

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

alli 60 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 60 mg orlistat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

Kapselen har et mørkeblått bånd på midten, en turkis over- og underdel og er merket med "alli".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

alli er indisert for vektreduksjon hos overvektige voksne ("body mass index (BMI) ≥ 28 kg/m²) og bør brukes i kombinasjon med en diett som er lettere kalori- og fettredusert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen alli er en 60 mg kapsel 3 ganger daglig. Det bør ikke tas mer enn 3 kapsler á 60 mg i løpet av 24 timer.

Diett og trening er viktige deler av et program for vektreduksjon. Det anbefales at dietten og treningsprogrammet startes før behandling med alli påbegynnes.

Pasienten bør innta en ernæringsmessig balansert og kalorireduert diett, der ca 30 % av kaloriene kommer fra fett (dette tilsvarer eksempelvis <67 g fett ved en diett på 2 000 kcal/dag) mens han/hun tar orlistat. Det daglige inntak av fett, karbohydrater og proteiner bør fordeles på tre hovedmåltider.

Diett og treningsprogrammet bør følges også etter at behandling med alli er avsluttet.

Behandlingen bør ikke overskride 6 måneder.

Pasienter som ikke har gått ned i vekt etter 12 ukers behandling med alli, bør rådføre seg med lege eller apotek. Det kan være nødvendig å seponere behandlingen.

Spesielle pasientgrupper

Eldre (≥ 65 år)

Det foreligger begrensede data vedrørende bruk av orlistat hos eldre. Dosejustering er imidlertid ikke nødvendig hos eldre da orlistat absorberes minimalt.

Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon

Effekten av orlistat er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon. Dosejustering er imidlertid ikke nødvendig hos personer med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon da orlistat absorberes minimalt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av alli for barn under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kapselen bør tas sammen med vann umiddelbart før, under eller innen 1 time etter hvert hovedmåltid. Dosen bør sløyfes hvis pasienten hopper over et måltid eller hvis måltidet ikke inneholder noe fett.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Samtidig behandling med ciklosporin (se pkt. 4.5).
- Kronisk malabsorpsjonssyndrom.
- Kolestase.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- Samtidig behandling med warfarin eller andre orale antikoagulanter (se pkt. 4.5 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasientene bør rådes til å følge de diettanbefalingene de har fått (se pkt. 4.2).

Risikoen for gastrointestinale symptomer (se pkt. 4.8) kan øke hvis orlistat tas sammen med et fettrikt måltid eller en fettrik diett.

Behandling med orlistat kan muligens nedsette absorpsjon av fettløselige vitaminer (A, D, E og K) (se pkt. 4.5). Et multivitaminpreparat bør derfor tas ved sengetid.

Vektreduksjon kan føre til bedret metabolsk kontroll hos diabetikere, og pasienter som bruker et legemiddel mot diabetes bør rådføre seg med lege før behandling med alli startes, da dosene av det antidiabetiske legemidlet kan måtte justeres.

Vektreduksjon kan føre til bedret blodtrykk og kolesterolnivå. Pasienter som bruker et legemiddel mot hypertensjon eller hyperkolesterolemi, bør rådføre seg med lege eller apotek før behandling med alli startes da dosene av disse legemidlene kan måtte justeres.

Pasienter som tar amiodaron, bør rådføre seg med lege før behandling med alli startes (se pkt. 4.5).

Tilfeller av rektal blødning er rapportert ved bruk av alli. Pasienten bør oppsøke lege dersom dette oppstår.

I tilfeller med kraftig diaré anbefales bruk av et ekstra prevensjonsmiddel for å forebygge en mulig redusert effekt av perorale prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

Pasienter med nyresykdom bør konsulere lege før oppstart av behandling med alli, da bruk av orlistat sjelden kan knyttes til hyperoksaluri og oksalatnefropati.

Hypothyroidisme og/eller redusert kontroll av hypothyroidisme kan oppstå når orlistat og levotyroksin administreres sammen (se pkt. 4.5). Pasienter som tar levotyroksin bør konsultere lege før oppstart av behandling med alli, siden det kan være nødvendig å ta orlistat og levotyroksin til forskjellige tider, og dosen av levotyroksin kan behøve justering.

