

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xenical 120 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 120 mg orlistati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapslid.

Kapslil on türkiissinine kaas ja türkiissinine põhiosa markeeringuga „XENICAL 120“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xenical on koos kergelt kalorivaese dieediga näidustatud kehakaalu alandamiseks rasvtõvega patsientidel, kelle kehamassiindeks (KMI) on 30 kg/m^2 või suurem, või riskifaktoritega ülekaalulistel patsientidel, kelle kehamassiindeks on 28 kg/m^2 või suurem.

Ravi tuleb katkestada 12 nädala pärast, kui patsiendi kehakaal ei ole vähenenud vähemalt 5 % võrreldes ravi alustamisel mõõdetud kehakaaluga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Orlistati soovitatav annus on üks 120 mg kapsel, võetuna koos veega vahetult enne sööki, söögi ajal või kuni üks tund pärast sööki. Kui söögikord jääb vahele või ei sisalda rasva, tuleb orlistati annus vahele jätta.

Patsiendi dieet peab toitaineid sisaldama tasakaalustatult, dieet peab olema vähese kalorsusega (umbes 30 % kaloreid rasvast). Dieet peab soovitatavalt sisaldama palju puu- ja juurvilju. Rasva, süsivesikute ja valkude päevase koguse peab jaotama kolme põhitoidukorra vahel.

Üle 120 mg 3 korda päevas annused ei ole näidanud terapeutilise toime paranemist. Orlistati toime avaldub väljaheite rasvasisalduse suurenemisena juba 24...48 tundi pärast manustamist. Ravi katkestamisel taastub väljaheite ravieelne rasvasisaldus 48...72 tunni jooksul.

Patsientide erirühmad

Maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel, lastel ja eakatel patsientidel ei ole orlistati toimet uuritud.

Puudub Xenical'i kasutamise asjakohane näidustus lastel.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- krooniline malabsorptsiooni sündroom.
- kolestaas.
- rinnaga toitmine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliinilistes uuringutes vähendas orlistat II tüüpi diabeedihaigetel kehakaalu vähem kui mittediabeetikutel. Orlistat-ravi ajal võib osutuda vajalikuks antidiabeetilise ravi hoolikas jälgimine.

Orlistati ja tsüklosporiini samaaegset manustamist ei soovitata (vt lõik 4.5).

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

Orlistati võtmisel koos toiduga, mille rasvasisaldus on kõrge (nt 2000 kcal/ööpäevane dieet, üle 30 % kaloreid rasvast võrdub üle 67 g rasvaga), võivad tekkida seedetrakti kõrvaltoimed (vt lõik 4.8). Rasvakoguse peab jaotama kolme põhitoidukorra vahel. Orlistati võtmisel koos väga rasvarikka toiduga võib suurened seedetrakti kõrvaltoimete oht.

Xenical'i kasutamisel on teatatud pärasoole verejooksu juhtudest. Raskete ja/või püsivate sümptomite korral peavad arstid patsienti täiendavalt uurima.

Soovitav on täiendava rasestumisvastase meetodi kasutamine, et hoida ära suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide efektiivsuse võimalik langus, mis võib tekkida tugeva kõhulahtisuse korral (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes saavad samaaegselt suukaudseid antikoagulantere, tuleb jälgida hüübimisnäitajaid (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Orlistati kasutamine võib olla seotud hüperoksaluuria ja oksalaat-nefropaatia tekkega, mis mõnikord viib neerupuudulikkuseni. See risk on suurenenud patsientidel, kellel esineb krooniline neeruhaigus ja/või vedelikuvaegus (vt lõik 4.8).

Harva on tekkinud hüpötüreoidism ja/või halvenenud kontroll hüpötüreoidismi üle. Kuigi see ei ole tõestatud, võib mehhanism hõlmata joodisoolade ja/või levotüroksiini vähenenud imendumist (vt lõik 4.5).

Epilepsiavastaseid ravimeid saavad patsiendid: Orlistat võib mõjutada antikonvulsivset ravi vähendades epilepsiavastaste ravimite imendumist, mis võib viia krampide tekkeni (vt lõik 4.5).

