

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orlistat Stada 120 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli (kova) sisältää 120 mg orlistaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kapselissa on sininen ylä- ja alaosa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Orlistat Stada yhdistettynä lievästi vähäkaloriseen ruokavalioon on indisoitu lihavuuden hoitoon lihaville potilaille, joiden painoindeksi (BMI) on vähintään 30 kg/m², tai ylipainoisille potilaille (painoindeksi \geq 28 kg/m²), joilla on myös muita riskitekijöitä.

Orlistaattihoito tulisi lopettaa 12 viikon hoidon jälkeen, jos potilas ei hoidon aloittamisen jälkeen ole onnistunut laihtumaan vähintään 5 %:a painostaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Orlistaatin suositusannostus on yksi 120 mg:n kapseli, joka otetaan veden kanssa jokaisen pääaterian yhteydessä (juuri ennen ruokailua, sen aikana tai yhden tunnin kuluessa siitä). Orlistaattiannos tulisi jättää ottamatta, jos ateria ei sisällä rasvaa tai jää kokonaan pois.

Potilaan ruokavalion tulee olla ravitsemuksellisesti monipuolinen ja lievästi vähäkalorinen. Sen energiamäärästä noin 30 % saa olla peräisin rasvasta. Hedelmien ja vihannesten runsas nauttiminen on suositeltavaa. Ruokavalio on suunniteltava siten, että potilas saa päivittäisen rasva-, hiilihydraatti- ja proteiininmääränsä kolmesta pääateriasta.

Orlistaattiannoksen suurentamisen yli 120 mg:n kolme kertaa päivässä ei ole osoitettu tuovan potilaalle lisähyötyä. Orlistaatin vaikutus saa aikaan ulosteen rasvamäärän lisääntymisen jo 24 - 48 tunnin sisällä annoksesta. Ulosteen rasvamäärä vähenee yleensä hoitoa edeltävälle tasolle 48 - 72 tunnissa lääkityksen lopettamisesta.

Erityisryhmät

Lapset

Orlistaatin vaikutusta lapsilla ei ole tutkittu. Orlistat Stadalla ei ole asiaankuuluvaa indikaatiota lapsille.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Orlistaatin vaikutusta vanhuksilla ei ole tutkittu.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Orlistaatin vaikutuksia ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on maksan- ja/tai munuaisten vajaatoiminta.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- krooninen malabsorptiosyndrooma
- kolestaasi
- imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diabeteslääkkeet

Kliinisissä tutkimuksissa tyypin 2 diabeetikoilla laihduttaminen oli orlistaattihoidolla vähäisempää kuin potilailla, joilla ei ollut diabetesta. Diabeteslääkitystä on syytä seurata tarkoin orlistaattihoidon aikana.

Siklosporiini

Orlistaatin samanaikaista käyttöä siklosporiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Ruoansulatuskanavan oireet

Potilaita on kehoitettava noudattamaan heille annettuja ruokavalio-ohjeita (ks. kohta 4.2).

Rasvainen ruokavalio yhdessä orlistaatin kanssa saattaa lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuutta (esim. jos 2000 kcal päivässä sisältävän ruokavalion energiamäärästä yli 30 % on peräisin rasvasta, niin ruoan sisältämän rasvan määrä ylittää 67 g) (ks. kohta 4.8). Ruokavalio on suunniteltava siten, että potilas saa päivittäisen rasvamääränsä kolmesta pääateriasta. Hyvin rasvainen ateria orlistaatin kanssa saattaa lisätä ruoansulatuskanavaperäisten haittavaikutusten mahdollisuutta.

Verenvuoto peräsuolesta

Orlistaatin käytön haittavaikutuksena on raportoitu verenvuotoa peräsuolesta. Lääkärin on tutkittava tarkoin vaikeat ja/tai jatkuvat oireet.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Lisäehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan estämään mahdollinen oraalisien ehkäisyvälineiden epäonnistuminen, joka voi tapahtua vakavien ripulitapausten aikana (ks. kohta 4.5).

Oraaliset antikoagulantit

Hyytymisarvoja on seurattava potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti oraalilla antikoagulanteilla (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Virtsan oksalaattirunsaus ja oksalaatin aiheuttama nefropatia

Orlistaatin käyttöön voi liittyä virtsan oksalaattirunsausta sekä oksalaatin aiheuttamaa nefropatiaa, jotka johtavat toisinaan munuaisten vajaatoimintaan. Tämä riski on suurentunut potilailla, joiden taustalla on kroonista munuaissairautta ja/tai vähentynyttä nestetilavuutta (ks. kohta 4.8).

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Joskus voi esiintyä kilpirauhasen vajaatoimintaa ja/tai vajaatoiminnan hoitotasapainon heikentymistä. Syntymekanismia ei ole todistettu, mutta se saattaa liittyä jodisuolojen ja/tai levotyroksiinin heikentymiseen imeytymiseen (ks. kohta 4.5).

Epilepsiapotilas

Orlistaatti voi häiritä antikonvulsivista hoitoa vähentämällä epilepsialääkkeen imeytymistä ja siten aiheuttaa kouristuksia (ks. kohta 4.5).

