakavan ripulin aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Orlistaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Orlistat Stada on kontraindisoitu raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.3).

Imetys

Orlistaatti on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana, koska ei tiedetä, erittykö se äidinmaitoon (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia fertiilitettiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Orlistaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset todettiin orlistaattihoidon (60 mg) kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoitoaika vaihteli 18 kuukaudesta kahteen vuoteen, 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 haittavaikutuksien todennäköisyyttä (ks. kohta 4.4).

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 määräästä ole varmaa tietoa.

Haittavaikutukset luetellaan kussakin esiintymistaajuusluokassa vakavuusjärjestyksessä.

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 Yleinen Tuntematon	Öljyiset ulostetahrat, ilmavaivoihin liittyvä hallitsematon ulostaminen, äkillinen ulostamistarve, rasvaiset/öljyiset ulosteet, suolen öljyinen tyhjentyminen, ilmavaivat, löysät ulosteet Vatsakipu, ulosteen pidätyskyvyttömyys, nestemäiset ulosteet, lisääntynyt ulostamistarve Divertikuliitti, pankreatiitti, lievä verenvuoto peräsuolesta (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet Tuntematon	Oksalaatin aiheuttama nefropatia, joka saattaa johtaa munuaisten vajaatoimintaan.
Maksa ja sappi Tuntematon	Hepatiitti, joka voi olla vakava Sappikivitauti Transaminaasien ja alkalisen fosfataasin nousu
Iho ja ihonalainen kudos Tuntematon	Rakkulaiset ihomuutokset

* On luultavaa, että orlistaattihoido saattaa aiheuttaa ahdistusta ruoansulatuskanavan haittavaikutuksiin liittyen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Orlistaattia on tutkittu 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. Suurimassa 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: 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 mittauserämittaria, 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 hoitojakson ajan, enin 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 60mg	216	-5.55	-5.20 ^a
Tutkimus 2	Lumelääke	183	-1.17	-1.05
	Orlistaatti 60mg	191	-3.66	-3.59 ^a
Yhdistetyt tiedot	Lumelääke	387	-2.20	-2.09
	Orlistaatti 60mg	407	-4.60	-4.40 ^a

^a p<0.001 verrattuna lumelääkkeeseen

Taulukko 2: Vasteanalyysi 6 kuukauden kuluttua				
	≥ 5 %:n lasku lähtötason painosta (%)		≥ 10 %:n lasku lähtötason painosta (%)	
	Lumelääke	Orlistaatti 60mg	Lumelääke	Orlistaatti 60mg
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). Vyötärönympärysmittan 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 (pääasiallisesti lipoproteiineihin ja albumiiniin). Vähäisiä määriä orlistaattia havaitaan jakautuneena punasoluihin.

Biotransformaatio

Eläinkokeissa saatujen tietojen perusteella orlistaatin oletetaan metaboloituvan pääasiallisesti ruoansulatuskanavan seinämässä. Lihavilla potilailla tehdyn tutkimuksen perusteella 42 % siitä vähäisestä orlistaattimäärästä, joka imeytyi systeemisesti, koostui kahdesta päämetaboliitista eli M1:stä (hydrolysoitu nelijäseninen laktonirengas) ja M3:sta (M1, josta N-formyyllileusiiniosa 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 pääasiallisesti ulosteeseen 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 sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori:

Liivate
Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 2 vuotta
Purkki: 2 vuotta. Ensimmäisen avaamisen jälkeen 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa suojassa valolta ja kosteudelta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

alumiini/PVC/PVDC-läpipainopakkaus
Pakkauskoot: 42, 60, 84, 90 kapselia.
alumiini/PVC/PCTFE-läpipainopakkaus
Pakkauskoot: 42, 60, 84, 90 kapselia.

HDPE-purkki, joka on sinetöity paperi-vaha-alumiini-polyetyleenitereftalaatti-polyetyleni kalvolla ja jossa on PE-korkki.

Pakkauskoot: 42 ja 84 kapselia.

HDPE-purkki, jossa on PE-korkki ja jossa on silikageeliä sekä molekulaarinen siiviläkuivausaine.
Pakkauskoot: 42 ja 84 kapselia.

HDPE-purkki, jossa on PE-korkki ja jossa on laajahuokoista silikageelikuivausainetta.
Pakkauskoot: 42 ja 84 kapselia.

HDPE-purkki, jossa on PE-korkki ja jossa on kapeahuokoista silikageelikuivausainetta.
Pakkauskoot: 42 ja 84 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastr. 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27843

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.12.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.5.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.4.2016