Pasienter som tar antiepileptika bør konsultere lege før oppstart av behandling med alli, da de bør overvåkes for mulige endringer i frekvens og alvorlighet av anfallene. Dersom dette skjer bør det vurderes å gi orlistat og antiepileptika til forskjellige tider (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ciklosporin

I en interaksjonsstudie er det observert en reduksjon i plasmanivåene for ciklosporin når orlistat ble administrert samtidig med ciklosporin, og dette er også rapportert i flere andre tilfeller. Dette kan føre til en reduksjon av immunsuppressiv effekt. Samtidig behandling med alli og ciklosporin er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Orale antikoagulantia

Ved samtidig behandling med orlistat og warfarin eller andre orale antikoagulantia kan internasjonal normalisert ratio (INR) verdier påvirkes (se pkt. 4.8). Samtidig bruk av alli og warfarin eller andre orale antikoagulanter er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Orale prevensjonsmidler

Spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier har ikke vist interaksjoner mellom perorale prevensjonsmidler og orlistat. Orlistat kan likevel indirekte redusere tilgjengeligheten av perorale prevensjonsmidler og i enkelte individuelle tilfeller medføre uventet graviditet. Ved kraftig diaré anbefales et ekstra prevensjonsmiddel i tillegg (se pkt. 4.4).

Levotyroksin

Hypotyroidisme og/eller redusert kontroll av hypotyroidisme kan oppstå når orlistat og levotyroksin tas samtidig (se pkt. 4.4). Dette kan skyldes redusert opptak av jodsalter og/eller levotyroksin.

Antiepileptika

Krampeanfall har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med orlistat sammen med antiepileptika (f.eks. valproat eller lamotrigin). Det kan ikke utelukkes at dette skyldes en interaksjon. Orlistat kan redusere absorpsjonen av antiepileptika som kan føre til krampeanfall.

Fettløselige vitaminer

Behandling med orlistat kan muligens nedsette absorpsjonen av fettløslige vitaminer (A, D, E og K).

De fleste pasienter som ble behandlet med orlistat over fire år i kliniske studier, hadde normalverdier av vitamin A, D, E og K og beta-karoten. Pasientene bør likefullt anbefales å bruke et multivitaminpreparat ved sengetid for å sikre tilstrekkelig vitamininntak (se pkt. 4.4).

Akarbose

alli anbefales ikke brukt hos pasienter som får akarbose da farmakokinetiske interaksjonsstudier mangler.

Amiodaron

En reduksjon i plasmanivåene for amiodaron er observert når en enkeltdose amiodaron ble gitt sammen med orlistat til et begrenset antall friske frivillige. Den kliniske betydningen av denne effekten hos pasienter som får amiodaronbehandling, er ikke klarlagt. Pasienter som bruker amiodaron, bør kontakte lege før behandling med alli startes. Ved behandling med alli kan det bli nødvendig å justere dosen med amiodaron.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Bruk av en ekstra prevensjonsmetode anbefales for å hindre mulig svikt i oral prevensjon som kan oppstå ved alvorlig diaré (se avsnitt 4.4 og 4.5).

Graviditet

For orlistat foreligger ingen kliniske data for bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på gravide, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

alli er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

alli er kontraindisert under amming da det er ukjent hvorvidt orlistat går over i morsmelk (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Orlistat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene ved orlistatbehandling er hovedsakelig av gastrointestinal karakter og relatert til legemidlets farmakologiske effekt med hensyn til å hindre absorpsjon av inntatt fett.

De gastrointestinale bivirkningene som ble påvist i kliniske studier med orlistat 60 mg av 18 måneder til 2 års varighet var generelt milde og forbigående. De oppsto stort sett tidlig i behandlingen (innen 3 måneder), og de fleste pasientene opplevde kun én episode. Fettfattig diett vil redusere risikoen for å oppleve gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.4).

Bivirkningene er angitt nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvens er definert slik: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Frekvensen av bivirkninger som er påvist ved bruk av orlistat etter markedsføring er ikke kjent da disse reaksjonene er rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse.

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert med den alvorligste først.

