

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.
Kapseli on sininen.

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 proteiinin määränsä 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
- imeytys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diabeteslääkkeet

Kliinisissä tutkimuksissa tyypin 2 diabeetikoilla laihduminen 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

Orlistat Stadan käytön haittavaikutuksena on raportoitu verenvuotoa peräsuolesta. Lääkärin on tutkittava tarkoin vakavat ja/tai jatkuvat oireet.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Lisäehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan estämään mahdollinen oraalisen ehkäisyn 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 levotyrokseenin heikentyneeseen 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

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).

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. 4.4). Sekä orlistaattihoidon aloituksen että lopetuksen jälkeen siklosporiinin plasmapitoisuuksia suositellaan seurattavaksi säännöllisesti, 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 tähtäävää ruokavaliota, tulisi neuvoa nauttimaan runsaasti hedelmiä ja vihanneksia riittävän monipuolisen ravitsemuksen varmistamiseksi. Jos potilaalle suositellaan monivitamiinivalmistetta, 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).

Levotyroksiini

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 4.4).

Ei interaktioita

Erityisissä yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole todettu interaktioita amitriptyliinin, atorvastatiinin, biguanidien, digoksiinin, fibraattien, fluoksetiinin, losartaanin, fenyytoinin, 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. Lisäehkäisy menetelmän 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, erittykö se äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Orlistat Stadalla 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 yli 2 %:lla potilaista ja joiden esiintyvyys oli vähintään yhden prosenttiyksikön suurempi kuin plaseboryhmässä. Taulukossa on kuvattu haittavaikutukset ensimmäisen ja toisen hoitovuoden ajalta.

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:	Väsymys
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	Epäsäännölliset kuukautiset
Psykkiset häiriöt Yleinen:	Ahdistuneisuus

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

Yleinen haittatahtumajakauma neljän vuoden kliinisissä tutkimuksissa oli samanlainen kuin yhden ja kahden vuoden tutkimuksissa. Ruoansulatuskanavaan liittyviä haittatahtumia 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 kudosis:	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 lipaasimestosta 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 lipaasimestojä. 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 epätyydyttävässä 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 painoindeksiä (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 orlistaatihiloidolla ≥ 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 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 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 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-formyyliileusiiniosa lohjennut).

M1- ja M3-metaboliitit sisältävät avoimen beetalaktonirenkaan ja niillä on erittäin heikko lipaasinestokyky (M1:llä 1000 ja M3:lla 2500 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 tehdyissä tutkimuksissa imeytymättömän orlistaatin havaittiin poistuvan elimistöstä 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 elimistöstä 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 Kestoaika

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

20.11.2019