I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orlistat Polpharma 120 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 120 mg orlistato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Kapsulė susideda iš mėlynos spalvos dangtelio ir korpuso.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Orlistat Polpharma skiriama kartu su lengva, mažiau kaloringa dieta nutukusiems pacientams, kurių kūno masės indeksas (KMI) didesnis arba lygus 30 kg/m^2, arba pacientams, turintiems antsvorį (KMI ≥ 28 kg/m^2) ir su juo susijusių rizikos veiksnių.

Jei orlistatu gydomam pacientui nepavyko kūno masės, palyginti su buvusia gydymo pradžioje, sumažinti bent 5%, po 12 savaičių gydymą orlistatu reikia nutraukti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusiesiems
Rekomenduojama orlistato dozė yra viena 120 mg kapsulė, geriama prieš pat valgį, valgant ar per valandą po kiekvieno pagrindinio valgymo užsigeriant vandeniu. Jei nevalgoma ar maiste nėra riebalų, orlistato gerti nereikia.

Pacientas turėtų laikytis subalansuotos, šiek tiek mažesnio kaloringumo dietos, kurios apie 30% kalorijų sudarytų riebalai. Patartina valgyti daug vaisių ir daržovių. Dienos riebalų, angliavandenių ir baltymų kiekį reikėtų suvartoti per tris pagrindinius valgymus.

Nustatyta, kad orlistato dozės, didesnės nei po 120 mg 3 kartus per parą, papildomos naudos neduoda. Orlistato poveikis pasireiškia tuo, kad jau po 24-48 valandų išmatose padaugėja riebalų. Nustojus vartoti vaistinio preparato, per 48-72 valandas riebalų kiekis išmatose paprastai vėl tampa toks, koks buvo prieš pradedant gydymą.

Ypatingos populiacijos
Orlistato poveikis pacientams, kurių kepenų ir inkstų funkcija sutrikusi, vaikams ir pagyvenusiems pacientams netirtas.
Vaikams aktualių Orlistat Polpharma indikacijų nėra.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Lėtinis malabsorbcijos sindromas
- Cholestazė
- Žindymas

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Klinikiniai tyrimai parodė, kad sergančių II tipo cukriniu diabetu pacientų kūno masė mažėjo šiek tiek mažiau negu nesergančiųjų šia liga. Vartojant orlistato, reikia nuolat tikslinti gydymą vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto.

Kartu su orlistatu vartoti ciklosporino nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams reikia patarti griežtai laikytis nurodytos dietos (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.8 skyrių) gali pasitaikyti dažniau, jei orlistato vartojama su maistu, kuriame gausu riebalų (pvz., 2000 kcal dienos dietoje riebalai sudaro daugiau nei 30% kalorijų, t. y. yra > 67 g riebalų). Paros riebalų kiekį reikėtų suvartoti per tris pagrindinius valgymus. Jei orlistato vartojama su maistu, kuriame itin daug riebalų, virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos gali padažnėti.

Vartojant Orlistat Polpharma pastebėta kraujavimo iš tiesiosios žarnos atvejų. Kai simptomai sunkūs ir (arba) išlieka ilgai, skiriantieji vaisto turi tai nuodugniau ištirti.

Sunkaus viduriavimo atveju, kai galimas nepakankamas geriamųjų kontraceptikų poveikis, rekomenduojama naudoti papildomą kontracepcijos būdą (žr. 4.5 skyrių).

Kai pacientai tuo pat metu gydomi geriamaisiais antikoaguliantais, turi būti nuolat tikrinami koaguliacijos parametrai (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Su orlistato vartojimu gali būti susijusi hiperoksalurija ir oksalatinė nefropatija, kurios gali sukelti inkstų nepakankamumą. Pacientams, kurie jau serga lėtine inkstų liga ir/arba kurių organizme yra sumažėjęs skysčių kiekis, ši rizika yra padidėjusi (žr. 4.8 skyrių).