Antiretroviraaliset HIV-lääkkeet

Orlistaatti saattaa vähentää antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden imeytymistä ja vähentää antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden tehoa (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

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 plasmapitoisuuden on lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa havaittu laskevan, ja myös useita tapauksia on raportoitu käytettäessä sitä samanaikaisesti orlistaatin kanssa. Immunosuppressiivinen teho voi vähentyä, ja siksi samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikaista käyttöä ei voida välttää, suositellaan siklosporiinipitoisuuksien seuraamista tiheästi sekä orlistaattihoidon aloituksen että lopetuksen jälkeen siklosporiinia saavilla potilailla. Veren siklosporiinipitoisuuksia täytyy seurata kunnes ne ovat vakiintuneet.

Akarboosi

Farmakokineettisten yhteisvaikutustutkimusten puuttuessa ei akarboosia pitäisi käyttää samanaikaisesti orlistaatin kanssa.

Oraaliset antikoagulantit

Kun varfariinia tai muita veren hyytymistä ehkäiseviä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti orlistaatin kanssa, tulisi potilaan INR-arvoja (International Normalised Ratio) seurata (ks. kohta 4.4).

Rasvaliukoiset vitamiinit

Orlistaattihoido voi mahdollisesti heikentää rasvaliukoisten vitamiinien (A, D, E, K) imeytymistä. Kliinisissä tutkimuksissa näiden vitamiinien sekä beetakaroteenin pitoisuudet pysyivät normaalirajoissa valtaosalla potilaista, jotka saivat orlistaattia enintään neljän vuoden ajan. Potilasta, joka noudattaa painon hallintaan tähtävästä ruokavaliota, tulisi neuvoa nauttimaan runsaasti hedelmiä ja vihanneksia riittävän monipuolisen ravitsemuksen varmistamiseksi. Monivitaminivalmisteen käyttöä voidaan harkita. Jos potilaalle suositellaan monivitaminivalmistetta, hänen tulisi ottaa se vähintään kaksi tuntia orlistaattiannoksen jälkeen tai nukkumaan mennessä.

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 säännöllisesti, tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä mutta voi joissain tapauksissa muuttua kliinisesti merkitseväksi. Potilaita, jotka saavat samanaikaista amiodaronilääkitystä, on seurattava tarkasti; sekä kliininen että EKG-seuranta ovat tarpeen.

Epilepsialääkkeet

Kouristuksia on raportoitu potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti orlistaatilla ja epilepsialääkkeillä (esim. valproaatti, lamotrigiini), joiden yhteisvaikutuksen syy-yhteyttä ei voida poissulkea. Siksi näiden potilaiden mahdollisia muutoksia kouristusten esiintymistiheydessä ja/tai vakavuudessa on seurattava (ks. kohta 4.4).

Levotyrokksiini

Joskus voi esiintyä kilpirauhasen vajaatoimintaa ja/tai vajaatoiminnan hoitotasapainon heikentymistä. Syntymekanismia ei ole todistettu, mutta se saattaa liittyä jodisuolojen ja/tai levotyrokksiinin heikentyneeseen imeytymiseen (ks. kohta 4.4).

Ei interaktioita

Erityisissä yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole todettu interaktioita amitriptyliinin, atorvastatiinin, biguanidien, digoksiinin, fibraattien, fluoksetiinin, losartaanin, fenytioinin, fentermiinin, pravastatiinin, nifedipiinin GTS:n (gastrointestinaalinen terapeuttinen järjestelmä), pitkävaikutteisen nifedipiinivalmisteen, sibutramiinin eikä alkoholin kanssa.

Erityisissä yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole todettu interaktiota oraalisten kontraseptiivien ja orlistaatin välillä. Orlistaatti saattaa epäsuorasti vähentää oraalisten kontraseptiivien kelpoisuutta ja johtaa joissain tapauksissa odottamattomiin raskauksiin. Lisäehkäisymenetelmän käyttöä suositellaan vaikeiden ripulitapausten yhteydessä (ks. kohta 4.4).

On raportoitu, että joissakin tapauksissa antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden, masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden (litium mukaan lukien) 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

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).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Imetys

Orlistaatti on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana, koska ei tiedetä, erittyykö se äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Orlistaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Orlistaatin aiheuttamat haittavaikutukset ovat pääasiallisesti ruoansulatuskanavaan kohdistuvia. Haittavaikutusten esiintyminen väheni hoidon edetessä.

Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmän ja yleisyysluokan mukaan. Yleisyysluokat määritellään 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 ($< 1/10\ 000$) erikseen raportoidut tapaukset mukaan lukien.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavassa taulukossa esitetään ne haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa (ensimmäisen hoitovuoden aikana) yli 2 %:lla potilaista ja joiden esiintyvyys oli vähintään yhden prosenttiyksikön suurempi kuin plaseboryhmässä. Taulukossa on kuvattu haittavaikutukset, joita esiintyi vuoden ja kahden vuoden pituisissa kliinisissä tutkimuksissa.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Hermosto Hyvin yleinen:	Päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Hyvin yleinen: Yleinen:	Ylemmät hengitystieinfektiot Alemmat hengitystieinfektiot
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Vatsakipu/epämiellyttävä tunne vatsassa Öljyiset ulostetahrat Ilmavaivat ja niihin liittyvä ulostaminen Kiireellinen ulostamisen tarve Rasvaiset/öljyiset ulosteet Ilmavaivat Nestemäiset ulosteet Suolen öljyinen tyhjentyminen Lisääntynyt ulostamisen tarve Kipu tai epämiellyttävä tunne peräsuolella Pehmeät ulosteet Ulosteen pidätyskyvyttömyys Vatsan alueen pinkeys* Hammassairaus Iensairaus
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen:	Hypoglykemia*
Infektiot Hyvin yleinen:	Influenssa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen:	Väsytys
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	Epäsäännölliset kuukautiset
Psyykkiset häiriöt Yleinen:	Ahdistuneisuus

* Ainoastaan lihavilla tyyppin 2 diabeetikoilla hoitoon liittyneet haittavaikutukset, joita esiintyi yli 2 %:lla potilaista ja joiden esiintyvyys oli vähintään yhden prosenttiyksikön suurempi kuin plaseboryhmässä.

Yleinen haittatapahtumajakauma neljän vuoden kliinisissä tutkimuksissa oli samanlainen kuin yhden ja kahden vuoden tutkimuksissa. Ruoansulatuskanavaan liittyviä haittatapahtumia esiintyi neljän vuoden aikana vuosi vuodelta vähemmän.

Seuraava haittavaikutustaulukko perustuu markkinoilletulon jälkeiseen spontaaniin haittavaikutusten raportointiin ja siten frekvenssejä ei tiedetä:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Tutkimukset:	Maksan transaminaasiarvojen ja alkalisen fosfataasin nousu. Potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti antikoagulantti- ja orlistaattihoitoa, on raportoitu protrombiinin laskua, suurentuneita INR-arvoja ja huonossa hoitotasapainossa olevaa antikoagulanttihoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Ruoansulatuselimistö	Peräsuolen verenvuoto (ks. kohta 4.4) Divertikuliitti Pankreatiitti
Iho ja ihonalainen kudokset:	Rakkulaiset ihomuutokset
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (esim. kutina, ihottuma, urtikaria, angioedeema, bronkospasmi ja anafylaksia)
Maksa ja sappi	Sappikivitauti Hepatiitti, joka voi olla vakava. Joitakin kuolemaan johtaneita tai maksansiirtoa vaatineita tapauksia on raportoitu.
Munuaiset ja virtsatiet	Oksalaatin aiheuttama nefropatia, joka saattaa johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

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 ilman merkittäviä haittavaikutuksia. Lisäksi 240 mg:n annoksia on annettu kolme kertaa vuorokaudessa kuuden kuukauden ajan lihaville. 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.

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 lipaasienestäjä. 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.

Kahden ja neljän vuoden tutkimuksissa sekä orlistaatti- että plaseboryhmiin liitettiin hoidon lisäksi vähäkalorinen ruokavalio.

Viiden kaksivuotisen tutkimuksen yhdistetyt tulokset orlistaatilla ja vähäkalorisella ruokavaliolla osoittivat, että 37 % orlistaattia ja 19 % plaseboa saaneista potilaista laihtui vähintään 5 % painostaan 12 viikon hoidon jälkeen. Näistä 49 % orlistaatilla ja 40 % plasebolla hoidetuista laihtui ≥ 10 % painostaan vuodessa. Kääntäen: potilaista, jotka eivät laihtuneet 5:tä %:a painostaan 12 viikon hoidon aikana, ainoastaan 5 % orlistaatilla ja 2 % plasebolla hoidetuista potilaista laihtui ≥ 10 % painostaan vuoden aikana. Kaiken kaikkiaan yhden vuoden hoidon jälkeen 20 % orlistaattia (120 mg) ja 8 % plaseboa saaneista potilaista oli laihtunut ainakin 10 % painostaan. Keskimääräinen laihtumisero lääkkeellä ja plasebolla oli 3,2 kg.

Neljän vuoden kliinisen XENDOS-tutkimuksen tulokset osoittivat, että 60 % orlistaatilla ja 35 % plasebolla hoidetuista potilaista laihtui vähintään 5 % painostaan 12 viikon hoidon jälkeen. Näistä 62 % orlistaatilla ja 52 % plasebolla hoidetuista potilaista laihtui ≥ 10 % painostaan vuodessa. Kääntäen: potilaista, jotka eivät laihtuneet 5:tä %:a painostaan 12 viikon hoidon jälkeen, ainoastaan 5 % orlistaatilla ja 4 % plasebolla hoidetuista potilaista laihtui ≥ 10 % painostaan vuodessa. Vuoden hoidon jälkeen 41 % orlistaatilla hoidetuista potilaista laihtui ≥ 10 % painostaan verrattuna plaseboryhmän 21 %:iin, eron ryhmien välillä ollessa keskimäärin 4,4 kg. Neljän vuoden hoidon jälkeen 21 % orlistaatilla ja 10 % plasebolla hoidetuista potilaista oli laihtunut ≥ 10 % painostaan, eron ollessa keskimäärin 2,7 kg.

