

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 laihtunut 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 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 Sandoz -hoidon aloittamista diabeteslääkevalmisteiden 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

Lisäehkäisymenetelmän 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 levotyrokksiinin annosta voidaan joutua muuttamaan. Kilpirauhasen vajaatoimintaa ja/tai vajaatoiminnan hoitotasapainon heikkenemistä voi ilmetä kun orlistaattia käytetään samanaikaisesti levotyrokksiinin 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)

Antiretroviraliset 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 lääkehoito

Orlistaatista saatuihin kirjallisuusraportteihin ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kokemukseen perustuen orlistaatti saattaa vähentää HIV-infektion hoitoon käytettävien antiretroviraalisten lääkkeiden imeytymistä ja vaikuttaa negatiivisesti lääkehoidon 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 neuvoa 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 haittavaikutuksien 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
Psykykkiset haitat Yleinen:	Ahdistuneisuus *
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen:	Öljyiset ulostetahrat Ilmavaivoihin liittyvä hallitsematon ulostaminen

Yleinen:	Äkillinen 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 kudos	
Tuntematon:	Rakkulaiset ihomuutokset

* on luultavaa, että orlistaattihoito saattaa aiheuttaa ahdistusta ruoansulatuskanava häiritseviin vaikutuksiin 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

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 lipaasienestäjä. Terapeuttinen vaikutus ilmenee mahalaukun ja ohutsuolen luumenissa 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 mittaustulosta, 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, 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 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). Vyötärön ympärysmittan 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tutkimukset normaalipainoisilla ja lihavilla vapaaehtoisilla ovat osoittaneet orlistaatin imeytymisen olevan hyvin vähäistä. Muuttumattoman orlistaatin pitoisuudet plasmassa olivat alle määrittämissä menetelmän 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 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 on lohjennut).

M1- ja M3-metaboliitit sisältävät avoimen beetalaktonirenkaan ja niillä on erittäin heikko lipaasinestokyky (M1:llä 1 000 ja M3:lla 2 500 kertaa heikompi kuin orlistaatilla). Ajatellen niiden alhaista estokykyä 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 ulosteen mukana. Noin 97 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 83 % siitä muuttumattomana.

Kumulatiivisesti annoksesta erittyy 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

17.05.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orlistat Sandoz 60 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 60 mg orlistat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Klarblå kapsel, storlek 3.

Innehållet är ett vitt pulver eller löst sammanfogade partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Orlistat Sandoz är indicerat för viktminskning hos vuxna som är överviktiga (body mass index, BMI, ≥ 28 kg/m²) i kombination med en måttligt kalorireducerad, fettsnål kost.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade behandlingsdosen av Orlistat Sandoz är 1 kapsel om 60 mg som tas 3 gånger dagligen. Högst 3 kapslar om 60 mg får tas per dygn.

Behandlingen får inte överskrida 6 månader.

Om patienten inte har minskat i vikt efter 12 veckors behandling med Orlistat Sandoz, ska han/hon kontakta läkare eller apotekspersonal. Det kan vara nödvändigt att avbryta behandlingen.

Kost och motion är viktiga delar av ett viktminskningsprogram. Ett kost- och motionsprogram bör startas innan behandlingen med Orlistat Sandoz påbörjas.

Under tiden orlistat tas ska patienten äta en näringsmässigt balanserad, något kalorireducerad kost, där omkring 30 % av kalorierna kommer från fett (t.ex. motsvarar detta <67 g fett i en kost om 2 000 kcal/dag). Det dagliga intaget av fett, kolhydrater och protein ska fördelas på tre huvudmåltider.

Kost- och motionsprogrammet ska fortfarande följas när behandlingen med Orlistat Sandoz upphör.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik patientgrupp

Effekt och säkerhet av Orlistat Sandoz har inte fastställts hos barn under 18 år. Inga data finns tillgängliga.

Äldre (>65 år)

Det finns begränsade data avseende användning av orlistat hos äldre. Men eftersom orlistat absorberas minimalt behövs ingen dosjustering hos äldre.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Effekten av orlistat hos personer med nedsatt lever- och/eller njurfunktion har inte studerats (se avsnitt 4.4). Eftersom orlistat absorberas minimalt behövs ingen dosjustering hos personer med nedsatt lever- och/eller njurfunktion.