Retkarčiais gali pasitaikyti hipotirozė ir/arba pablogėjęs hipotirozės kontroliavimas. Nors veikimo mechanizmas neįrodytas, tai gali būti susiję su sumažėjusia jodo druskų ir/arba levotiroksino absorbcija. (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, sergantys epilepsija: orlistatas gali išbalansuoti priešepilepsinį gydymą, sumažindamas priešepilepsinių vaistinių preparatų absorbciją, tokiu būdu paskatindamas traukulius (žr. 4.5 skyrių).

Antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti: orlistatas potencialiai gali sumažinti antiretrovirusinių vaistinių preparatų, vartojamų ŽIV infekcijai gydyti, absorbciją ir gali sumažinti antiretrovirusinių vaistinių preparatų, vartojamų ŽIV infekcijai gydyti, veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių).

<u>Natris</u>
Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ciklosporinas
Atliekant vaistų sąveikos tyrimą pastebėta, taip pat gauta keletas pranešimų apie tai, kad kartu vartojant orlistato, plazmoje sumažėja ciklosporino koncentracija. Dėl to gali sumažėti imunosupresinis poveikis, todėl šis vaistų derinys nerekomenduotinas (žr. 4.4 skyrių). Tačiau, jei šio derinio vartojimas neišvengiamas, paskyrus orlistato ir baigus jį vartoti reikia dažniau nei įprasta tirti ciklosporino koncentraciją plazmoje. Ciklosporino koncentraciją reikia nuolat tikrinti tol, kol ji taps pastovi.

Akarbozė
Kadangi nėra farmakokinetinės sąveikos tyrimų, reikia vengti orlistato vartoti kartu su akarboze.

Geriamieji antikoaguliantai
Kartu su orlistatu skiriant varfarino ar kitų antikoaguliantų, reikia stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) reikšmes (žr. 4.4 skyrių).

Riebaluose tirpūs vitaminai
Gydant orlistatu gali sutrikti riebaluose tirpių vitaminų (A, D, E, K) absorbcija. Klinikiniai tyrimai parodė, kad daugelio pacientų, kurie orlistato vartojo ne ilgiau kaip ketverius metus, vitaminų A, D, E, K ir beta karotino koncentracijos atitiko normos ribas. Norint, kad besilaikančių svorį mažinančios dietos pacientų mityba būtų tinkama, jiems patartina valgyti daug vaisių, daržovių ir galbūt papildomai vartoti polivitaminų. Jei papildomai skiriami polivitaminai, juos reikia gerti praėjus mažiausiai dviem valandoms po orlistato pavartojimo arba prieš miegą.

Amjodaronas
Kai nedaug sveikų savanorių kartu vartojo orlistato ir amjodarono, pastebėta, kad nežymiai sumažėjo amjodarono (po vienkartinės dozės) koncentracija plazmoje. Šio poveikio klinikinė reikšmė amjodaronu gydomiems pacientams nežinoma, bet kai kuriais atvejais tai gali tapti kliniškai reikšminga. Vis dėlto pacientams, kurie orlistato vartoja kartu su amjodaronu, reikia sustiprinti klinikinę ir EKG kontrolę.

Gauta pranešimų, kad pacientams buvo traukulių, kai jie gydyti orlistatu kartu su priešepilepsiniais vaistiniais preparatais, pvz., valproatu, lamotriginu, kurių priežastinis sąryšis su traukuliais negali būti paneigtas. Dėl to šie pacientai turi būti nuolat stebimi dėl galimų traukulių dažnio ir/arba sunkumo pokyčių.

Retkarčiais gali pasitaikyti hipotirozė ir/arba pablogėjęs hipotirozės kontroliavimas. Nors veikimo mechanizmas neįrodytas, tai gali būti susiję su sumažėjusia jodo druskų ir/arba levotiroksino absorbcija. (žr. 4.4 skyrių).

Yra gauta keletas pranešimų apie sumažėjusį antiretrovirusinių vaistinių preparatų nuo ŽIV, antidepresantų, antipsichotinių vaistų (įskaitant ličio preparatus) ir benzodiazepinų veiksmingumą, sutampantį su gydymo orlistato pradžia, pacientams, kurių gydymas anksčiau buvo gerai kontroliuojamas. Todėl gydymą orlistatu reikia pradėti tik gerai įvertinus galimą poveikį tokiems pacientams.

