

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

alli 60 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 60 mg orlistat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Kapslen har et mørkeblåt bånd på midten og turkis hætte og krop påtrykt "alli".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

alli er indiceret til vægttab hos overvægtige voksne med body mass index (BMI) ≥ 28 kg/m² og skal kombineres med en let diæt med lavt kalorie- og fedtindhold.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne

Den anbefalede dosering af alli er 1 kapsel à 60 mg tre gange dagligt. Kapslen bør tages med vand umiddelbart før, under eller op til 1 time efter hvert hovedmåltid. Hvis et måltid springes over eller ikke indeholder fedt, bør man undlade at indtage orlistat. Der bør højst indtages 3 kapsler à 60 mg i løbet af 24 timer.

Behandlingens varighed må ikke overskride 6 måneder.

Patienter, der ikke har tabt sig efter 12 ugers behandling med alli, bør konsultere lægen eller apoteket. Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen.

Kost og motion er vigtige elementer i et vægttabsprogram. Det anbefales at starte et kost- og motionsprogram før indledning af behandling med alli.

Under behandlingen med orlistat bør patienten have en ernæringsmæssigt velafbalanceret diæt med lavt kalorieindhold, hvor ca. 30 % af kalorierne stammer fra fedtstoffer (svarende til <67 g fedt, hvis kosten indeholder 2000 kcal/døgn). Den daglige indtagelse af fedt, kulhydrat og protein bør fordeles mellem de tre hovedmåltider.

Efter endt behandling med alli bør patienten fortsat følge kost- og motionsprogrammet.

Specielle populationer

På grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning bør alli ikke anvendes til børn under 18 år.

Der er begrænsede data om anvendelse af orlistat til ældre.

Effekten af orlistat er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion.

Eftersom orlistat kun optages i et mindre omfang, er det ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre eller hos patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive indholdsstof eller et eller flere af hjælpestofferne
- Samtidig behandling med ciclosporin (se pkt. 4.5)
- Kronisk malabsorptionssyndrom
- Kolestase
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amning (se pkt. 4.6)
- Samtidig behandling med warfarin eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.5 og 4.8)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienterne skal rådes til at overholde de anbefalede kostplaner (se pkt. 4.2). Hvis orlistat indtages sammen med enkeltmåltider eller kost med højt fedtindhold, øges sandsynligheden for gastro-intestinale bivirkninger (se pkt. 4.8).

Behandlingen med orlistat kan potentielt nedsætte absorption af fedtopløselige vitaminer (A, D, E og K) (se pkt. 4.5). Derfor bør patienten indtage et multivitamintilskud ved sengetid.

Hos patienter med diabetes kan vægttab være ledsaget af forbedret stofskifte. Derfor skal diabetikere i medicinsk behandling konsultere en læge inden behandlingen med alli for at få undersøgt, om de skal have justeret doseringen af antidiabetika.

Et vægttab kan være ledsaget af forbedring i blodtryk og kolesteroltal. Patienter, som er i medicinsk behandling for hypertension eller hyperkolesterolemia, bør konsultere lægen om behovet for at justere doseringen af disse lægemidler ved behandling med alli.

Patienter, som tager amiodaron, bør konsultere en læge inden behandlingen med alli (se pkt. 4.5).

Der er rapporteret om tilfælde af rektal blødning, hos patienter som tager orlistat. Hvis dette opstår skal patienten konsultere en læge.

Det anbefales at anvende et supplerende præventionsmiddel for at undgå risiko for svigt af oral kontraception, der kan forekomme i tilfælde af svær diarré (se pkt. 4.5).

Patienter med nyresygdom bør konsultere en læge inden behandling med alli, idet anvendelse af orlistat i sjældne tilfælde kan være forbundet med hyperoxaluri og oxalatnefropati.

Der kan forekomme hypothyroidisme og/eller dårligere kontrol af hypothyroidisme, når orlistat og levothyroxin indtages samtidigt (se pkt. 4.5). Patienter, som tager levothyroxin, bør konsultere en læge inden behandling med alli, da det kan være nødvendigt at tage orlistat og levothyroxin på forskellige tidspunkter, og da der kan være behov for justering af levothyroxindosis.