XENDOS-tutkimuksessa laihtui enemmän orlistaatilla ja plasebolla hoidettuja potilaita (vähintään 5 % 12 viikossa tai 10 % vuodessa) kuin viidessä kahden vuoden tutkimuksessa. Syy eroon on se, että kahden vuoden tutkimuksiin sisältyi neljän viikon dieetti- ja lääkkeetön jakso, jonka aikana potilaat laihtuivat keskimäärin 2,6 kg ennen hoidon aloittamista.

Neljän vuoden kliininen tutkimus viittasi myös siihen, että orlistaatilla aikaansaatu painonlasku hidasti tyypin 2 diabeteksen kehittymistä tutkimuksen aikana (kumulatiivinen diabetestapausten esiintyvyys oli 3,4 % orlistaattiryhmässä verrattuna plaseboryhmän 5,4 %:iin). Valtaosa diabetestapauksista oli peräisin potilasryhmästä, jolla oli lähtötilanteessa heikentynyt glukoosinsieto. Tämä edusti 21 %:a randomisoiduista potilaista. Ei tiedetä, merkitsevätkö nämä havainnot pitkäaikaista kliinistä hyötyä.

Neljä vuoden kestänyttä kliinistä tutkimusta osoittivat, että diabeteslääkityksestä huolimatta epätydyttävässä hoitotasapainossa olevien tyypin 2 diabeetikoiden vaste (≥ 10 %:n painonlasku) oli 11,3 % orlistaattiryhmässä verrattuna plaseboryhmän 4,5 %:iin. Keskimääräinen painonlaskun ero orlistaatilla hoidetuilla potilailla plaseboryhmään verrattuna oli 1,83-3,06 kg, ja HbA1c väheni keskimäärin 0,18-0,55 % verrattuna plaseboryhmään. On osoittamatta, että vaikutus HbA1c-arvoon olisi riippumaton painonlaskusta.

Kaksoissokkoutetussa, plasebo-kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa (USA, Kanada) 539 lihavaa nuorta potilasta sai joko 120 mg orlistaattia (n = 357) tai plaseboa (n = 182) kolme kertaa päivässä 52 viikon ajan yhdistettynä vähäkaloriseen ruokavalioon ja liikuntaan. Molemmat ryhmät saivat monivitamiinilisän. Ensisijaisena tehon määreenä käytettiin painoindeksin (BMI) muutosta tutkimuksen lähtötasosta tutkimuksen loppuun.

Tulokset olivat merkitsevästi paremmat orlistaattiryhmässä (BMI-muutos 0,86 kg/m² orlistaatin eduksi). Vuoden hoidon jälkeen 9,5 % orlistaatilla ja 3,3 % plasebolla hoidetuista potilaista oli laihtunut ≥ 10 % painostaan (ryhmien välinen ero keskimäärin 2,6 kg). Ero johtui 12 viikon orlistaattihoidolla ≥ 5 % laihtuneen potilasryhmän tuloksesta, jotka muodostivat 19 % populaatiosta. Haittavaikutukset olivat yleensä samanlaisia kuin aikuisilla havaitut. Selittämätöntä luunmurtumien esiintyvyyden nousua kuitenkin todettiin (6 % orlistaattiryhmässä verrattuna plaseboryhmän 2,8 %:iin).

5.2 Farmakokinetiikka

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 oraalista annostuksesta.

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

Jakautuminen

Jakautumistilavuutta ei voi laskea, koska orlistaatti imeytyy erittäin vähäisessä määrin eikä sille voida määrittää systeemistä farmakokinetiikkaa. 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-formyyliileusiiniosa lohjennut).

M1- ja M3-metaboliitit sisältävät avoimen beetalaktonirenkaan ja niillä on erittäin heikko lipaasinestokky (M1:llä 1000 ja M3:lla 2500 kertaa heikompi kuin orlistaatilla). Ajatellen niiden alhaista estokkyä 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 tehdyissä tutkimuksissa imeytymättömän orlistaatin havaittiin poistuvan elimistöä pääasiallisesti ulosteen mukana. Noin 97 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 83 % siitä muuttumattomana.

Kumulatiivisesti alle 2 % annoksesta erittyi munuaisten kautta. Tähän lukemaan sisältyvät kaikki orlistaatista peräisin olevat johdannaiset. Annos oli poistunut täydellisesti (ulosteeseen + virtsaan) 3-5 päivässä.