Sąveikos nėra
Jokios sąveikos tarp orlistato ir amitriptilino, atorvastatino, biguanidų, digoksino, fibratų, fluoksetino, losartano, fenitoino, fentermino, pravastatino, nifedipino GITS, lėtai veikliąją medžiagą atpalaiduojančios nifedipino formos, sibutramino ar alkoholio nepastebėta. Tai, kad šios sąveikos nėra, nustatyta specifiniais vaistų sąveikos tyrimais.

Specifiniais vaistų sąveikos tyrimais nustatyta, kad geriamųjų kontraceptikų ir orlistato sąveikos nėra. Tačiau orlistatas gali netiesiogiai mažinti geriamųjų kontraceptikų įsisavinimą ir dėl to kai kuriais pavieniais atvejais moterys gali netikėtai pastoti. Sunkaus viduriavimo atveju rekomenduojama naudoti papildomą kontracepcijos būdą (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Jokių klinikinių duomenų apie orlistato vartojimą nėštumo metu nėra.
Tyrimai, atlikti su gyvūnais, žalingo tiesioginio ar netiesioginio poveikio nėštumui, gemalo ir vaisiaus raidai, jauniklių atsivedimui bei jų raidai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Orlistato nėščiosioms reikia skirti atsargiai.

Kadangi nežinoma, ar orlistato patenka į moters pieną, žindyvėms orlistato vartoti draudžiama.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Orlistat Polpharma gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausiai orlistatas sukelia nepageidaujamų skrandžio ir žarnyno reakcijų. Vartojant orlistato ilgiau, nepageidaujamų reiškinių dažnis mažėja.

Nepageidaujami reiškiniai yra pateikti žemiau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥1/10), dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažnas (nuo ≥1/1000 iki <1/100), retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1000) ir labai retas (<1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.
Žemiau pateikta nepageidaujamų poveikių lentelė (pirmaisiais gydymo metais) sudaryta remiantis nepageidaujamais reiškiniais, kurie 1 ir 2 metų trukmės klinikinių tyrimų metu pasitaikė > 2 % pacientų ir buvo ≥ 1 % dažnesni negu placebo grupėje:

Organų sistemų klasė ir dažnis	**Nepageidaujama reakcija**
Nervų sistemos sutrikimai Labai dažnas:	Galvos skausmas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažnas: Dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos Apatinių kvėpavimo takų infekcinės ligos
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažnas:	Pilvo skausmas/nemalonus pojūtis pilve Aliejingos išskyros iš tiesios žarnos Dujų susikaupimas ir jų išėjimas Skubus poreikis tuštintis Riebios/aliejingos išmatos Flatulencija Skystos išmatos

Dažnas:	Aliejingas išsituštinimas Pagausėjęs tuštinimasis Tiesiosios žarnos skausmas/nemalonus pojūtis Minkštos išmatos Išmatų nelaikymas Pilvo pūtimas* Dantų sutrikimas Dantenų sutrikimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažnas:	Šlapimo takų infekcinės ligos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni:	Hipoglikemija*
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnas:	Gripas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Dažnas:	Nuovargis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažnas:	Nereguliarios mėnesinės
Psichikos sutrikimai Dažnas:	Nerimas

* Vienintelis specifinis gydymo sukeltas nepageidaujamas poveikis, kuris atsirado > 2% pacientų ir buvo ≥ 1% didesnis, negu sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu nutukusiems pacientams, kurie vartojo placebo.

4 metų klinikinių tyrimų metu nepageidaujamų reiškinių pobūdis buvo panašus į tą, apie kurį pranešama, kai vaistas buvo tiriamas 1 ir 2 metus, tik bendras su virškinimo traktu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis, palyginti su pirmųjų metų, per ketverius metus kasmetmažėjo.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis po vaistinio preparato pateikimo į rinką nežinomas, nes apie šias reakcijas buvo pranešama savanoriškai ir populiacijos dydis nebuvo nustatytas:

Organų sistemų klasė	**Nepageidaujama reakcija**
Tyrimai	Kepenų transaminazių ir šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas. Sutrumpėjęs protrombino laikas, padidėjęs TNS ir dėl nesubalansuoto gydymo antikoaguliantais atsiradę įvairūs hemostazės rodmenų pokyčiai pacientams, kurie antikoaguliantų vartojo kartu su orlistatu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Divertikulitas Pankreatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Pūslinis išbėrimas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (pvz., niežėjimas, išbėrimas, dilgėlinė, angioedema ir anafilaksija)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Tulžies pūslės akmenligė

	Hepatitas, kuris gali būti sunkus. Yra pranešimų apie mirtinus atvejus, arba atvejus, kai prireikė kepenų transplantacijos.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Oksalatinė nefropatija, kuri gali sukelti inkstų nepakankamumą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje http://www.vvkt.lt/ esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamas fakso numeris (8 800) 20131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt) per interneto svetainę (adresu http://www.vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Tiriant vienkartinę 800 mg ir kartotinių iki 400 mg tris kartus per parą, skirtų 15 dienų, orlistato dozių poveikį normalaus svorio ir nutukusiems žmonėms, reikšmingų nepageidaujamo poveikio požymių nepastebėta. Be to, nutukusiems pacientams 6 mėnesius buvo skiriama po 240 mg orlistato tris kartus per parą. Daugumos orlistato perdozavimo atvejų, pastebėtų po to, kai vaistinis preparatas pateko į rinką, metu nepageidaujamų reiškinių nebuvo arba jie buvo panašūs į rekomenduojamos dozės sukeltus nepageidaujamus reiškinius.

Jei yra reikšmingas orlistato perdozavimas, pacientą rekomenduojama stebėti 24 valandas. Remiantis žmonių stebėjimo ir gyvūnų tyrimo duomenimis manoma, kad bet koks sisteminis poveikis, susijęs su orlistato sukeliamu lipazių slopinimu, turi greitai išnykti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nutukimui gydyti, išskyrus dietinius produktus, periferinio poveikio vaistai nutukimui gydyti, ATC kodas – A08AB01

Orlistatas yra stiprus, specifinis ir ilgai veikiantis virškinimo trakto lipazių inhibitorius. Jis skrandžio ir plonųjų žarnų spindyje kovalentine jungtimi prisijungia prie skrandžio ir kasos lipazių serino aktyvaus centro. Inaktyvuotas fermentas negali hidrolizuoti maisto riebalų, kurie yra trigliceridai, į absorbuojamąsias laisvas riebalų rūgštis ir monogliceridus.

2 ir 4 metų tyrimų metu ir orlistatą, ir placebo vartojusieji pacientai laikėsi mažiau kaloringos dietos.

Apibendrinti 2 metus trukusių penkių tyrimų duomenys parodė, kad, vartojant orlistato ir laikantis mažiau kaloringos dietos, per 12 gydymo savaičių 37 % orlistato vartojusių pacientų ir 19 % vartojusiųjų placebo neteko mažiausiai 5 % pradinės kūno masės. Iš jų 49 % orlistatu gydytų pacientų ir 40 % vartojusiųjų placebo po vienerių metų buvo netekę ≥ 10 % pradinės kūno masės. Priešingai, iš tų pacientų, kurių po 12 gydymo savaičių kūno masė nesumažėjo 5 %, toliau per vienerius metus ≥ 10 % pradinės kūno masės neteko tik 5 % orlistatu gydytų pacientų ir 2 % vartojusiųjų placebo. Apskritai, po vienerių gydymo metų 10 % ir daugiau kūno masės neteko 20 % pacientų, vartojusių orlistato po 120 mg, ir 8 % - vartojusių

placebo. Vidutinis netektos kūno masės skirtumas tarp pacientų, vartojusių vaisto arba placebo, buvo 3,2 kg.