HIV raviks kasutatavad retroviirusevastased ravimid: Orlistat võib vähendada HIV raviks kasutatavate retroviirusevastaste ravimite imendumist ning mõjutada ebasoodsalt nende ravimite efektiivsust (vt lõik 4.5).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsüklosporiin

Ravimite koostoimeuuringus ja lisaks mitmetel juhtudel on orlistati ja tsüklosporiini koosmanustamisel täheldatud tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni vähenemist. Selle tagajärjel võib väheneda immunosupressiivne toime. Seetõttu ei ole antud kombinatsiooni kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4). Tsüklosporiinravi saavatel patsientidel tuleb ravimi plasmakontsentratsiooni jälgida tavalisest sagedamini nii pärast orlistati lisamist kui ärajätmist. Tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni tuleb jälgida kuni stabiliseerumiseni.

Akarboos

Farmakokineetiliste koostoimeuuringute puudumise tõttu tuleb vältida orlistati manustamist koos akarboosiga.

Suukaudsed antikoagulandid

Varfariini või teiste antikoagulantide orlistatiga samaaegsel kasutamisel tuleks jälgida hüübimisnäitajaid (INR) (vt lõik 4.4).

Rasvlahustuvad vitamiinid

Orlistat-ravi võib vähendada rasvlahustuvate vitamiinide (A, D, E, K) imendumist. Kliinilistes uuringutes jäid valdaval enamusel patsientidest kuni neli aastat kestnud orlistat-ravi järgselt vitamiinide A, D, E, K ja β -karoteeni sisaldused normi piiresse. Adekvaatse toitumise kindlustamiseks peab kehakaalu vähendavatele patsientidele soovitama puu- ja juurviljade rikast dieeti. Kaaluda tuleks multivitamiinide täiendavat manustamist. Multivitamiine tuleks võtta vähemalt 2 tundi pärast orlistati võtmist või enne magamaminekut.

Amiodaroon

Orlistatiga samaaegselt amiodarooni ühekordsete annuste manustamisel on piiratud arvul tervetel vabatahtlikel täheldatud amiodarooni plasmakontsentratsiooni kerget langust. Kirjeldatud muutuse kliiniline tähtsus amiodaroon-ravil patsientidele ei ole teada, kuid teatud juhtudel võib see muutuda kliiniliselt oluliseks. Samaaegselt amiodarooni manustavatel patsientidel tuleb sagedamini teostada EKG-uuringuid ja kliinilise seisundi kontrolli.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt orlistati ja epilepsiavastaseid ravimeid (nt valproaat, lamotrigiini), on kirjeldatud krampide teket, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost koostoimiga. Seetõttu tuleb neid patsiente jälgida krampide sageduse ja/või raskuse võimalike muutuste suhtes.

Harva on tekkinud hüpotüreoidism ja/või halvenenud kontroll hüpotüreoidismi üle. Kuigi see ei ole tõestatud, võib mehhanism hõlmata joodisoolade ja/või levotüroksiini vähenenud imendumist (vt lõik 4.4).

Mõningatel juhtudel on kirjeldatud retroviirusevastaste HIV ravimite, antidepressantide, antipsühhootikumide (sh liitiumi) ja bensodiasepiinide efektiivsuse vähenemist orlistat-ravi alustamisega samal ajal eelnevalt ravile hästi allunud patsientidel. Seetõttu tohib nendel patsientidel ravi orlistatiga alustada ainult pärast võimaliku mõju hoolikat hindamist.

Koostoimete puudumine

Koostoimeid ei ole täheldatud selliste ravimite ja ainetega nagu amitriptüliin, atorvastatiin, biguaanidid, digoksiin, fibraadid, fluoksetiin, losartaan, fenütoiin, fentermiin, pravastatiin, nifedipiini GITS ravimvorm, nifedipiini toimeainet prolongeeritult vabastav ravimvorm, sibutramiin ja alkohol. Nende koostoimete puudumist on demonstreeritud spetsiifilistes ravimite koostoimeuuringutes.

