

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orlistat Sandoz 120 mg, kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 120 mg orlistaati.

INN. *Orlistatum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Sinine, suurus nr 1. Kapsel sisaldab valget pulbrit või selle nõrgalt seotud aglomeraate.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Orlistaat on koos kergelt kalorivaese dieediga näidustatud kehakaalu langetamiseks rasvunud patsientidel, kellel kehamassiindeks (KMI) on 30 kg/m^2 või suurem või riskifaktoritega ülekaalulistel patsientidel, kellel KMI on 28 kg/m^2 või suurem.

Kui patsiendi kehakaal ei ole vähenenud 12 nädalat kestnud ravi jooksul vähemalt 5% ravi alguses mõõdetud kehakaalust, tuleb ravi orlistaadiga katkestada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Orlistaadi soovitatav annus on üks 120 mg kapsel, mis tuleb võtta koos veega vahetult enne sööki, söögi ajal või kuni ühe tunni jooksul pärast iga põhitoidukorda. Kui söögikord jääb vahele või ei sisalda rasva, tuleb orlistaadi annus vahele jätta.

Patsient peab olema tasakaalustatud toitainetega kergelt kalorivaesel dieedil, kus ligikaudu 30% kaloritest saadakse rasvaga. Soovitatavalt peaks dieet sisaldama palju puu- ja juurvilju. Rasva, süsivesikute ja valkude ööpäevase koguse peab jaotama kolme põhitoidukorra vahel.

Orlistaadi annused üle 120 mg kolm korda ööpäevas ei ole näidanud täiendavat toimet.

Orlistaadi toimel suureneb väljaheite rasvasisaldus juba 24...48 tundi pärast annustamist. Pärast ravi katkestamist taastub väljaheite rasvasisalduse ravieelne tase harilikult 48...72 tunni jooksul.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Orlistaadi toimet lastel ei ole uuritud.
Orlistat Sandoz 120 mg kasutamiseks lastel puudub asjakohane näidustus.

Eakad

Orlistaadi toimet eakatel patsientidel ei ole uuritud.

Maksa- ja neerukahjustusega patsiendid

Orlistaadi toimet maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Krooniline malabsorptsiooni sündroom.
Kolestaas.
Imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliinilistes uuringutes oli 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel kehakaalu langus ravi ajal orlistaadiga väiksem kui suhkurtõveta patsientidel. Orlistaatravi ajal võib osutuda vajalikuks antidiabeetilise ravi hoolikas jälgimine.

Orlistaadi manustamine koos tsüklosporiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsientidele tuleb soovitada ettenähtud dieedi järgimist (vt lõik 4.2).

Orlistaadi võtmisel koos kõrge rasvasisaldusega toiduga (näiteks 2000 kcal ööpäevase dieedi korral saadakse >30% kaloritest rasvast, mis vastab >67 g rasvale) võib suureneda seedetrakti kõrvaltoimete võimalus (vt lõik 4.8). Ööpäevase rasvakoguse peab jaotama kolme põhitoitumiskorra vahel. Kui orlistaati võetakse koos väga rasvarikka toiduga, võib suureneda seedetrakti kõrvaltoimete oht.

Orlistat Sandoz 120 mg kasutamisel on teatatud pärasoole verejooksu juhtudest. Raskete ja/või püsivate sümptomite puhul peavad raviarstid tegema lisauuringuid.

Soovitatav on kasutada täiendavat rasestumisvastast meetodit, et ära hoida suukaudse rasestumisvastase ravimi efektiivsuse võimalik langus, mis võib esineda raske kõhulahtisuse korral (vt lõik 4.5).

Samal ajal suukaudseid antikoagulantere saavatel patsientidel tuleb jälgida hüübimisnäitajaid (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Patsientidel, kellel on krooniline neeruhaigus ja/või vedelikuvaegus, võib orlistaadi kasutamine olla seotud hüperoksaluuria ja oksalaatnefroopaatiaga, mis võib mõnikord viia neerupuudulikkuseni. See risk on suurem olemasoleva kroonilise neeruhaigusega ja/või vähenenud vedelikumahuga patsientidel (vt lõik 4.8).