Orlistaatin poistuminen elimistöä näytti olevan samanlainen normaalipainoisilla ja lihavilla vapaaehtoisilla. Orlistaatti, M1 ja M3 erittyvät kaikki sappeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläimillä tehdyissä reproduktiotutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenista vaikutusta. Sen vuoksi epämuodostumia ei oleteta aiheutuvan ihmisillekään. Tarkoissa kahden eri eläinlajin epidemiologisissa tutkimuksissa on tähän mennessä todettu, että ihmisille epämuodostumia aiheuttavat vaikuttavat aineet ovat teratogeenisiä myös eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
piidioksidi, hydrofobinen, kolloidinen
natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori:

liivate
indigokarmiini (E132)
titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 25 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valmisteen suojaamiseksi valolta ja kosteudelta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Al/PVC/PVDC -läpipainopakkaus sisältää 21, 42 tai 84 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27841

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.12.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.5.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orlistat STADA 120 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel (hård) innehåller 120 mg orlistat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Kapseln har en blå över- och underdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Orlistat Stada är indicerat för behandling av obesa patienter med ett body mass index (BMI) större eller lika med 30 kg/m², eller som är överviktiga (BMI \geq 28 kg/m²) med samtidiga riskfaktorer i kombination med en måttligt kalorireducerad diet.

Behandling med orlistat bör avbrytas efter 12 veckor om patienterna inte har lyckats gå ner minst 5 % av den kroppsvikt som uppmättes innan behandlingens påbörjades.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Den rekommenderade dosen är en kapsel (120 mg), som tas tillsammans med vatten omedelbart före, tillsammans med eller inom en timme efter varje huvudmåltid. Om en måltid utesluts eller inte om måltiden inte innehåller något fett bör dosen utelämnas.

Patienten bör inta en näringsmässigt balanserad, måttligt kalorireducerad diet, där cirka 30 % av kalorierna kommer från fett. Dieten bör vara rik på frukt och grönsaker. Det dagliga intaget av fett, kolhydrater och protein ska fördelas på tre huvudmåltider.

Doser överstigande 120 mg tre gånger dagligen har inte uppvisat några ytterligare fördelar. Effekten av orlistat resulterar i en mer fettrik avföring redan efter 24 till 48 timmar efter intag. Efter avslutad behandling återgår fettinnehållet i feces vanligtvis till det normala inom 48 till 72 timmar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Effekt av orlistat på barn har inte studerats. Det finns ingen relevant indikation för användning av Orlistat Stada för barn.

Äldre patienter (>65 år)

Effekten av orlistat på äldre patienter har inte studerats.

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Effekten av orlistat har inte studerats på patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- kroniskt malabsorptionssyndrom
- kolestas
- amning

4.4 Varningar och försiktighet

Diabetesläkemedel

I kliniska prövningar var viktnedgången vid orlistatbehandling mindre hos typ II diabetiker än hos icke-diabetiker. Behandling med diabetesläkemedel kan behöva kontrolleras noggrant vid samtidig behandling med orlistat.

Ciklosporin

Samtidig administrering av orlistat med ciklosporin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Gastrointestinala symtom

Patienter bör informeras om att hålla sig till dietrekommendationen de har fått (se avsnitt 4.2). Eventuella gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.8) kan förvärras om orlistat intas samtidigt med en fettrik måltid (t.ex. vid intag av 2000 kcal/dag kommer >30 % av kalorierna från fett, vilket motsvarar >67 g fett). Det dagliga intaget av fett bör fördelas på tre huvudmåltider. Om orlistat tas tillsammans med en mycket fettrik måltid, kan risken för gastrointestinala biverkningar sannolikt öka.

Rektal blödning

Fall av rektal blödning har rapporterats med orlistat. Vid allvariga och/eller kvarstående symtom bör förskrivare utreda vidare.

Orala preventivmedel

Användning av ytterligare preventivmedel rekommenderas för att förebygga en eventuell utebliven effekt av orala preventivmedel som kan inträffa vid svår diarré (se avsnitt 4.5).

Orala antikoagulantia

Koagulationsparametrar bör kontrolleras hos patienter som får samtidigt behandling med orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hyperoxaluri och oxalatnefropati

Användning av orlistat kan förknippas med hyperoxaluri och oxalatnefropati som ibland leder till njursvikt. Denna risk är ökad hos patienter med underliggande kronisk njursjukdom och/eller volymförlust (se avsnitt 4.8).

Hypotyreos

Sällsynta händelser av hypotyreos och/eller minskad kontroll av hypotyreos kan inträffa. Mekanismen är inte fastställd men kan innebära en minskad absorption av jodsalter och/eller levotyroxin (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med antiepileptika

Orlistat kan orsaka att antikonvulsiv behandling kommer i obalans genom att absorptionen av det antiepileptiska läkemedlet minskar, vilket kan leda till konvulsioner (se avsnitt 4.5).

Antivirala läkemedel för behandling av hiv

Orlistat kan eventuellt minska absorptionen av antivirala läkemedel för behandling av hiv och kan ha en negativ påverkan på effekten av antivirala läkemedel för behandling av hiv (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ciklosporin

En minskning i plasmanivåerna av ciklosporin har observerats i en interaktionsstudie och även rapporterats i ett flertal fall vid samtidig administrering av orlistat. Detta kan leda till en minskad immunsuppressiv effekt. Därför rekommenderas inte kombinationen (se avsnitt 4.4). I fall en samtidig användning dock inte går att undvika bör tätare kontroller av ciklosporins blodnivåer göras både efter att orlistat påbörjats och efter avslutad behandling med orlistat hos ciklosporinbehandlade patienter. Blodnivåerna av ciklosporin bör följas till de stabiliserats.