Koostoime puudumist suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide ja orlistati vahel on demonstreeritud spetsiifilistes ravimite koostoimeuuringutes. Samas võib orlistat kaudselt vähendada suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide saadavust, mis võib üksikutel juhtudel viia ettenägematu raseduse tekkeni. Tugeva kõhulahtisuse korral soovitatakse kasutada täiendavat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Orlistati kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Rasedatele tuleb ravimit määrata ettevaatusega.

Kuna ei ole teada, kas orlistat eritub rinnapiima, on selle kasutamine rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xenical ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Orlistati kõrvaltoimed on peamiselt seotud seedetraktiga. Kõrvaltoimete esinemissagedus vähenes Orlistati pikaajalisel kasutamisel

Alljärgnevad kõrvaltoimed on järjestatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on defineeritud: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$), sealhulgas üksikjuhud.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Järgnevas tabelis on toodud 1 ja 2 aastat kestnud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed (esimene raviaasta), mis tekkisid > 2 % esinemissagedusega ja ≥ 1 % rohkem kui platseebot saanud patsientidel:

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/düskomfort Õline määriv eritis pärasoolest Kõhugaasid koos roojaeritusega Roojapakitsus Rasvane/õline väljaheide Kõhugaasid Vedel väljaheide Õline roojamine Sagenenud roojamine
Sage:	Rektaalne valu/düskomfort Pehme väljaheide Roojapidamatus Kõhupuhitus* Hammaste kahjustus Igemete kahjustus
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Kuseteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Hüpotglükeemia*
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Gripp
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage:	Väsimus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	Ebaregulaarne menstruatsioonitsükkel
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Ärevus

* ainukesed raviga seotud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli rasvunud II tüüpi diabeetikutel > 2 % ja ≥ 1 % suurem kui platseebo puhul

Neli aastat kestnud kliinilises uuringus oli kõrvaltoimete üldine esinemismudel sarnane 1- ja 2-aastastes uuringutes kirjeldatuga; esimesel aastal kirjeldatud seedetrakti kõrvaltoimete üldine esinemissagedus vähenes 4-aastase perioodi jooksul aasta-aastalt.

Järgmises tabelis esitatud kõrvaltoimetest on teatatud müügiloo saamise järgses perioodis, mistõttu on esinemissagedus teadmata:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Uuringud	Maksa transaminaaside ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine. Protrombiini vähenemine, INR suurenemine, orlistatiga samaaegselt antikoagulantravi saanud patsientidel on teatatud ravi tulemusena tekkinud hüübimisnäitajate muutustest (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Seedetrakti häired	Pärasoole verejooks Divertikuliit Pankreatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Villiline nahalööve
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioon (nt nahasügelus, lööve, nõgestõbi, angioödeem, bronhospasm ja anafülaksia)
Maksa ja sapiteede häired	Sapikivitõbi Hepatiit, mis võib olla tõsine. Kirjeldatud on mõningaid surmaga lõppenud või maksasiirdamist vajanud juhtusid.
Neerude ja kuseteede häired	Oksalaat-nefropaatia, mis võib viia neerupuudulikkuseni.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Orlistati ühekordset 800 mg annuse ja korduva annuse manustamisel kuni 400 mg kolm korda päevas 15 päeva jooksul normaalse kehakaaluga ja rasvtõvega isikutele märkimisväärsed kõrvaltoimeid ei ilmnenud. Lisaks on rasvtõvega patsientidele manustatud annuseid 240 mg kolm korda päevas 6 kuu jooksul. Enamuse ravimi müügiletuleku järgselt teatatud üleannustamise juhtude puhul ei kirjeldatud kõrvaltoimete teket või sarnanesid tekkinud kõrvaltoimed soovitatud annuste manustamisel kirjeldatud kõrvaltoimetele.

Kui patsient peaks võtma väga suure annuse orlistati, tuleks teda jälgida 24 tunni jooksul. Inimestel ja loomadel tehtud uuringute põhjal mööduvad orlistati süsteemsed toimed (lipaase pärssivad omadused) kiirelt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Perifeerselt toimivad tüsedusevastased ained, v.a. dieediks kasutatavad, ATC-kood: A08AB01

Orlistat on seedetrakti lipaaside tugevatoimeline, spetsiifiline ja pika toimeajaga inhibiitor. Toimib mao- ja soolevalendikus, kus moodustab mao- ja pankrease lipaaside aktiivse seondumiskohaga kovalentsed sidemed. Inaktiveeritud ensüüm ei ole enam võimeline hüdrolüüsima toiduga tarbitud rasvu triglütseriididest imendumiseks vajalikeks vabadeks rasvhapeteks ja monoglütseriidideks.