Administreringssätt

Kapseln ska tas med vatten omedelbart före, under eller senast 1 timme efter varje huvudmål. Om en måltid utesluts, eller om måltiden inte innehåller något fett, ska dosen uteslutas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Samtidig behandling med ciklosporin (se avsnitt 4.5)
- Kroniskt malabsorptionssyndrom
- Kolestas
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Samtidig behandling med warfarin eller andra orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrointestinala symtom

Patienten ska rådas att följa de kostrekommendationer som ges (se avsnitt 4.2).

Risken för att uppleva gastrointestinala symtom (se avsnitt 4.8) kan öka när orlistat tas tillsammans med en enskild måltid eller kost med högt fettinnehåll.

Fettlösliga vitaminer

Behandling med orlistat kan eventuellt försämra absorptionen av fettlösliga vitaminer (A, D, E och K) (se avsnitt 4.5). Ett multivitamin-tillskott bör därför tas vid sänggående.

Läkemedel mot diabetes

Viktminskning kan åtföljas av förbättrad metabolisk kontroll vid diabetes. Patienter som tar något läkemedel mot diabetes bör därför innan behandlingen med Orlistat Sandoz påbörjas rådgöra med läkare om dosen av läkemedlet mot diabetes behöver justeras.

Läkemedel mot hypertoni eller hyperkolesterolemi

Viktminskning kan åtföljas av förbättrat blodtryck och kolesterolvärde.

Patienter som tar något läkemedel mot hypertoni eller hyperkolesterolemi ska när de tar Orlistat Sandoz rådgöra med läkare eller apotekspersonal om det är nödvändigt att justera dosen av dessa läkemedel.

Amiodaron

Patienter som tar amiodaron ska rådgöra med läkare eller apotekspersonal innan behandling med Orlistat Sandoz påbörjas (se avsnitt 4.5).

Rektal blödning

Fall av rektal blödning har rapporterats med orlistat. Om detta inträffar ska patienten kontakta läkare.

Orala antikonceptionsmedel

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

Njursjukdom

Patienter med njursjukdom bör kontakta läkare innan behandling med Orlistat Sandoz påbörjas, eftersom användning av orlistat kan förknippas med hyperoxaluri och oxalatnephropati som ibland leder till njursvikt. Denna risk är ökad hos patienter med underliggande kronisk njursjukdom och/eller volymförlust.

Levotyroxin

Patienter som tar levotyroxin bör kontakta läkare innan behandling med Orlistat Sandoz påbörjas, eftersom orlistat och levotyroxin eventuellt behöver tas vid olika tidpunkter och levotyroxindosen kan behöva justeras. Hypotyreodism och/eller reducerad kontroll av hypotyreodism kan uppstå när orlistat och levotyroxin samadministreras (se avsnitt 4.5).

Antiepileptiska läkemedel

Patienter som tar antiepileptiska läkemedel bör kontakta läkare innan behandling med Orlistat Sandoz påbörjas, eftersom de bör övervakas med avseende på möjliga förändringar av krampanfallens frekvens och svårighetsgrad. Om detta inträffar kan man överväga att tillföra orlistat och antiepileptiska läkemedel vid olika tidpunkter (se avsnitt 4.5).

Antiretrovirala läkemedel mot HIV

Patienter bör kontakta läkare innan Orlistat Sandoz tas om de samtidigt använder antiretrovirala läkemedel. Orlistat kan eventuellt minska absorptionen av antiretrovirala läkemedel mot HIV och kan negativt påverka effekten av antiretrovirala läkemedel mot HIV (se avsnitt 4.5).

Orlistat Sandoz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. 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 har även rapporterats i ett flertal fall vid samtidig administrering av orlistat. Detta kan potentiellt leda till en minskad immunsuppressiv effekt. Samtidig användning av Orlistat Sandoz och ciklosporin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Orala antikoagulantia

Vid samtidig behandling med orlistat och warfarin eller andra orala antikoagulantia kan international normalised ratio (INR) värden påverkas (se avsnitt 4.8). Samtidig användning av Orlistat Sandoz och warfarin eller andra orala antikoagulantia är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Orala antikonceptionsmedel

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).

Levotyroxin

Hypotyrodism och/eller reducerad kontroll av hypotyrodism kan uppstå när orlistat och levotyroxin tas samtidigt (se avsnitt 4.4). Detta kan bero på en minskad absorption av jodsalter och/eller levotyroxin.

Antiepileptiska läkemedel

Krampanfall har rapporterats hos patienter som behandlats samtidigt med orlistat och antiepileptiska läkemedel, t.ex. valproat, lamotrigin, för vilka ett orsakssamband med en interaktion inte kan uteslutas. Orlistat kan minska absorptionen av antiepileptiska läkemedel, vilket kan leda till krampanfall.