Organklassesystem og frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer <i>Ikke kjent</i>	Redusert protrombin og økt INR (se pkt. 4.3 og 4.5)
Forstyrrelser i immunsystemet <i>Ikke kjent</i>	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi, bronkospasmer, angioødem, pruritus, hudutslett og urtikaria
Psykiatriske lidelser <i>Vanlige</i>	Uro†
Gastrointestinale sykdommer <i>Svært vanlige</i> <i>Vanlige</i> <i>Ikke kjent</i>	Oljeaktig lekkasje fra rektum Flatus med tarmtømming Kraftig avføringstrang Fettrik/oljeaktig avføring Oljeaktig utflod fra endetarmen Flatulens Løs avføring Abdominalsmerter Avføringsinkontinens Flytende avføring Økt defekasjon Divertikulitt Pankreatitt Mild rektal blødning (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier <i>Ikke kjent</i>	Oksalatnefropati
Sykdommer i lever og galleveier <i>Ikke kjent</i>	Hepatitt Kolelitiase Økning i transaminaser og alkalisk fosfatase
Hud- og underhudssykdommer <i>Ikke kjent</i>	Bulløse erupsjoner

† Det er sannsynlig at behandling med orlistat kan føre til uro på grunn av forventning om gastrointestinale bivirkninger eller i tillegg til slike bivirkninger.

4.9 Overdosering

Enkeldoser på 800 mg orlistat og gjentatte doser på opptil 400 mg 3 ganger daglig i 15 dager er studert hos normalvektige og adipøse pasienter, uten at klinisk signifikante bivirkninger ble observert. I tillegg er doser på 240 mg 3 ganger daglig blitt administrert til adipøse pasienter i 6 måneder. I de fleste tilfellene med overdosering av orlistat i perioden etter innføring av preparatet på markedet er det

enten ikke rapportert bivirkninger, eller det er rapportert bivirkninger som tilsvarer de som er sett ved anbefalt dosering av orlistat.

Ved overdosering skal man søke medisinsk hjelp. I tilfelle av en signifikant overdosering med orlistat bør pasienten observeres i 24 timer. Basert på kliniske studier og dyrestudier bør en eventuell systemisk effekt av orlistat være raskt reversibel ut i fra den lipasehemmende effekten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vektreduserende preparater, ekskl. diettprodukter, periferisk virkende produkter mot fedme, ATC-kode: A08AB01.

Orlistat er en potent, spesifikk og langtidsvirkende hemmer av gastrointestinale lipaser. Det utøver sin terapeutiske effekt i ventrikkelen og tynntarmens lumen ved å danne kovalente bindinger til det aktive serinbindingsstedet på gastro- og pankreaslipaser. Det inaktiverte enzymet blir dermed ikke i stand til å hydrolysere fett i kosten, i form av triglyserider, til absorberbare frie fettsyrer og monoglyserider. I kliniske studier er det estimert at orlistat 60 mg tatt tre ganger daglig blokkerer absorpsjonen av omtrent 25 % av fett fra kosten. Effekten av orlistat gir en økning av fekalt fett allerede 24 til 48 timer etter inntak. Ved seponering er fettinnholdet i avføringen vanligvis tilbake til normalnivå etter 48 til 72 timer.

To dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte studier hos voksne med BMI ≥ 28 kg/m² underbygger effekten av orlistat 60 mg tatt ganger daglig sammen med kalorireduert, fettfattig diett. Primærparameteren endring i kroppsvekt fra baseline (randomiseringstart) ble vurdert ved endring av kroppsvekt over tid (tabell 1) samt prosentandel av pasientene som oppnådde et vekttap på ≥ 5 % eller ≥ 10 % av kroppsvekt (tabell 2). Selv om vektreduksjon ble vurdert for 12 måneders behandling i begge studier, oppstod mesteparten av vekttapet innenfor de første 6 månedene.

Tabell 1: Effekt av 6 måneders behandling på kroppsvekt målt ved baselinjen				
	Behandlings- gruppe	n	Relativ gjennomsnitts- endring (%)	Gjennomsnittlig endring (kg)
Studie 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 ^a
Studie 2	Placebo	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 ^a
Poolade data	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 ^a

^a p<0,001 versus placebo

Tabell 2: Responderanalyse ved 6 måneder				
	Mistet ≥ 5 % av utgangsvikt (%)		Mistet ≥ 10 % av utgangsvikt (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Studie 1	30,9	54,6 ^a	10,3	21,3 ^b
Studie 2	21,3	37,7 ^a	2,2	10,5 ^b
Sammenslåtte data	26,4	46,7 ^a	6,5	16,2 ^a