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

Kaks aastat kestnud viie orlistati ja kalorivaese dieedi uuringu koondandmed näitasid, et pärast 12 ravinädalat oli 37%-l orlistati ja 19%-l platseebot saanud patsientidest kehakaal langenud vähemalt 5% algväärtusest. Neist 49%-l orlistati ja 40%-l platseebot saanud patsientidest oli ühe aasta möödudes kehakaal vähenenud $\geq 10\%$ algväärtusest. Vastupidi patsientide seas, kes ei saavutanud pärast 12 ravinädalat 5% kaalulangust algväärtusest, oli vaid 5%-l orlistati ja 2%-l platseebot saanud patsientidest ühe aasta möödudes kehakaal vähenenud $\geq 10\%$ algväärtusest. Üldiselt vähenes üks aasta pärast ravi 120 mg orlistati saanud patsientidest 20 %-l ja platseebot saanud patsientidest 8 %-l kehakaal 10 % või enam. Kehakaalu keskmine erinevus ravimi ja platseebo vahel oli 3,2 kg.

4-aastase kliinilise uuringu XENDOS andmetel oli pärast 12 ravinädalat 60%-l orlistati ja 35%-l platseebot saanud patsientidest kehakaal langenud vähemalt 5% algväärtusest. Neist 62%-l orlistati ja 52%-l platseebot saanud patsientidest oli ühe aasta möödudes kehakaal vähenenud $\geq 10\%$ algväärtusest. Vastupidi patsientide seas, kes ei saavutanud pärast 12 ravinädalat 5% kaalulangust algväärtusest, oli vaid 5%-l orlistati ja 4%-l platseebot saanud patsientidest ühe aasta möödudes kehakaal vähenenud $\geq 10\%$ algväärtusest. Pärast üheaastast ravi oli 41 %-l orlistati ja 21 %-l platseebot saanud patsientidest kehakaal vähenenud $\geq 10\%$; keskmine erinevus kahe grupi vahel oli 4,4 kg. Pärast neli aastat kestnud ravi oli 21 %-l orlistati ja 10 %-l platseebot saanud patsientidest kehakaal vähenenud $\geq 10\%$; keskmine erinevus oli 2,7 kg.

XENDOS uuringus saavutas rohkem orlistati või platseebot saanud patsiente 12 nädala möödudes kaalulanguse vähemalt 5% või ühe aasta möödudes 10% kui viies 2-aastases uuringus. Selle erinevuse põhjus on järgmine: viis 2-aastast uuringut sisaldasid 4-nädalast dieedi ja platseebo sisese juhatavat perioodi, mille jooksul vähenes patsientide kehakaal keskmiselt 2,6 kg enne ravi alustamist.

Neli aastat kestnud kliinilise uuringu andmed lubavad arvata, et orlistatiga saavutatud kaalulangus lükkas uuringu jooksul edasi II tüüpi diabeedi avaldumise (diabeedijuhtude kumulatiivne esinemissagedus: 3,4 % orlistati grupis võrreldes 5,4 %-ga platseebogrupis). Enamik diabeedijuhtudest esines patsientide alamrühmas, kellel esinesid uuringueelselt glükoositaluvuse häired, mis moodustas 21 % randomiseeritud patsientidest. Ei ole teada, kas need leiud on tõlgendatavad pikaajalise kliinilise kasuna.

Rasvtõvega II tüüpi diabeetikutel, kes ei allunud piisavalt ravile antidiabeetiliste ravimitega, näitasid nelja 1-aastase kliinilise uuringu andmed, et ravile allunute protsent (kehakaalu langus $\geq 10\%$) oli orlistati grupis 11,3 % ja platseeborühmas 4,5 %. Orlistat ravi saanud patsientidel oli keskmine kaalulanguse erinevus platseebost 1,83...3,06 kg ja keskmine HbA1c languse erinevus platseebost 0,18...0,55 %. Ei ole näidatud, et toime HbA1c-le oleks sõltumatu kaalulangusest.