Antiretrovirala läkemedel

Enligt rapporter från litteraturen och erfarenhet efter lansering kan orlistat eventuellt minska absorptionen av antiretrovirala läkemedel mot HIV och kan negativt påverka effekten av antiretrovirala läkemedel mot HIV (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 större flertalet av deltagarna normala nivåer av vitamin A, D, E och K och betakaroten efter upp till fyra års behandling med orlistat. Patienterna bör dock uppmanas ta ett multivitaminpreparat vid sänggåendet för att garantera tillräckligt intag av vitaminer (se avsnitt 4.4).

Akarbos

Orlistat Sandoz rekommenderas inte till patienter som behandlas med akarbos, eftersom farmakokinetiska interaktionsstudier inte har utförts.

Amiodaron

En 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 okänt. Patienter som tar amiodaron ska rådgöra med läkare innan behandling med Orlistat Sandoz påbörjas. Amiodarondosen kan behöva justeras under behandlingen med Orlistat Sandoz.

Antidepressiva läkemedel, antipsykotika (inklusive litium) och bensodiazepiner

Det finns några fallrapporter om minskad effekt av antidepressiva, antipsykotiska läkemedel (inklusive litium) och bensodiazepiner hos tidigare välkontrollerade patienter, i samband med att orlistatbehandling inleddes. Orlistatbehandling ska endast inledas efter noggrant övervägande av den möjliga påverkan hos dessa patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor / Preventivmedel hos män och kvinnor

Vid användning av oralt antikonceptionsmedel rekommenderas ytterligare preventivmedelsmetod för att förhindra graviditet, som annars kan inträffa vid svår diarré (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

För orlistat saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Orlistat Sandoz är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Orlistat Sandoz är kontraindicerat under amning, eftersom det inte är känt huruvida orlistat utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på skadliga effekter på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna av orlistat är främst av gastrointestinal natur och sammanhänger med läkemedlets farmakologiska effekt som hindrar absorption av fett ur födan.

De gastrointestinala biverkningar som identifierats från kliniska prövningar med orlistat 60 mg under en tid på 18 månader till 2 år var i allmänhet lindriga och övergående. De förekom i allmänhet tidigt under behandlingen (inom 3 månader) och de flesta patienter upplevde endast en episod. Förtäring av kost med lågt fettinnehåll minskar sannolikheten för att uppleva gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.4).

Tabell med biverkningar

Biverkningarna nedan delas in efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvensen anges som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De biverkningsfrekvenser som identifierats under användning av orlistat efter godkännande för försäljning är inte kända, eftersom dessa biverkningar rapporterats frivilligt från en population med osäker storlek.

Inom varje grupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem och frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet Ingen känd frekvens:	Minskat protrombin- och ökat INR-värde (se avsnitt 4.3 och 4.5)
Immunsystemet Ingen känd frekvens:	Överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi, bronkialspasm, angioödem, klåda, hudutslag och urtikaria
Psykiska störningar Vanliga	Oro *
Magtarmkanalen Mycket vanliga: Vanliga:	Oljig flytning från rektum Gaser med tarmtömning Trängning vid tarmtömning Fettrik/oljig avföring Oljig tarmtömning Gasbildning Mjuk avföring Buksmärta Avföringsinkontinens Flytande avföring Ökad defekation

Ingen känd frekvens:	Divertikulit Pankreatit Lindrig rektal blödning (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar Ingen känd frekvens:	Oxalatnefropati som kan leda till njursvikt
Lever och gallvägar Ingen känd frekvens:	Hepatit som kan vara allvarlig. Några fall med dödlig utgång och fall som kräver levertransplantation har rapporterats. Kolelitis Förhöjning av levertransaminaser och alkalisk fosfatas
Hud och subkutan vävnad Ingen känd frekvens:	Bullös eruption

* Det är rimligt att behandling med orlistat kan leda till oro i förväg eller sekundärt till gastrointestinala biverkningsreaktioner.

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 3 gånger dagligen under 15 dagar, har studerats på normalviktiga och obesa personer utan signifikanta kliniska fynd har observerats. Dessutom har doser på 240 mg 3 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.

I händelse av en överdos ska patienten söka medicinsk rådgivning. 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: Antiobesitasberedningar, exkl. dietprodukter, perifert verkande antiobesitasmedel, 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 födans fett i form av triglycerider, till absorberbara fria fettsyror och monoglycerider.

Från kliniska studier har det uppskattats att orlistat 60 mg som tas 3 gånger dagligen blockerar absorptionen av cirka 25 % av kostens fett. 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.