Harvadel juhtudel võib esineda hüpotüreoidism ja/või ravile halvasti alluvat hüpotüreoidismi. Ehkki toimemehhanism ei ole tõestatud, võib see olla seotud joodisoolade ja/või levotüroksiini vähenenud imendumisega (vt lõik 4.5).

Epilepsiaavastaseid ravimeid saavad patsiendid: Orlistaat võib mõjutada krampivastast ravi, vähendades epilepsiaavastaste ravimite imendumist, mis võib viia krampide tekkeni (vt lõik 4.5).

Retroviirusvastased ravimid HIV raviks

Orlistaat võib potentsiaalselt vähendada HIV raviks kasutatavate retroviirusvastaste ravimite imendumist ja mõjutada negatiivselt HIV raviks kasutatavate retroviirusvastaste ravimite efektiivsust (vt lõik 4.5).

Orlistat Sandoz 120 mg sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab on põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni vähenemist manustamisel koos orlistaadiga on täheldatud ravimite koostoimeuuringus ja ka mitmel teatatud juhul. See võib vähendada immunosupressiivset tõhusust. Seetõttu ei ole selline kombinatsioon soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kooskasutamine on siiski vältimatu, tuleks tsüklosporiinravi saavatel patsientidel jälgida sagedamini tsüklosporiinisisaldust veres, mõlemal juhul, nii pärast orlistaadi lisamist kui ärajätmist. Tsüklosporiinisisaldust veres tuleb jälgida seni kui see on stabiliseerunud.

Akarboos

Farmakokineetiliste koostoimeuuringute puudumise tõttu tuleb vältida orlistaadi ja akarboosi samaaegselt manustamisest.

Suukaudsed antikoagulandid

Varfariini või teiste antikoagulantide kasutamisel koos orlistaadiga peab jälgima rahvusvahelise standardsuhte (INR) väärtuseid (vt lõik 4.4).

Rasvlahustuvad vitamiinid

Ravi orlistaadiga võib vähendada rasvlahustuvate vitamiinide (A, D, E ja K) imendumist.

Kliinilistes uuringutes kuni 4 aastat orlistaatravi saanud patsientide valdaval enamusel jäid vitamiinide A, D, E ja K ning beetakaroteeni tasemed normi piiresse. Adekvaatse toitumise tagamiseks peab kehakaalu langetamiseks dieeti pidavatele patsientidele soovitama süüa ohtralt puu- ja juurviljade rikast toitu ning kaaluda multivitamiinidega toidulisandi kasutamist. Kui soovitatakse kasutada multivitamiinidega toidulisandit, peab seda võtma vähemalt kaks tundi pärast orlistaadi võtmist või enne magamaminekut.

Amiodaroon

Amiodarooni manustamisel ühekordse annusena samaaegselt orlistaati saavatele piiratud arvul tervetele vabatahtlikele on täheldatud amiodarooni plasmakontsentratsiooni väikest langust. Selle toime kliiniline tähtsus amiodarooniga ravitavatel patsientidel ei ole teada, kuid mõnedel juhtudel võib see muutuda kliiniliselt oluliseks. Samaaegselt amiodarooniga ravitavatel patsientidel peab olema kindlalt tagatud kliiniline ja EKG jälgimine.

Epilepsiavastased ravimid

On kirjeldatud krampide esinemist patsientidel, kes samaaegselt orlistaadiga kasutasid epilepsiavastaseid ravimeid, nt valproaat, lamotrigiin, mille puhul ei saa välistada ravimite koostoime ja krampide põhjuslikku seost. Seetõttu peab neid patsiente jälgima krampide raskusastme ja/või sageduse võimalike muutuste suhtes (vt lõik 4.4).

Levotüroksiin

Harvadel juhtudel võib esineda hüpotüreoidismi ja/või ravile halvasti alluvat hüpotüreoidismi. Ehkki toimemehhanism ei ole tõestatud, võib see olla seotud joodisoolade ja/või levotüroksiini vähenenud imendumisega (vt lõik 4.4).