4 metus trukusių XENDOS klinikinių tyrimų duomenimis 60 % orlistato vartojusių ir 35 % placebo vartojusių pacientų per 12 gydymo savaičių neteko mažiausiai 5 % pradinės kūno masės. Iš jų 62 % orlistatu gydytų pacientų ir 52 % placebo vartojusių pacientų kūno masė, palyginti su pradine, po vienerių metų buvo sumažėjusi ≥ 10 %. Priešingai, iš tų pacientų, kurių kūno masė per 12 gydymo savaičių nesumažėjo 5 %, po vienerių metų ≥ 10 % pradinės kūno masės buvo netekę tik 5 % orlistatu gydytų pacientų ir 4 % pacientų, vartojusių placebo. Praėjus 1 gydymo metams ≥ 10 % kūno masės neteko 41 % orlistatu gydytų pacientų ir 21 % pacientų, kurie vartojo placebo; vidutinis šių grupių netektos kūno masės skirtumas – 4,4 kg. Po 4 gydymo metų ≥ 10 % kūno masės neteko 21 % orlistatu gydytų pacientų ir 10 % - placebo vartojusių pacientų; vidutinis skirtumas - 2,7 kg.

Kaip matyti, XENDOS tyrimo metu mažiausiai 5 % pradinės kūno masės per 12 gydymo savaičių arba 10 % per vienerius gydymo metus neteko daugiau pacientų, negu 2 metus trukusių penkių tyrimų metu. Šio skirtumo priežastis ta, kad 2 metus trukusių penkių tyrimų atveju pacientai 4 savaites iki gydymo pradžios laikėsi dietos ir vartojo placebo – per šį laikotarpį jie jau buvo netekę vidutiniškai 2,6 kg kūno masės.

Ketverius metus trukusių klinikinių tyrimų duomenys taip pat leidžia teigti, kad, kai gydymo metu nuo orlistato sumažėja kūno masė, 2 tipo cukrinis diabetas išryškėja vėliau (bendras cukrinio diabeto atvejų dažnis: vartojant orlistato – 3,4 %, vartojant placebo – 5,4 %). Daugiausia cukriniu diabetu susirgo to pogrupio pacientai, kurių gliukozės toleravimas jau buvo sutrikęs prieš gydymo pradžią – tarp atsitiktinai išrinktų (randomizuotų) pacientų jų buvo 21 %. Ar šie duomenys turės ilgalaikės klinikinės naudos, nežinoma.

Keturių vienerius metus trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, sergančių II tipo cukriniu diabetu nutukusių pacientų, kurių liga nepakankamai kontroliuojama vaistais diabetui gydyti, palankiai reagavusių į gydymą orlistatu, t. y. netekusių ≥ 10 % kūno masės, buvo 11,3 %, vartojusių placebo – 4,5 %. Orlistatu gydytų pacientų, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo, vidutinis netektos kūno masės skirtumas buvo nuo 1,83 kg iki 3,06 kg ir vidutinis HbA1c sumažėjimo skirtumas – nuo 0,18 % iki 0,55 %. Tyrimas neparodė, kad poveikis HbA1c nepriklauso nuo kūno masės sumažėjimo.

Daugiacentrio (JAV, Kanada), lygiagrečių grupių, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo metu 539 nutukę paaugliai pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į dvi grupes ir kaip papildomą priemonę kartu su mažiau kaloringa dieta ir fiziniais pratimais 52 savaites tris kartus per parą vartojo po 120 mg orlistato (n = 357) arba placebo (n = 182). Abiejų grupių pacientai gavo polivitaminų papildų. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo kūno masės indekso (KMI) pokytis tyrimo pabaigoje, lyginant su pradiniu.

Orlistato vartojusių pacientų grupėje rezultatai buvo reikšmingai geresni (KMI 0,86 kg/m^2 geresnis orlistato grupėje). Praėjus 1 metams kūno masė ≥ 10 % sumažėjo 9,5 % orlistatu gydytų pacientų, palyginti su 3,3 % vartojusiųjų placebo, o šių grupių vidutinis netektos kūno masės skirtumas buvo 2,6 kg. Remiantis rezultatais nustatyta, kad pacientai, kurie po 12 gydymo orlistatu savaičių neteko ≥ 5 % kūno masės, sudarė 19 % pradinio pacientų skaičiaus. Nepageidaujamas poveikis paprastai buvo panašus į tą, kuris pastebėtas suaugusiesiems. Tačiau buvo neišaiškintas kaulų lūžių padažnėjimas (6 % gydytųjų orlistatu, lyginant su 2,8 % vartojusiųjų placebo).