Två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studier på vuxna med ett BMI på ≥ 28 kg/m² stödjer att orlistat 60 mg 3 gånger dagligen i kombination med en kalorireducerad, fettsnål kost har effekt.

Den primära parametern, förändring av kroppsvikt från baslinjen (tiden för randomisering), utvärderades som kroppsvikt över tid (tabell 1) och andel studiedeltagare i procent vars kroppsvikt minskade med ≥ 5 % eller ≥ 10 % (tabell 2).

Även om viktminskningen utvärderades under 12 månadersbehandling i båda studierna förekom den största viktminskningen under de första 6 månaderna.

Tabell 1: Effekt av 6 månaders behandling på kroppsvikt mätt vid baseline

	Behandlingsgrupp	n	Relativ genomsnittlig förändring (%)	Genomsnittlig förändring (kg)
Studie 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 ^a
Studie 2	Placebo	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 ^a
Poolade data	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 ^a

^a p < 0,001 jämfört med placebo

Tabell 2: Responderanalys vid 6 månader:

	≥ 5 % minskning av kroppsvikten vid baseline (%)		≥ 10 % minskning av kroppsvikten vid baseline (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Studie 1	30,9	54,6 ^a	10,3	21,3 ^b
Studie 2	21,3	37,7 ^a	2,2	10,5 ^b
Poolade data	26,4	46,7 ^a	6,5	16,2 ^a

Jämförelse med placebo: ^a p < 0,001; ^b p < 0,01

Den viktminskning som framkallades av orlistat 60 mg gav andra viktiga hälsofördelar efter 6 månaders behandling förutom viktminskning. Den genomsnittliga relativa förändringen av totalt kolesterol var -2,4 % för orlistat 60 mg (baseline 5,20 mmol/l) och +2,8 % för placebo (baseline 5,26 mmol/l). Den genomsnittliga relativa förändringen av LDL-kolesterol var -3,5 % för orlistat 60 mg (baseline 3,30 mmol/l) och +3,8 % för placebo (baseline 3,41 mmol/l). För midjemåttet var den genomsnittliga förändringen -4,5 cm för orlistat 60 mg (baseline 103,7 cm) och -3,6 cm för placebo (baseline 103,5 cm). Alla jämförelser mot placebo var statistiskt signifikanta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Prövningar på normalviktiga och obesa frivilliga personer har visat att absorptionen av orlistat är mycket liten. 8 timmar efter oral administrering av 360 mg orlistat återfanns inga mätbara plasmakoncentrationer (< 5 ng/ml) av intakt orlistat.

I allmänhet vid terapeutiska doser återfanns sporadisk intakt orlistat i plasma och koncentrationerna var mycket låga (<10 ng/ml eller 0,02 µmol) 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 beta-laktonring) och M3 (M1 där N-formylleucin substitution är avspjälkad), vilka motsvarar ungefär 42 % av den totala plasmakoncentrationen.

M1 och M3 har en öppen beta-laktonring och har en mycket låg lipashämmande aktivitet (1 000 respektive 2 500 gånger lägre än orlistat). Med hänsyn till den låga hämmande aktiviteten och de låga plasmanivåerna vid terapeutiska doser (i genomsnitt 26 ng/ml respektive 108 ng/ml) anses dessa metaboliter vara farmakologiskt betydelselösa.

Eliminering

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 personer. Orlistat, M1 som M3 utsöndras biliärt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, fertilitets- och reproduktionseffekter samt effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Medicinsk användning av orlistat innebär troligen ingen risk för den marina miljön eller miljön på land. Dock bör eventuella risker undvikas (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumlaurilsulfat

Kapselhölje:

Gelatin
Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter första öppnandet:
Tablettburk: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Förvaring efter första öppnandet av burken:
Förvaras vid högst 25 °C. Förvara burken väl tillsluten. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Hårda kapslar är förpackade i Al/PVC/PCTFE- eller Al/PVC/PVDC-blisterförpackningar, säkerhetsförseglade HDPE-burkar som är förslutna med papper-vax-aluminium-polyetentereftalat-polyetenfilm och säkerhetsförseglade PE-trycklock eller i säkerhetsförseglade HDPE-burkar med säkerhetsförseglade PE-trycklock och torkmedel av silikagel. HDPE-burkarna är förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar:
Blister: 21, 42, 60, 84, 90, 126 eller 3x84 hårda kapslar.
Burk: 42 eller 84 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27842

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.10.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.05.2021