Retroviirusvastased ravimid HIV raviks, antidepressandid, antipsühhootikumid ja bensodiasepiinid

Mõnedel juhtudel on teatatud HIV raviks kasutatavate retroviirusvastaste ravimite, antidepressantide, antipsühhootikumide (sh liitium) ja bensodiasepiinide toime vähenemisest eelnevalt raviga hästi kontrollitud patsientidel, mis langes ajaliselt kokku orlistaatravi alustamisega. Seetõttu tuleb ravi orlistaadiga nendel patsientidel alustada ainult pärast võimaliku mõju hoolikat hindamist.

Koostoimete puudumine

Koostoimeid ei ole täheldatud amitriptüliini, atorvastatiini, biguaanide, digoksiini, fibraatide, fluoksetiini, losartaani, fenütoini, fentermiini, pravastatiini, nifedipiini GITS (*Gastrointestinal Therapeutic System*) ravimvormi, nifedipiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi, sibutramiini ega alkoholiga. Selliste koostoimete puudumist on näidatud spetsiifilistes ravimite koostoimeuuringutes.

Suukaudsete kontratseptiivide ja orlistaadi koostoime puudumist on näidatud spetsiifilistes ravimite koostoimeuuringutes. Siiski võib orlistaat kaudselt vähendada suukaudsete kontratseptiivide omastatavust ja üksikjuhtudel põhjustada soovimatut rasestumist. Tugeva kõhulahtisuse korral soovitatakse kasutada täiendavat rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.4).

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Orlistaadi kasutamise kohta rasedatel ei ole kliinilisi andmeid.

Loomkatsed ei näita otseselt ega kaudselt kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Ravimi väljakirjutamisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik.

Imetamine

Kuna ei ole teada, kas orlistaat eritub inimese rinnapiima, siis on orlistaat imetamise ajal vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Orlistaat ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Orlistaadi kõrvaltoimed on suurelt osalt seotud seedetraktiga. Orlistaadi pikaajalisel kasutamisel kõrvaltoimete esinemissagedus vähenes.

Kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemide klassi ja esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), sealhulgas üksikjuhud.

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Järgnevas tabelis on toodud 1 ja 2 aastat kestnud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed (esimesel raviaastal ilmnenu), mis esinesid sagedusega $> 2\%$ ning mille esinemissagedus oli $\geq 1\%$ suurem kui platseeborühmas:

ORGANSÜSTEEMI KLASS	KÕRVALTOIME
Närvisüsteemi häired Väga sage	Peavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon

Sage	Alumiste hingamisteede infektsioon
Seedetrakti häired Väga sage	Kõhuvalu/ebamugavustunne Õline määriv eritis pärasoolest Kõhugaasid koos roojamisega Roojapakitsus Rasvane/õline väljaheide Kõhugaasid Vedel väljaheide Õline roojamine Sagenenud roojamine
Sage	Valu/ebamugavustunne pärasoole piirkonnas Pehme konsistentsiga väljaheide Roojapidamatus Kõhupuhitus* Hammaste kahjustus Igemete kahjustus
Neerude ja kuseteede häired Sage	Kuseteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage	Hüpoglükeemia*
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage	Gripp
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Sage	Kurnatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage	Menstruaaltsükli ebaregulaarsus
Psühhiaatrilised häired Sage	Ärevus

* Ainukesed raviga seotud unikaalsed kõrvaltoimed, mis rasvunud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel esinesid sagedusega > 2% ja mille esinemissagedus oli \geq 1% suurem kui platseeborühmas.

4-aastases kliinilises uuringus oli kõrvaltoimete jaotumise üldine esinemismuster samasugune kui 1-aastaste ja 2-aastaste uuringute korral, kus esimesel aastal ilmnunud seedetraktiga seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus vähenes 4-aastase perioodi jooksul aasta-aastalt.

Järgneva kõrvaltoimete tabeli aluseks on turuletulekujärgsed teatised ja seetõttu on nende esinemissagedused teadmata.