5.2 Farmakokinetinės savybės

<u>Absorbcija</u>

Tiriant normalios kūno masės ir nutukusius savanorius nustatyta, kad orlistato rezorbcija yra minimali. Išgėrus orlistato, po aštuonių valandų nepakitusio vaisto koncentracija plazmoje buvo neišmatuojama (<5 ng/ml).
Apskritai, vartojant orlistato terapinėmis dozėmis, nepakitusio vaistinio preparato buvo aptinkama tik pavieniais atvejais, ir jo koncentracijos buvo itin mažos (< 10 ng/ml arba 0,02 μmol). Jokių kumuliacijos požymių nebuvo, tai patvirtina, kad orlistato absorbuojama labai mažai.

Pasiskirstymas
Pasiskirstymo tūrio negalima nustatyti, nes vaisto absorbuojama labai mažai ir dar nežinoma sisteminė jo farmakokinetika. *In vitro* > 99 % orlistato jungiasi su plazmos baltymais (daugiausia su lipoproteinais ir albuminais). Į eritrocitus orlistato patenka labai mažai.

Biotransformacija
Remiantis tyrimais su gyvūnais, manoma, kad orlistato daugiausiai metabolizuojama virškinimo trakto sienelėje. Tiriant nutukusius pacientus nustatyta, kad iš labai mažos dozės dalies, kuri patenka į sisteminę kraujotaką, 42 % visos plazmos koncentracijos sudaro du pagrindiniai metabolitai – M1 (jo sudėtyje yra hidrolizuotas keturnaris laktono žiedas) ir M3 (M1, nuo kurios atskilęs N-formilleucinas).

M1 ir M3 turi atvirą beta laktono žiedą ir lipazės aktyvumą slopina labai silpnai (atitinkamai 1000 ir 2500 kartų silpniau negu orlistatas). Dėl tokio silpno lipazių aktyvumo slopinimo ir mažos minėtų metabolitų koncentracijos (vidutiniškai 26 ng/ml ir 108 ng/ml) manoma, kad jie reikšmingų farmakologinių pokyčių nesukelia.

Eliminacija
Tiriant normalios kūno masės ir nutukusius žmones nustatyta, kad daugiausia neabsorbuotos veikliosios medžiagos pašalinama su išmatomis. Maždaug 97 % išgertos dozės išsiskyrė su išmatomis. 83 % šio kiekio sudarė nepakitęs orlistatas.
Bendras su orlistatu susijusių medžiagų kiekis, kuris pašalinamas per inkstus, sudarė < 2 % išgertos dozės. Vaistinis preparatas visiškai pašalinamas (su išmatomis ir šlapimu) per 3-5 dienas. Orlistato šalinimas iš normalaus kūno svorio ir nutukusių savanorių organizmo, atrodo, yra panašus. Orlistatas, M1 ir M3,- visi gali skirtis su tulžimi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo,toksinio poveikio vaisingumui,reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikiniųs tyrimųduomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tiriant poveikį gyvūnų reprodukcijai, teratogeninio poveikio nepastebėta. Kadangi vaistas nesukelia teratogeninių pokyčių gyvūnams, manoma, kad jis apsigimimų žmonėms taip pat nesukels. Iki šiol laikoma, kad jei vaistinė medžiaga, išsamiai ištyrus jos poveikį dviejų rūšių gyvūnams, sukėlė jiems teratogeninį poveikį, ji gali sukelti apsigimimų ir žmogui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys
Mikrokristalinė celiuliozė

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska
Koloidinis hidrofobinis silicio dioksidas
Natrio laurilsulfatas

Kapsulės apvalkalas
Želatina
Indigokarminas (E132)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Al/PVC/PVDC lizdinės plokštelės, kuriose yra 21, 42 arba 84 kietosios kapsulės.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street
83-200 Starogard Gdański
Lenkija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

N21 - LT/1/11/2689/007
N42 - LT/1/11/2689/008
N84 - LT/1/11/2689/009

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. lapkričio 9 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. vasario mėn. 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2020 m. gegužės 14 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje http://www.vvkt.lt