Akarbos

Samtidig administrering av orlistat och akarbos bör undvikas, eftersom farmakokinetiska interaktionsstudier inte har utförts.

Orala antikoagulantia

Vid samtidig behandling med orlistat och warfarin eller andra antikoagulantia bör international normalised ratio (INR) värden kontrolleras (se avsnitt 4.4).

Fettlösliga vitaminer

Behandling med orlistat kan eventuellt försämra absorptionen av fettlösliga vitaminer (A, D, E och K). I kliniska studier hade det överväldigande flertalet av patienterna normala nivåer av vitamin A, D, E och K och betakaroten efter fyra års behandling med orlistat. För att försäkra sig om tillräcklig näringstillförsel, bör patienter som står på viktkontrollerande diet bli rekommenderade en kost som är rik på frukt och grönsaker. Ett multivitaminintillskott kan övervägas. Om ett multivitaminpreparat rekommenderas bör det intas minst två timmar efter administrering av orlistat eller vid sänggåendet.

Amiodaron

En liten minskning i plasmanivåerna av amiodaron vid singeldosadministrering har observerats hos ett begränsat antal friska försökspersoner som samtidigt erhöll orlistat. Hos patienter som behandlas med amiodaron är den kliniska relevansen av detta okänd men kan i vissa fall bli kliniskt relevant. Förstärkt övervakning av klinik och EKG är befogat hos patienter som samtidigt får amiodaron.

Antiepileptika

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med orlistat och antiepileptika, t.ex. valproat, lamotrigin, där ett kausalt samband till en interaktion inte kan uteslutas. Därför ska dessa patienter följas upp för möjliga förändringar i konvulsionernas frekvens och/eller allvarlighetsgrad (se avsnitt 4.4).

Levotyroxin

Sällsynta händelser av hypotyreos och/eller minskad kontroll av hypotyreos kan inträffa. Mekanismen är inte fastställd men kan innebära en minskad absorption av jodsalter och/eller levotyroxin (se avsnitt 4.4).

Inga interaktioner

Inga interaktioner med amitriptylin, atorvastatin, biguanider, digoxin, fibrater, fluoxetin, losartan, fenytoin, fentermin, pravastatin, nifedipin med gastrointestinalt terapeutiskt system (GITS), andra depotberedningar med nifedipin, sibutramin eller alkohol har observerats. Frånvaro av dessa interaktioner har vitsats i specifika interaktionsstudier.

Frånvaro av interaktion mellan orala antikonceptionsmedel och orlistat har visats i specifika interaktionsstudier. Orlistat kan dock indirekt minska tillgängligheten av orala antikonceptionsmedel och leda till oväntade graviditeter i några enskilda fall. Ytterligare ett preventivmedel rekommenderas vid svår diarré (se avsnitt 4.4).

Det finns några fallrapporter om minskad effekt av antivirala hiv-läkemedel, antidepressiva och antipsykotiska läkemedel (inklusive litium) och bensodiazepiner i samband med inledandet av orlistat behandling i tidigare välkontrollerade patienter. Därför ska behandlingen med orlistat endast inledas efter noggrant övervägande av den möjliga påverkan på dessa patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För orlistat saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkt eller indirekt skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Amning

Orlistat är kontraindicerat under amning, eftersom det inte är känt huruvida orlistat utsöndras i bröstmjolk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Orlistat har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av orlistat är främst av gastrointestinal karaktär. Förekomsten av biverkningar minskade vid fortsatt användning av orlistat.

Biverkningarna delas nedan in efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvensen anges som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) inklusive enstaka rapporter.

Inom varje grupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Följande tabell är baserad på biverkningar (under första behandlingsåret) som inträffade i storleksordningen $> 2\%$ med en incidens av $\geq 1\%$ över placebo i kliniska prövningar med en behandlingslängd på 1 och 2 år:

Organsystem	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanlig:	Huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket vanlig: Vanlig:	Övre luftvägsinfektion Nedre luftvägsinfektion
Mag-tarmkanalen Mycket vanlig:	Buksmärtor/obehag Oljig flytning från rektum Gaser med tarmtömning Trängning vid tarmtömning Fettrik/oljig avföring Gasbildning Flytande avföring

Organsystem	Biverkning
Vanlig:	Oljig tarmtömning Ökad defekation Rektala smärtor/obehag Mjuk avföring Avföringsinkontinens Utspänd buk* Tandproblem Tandköttproblem
Njurar och urinvägar Vanlig:	Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition Mycket vanlig:	Hypoglykemi*
Infektioner och infestationer Mycket vanlig:	Influensa
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanlig:	Trötthet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	Oregelbundna menstruationsblödningar
Psykiska störningar Vanlig:	Oro

* biverkning som endast inträffade hos obesa patienter med typ 2-diabetes i storleksordningen > 2 % med en incidens av ≥ 1 % över placebo.

I en 4-årig klinisk prövning var det allmänna biverkningsmönstret likvärdigt med det som rapporterats för de 1- och 2-åriga studierna. Den totala incidensen av mag-tarmrelaterade biverkningar minskade successivt år efter år under den fyra år långa perioden.