ORGANSÜSTEEMI KLASS	KÕRVALTOIME
Uuringud	Maksa transaminaaside ja aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus. Antikoagulantidega ravitavatel patsientidel on seoses orlistaadi kasutamisega teatatud protrombiini vähenemisest, INR-i suurenemist ja antikoagulantravi tasakaalustamatusest, mis on toonud kaasa hüübimisnäitajates muutusi (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Seedetrakti häired	Pärasoole verejooks (vt lõik 4.4) Divertikuliit Pankreatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Villilised lööbed

Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (nt kihelus, lööve, urtikaaria, angioödeem, bronhospasm ja anafülaksia)
Maksa ja sapiteede häired	Sapikivitõbi Hepatiit, mis võib olla tõsine. Teatatud on mõnedest surmaga lõppenud või maksasiirdamist vajanud juhtudest
Neerude ja kuseteede häired	Oksalaatnefroopaatia, mis võib viia neerupuudulikkuseni

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

On uuritud orlistaadi ühekordseid annuseid 800 mg ja korduvaid annuseid kuni 400 mg kolm korda päevas 15 päeva jooksul manustatuna normaalse kehakaaluga ja rasvunud isikutele ning leitud, et olulisi kõrvaltoimeid ei ilmnenud. Lisaks on rasvunud patsientidele manustatud annuseid 240 mg kolm korda päevas 6 kuu jooksul. Ravimi turuletulekujärgselt teatatud orlistaadi üleannustamise enamuse juhtude puhul ei olnud teateid kõrvaltoimetest või oli kirjeldatud kõrvaltoimeid, mis sarnanevad soovituslike annuste puhul kirjeldatavatega.

Kui peaks esinema orlistaadi oluline üleannustamine, soovitatakse patsienti jälgida 24 tunni jooksul. Inimestel ja loomadadel läbiviidud uuringute põhjal orlistaadi mis tahes süsteemsed toimed (tulenevalt lipaase pärssivatest omadustest) mööduvad kiiresti.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Rasvumusvastased, v.a. dieediks kasutatavad ained, perifeerse toimega rasvumusvastased ained.

ATC-kood: A08AB01.

Orlistaat on seedetrakti lipaaside tugevatoimeline, spetsiifiline ja pika toimeajaga inhibiitor. Ravitoime avaldub mao- ja peensoolevalendikus, kus orlistaat moodustab mao ja pankrease lipaaside aktiivse seriini seondumiskohaga kovalentse sideme. Seega inaktiveeritud ensüüm ei ole enam võimeline hüdrolyüsima toidus triglütseriidide kujul esinevat rasva imenduvateks vabadeks rasvhapeteks ja monoglütseriidideks.

Kaks aastat kestnud uuringutes ja neli aastat kestnud uuringus kasutati nii orlistaati kui ka platseebot saanud patsientidel madala kalorsusega dieeti.

Kaks aastat kestnud orlistaadi ja kalorivaese dieedi viiest uuringust saadud koondandmed näitasid, et pärast 12 ravinädalat oli 37%-l orlistaati ja 19%-l platseebot saanud patsientidest kehakaal langenud vähemalt 5% esialgsest. Neist 49%-l orlistaadiga ravitud patsientidest ja 40%-l platseeboga ravitud patsientidest oli pärast aastast ravi kehakaal vähenenud $\geq 10\%$ esialgsest. Vastupidi patsientidest, kes ei olnud pärast 12 ravinädalat esialgsest kehakaalust 5% kaotanud, oli ainult 5%-l orlistaadiga ja 2%-l platseeboga ravitud patsientidest pärast aastast ravi kehakaal vähenenud $\geq 10\%$ esialgsest. Üldiselt pärast aastast ravi vähenes kehakaal 10% või enam 20%-l patsientidest, kes võtsid orlistaati 120 mg, ja 8%-l patsientidest, kes võtsid platseebot. Ravimi ja platseebo vaheline keskmine erinevus kehakaalu languses oli 3,2 kg.