Mitmekeskuselises (USA, Kanada), paralleelgruppides, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus randomiseeriti 539 adipoosset noorukit saama kas 120 mg orlistati (n=357) või platseebot (n=182) kolm korda ööpäevas lisaks väheste kalorsusega dieedile ja liikumisele 52 nädala jooksul. Mõlemad grupid said multivitamiinpreparaate. Esmane tulemusnäitaja oli kehamassi indeksi (BMI) muutus uuringu algusest lõpuni.

Tulemused olid märkimisväärselt paremad orlistati grupis (BMI erinevus 0,86 kg/m² orlistati kasuks). 1 aasta möödudes oli kehakaal $\geq 10\%$ vähenenud 9,5% orlistatiga ravitud ja 3,3% platseebot saanud patsientidest; keskmine erinevus kahe grupi vahel oli 2,6 kg. Erinevus saadi tulemuse järgi patsientide grupis, kelle kehakaalu langus oli $\geq 5\%$ pärast 12 nädalat kestnud ravi orlistatiga, mis moodustas 19% esialgsest populatsioonist. Kõrvaltoimed olid üldjuhul sarnased täiskasvanutel täheldatutega. Samas

täheldati luumurdude esinemissageduse ebaselge põhjusega suurenemist (6% versus 2,8% vastavalt orlistati ja platseebo grupis).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Uuringud normaalse kehakaalu ja rasvtõvega vabatahtlikega näitasid, et orlistati süsteemne imendumine on minimaalne. 8 tundi pärast suukaudset manustamist ei olnud orlistati plasmakontsentratsioon määratav (< 5 ng/ml).

Terapeutiliste annuste kasutamisel oli intaktse orlistati plasmakontsentratsioon üldjuhul määratav sporaadiliselt ning kontsentratsioon oli väga madal (< 10 ng/ml või $0,02$ μ mol), kumuleerumist ei täheldatud, mis on kooskõlas minimaalse imendumisega.

Jaotumine

Kuna ravim imendub minimaalselt ja süsteemset farmakokineetikat ei ole kindlaks tehtud, ei saa jaotusruumala määrata. *In vitro* seondub orlistat enam kui 99 % plasmavalkudega (peamiselt lipoproteiinide ja albumiiniga). Erütrotsüütidesse jaotub orlistat minimaalselt.

Metabolism

Loomkatsete andmete põhjal toimub orlistati metabolism tõenäoliselt sooleseinas. Rasvtõvega patsientidega läbiviidud uuringu andmete põhjal moodustasid annusest minimaalselt süsteemselt imendunud kogusest 42 % kogu plasmakontsentratsioonist 2 põhimetaboliiti - M1 (hüdrolüüsitud neljajäse laktoonrõngaga) ja M3 (M1 N-formüül lõhestatud leutsiin).

M1 ja M3 metaboliidil on avatud β -laktoonrõngas ja väga madal lipaasi inhibeeriv aktiivsus (vastavalt 1000 ja 2500 korda nõrgem kui orlistatil). Kuna nende metaboliitide toime on väga nõrk ning terapeutiliste annuste manustamisel kontsentratsioon plasmas madal (vastavalt keskmiselt 26 ng/ml ja 108 ng/ml), on need metaboliidid farmakoloogiliselt toimetud.

Eritumine

Normaalse kehakaalu ja rasvtõvega isikutega läbiviidud uuringute andmete põhjal eritub imendumata orlistat peamiselt väljaheitega. Umbes 97 % manustatud annusest eritus väljaheitega, sellest 83 % muutumatul kujul.

Orlistatiga seotud ainete kumulatiivne renaalne eritumine moodustas vähem kui 2 % annusest.

Organismist eritub täielikult (väljaheite ja uriiniga) 3...5 päevaga. Normaalse kehakaalu ja rasvtõvega vabatahtlikel oli orlistati eritumine sarnane. Orlistat, M1 ja M3 erituvad kõik sapiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei näita ohtu inimestele.