Följande tabell är baserad på spontana biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion, och därför förblir frekvensen okänd:

Organsystem	Biverkning
Undersökningar:	Förhöjda levertransaminaser och alkaliskt fosfat. Minskat protrombin, ökad INR och obalanserad antikoagulantibehandling som resulterat i varierande hemostatiska parametrar har rapporterats hos patienter som behandlats med antikoagulantia i samband med orlistatbehandling (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Mag-tarmkanalen	Rektal blödning (se avsnitt 4.4) Divertikulit Pankreatit
Hud och subkutan vävnad	Bullösa hudutslag
Immunsystemet	Överkänslighet (t.ex. klåda, hudutslag, urtikaria, angioödem, bronkospasm och anafylaxi)
Lever och gallvägar	Kolelitis Hepatit som kan vara allvarlig. Några fall med dödlig utgång och fall som kräver levertransplantation har rapporterats.
Njurar och urinvägar	Oxalatnefropati som kan leda till njursvikt

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Engångsdoser på 800 mg orlistat och upprepade doser på upp till 400 mg tre gånger dagligen under 15 dagar, har studerats på normalviktiga och obesa personer utan att signifikanta biverkningar har observerats. Dessutom har doser på 240 mg tre gånger dagligen administrerats till obesa patienter under 6 månader. Majoriteten av de fall av överdosering med orlistat som rapporterats efter marknadsintroduktionen har antingen inte givit några biverkningar eller givit liknande biverkningar som vid rekommenderade doser.

Vid en signifikant överdosering med orlistat bör patienten observeras under 24 timmar. Baserat på kliniska prövningar och djurstudier bör de systemiska effekter som tillskrivs orlistats lipashämmande egenskaper vara snabbt reversibla.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiobesitasmedel, perifert verkande, ATC-kod: A08AB01.

Orlistat är en potent, specifik och långverkande hämmare av gastrointestinala lipaser. Orlistats terapeutiska effekt i lumen i magsäcken och tunntarmen uppstår genom bildandet av en kovalent bindning med det aktiva serinbindningsstället hos gastro- och pankreaslipaser. Det inaktiverade enzymet blir därigenom oförmöget att hydrolysera födas fett i form av triglycerider, till absorberbara fria fettsyror och monoglycerider.

I 2-årsstudierna och 4-årsstudien kombinerades behandlingen med en lågkaloridiet i både de placebo- och orlistatbehandlade grupperna.

Poolade data från fem 2-årsstudier med orlistat och en lågkaloridiet visade att 37 % av de orlistatbehandlade patienterna och 19 % av de placebobehandlade patienterna minskade sin kroppsvikt från behandlingsstart med minst 5 % efter 12 veckors behandling. Av dessa fortsatte 49 % av de orlistatbehandlade patienterna och 40 % av de placebobehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter 1 år. Av de patienter som inte lyckades minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med 5 % efter 12 veckors behandling, fortsatte endast 5 % av de orlistatbehandlade patienterna och 2 % av de placebobehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter 1 år. Totalt hade 20 % av patienterna som tagit 120 mg orlistat minskat i vikt med 10 % eller mer efter ett års behandling, medan motsvarande siffra för placebogruppen var 8 %. I medeltal var skillnaden i viktnedgång mellan orlistat och placebo 3,2 kg.

Data från den 4-åriga kliniska prövningen XENDOS visade att 60 % av de orlistatbehandlade patienterna och 35 % av de placebokontrollerade patienterna minskade sin kroppsvikt från behandlingsstart med minst 5 % efter 12 veckors behandling. Av dessa fortsatte 62 % av de orlistatbehandlade patienterna och 52 % av de placebobehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter 1 år. Av de patienter som inte lyckades minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med 5 % efter 12 veckors behandling, fortsatte endast 5 % av de orlistatbehandlade patienterna och 4 % av de placebobehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter 1 år. Efter 1 års behandling

minskade 41 % av de orlistatbehandlade patienterna jämfört med 21 % av de placebobehandlade patienterna sin kroppsvikt med ≥ 10 %. Den genomsnittliga skillnaden i viktninskning mellan de två grupperna var 4,4 kg. Efter 4 års behandling hade 21 % av de orlistatbehandlade patienterna jämfört med 10 % av de placebokontrollerade patienterna minskat sin kroppsvikt med ≥ 10 %, med en genomsnittlig skillnad i viktninskning på 2,7 kg.

Fler patienter på orlistat eller placebo minskade sin kroppsvikt med minst 5 % efter 12 veckors behandling eller 10 % efter ett år, i XENDOS-studien jämfört med de fem 2-årsstudierna. Anledningen till denna skillnad är att de fem 2-årsstudierna inkluderade en 4 veckors diet- och placeboperiod, under vilken patienterna minskade i genomsnitt 2,6 kg, innan behandlingen påbörjades.

Data från den 4-åriga kliniska prövningen tyder även på att viktninskningen som erhöles med orlistat fördröjde insjuknande i typ 2-diabetes under studien (den kumulativa incidensen av diabetesfall var 3,4 % i orlistatgruppen jämfört med 5,4 % i placebogruppen). Majoriteten av diabetesfallen kom från en subgrupp av patienter som hade nedsatt glukostolerans vid behandlingsstart. Denna subgrupp utgjorde 21 % av de randomiserade patienterna. Det är okänt om dessa resultat innebär kliniska fördelar under lång tid.