4-aastase kliinilise uuringu XENDOS andmetel oli pärast 12 ravinädalat 60%-l orlistaati ja 35%-l platseebot saanud patsientidest kehakaal langenud vähemalt 5% esialgselt.

Neist 62%-l orlistaadiga ravitud patsientidest ja 52%-l platseeboga ravitud patsientidest oli pärast aastast ravi kehakaal vähenenud $\geq 10\%$ esialgselt. Vastupidi patsientidest, kes ei olnud pärast 12 ravinädalat esialgselt kehakaalust 5% kaotanud, oli ainult 5%-l orlistaadiga ja 4%-l platseeboga ravitud patsientidest pärast aastast ravi kehakaal vähenenud $\geq 10\%$ esialgselt. Pärast 1-aastast ravi vähenes kehakaal $\geq 10\%$ esialgselt 41%-l patsientidest, keda oli ravitud orlistaadiga, võrreldes 21% patsientidega, keda oli ravitud platseeboga. Keskmise kaalu erinevus kahe rühma vahel oli 4,4 kg. Pärast 4 aastat kestnud ravi oli kehakaal vähenenud $\geq 10\%$ esialgselt 21%-l patsientidest, keda oli ravitud orlistaadiga, võrreldes 10% patsientidega, keda oli ravitud platseeboga. Keskmise erinevus oli 2,7 kg.

Orlistaati või platseebot saanud patsiente, kellel 12 nädala pärast oli kehakaal vähenenud vähemalt 5% või ühe aasta pärast 10%, oli rohkem XENDOS uuringus kui viies 2-aastases uuringus. Selle erinevuse põhjuseks oli viies 2-aastases uuringus olnud 4-nädalane dieedi ja platseebo sissejuhatav periood, mille jooksul patsientide kehakaal vähenes keskmiselt 2,6 kg enne ravi alustamist.

Neli aastat kestnud kliinilise uuringu andmed lubavad arvata, et orlistaadiga saavutatud kehakaalu langus lükkas edasi 2. tüüpi suhkurtõve avaldumise uuringu kestel (suhkurtõve juhtude kumulatiivne esinemissagedus: 3,4 % orlistaadirühmas võrreldes 5,4 %-ga platseeborühmas). Enamik suhkurtõve juhtudest esines patsientide alamrühmas, kellel esinesid glükoositaluvuse häired uuringu alustamisel, mis moodustas 21% randomiseeritud patsientidest. Ei ole teada, kas need leiud on tõlgendatavad pikaajalise kliinilise kasuna.

Neljast 1-aastasest kliinilisest uuringust saadud andmed näitasid, et rasvunud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kes ei allunud piisavalt ravile antidiabeetiliste ravimitega, ilmnes ravivastus ($\geq 10\%$ kehakaalu vähenemine) orlistaadirühmas 11,3%-l ja platseeborühmas 4,5%-l. Võrreldes platseeboraviga vähenes orlistaadiga ravimisel patsientide kehakaal keskmiselt 1,83...3,06 kg ja HbA1c languse keskmine erinevus platseebost oli 0,18...0,55%. Ei ole näidatud, et toime HbA1c-le oleks sõltumatu kehakaalu vähenemisest.

Mitmekeskuselises (Ameerika Ühendriigid, Kanada), paralleelrühmadega, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus randomiseeriti 539 rasvunud noorukieas patsienti saama 52 nädala vältel kolm korda päevas kas 120 mg orlistaati ($n = 357$) või platseebot ($n = 182$) lisaks kalorivaesele dieedile ja kehalisele aktiivsusele. Mõlemasse rühma kuulujad said multivitamiinidega toidulisandeid. Esmane tulemusnäitaja oli kehamassiindeksi (KMI) muutus uuringu algusest lõpuni.