Loomadega teostatud reproduktsiooniuuringutes ei täheldatud ravimil teratogeenset toimet.

Teratogeense toime puudumise põhjal loomadel ei ole oodata väärarenguid põhjustavat toimet inimesel. Seni on inimesel väärarenguid põhjustavad ravimid olnud loomadega teostatud uuringutes kahel loomaliigil teratogeensed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

mikrokristalne tselluloos (E460)

naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

povidoon (E1201)

naatriumlaaurüülsulfaat
talk

Kapsli kest:

želatiin

indigokarmiin (E132)

titaandioksiid (E171)

söödav trükitint (must raudoksiid, kontsentreeritud ammoniaagilahus, kaaliumhüdroksiid, šellak, propüleenglükool)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Blistrid: Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis. Hoida blister välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Pudelid: Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Niiskuse eest kaitsmiseks hoida pakend tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC blistrid, mis sisaldavad 21, 42 või 84 kõvakapslit.

Kuivatusainega klaaspudelid, mis sisaldavad 21, 42 või 84 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/98/071/001-006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo väljastamise kuupäev: 29. juuli 1998

Müügiloo uuendamise kuupäev: 17. juuni 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Saksamaa

või

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND BLISTERPAKENDITELE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xenical 120 mg kõvakapslid
Orlistat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 120 mg orlistati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

21 kõvakapslit
42 kõvakapslit
84 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C
Hoida originaalpakendis. Hoida blister välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/071/001 21 kapslit
EU/1/98/071/002 42 kapslit
EU/1/98/071/003 84 kapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xenical

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xenical 120 mg kõvakapslid
Orlistat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND JA PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xenical 120 mg kõvakapslid
Orlistat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 120 mg orlistati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

21 kõvakapslit
42 kõvakapslit
84 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C
Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/071/004 21 kapslit
EU/1/98/071/005 42 kapslit
EU/1/98/071/006 84 kapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xenical

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Xenical 120 mg kõvakapslid

Orlistat

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Xenical ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xenical'i võtmist
3. Kuidas Xenical'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xenical'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xenical ja milleks seda kasutatakse

Xenical on ravim, mida kasutatakse tüseduse raviks. Ravim toimib seedetraktis, takistades umbes ühe kolmandiku toiduga saadud rasva seedimist.

Xenical seondub seedetrakti ensüümidega (lipaasid) ja takistab neil lagundamast osa toiduga saadud rasvast. Seedimata rasv ei imendu ja eritub organismist.

Xenical on näidustatud rasvtõve raviks koos kalorivaese dieediga.

2. Mida on vaja teada enne Xenical'i võtmist

Ärge võtke XENICAL'i

- kui te olete allergiline (ülitundlik) orlistati või Xenical'i mõne muu koostisosa suhtes;
- kui teil esineb krooniline malabsorptsiooni sündroom (toitainete puudulik imendumine seedetraktist);
- kui teil esineb kolestaas (maksahaigus)
- kui te toidate rinnaga

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kaalulangus võib mõjutada ka teistel põhjustel (nt kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks või diabeedi raviks) kasutatavate ravimite toimet. Informeerige arsti kõigist kasutatavatest ravimitest. Kaalulanguse tõttu võib nende ravimite annus vajada kohandamist.

Xenical-ravist maksimaalse kasu saamiseks tuleb järgida arsti poolt soovitatud toitumisprogrammi. Nagu kõigi kaalulandamismeetodite puhul, võib liigne rasva ja kalorete tarbimine muuta olematuks nende kaalu alandava toime.

See ravim võib põhjustada kahjutuid muutusi sooletegevuses, näiteks rasvast või õlist väljaheidet seedimata rasva sisalduse tõttu roojas. Seda esineb sagedamini juhul, kui Xenical'i võetakse koos rasvarohke toiduga. Päevane tarbitav rasvakogus tuleb jagada võrdselt kolme põhitoidukorra vahel, sest kui Xenical'i võetakse koos väga rasvarikka toiduga, võib suurened seedetrakti kõrvaltoimete tekkevõimalus.