Patienter, der tager antiepileptika, bør konsultere en læge inden behandling med alli, da de bør monitoreres for mulige ændringer i krampeanfaldenes frekvens og intensitet. I så fald bør det overvejes at give orlistat og antiepileptika på forskellige tidspunkter (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ciclosporin

Der er observeret fald i plasmakoncentrationen af ciclosporin i et lægemiddelinteraktionsstudie og i flere tilfælde, når orlistat blev administreret samtidig. Dette kan potentielt medføre reduceret immunosuppressivitet. Samtidig brug af alli og ciclosporin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Orale antikoagulantia

Når warfarin eller andre orale antikoagulantia anvendes i kombination med orlistat kan INR-værdien (international normaliseret ratio) påvirkes (se pkt. 4.8). Samtidig brug af alli og warfarin eller andre orale antikoagulantia er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Orale kontrceptiva

Fravær af interaktion mellem orale kontrceptiva og orlistat er påvist i specifikke interaktionsstudier. Orlistat kan dog indirekte reducere tilgængeligheden af orale kontrceptiva og dermed i enkelte tilfælde føre til uventede graviditeter. Det anbefales at anvende en supplerende præventionsmetode i tilfælde af svær diarré (se pkt. 4.4.)

Levothyroxin

Der kan forekomme hypothyroidisme og/eller dårligere kontrol af hypothyroidisme, når orlistat og levothyroxin indtages samtidigt (se pkt. 4.4). Dette kan skyldes et fald i absorptionen af jodsalte og/eller levothyroxin.

Antiepileptika

Krampeanfald er rapporteret hos patienter, der er blevet behandlet samtidigt med orlistat og antiepileptika såsom valproat, lamotrigin, for hvilke en årsagssammenhæng med en interaktion ikke kan udelukkes. Orlistat kan nedsætte absorptionen af antiepileptika, hvilket kan medføre kramper.

Fedtopløselige vitaminer

Behandlingen med orlistat kan muligvis nedsætte absorptionen af fedtopløselige vitaminer (A, D, E og K).

Hovedparten af personer, som i kliniske undersøgelser fik behandling med orlistat i op til 4 år, havde A-, D-, E- og K- og betakarotenniveauer, som forblev inden for normalområdet. Patienter bør dog rådes til at tage multivitamintilskud ved sengetid, så de er sikre på at få tilstrækkeligt med vitaminer (se pkt. 4.4).

Acarbose

Det frarådes at bruge orlistat sammen med acarbose på grund af manglende farmakokinetiske interaktionsundersøgelser.

Amiodaron

Der er observeret fald i plasmakoncentrationen af amiodaron, givet som enkeltdosis, hos et mindre antal raske, frivillige forsøgspersoner, som samtidig fik orlistat. Hos patienter i behandling med amiodaron er den kliniske relevans af denne virkning endnu ukendt. Patienter, som tager amiodaron, bør konsultere en læge inden opstart af behandling med alli. Doseringen af amiodaron skal måske justeres under behandling med alli.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data for orlistat om eksponering under graviditet. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

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

Eftersom det ikke vides, om orlistat udskilles i modermælken, er alli kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

alli påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne ved orlistat er hovedsageligt gastrointestinale og relaterer til lægemidlets farmakologiske effekt med hensyn til at forebygge absorptionen af indtaget fedt.

De gastrointestinale bivirkninger, der blev påvist i kliniske undersøgelser af orlistat 60 mg med en varighed på 18 måneder til 2 år, var generelt lette og forbigående. Generelt optrådte de tidligt i behandlingen (inden for 3 måneder), og de fleste patienter oplevede kun en enkelt episode. Indtagelse af fedtfattig kost gør det muligt at nedsætte sandsynligheden for at få gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.4).

Bivirkningerne er anført nedenfor, ordnet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$), samt ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Hyppigheden af de bivirkninger, der blev påvist efter markedsføring af orlistat, er ikke kendt, da disse reaktioner er baseret på frivillige indberetninger fra en population af ukendt størrelse.

Inden for hver hyppighedsgruppering er uønskede bivirkninger ordnet efter alvorlighed med den alvorligste øverst.