Orlistaadirühmas olid tulemused märkimisväärselt paremad (KMI erinevus 0,86 kg/m² orlistaadi kasuks). Pärast 1-aastast ravi oli $\geq 10\%$ esialgselt kehakaalust kaotanud 9,5% patsientidest, keda oli ravitud orlistaadiga *versus* 3,3% patsientidest, keda oli ravitud platseeboga. Keskmise erinevus kahe rühma vahel oli 2,6 kg. Erinevus saadi tulemuse järgi patsientide rühmas, kellel 12-nädalase orlistaatravi järel kehakaal vähenes $\geq 5\%$, ja kes esialgselt rühmast moodustasid 19%. Kõrvaltoimed olid üldiselt samasugused kui täiskasvanutel. Siiski suurenes teadmata põhjusel luumurdude esinemissagedus (orlistaadi- ja platseeborühmas vastavalt 6% *versus* 2,8%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Normaalse kehakaalu ja rasvunud vabatahtlikega tehtud uuringud on näidanud, et orlistaadi imendumine on minimaalne. 8 tundi pärast orlistaadi suukaudset manustamist ei olnud muutumatul kujul oleva orlistaadi plasmakontsentratsioon mõõdetav (< 5 nanogrammi/ml).

Üldjuhul terapeutiliste annuste kasutamisel tuvastati muutumatul kujul olevat orlistaati plasmast sporaadiliselt ja äärmiselt väikeses kontsentratsioonis (< 10 nanogrammi/ml või 0,02 mikromooli) ning kumuleerumist ei täheldatud, mis on kooskõlas minimaalse imendumisega.

Jaotumine

Jaotusruumala ei saa määrata, sest ravim imendub minimaalselt ja puudub kindlaksmääratud süsteemne farmakokineetika. *In vitro* seondub orlistaat >99% plasmavalkudega (põhiliselt lipoproteiinide ja albumiiniga). Erütrotsüütidesse jaotub orlistaat minimaalselt.

Metabolism

Loomkatsete andmete põhjal on tõenäoline, et orlistaadi metabolism toimub peamiselt seedetrakti seinas. Rasvunud patsientidega läbiviidud uuringu andmete põhjal annuse minimaalsest süsteemselt imendunud kogusest ligikaudu 42% kogu plasmakontsentratsioonist moodustasid kaks põhilist metaboliiti – M1 (hüdrolüüsitud neljajäse laktoonrõngaga) ja M3 (M1 N-formüül lõhestatud leutsiin).

M1 ja M3 metaboliidil on avatud beetalaktoonrõngas ning väga nõrk lipaasi inhibeeriv aktiivsus (vastavalt 1000 ja 2500 korda nõrgem kui orlistaadil). Arvestades sellist nõrka inhibeerivat toimet ja madalat plasmakontsentratsiooni terapeutiliste annuste korral (keskmised vastavalt 26 nanogrammi/ml ja 108 nanogrammi/ml) peetakse neid metaboliite farmakoloogiliselt tähtsusetuteks.

Eritumine

Normaalse kehakaalu ja rasvunud inimestega läbiviidud uuringud on näidanud, et imendumata orlistaat eritub põhiliselt väljaheitega. Ligikaudu 97% manustatud annusest eritus väljaheitega ja 83% sellest muutumatul kujul oleva orlistaadina.

Orlistaadiga seotud ühendite kumulatiivne renaalne eritumine moodustas <2% manustatud annusest. Täielikuks eritumiseks (rooja ja uriiniga) kulub 3...5 päeva. Normaalne kehakaaluga ja rasvunud vabatahtlikel oli orlistaadi eritumine sarnane. Orlistaat, M1 ja M3 erituvad kõik sapiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Loomadega teostatud reproduktiivuurinutes ei täheldatud teratogeenset toimet. Arvestades teratogeense toime puudumist loomadel ei ole oodata väärenguid põhjustavat toimet inimesel. Seni on leitud, et inimesel väärenguid põhjustavad toimeained, korrektselt läbiviidud loomkatsetes, on kahel loomaliigil olnud teratogeensed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest

Želatiin
Indigokarmiin (E 132)
Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõvakapslid on pakendatud Alu/PVC/PVDC blistritesse pappkarbis.

Pakendi suurused:

21, 42, 84, 3 x 84 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

760611

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.06.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2020