Soovitav on täiendava rasestumisvastase meetodi kasutamine, et hoida ära suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide efektiivsuse võimalik langus, mis võib tekkida tugeva kõhulahtisuse korral.

Kroonilise neerupuudulikkuse all kannatavatele patsientidele võib orlistat olla põhjuseks neerukivide tekkele. Teavitage oma arsti sellest, kui teil esineb probleeme neerudega.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

Lapsed

Lastel Xenical'i ei kasutata.

Muud ravimid ja Xenical

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

See on tähtis, kuna rohkem kui ühe ravimi samaaegne kasutamine võib suurendada või vähendada kasutatavate ravimite toimet.

Xenical võib muuta järgmiste ravimite toimet

- Antikoagulandid (näiteks varfariin). Arstil võib olla vaja kontrollida teie verehüübimist.
- Tsüklosporiin. Tsüklosporiiniga koosmanustamist ei soovitata. Arstil võib olla vaja tavalisest sagedamini kontrollida tsüklosporiini sisaldust veres.
- Joodisoolad ja/või levotüroksiin. On täheldatud hüpotüreoidismi ja/või halvenenud kontrolli hüpotüreoidismi üle.
- Amiodaroon. Pöörduge nõu saamiseks arsti poole.
- HIV raviks kasutatavad ravimid.
- Depressiooni, psühhiaatriliste häirete või ärevuse vastased ravimid.

Xenical vähendab mõnede rasvlahustuvate toitainete, eriti beeta-karoteeni ja E-vitamiini imendumist. Seetõttu peate järgima arsti nõuandeid tasakaalustatud toitumise osas, mis sisaldab palju puu- ja juurvilju. Arst võib teile soovitada mõnda multivitamiini preparaati.

Orlistat võib mõjutada antokonvulsiivset ravi, vähendades epilepsiavastaste ravimite imendumist, mis omakorda võib viia krampide tekkeni. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui te arvate, et Xenical'i kasutamise ajal koos epilepsiavastaste ravimitega on muutunud krampide sagedus ja/või raskus.

Xenical'i ei soovitata kasutada akarboosi (diabeedivastane ravim, mida kasutatakse II tüüpi suhkurtõve raviks) võtvatel inimestel.

Xenical koos toidu ja joogiga

Xenical'i võib võtta vahetult enne sööki, söögi ajal või kuni üks tund pärast sööki. Kapsel tuleb neelata koos veega.

Rasedus ja imetamine

Xenical'i ei soovitata raseduse ajal võtta.

Xenical-ravi ajal ei tohi last rinnaga toita, kuna ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

Xenical ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Xenical'i võtta

Võtke Xenical'i alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tavaline Xenical'i annus on üks 120 mg kapsel kolme põhitoidukorra ajal päevas. Ravimit võib manustada vahetult enne sööki, söögi ajal või kuni üks tund pärast sööki. Kapsel tuleb koos veega alla neelata.

Xenical-ravi ajal peab dieet sisaldama toitaineid tasakaalustatult, olema vähese kalorsusega (umbes 30 % kaloreid rasvast) ning sisaldama palju puu- ja juurvilju. Rasva, süsivesikute ja valkude päevase tarbimise peab jaotama kolme põhitoidukorra vahel. See tähendab, et te võtate ühe kapsli hommikusöögi ajal, ühe kapsli lõunasöögi ajal ja ühe kapsli õhtusöögi ajal. Optimaalse toime saavutamiseks tuleb hoiduda rasvasisaldusega toitude (näiteks küpsiste, šokolaadi ja suupistete) tarbimisest toidukordade vahepeal.

Xenical toimib vaid siis, kui toit sisaldab rasva. Kui teil jääb põhitoidukord vahele või teie eine ei sisalda rasva, ei ole Xenical'i vaja võtta.

Teavitage arsti sellest, kui te ei ole ravimit mingil põhjusel võtnud täpselt ettekirjutuste järgi. Vastasel korral võib arst arvata, et ravi ei ole efektiivne või hästi talutav ning võib seda asjatult muuta.

Arst lõpetab ravi Xenical'iga 12 nädala möödudes, kui teie kehakaal ei ole alanenud vähemalt 5 % ravi alguses mõõdetud väärtusest.