Systemorganklasse og hyppighed	Bivirkning/hændelse
Blod og lymfesystem <i>Ikke kendt:</i>	Nedsat protrombin og forhøjet INR (se pkt. 4.3 og 4.5)
Immunsystemet <i>Ikke kendt:</i>	Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaksi, bronkospasme, angioødem, pruritus, udslæt og urticaria
Psykiske forstyrrelser <i>Almindelig:</i>	Uro†

Systemorganklasse og hyppighed	Bivirkning/hændelse
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Olielignende pletter fra rektum Flatus med udflåd Imperiøs defækationstrang Fedt-/olieholdig afføring Olieagtige udtømminger Flatulens Løs afføring
Almindelig:	Abdominalsmerter Fækal inkontinens Tynd afføring Øget defækation
<i>Ikke kendt:</i>	Divertikulitis Pancreatitis Let rektalblødning (se pkt. 4.4)
Nyrer og urinveje	
<i>Ikke kendt:</i>	Oxalatnefropati
Lever og galdeveje	
<i>Ikke kendt:</i>	Hepatitis Galdestenssygdom Forhøjede værdier for transaminer og alkalisk fosfatase
Hud og subkutane væv	
<i>Ikke kendt:</i>	Bulløst udslæt

† Det er sandsynligt, at behandling med orlistat kan føre til uro enten i forventning om eller som følge af gastrointestinale reaktioner.

4.9 Overdosering

Ved enkeltdoser på 800 mg orlistat og multiple doser på op til 400 mg 3 gange daglig i 15 dage har der ikke været rapporteret om signifikante kliniske fund blandt personer med normal vægt og blandt adipøse personer. Derudover er doser på 240 mg 3 gange daglig blevet administreret til adipøse patienter i 6 måneder. I de fleste tilfælde af overdosering, som blev rapporteret i perioden efter markedsføring, blev det rapporteret, at der enten ikke var bivirkninger, eller de rapporterede bivirkninger var de samme som for den anbefalede dosis.

I tilfælde af overdosering skal patienten rådføre sig med en læge. I tilfælde af signifikant overdosering med orlistat anbefales det, at patienten observeres i 24 timer. Baseret på humane undersøgelser og dyreundersøgelser bør de systemiske virkninger, der kan tillægges orlistats lipasehæmmende egenskaber, være hurtigt reversible.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Perifert virkende antiobesitasmiddel, ATC-kode A08AB01.

Orlistat er en kraftig, specifik og langtidsvirkende hæmmer af gastrointestinale lipaser. Orlistats terapeutiske virkninger udøves i ventriklens og tyndtarmens lumina, hvor der dannes kovalente bindinger på det aktive serinbindingssted af gastro- og pankreaslipaser. Det inaktiverede enzym er således ikke tilgængeligt til at hydrolysere triglycerider fra fedt i kosten til absorberbare frie fedtsyrer og monoglycerider. Ud fra kliniske forsøg antages det, at når orlistat 60 mg tages tre gange dagligt, blokeres optagelsen af ca. 25 % af fedtet i kosten. Effekten af orlistat medfører en øgning af fækal fedt allerede 24 til 48 timer efter indgift. Efter seponering af behandlingen falder indholdet af fækal fedt til niveauet før behandlingen blev påbegyndt, inden for 48 til 72 timer.

To dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede studier hos voksne med BMI ≥ 28 kg/m² understøtter virkningen af orlistat 60 mg, når det tages 3 gange daglig og kombineres med kalorie- og fedtfattig kost. Den primære parameter, vægtændring fra baseline (tidspunktet for randomisering), blev vurderet for kropsvægt over tid (tabel 1) og som procentdel af forsøgspersoner, der opnåede vægttab på ≥ 5 % eller ≥ 10 % af legemsvægten (tabel 2). Selv om vægttab blev vurderet i løbet af de 12 måneders behandling i begge forsøg, opstod de væsentligste vægttab inden for de først 6 måneder.