Hos obesa typ 2-diabetiker, som var otillräckligt kontrollerade med läkemedel mot diabetes visade data från fyra 1 årsstudier att andelen som svarade på behandlingen (≥ 10 % minskning av kroppsvikten) var 11,3 % med orlistat jämfört med 4,5 % med placebo. Hos orlistatbehandlade patienter var den genomsnittliga skillnaden i viktninskning jämfört med placebo 1,83 kg till 3,06 kg och den genomsnittliga skillnaden i minskning av HbA1c jämfört med placebo var 0,18 % till 0,55 % . Det har inte visats att effekten på HbA1c är oberoende av viktninskningen.

I en multicenter (USA, Kanada), parallellgrupps, dubbelblind, placebokontrollerad studie randomiserades 539 obesa ungdomar som erhöles antingen 120 mg orlistat (n=357) eller placebo (n=182) tre gånger dagligen som tillägg till en lågkaloridiet och fysisk aktivitet under 52 veckor. Båda behandlingsgrupperna fick multivitamintillskott. Det primära effektmåttet var förändringen i body mass index (BMI) från behandlingsstart till studiens slut.

Resultaten var signifikant bättre i orlistatgruppen (med en skillnad i BMI på 0,86 kg/m² till fördel för orlistat). 9,5 % av de orlistatbehandlade patienterna jämfört med 3,3 % av de placebobehandlade patienterna minskade sin kroppsvikt med ≥ 10 % efter 1 år, med en genomsnittlig skillnad på 2,6 kg mellan de två grupperna. Skillnaden berodde främst på resultatet i gruppen av patienter med minst 5 % viktninskning efter 12 veckors behandling med orlistat, vilka representerade 19 % av den initiala populationen. Biverkningarna var generellt likartade med de som observerats hos vuxna. Det fanns dock en oförklarad ökning i incidensen av benfrakturer (6 % i orlistatgruppen jämfört med 2,8 % i placebogruppen).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Prövningar på normalviktiga och obesa frivilliga försökspersoner har visat att absorptionen av orlistat är mycket liten. Åtta timmar efter oral administrering av orlistat återfanns inga mätbara plasmakoncentrationer (< 5 ng/ml) av intakt orlistat.

I allmänhet, vid terapeutiska doser, återfanns sporadiskt intakt orlistat i plasma och koncentrationerna var mycket låga (< 10 ng/ml eller 0,02 μ mol) utan några tecken på ackumulering, vilket överensstämmer med en minimal absorption.

Distribution

Distributionsvolymen kan inte bestämmas på grund av att läkemedlet har en minimal absorption samt att den systemiska farmakokinetiken inte är fastställd. Orlistat *in vitro* är > 99 % bundet till plasmaproteiner (i huvudsak till lipoproteiner och albumin). Orlistats fördelning till erythrocyter är mycket låg.

Metabolism

Baserat på djurdata är det sannolikt att metabolismen av orlistat i huvudsak förekommer i den gastrointestinala väggen. Vid prövningar på obesa patienter framkom att den minimala del som absorberats systemiskt bestod av två huvudmetaboliter, M1 (hydrolyserad β -laktoring) och M3 (M1 där N-formylleucin substitution är avspjälkad), vilka motsvarar ungefär 42 % av den totala plasmakoncentrationen.

M1 och M3 har en öppen beta-laktoring och har en mycket låg lipashämmande effekt (1000 respektive 2500 gånger lägre än orlistat). Med hänsyn till den låga hämmande effekten och de låga plasmanivåerna vid terapeutiska doser (i genomsnitt 26 ng/ml respektive 108 ng/ml) anses dessa metaboliter vara farmakologiskt betydelselösa.

Elimination

Prövningar på normalviktiga och obesa försökspersoner har visat att det icke-absorberade läkemedlet i huvudsak utsöndras via feces. Ungefär 97 % av den administrerade dosen utsöndrades i feces och 83 % av detta utsöndrades i form av oförändrat orlistat.

Den kumulativa renala utsöndringen av orlistat-relaterat material var < 2 % av den givna dosen. Tiden till fullständig utsöndring (fekal plus renal) var 3 till 5 dagar.

Dispositionen av orlistat verkade vara lika mellan normalviktiga och obesa frivilliga försökspersoner. Orlistat, M1 och M3 utsöndras biliärt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Ingen teratogen effekt har observerats i reproduktionsstudier hos djur. I frånvaro av teratogen effekt hos djur förväntas ingen missbildningseffekt hos människa. Hittills har aktiva substanser som förorsakat missbildningar hos människa även uppvisat teratogena effekter hos djur då väl genomförda studier utförts i två djurslag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kolloidal hydrofob kiseldioxid
Natriumlaurylsulfat

Kapselhölje:

Gelatin
Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/PVC/PVDC blister innehållande 21, 42 eller 84 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG.
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27841

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.12.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 30.5.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.12.2021