Xenical'i on uuritud kuni 4-aastase kestusega pikaajalistes kliinilistes uuringutes.

Kui te võtate XENICAL'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem kapsleid kui ette nähtud või kui keegi teine manustab kogemata teie ravimit, võtke ühendust arsti, apteekri või haiglaga, kuna te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate XENICAL'i võtta

Kui te unustate ravimit võtta, tehke seda niipea kui meelde tuleb ühe tunni jooksul pärast viimast toidukorda, seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge manustage topeltannust. Kui te olete unustanud mitu annust manustamata, informeerige sellest arsti ja järgige tema antud nõuandeid. Ärge muutke ise ilma arsti loata teile määratud annust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Xenical põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Informeerige oma arsti või apteekrit võimalikult ruttu sellest, kui te ennast Xenical-ravi ajal halvasti tunnete.

Enamik Xenical'i kasutamisega seotud kõrvaltoimeid on tingitud ravimi paiksest toimest seedetraktis. Need sümptomid on üldjuhul kerged, esinevad ravi alguses ja on enam väljendunud pärast rasvarikast einet. Tavaliselt kaovad need sümptomid ravi jätkumisel ja soovitatud dieedi järgimisel.

Väga sagedased kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Peavalu, kõhuvalu/ebamugavustunne, roojapakitsus või sagenenud roojamine, kõhugaasid koos roojaeritusega, õline roojamine, õline või rasvane väljaheide, vedel väljaheide, madal veresuhkru tase (tekkis mõnel II tüüpi diabeediga patsiendil).

Sagedased kõrvaltoimed (esinevad 1...10 kasutajal 100-st)

Pärasoole valu/ebamugavustunne, pehme väljaheide, roojapidamatus, kõhupuhitus (tekkis mõnel II tüüpi diabeediga patsiendil), hammaste/igemete kahjustus, ebaregulaarne menstruatsioonitsükkel, väsimus.

Kirjeldatud on ka järgmisi kõrvaltoimeid, kuid olemasolevate andmete alusel ei saa kindlaks määrata nende esinemissagedust:

Allergilised reaktsioonid. Põhilised sümptomid on sügelus, lööve, nõgestõbi (ümbritsevast nahast veidi kõrgemad, kahvatumad või punakamad sügelevad nahalaigud), tõsine hingamisraskus, iiveldus, oksendamine ja halb enesetunne. Villiline nahalööve (kaasa arvatud lõhkevad villid). Divertikuliit. Pärasoole verejooks. Mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemine vereproovides. Hepatiit (maksapõletik). Sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollasus, sügelus, uriini värvuse tumenemine, kõhuvalu ja maksa valulikkus (millele viitab valu paremal pool roidekaare all), mõnikord koos söögiisu kaotusega. Selliste sümptomite tekkimisel lõpetage Xenical'i kasutamine ja teavitage oma arsti. Sapikivid. Pankreatiit (kõhunäärmepõletik). Oksalaat-nefropaatia (kaltsiumoksalaadi kuhjumine, mis võib viia neerukivide tekkeni). Vt lõik 2: Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xenical. Hüübimisnäitajate muutumine antikoagulantravi tagajärjel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xenical'i säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

Blisterpakendid

Ärge kasutage Xenical'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis. Hoida blister välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Klaaspudelid

Ärge kasutage Xenical'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida purk tihedalt suletuna, et kaitsta ravimit niiskuse eest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida XENICAL sisaldab

- Toimeaine on orlistat. Iga kapsel sisaldab 120 mg orlistati.
- Abiained on mikrokristalne tselluloos (E460), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), povidoon (E1201), naatriumlaurüülsulfaat ja talk. Kapsli kest koosneb želatiinist, indigokarmiinist (E132), titaandioksiidist (E171) ja söödavast trükitindist.

Kuidas XENICAL välja näeb ja pakendi sisu

Xenical kapslid on türkiissinist värvi ja markeeringuga „XENICAL 120“. XENICAL on saadaval blisterpakendites ja klaaspurkides, mis sisaldavad 21, 42 ja 84 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

Tootja

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Saksamaa

või

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.