	Behandlingsgruppe	n	Relativ middeldifference (%)	Middeldifference (kg)
Forsøg 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 ^a
Forsøg 2	Placebo	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 ^a
Poolede data	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 ^a

^a p<0,001 versus placebo

	Tab ≥ 5 % af udgangsvægt (%)		Tab ≥ 10 % af udgangsvægt (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Forsøg 1	30,9	54,6 ^a	10,3	21,3 ^b
Forsøg 2	21,3	37,7 ^a	2,2	10,5 ^b
Poolede data	26,4	46,7 ^a	6,5	16,2 ^a

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

Vægttabet induceret af orlistat 60 mg medførte andre vigtige sundhedsmæssige fordele efter 6 måneders behandling ud over selve vægttabet. Den relative middellændring i totalcholesterol var -2,4 % for orlistat 60 mg (baseline 5,20 mmol/l) og +2,8 % for placebo (baseline 5,26 mmol/l). Den relative middellændring i LDL-cholesterol var -3,5 % for orlistat 60 mg (baseline 3,30 mmol/l) og +3,8 % for placebo (baseline 3,41 mmol/l). Med hensyn til taljemålet var middellændring -4,5 cm for orlistat 60 mg (baseline 103,7 cm) og -3,6 cm for placebo (baseline 103,5 cm). Alle sammenligninger med placebo var statistisk signifikante.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Undersøgelser af normalvægtige og adipøse frivillige forsøgspersoner har vist, at absorptionen af det aktive stof er minimal. 8 timer efter oral indgift af 360 mg orlistat kunne der ikke måles plasmakoncentrationer (< 5 ng/ml) af intakt orlistat.

Ved terapeutiske doser kunne der generelt kun måles sporadiske og yderst lave koncentrationer af intakt orlistat i plasma (< 10 ng/ml eller 0,02 mikromol) uden tegn på akkumulering, hvilket er i overensstemmelse med en minimal absorption.

Fordeling

Fordelingsvolumenet kan ikke bestemmes på grund af den ringe absorption og mangel på defineret systemisk farmakokinetik. *In vitro* er > 99 % af orlistat bundet til plasmaproteiner (hovedsageligt lipoproteiner og albumin). Orlistat fordeler sig minimalt i erythrocytter.

Metabolisme

Dyreforsøg viser, at det er sandsynligt, at orlistats metabolisme hovedsageligt finder sted i mave-tarmkanalens vægge. I en undersøgelse af adipøse patienter bestod den lille, systemisk absorberede fraktion af dosis af to større metabolitter, M1 (firdedd hydrolyseret laktonring) og M3 (M1 med N-formyl leucindelen spaltet fra), som udgjorde ca. 42 % af den totale plasmakoncentration.

M1 og M3 har en åben beta-laktonring med en yderst svag lipasehæmmende aktivitet (1000 henholdsvis 2500 gange mindre end orlistat). På grund af den lave lipasehæmmende aktivitet og de lave plasmaniveauer ved terapeutiske doser (i gennemsnit henholdsvis 26 ng/ml og 108 ng/ml) anses disse metabolitter for at være uden farmakologisk betydning.

Udskillelse

Undersøgelser hos normalvægtige og adipøse forsøgspersoner har vist, at den ikke-absorberede del af lægemidlet udskilles via fæces. Ca. 97 % af den indgivne dosis blev udskilt i fæces, og heraf var 83 % uomdannet orlistat.

Den kumulative renale udskillelse af totalt orlistatrelateret materiale var < 2 % af den indgivne dosis. Tiden til fuldstændig udskillelse (fækal plus renal) var 3-5 dage. Udskillelsen af orlistat var tilsyneladende ens blandt normalvægtige og adipøse forsøgspersoner. Orlistat, M1 og M3 udskilles alle i galden.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af farmakologisk sikkerhed, toksicitet ved gentagne doseringer, genotoksicitet, karcinogent potentiale og reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Kapselindhold

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)
Natriumstivelsesglycolat
Povidon (E1201)
Natriumlaurilsulfat
Talcum

Kapselskal

Gelatine
Indigotin I (E132)
Titandioxid (E171)
Natriumlaurilsulfat
Sorbitanmonolaurat

Kapsel trykfarve

Shellac
Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol

Kapselbånd

Gelatine

Polysorbat 80

Indigotin I (E132)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Kapsler, der har ligget i etuiet i over 1 måned, må ikke anvendes.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med børnesikret låg, der indeholder 42, 60, 84 eller 90 hårde kapsler. Beholderen indeholder også to forseglede tørrekapsler med silicagel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Et etui af polystyrenresin/polyurethan (Shuttle), der kan indeholde 3 kapsler, er inkluderet i hver pakning.

6.6 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/07/401/007-0010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. juli 2007

Dato for sidste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

24. november 2009

Yderligere information om denne medicin fås på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>