

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

alli 60 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli (kova) sisältää 60 mg orlistaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Turkoosissa kapselissa on keskellä tummansininen juova ja kapselissa on merkintä ”alli”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

allin suositusannos on yksi 60 mg:n kapseli kolmesti päivässä. Kapseli otetaan veden kera juuri ennen pääateriaa, pääaterian aikana tai enintään tunnin kuluessa pääateriasta. Jos ateria ei sisällä rasvaa tai jää kokonaan pois, annos tulisi jättää ottamatta. Vuorokauden aikana saa ottaa enintään kolme 60 mg:n kapselia.

Hoitoa jatketaan enintään kuusi kuukautta.

Jos potilas ei ole onnistunut laihtumaan 12 viikon alli-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 alli-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 alli-hoidon lopettamisen jälkeen.

Erityisryhmät

allin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta eivät ole riittäviä.

Orlistaatin käytöstä vanhuksilla on rajoitetusti tietoa.

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

Koska orlistaatin imeytyminen on erittäin vähäistä, annostuksen muutos ei kuitenkaan ole tarpeen vanhuksilla tai potilailla, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkyys vaikuttavalle aineelle tai 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

Potilasta on kehotettava 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.

Orlistaattihoito voi mahdollisesti heikentää rasvaliukoisten vitamiinien (A, D, E ja K) imeytymistä (ks. kohta 4.5). Tästä syystä nukkumaan mennessä tulisi ottaa monivitamiinivalmistetta.

Koska diabeteksessa painonlaskuun saattaa liittyä verensokeritasapainon paranemista, diabeteslääkitystä käyttävien potilaiden tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen alli-hoidon aloittamista diabeteslääkevalmisteen annoksen mahdollisesta muuttamisesta.

Painonlaskuun saattaa liittyä verenpaine- ja kolesteroliarvojen paranemista. Verenpaine- tai kolesterolilääkitystä käyttävien potilaiden tulisi neuvotella lääkärin tai apteekkihenkilöstön kanssa käyttäessään allia näiden lääkevalmisteiden annoksen mahdollisesta muuttamisesta.

Amiodaronia käyttävien tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen alli-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.5).

Orlistaattia saavilla on raportoitu verenvuotoa peräsuolesta. Jos verenvuotoa esiintyy, potilaan on hakeuduttava lääkäriin hoitoon.

Lisäehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan estämään mahdollinen oraalisen ehkäisyn epäonnistuminen vaikean ripulin yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on munuaissairaus, tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen alli-hoidon aloittamista, koska orlistaatin käyttöön voi liittyä harvoin virtsan lisääntynyt oksalaattipitoisuus sekä oksalaatin aiheuttama nefropatia.

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

Epilepsialääkettä käyttävien tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen alli-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)

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. allin 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). allin ja varfariinin tai muiden oraalisten antikoagulanttien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.3).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Eriyisissä yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole todettu yhteisvaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja orlistaatin välillä. Orlistaatti saattaa epäsuorasti vähentää suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoa ja johtaa joissakin tapauksissa odottamattomiin raskauksiin. Lisäehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan vaikeiden ripulitapausten yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Levotyrokksiini

Kilpirauhasen vajaatoimintaa ja/tai vajaatoiminnan hoitotasapainon heikentymistä voi esiintyä kun orlistaattia ja levotyrokssiinia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). Tämä saattaa johtua jodisuolojen ja/tai levotyrokksiinin heikentyneestä imeytymisestä.

Epilepsialääkkeet

Kouristuksia on raportoitu potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti orlistaatilla ja epilepsialääkkeillä, (esim. valproaatti, lamotrigiini), joiden yhteisvaikutuksen syy-yhteyttä ei voida poissulkea. Orlistaatti voi heikentää epilepsialääkkeiden imeytymistä, joka voi johtaa kouristuksiin.

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 neuvota ottamaan monivitamiinivalmistetta nukkumaan mennessä riittävän vitamiininsaannin varmistamiseksi (ks. kohta 4.4).

Akarboosi

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

4.6 Raskaus ja imetys

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 allin käytölle (ks. kohta 4.3).

allia ei pidä käyttää imetyksen aikana, koska sen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Orlistaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset todettiin orlistaattihoidon (60 mg) kliinisissä tutkimuksissa 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).

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 luetellaan kussakin esiintymistaajuusluokassa vakavuusjärjestyksessä.

Elinjärjestelmä ja esiintymistaajuus	Haittavaikutus/-tapahtuma
Veri ja imukudos <i>Tuntematon:</i>	protrombiinin lasku ja kohonneet INR-arvot (ks. kohdat 4.3 ja 4.5)
Immuunijärjestelmä <i>Tuntematon:</i>	yliherkkyysoireet kuten anafylaksia, bronkospasmi, angioödeema, kutina, ihottuma ja urtikaria
Psyykkiset haitat Yleinen:	ahdistuneisuus†

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: Perifeerisesti vaikuttavat laihdutuslääkkeet, ATC-koodi A08AB01

Orlistaatti on voimakas, spesifinen ja pitkävaikutteinen ruoansulatuskanavan lipaasineestäjä. 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 mittauseräparametria, 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:				
	≥ 5 %:n lasku lähtötason painosta (%)		≥ 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.

Metabolia

Eläinkokeissa saatujen tietojen perusteella orlistaatin oletetaan metaboloituvan pääasiallisesti ruoansulatuskanavan seinämässä. Lihavilla potilailla tehdyn tutkimuksen perusteella 42 % siitä vähäisestä orlistaattimäärästä, joka imeytyi systeemisesti, koostui kahdesta päämetaboliitista eli M1:stä (hydrolysoitu nelijäseninen laktonirengas) ja M3:sta (M1, josta N-formyyllileusiiniosa on lohjennut).

M1- ja M3-metaboliitit sisältävät avoimen beetalaktonirenkaan ja niillä on erittäin heikko 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 ulosteiden 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 sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

mikrokiteinen selluloosa (E460)
natriumtärkkelysglykolaatti
povidoni (E1201)
natriumlauryylisulfaatti
talkki

Kapselin kuori:

Liivate
indigokarmiini (E132)
titaanidioksidi (E171)
natriumlauryylisulfaatti
sorbitaanimonolauraatti

Kapselin painomuste:

Sellakka
musta rautaoksidi (E172)
propyleeniglykoli

Juova:

liivate
polysorbaatti 80
indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Kapselit on hävitettävä, jos niitä on säilytetty kuljetusrasiassa yli kuukauden ajan.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C:ssa.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna valmisteen suojaamiseksi kosteudelta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen korkki. Purkki sisältää 42, 60, 84 tai 90 kovaa kapselia. Purkissa on myös kaksi sinetöityä säiliötä, joissa on silikageeliä kuivatusaineena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Jokaisessa pakkauksessa on polystyreenimuovinen/polyuretaaninen kuljetusrasia (Shuttle), johon mahtuu kolme kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glaxo Group Limited
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/07/401/007-0010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23. heinäkuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMEA) www-sivuilta osoitteesta <http://www.emea.europa.eu/>