Sammenligning vs. placebo: ^a p<0,001; ^b p<0,01

I tillegg til vektreduksjon ga orlistat 60 mg andre viktige helsegevinster etter seks måneders behandling. Gjennomsnittlig relativ endring i total kolesterol var -2,4 % for orlistat 60 mg (baseline 5,20 mmol/l) og +2,8 % for placebo (baseline 5,26 mmol/l). Gjennomsnittlig relativ endring i LDL-kolesterol var -3,5 % for orlistat 60 mg (baseline 3,30 mmol/l) og +3,8 % for placebo (baseline 3,41 mmol/l). Gjennomsnittlig endring av livvidde var -4,5 cm for orlistat 60 mg (baseline 103,7 cm) og -3,6 cm for placebo (baseline 103,5 cm). Alle sammenligninger var statistisk signifikante i forhold til placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos både normalvektige og adipøse har det vist en minimal absorpsjon av orlistat. 8 timer etter peroral dosering av 360 mg orlistat gjenfinnes ingen målbare plasmakonsentrasjoner (< 5 ng/ml) av uomdannet orlistat.

Generelt, ved terapeutiske doser, måles sporadisk meget lave konsentrasjoner av uomdannet orlistat i plasma (< 10 ng/ml eller 0,2 µmol) uten tegn til akkumulering, noe som er i overensstemmelse med minimal absorpsjon.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ikke målbart på grunn av virkestoffets ubetydelige absorpsjon, og dermed mangler en veldefinert systemisk farmakokinetikk. *In vitro* er orlistat > 99 % bundet til plasmaproteiner (hovedsakelig lipoproteiner og albumin). Opptak i erytrocytter er meget lavt.

Biotransformasjon

Basert på data fra dyrestudier er det sannsynlig at orlistat hovedsaklig metaboliseres i tarmveggen. Basert på en studie hos adipøse pasienter, er det analysert to hovedmetabolitter, M1 (hydrolysert beta-laktonring) og M3 (M1 med N-formylleucin-gruppen spaltet), som utgjorde ca 42 % av den totale plasmakonsentrasjonen.

M1 og M3 har en åpen beta-laktonring og en meget svak lipasehemmende effekt (1000 respektive 2500 ganger lavere enn orlistat). På grunn av svak lipasehemmende aktivitet og lave plasmakonsentrasjoner ved terapeutiske doser (i gjennomsnitt 26 ng/ml respektive 108 ng/ml) anses disse metabolittene å være uten farmakologisk betydning.

Eliminasjon

Studier hos normalvektige og adipøse forsøkspersoner har vist at det ikke-absorberte virkestoffet i hovedsak skilles ut gjennom feces. Ca. 97 % av administrert dose skilles ut i feces, og 83 % av dette i form av uforandret orlistat.

Den kumulative renale utskillelsen av totalt orlistat-relatert stoff var < 2 % av administrert dose. Tid til fullstendig utskillelse (fekal + renal) var 3 til 5 dager. Disposisjonen av orlistat syntes å være lik hos normalvektige og adipøse forsøkspersoner. Orlistat, M1 og M3 utskilles også via galleveiene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller toksisitet i forhold til fertilitet, reproduksjon og utvikling.

Det er usannsynlig at den medisinske bruken av orlistat utgjør en risiko for vann eller landmiljøet. Imidlertid bør en eventuell risiko unngås (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Natriumstivelseglykolat
Povidon (E 1201)
Natriumlaurylsulfat
Talkum

Kapselskall

Gelatin
Indigotin (E 132)
Titandioksid (E 171)
Natriumlaurylsulfat
Sorbitanmonolaurat

Kapsel trykkfarge

Skjellakk
Svart jernoksid (E172)
Propylenglykol

Bånd

Gelatin
Polysorbat 80
Indigotin (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Kapsler som er lagret lenger enn 1 måned i etuiet, skal kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE flaske med barnesikring inneholder 42, 60, 84, 90 eller 120 harde kapsler. Flasken inneholder også to forseglede beholdere med tørremiddel av silikagel.

Et polystyren resin/polyuretan etui (Shuttle) som kan inneholde 3 kapsler er inkludert i hver pakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glaxo Group Limited
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/401/007-011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 23. juli 2007
Fornyelse av tillatelsen:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>