

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

alli 60 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 60 mg orlistat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Kapseln har ett mörkblått band på mitten och höljets delar är turkosa, märkta med ”alli”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

alli är indicerat för viktminskning hos vuxna som är överviktiga (body mass index, BMI, ≥ 28 kg/m²) i kombination med en måttligt kalorie-reducerad, fettsnål kost.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen av alli är 1 kapsel om 60 mg som tas 3 gånger dagligen. Högst 3 kapslar om 60 mg får tas per dygn.

Kost och motion är viktiga delar av ett viktminskningsprogram. Ett kost- och motionsprogram bör startas innan behandlingen med alli påbörjas.

Under tiden orlistat tas ska patienten äta en näringsmässigt balanserad, något kalorie-reducerad kost, där omkring 30 % av kalorierna kommer från fett (t.ex. motsvarar detta <67 g fett i en kost om 2 000 kcal/dag). Det dagliga intaget av fett, kolhydrater och protein ska fördelas på tre huvudmåltider.

Kost- och motionsprogrammet ska fortfarande följas när behandlingen med alli upphör.

Behandlingen får inte överskrida 6 månader.

Om patienten inte har minskat i vikt efter 12 veckors behandling med alli, ska han/hon kontakta läkare eller apotekspersonal. Det kan vara nödvändigt att avbryta behandlingen.

Särskilda patientgrupper

Äldre (>65 år)

Det finns begränsade data avseende användning av orlistat hos äldre. Men eftersom orlistat absorberas minimalt behövs ingen dosjustering hos äldre.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Effekten av orlistat hos personer med nedsatt lever- och/eller njurfunktion har inte studerats.

Eftersom orlistat absorberas minimalt behövs ingen dosjustering hos personer med nedsatt lever- och/eller njurfunktion.

Pediatrisk patientgrupp

Effekt och säkerhet har inte fastställts hos barn under 18 år. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Kapseln ska tas med vatten omedelbart före, under eller senast 1 timme efter varje huvudmål. Om en måltid utesluts, eller om måltiden inte innehåller något fett, ska dosen uteslutas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Samtidig behandling med ciklosporin (se avsnitt 4.5).
- Kroniskt malabsorptionssyndrom.
- Kolestas.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig behandling med warfarin eller andra orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienten ska rådas att följa de kostrekommendationer som ges (se avsnitt 4.2). Risken för att uppleva gastrointestinala symtom (se avsnitt 4.8) kan öka när orlistat tas tillsammans med en enskild måltid eller kost med högt fettinnehåll.

Behandling med orlistat kan eventuellt försämra absorptionen av fettlösliga vitaminer (A, D, E och K) (se avsnitt 4.5). Ett multivitamin tillskott bör därför tas vid sänggående.

Viktnedgång kan åtföljas av förbättrad metabolisk kontroll vid diabetes. Patienter som tar något läkemedel mot diabetes bör därför innan behandlingen med alli påbörjas rådgöra med läkare om dosen av läkemedlet mot diabetes behöver justeras.

Viktnedgång kan åtföljas av förbättrat blodtryck och kolesterolvärde. Patienter som tar något läkemedel mot hypertoni eller hyperkolesterolemi ska när de tar alli rådgöra med läkare eller apotekspersonal om det är nödvändigt att justera dosen av dessa läkemedel.

Patienter som tar amiodaron ska rådgöra med läkare innan behandling med alli påbörjas (se avsnitt 4.5).

Fall av rektal blödning har rapporterats med alli. Om detta inträffar ska patienten kontakta läkare.

Användning av ytterligare ett preventivmedel rekommenderas för att förebygga en eventuell utebliven effekt av orala preventivmedel som kan inträffa vid svår diarré (se avsnitt 4.5).

Patienter med njursjukdom bör kontakta läkare innan behandling med alli påbörjas, eftersom användning av orlistat i sällsynta fall kan förknippas med hyperoxaluri och oxalatnefropati.

Hypotyreoidism och/eller reducerad kontroll av hypotyreoidism kan uppstå när orlistat och levotyroxin samadministreras (se avsnitt 4.5). Patienter som tar levotyroxin bör kontakta läkare innan behandling med alli påbörjas, eftersom orlistat och levotyroxin eventuellt behöver tas vid olika tidpunkter och levotyroxindosen kan behöva justeras.

Patienter som tar antiepileptiska läkemedel bör kontakta läkare innan behandling med alli påbörjas, eftersom de bör övervakas med avseende på möjliga förändringar av krampanfallens frekvens och

svårighetsgrad. Om detta inträffar kan man överväga att tillföra orlistat och antiepileptiska läkemedel vid olika tidpunkter (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ciklosporin

En minskning i plasmanivåerna av ciklosporin har observerats i en interaktionsstudie och har även rapporterats i ett flertal fall vid samtidig administrering av orlistat. Detta kan potentiellt leda till en minskad immunsuppressiv effekt. Samtidig användning av alli och ciklosporin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Orala antikoagulantia

Vid samtidig behandling med orlistat och warfarin eller andra orala antikoagulantia kan international normalised ratio (INR) värden påverkas (se avsnitt 4.8). Samtidig användning av alli och warfarin eller andra orala antikoagulantia är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Orala antikonceptionsmedel

Frånvaro av interaktion mellan orala antikonceptionsmedel och orlistat har visats i specifika interaktionsstudier. Orlistat kan dock indirekt minska tillgängligheten av orala antikonceptionsmedel och leda till oväntade graviditeter i några enskilda fall. Ytterligare ett preventivmedel rekommenderas vid svår diarré (se avsnitt 4.4).

Levotyroxin

Hypotyrodism och/eller reducerad kontroll av hypotyrodism kan uppstå när orlistat och levotyroxin tas samtidigt (se avsnitt 4.4). Detta kan bero på en minskad absorption av jodsalter och/eller levotyroxin.

Antiepileptiska läkemedel

Krampanfall har rapporterats hos patienter som behandlats samtidigt med orlistat och antiepileptiska läkemedel, t.ex. valproat, lamotrigin, för vilka ett orsakssamband med en interaktion inte kan uteslutas. Orlistat kan minska absorptionen av antiepileptiska läkemedel, vilket kan leda till krampanfall.

Fettlösliga vitaminer

Behandling med orlistat kan eventuellt försämra absorptionen av fettlösliga vitaminer (A, D, E och K). I kliniska studier hade det större flertalet av deltagarna normala nivåer av vitamin A, D, E och K och betakaroten efter upp till fyra års behandling med orlistat. Patienterna bör dock uppmanas ta ett multivitaminpreparat vid sänggåendet för att garantera tillräckligt intag av vitaminer (se avsnitt 4.4).

Akarbos

alli rekommenderas inte till patienter som behandlas med akarbos, eftersom farmakokinetiska interaktionsstudier inte har utförts.

Amiodaron

En minskning i plasmanivåerna av amiodaron vid singeldosadministrering har observerats hos ett begränsat antal friska försökspersoner som samtidigt erhöll orlistat. Hos patienter som behandlas med amiodaron är den kliniska relevansen av detta okänt. Patienter som tar amiodaron ska rådgöra med läkare innan behandling med alli påbörjas. Amiodarondosen kan behöva justeras under behandlingen med alli.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor / Preventivmedel hos män och kvinnor

Vid användning av oralt antikonceptionsmedel rekommenderas ytterligare preventivmedelsmetod för att förhindra graviditet, som annars kan inträffa vid svår diarré (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

För orlistat saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

alli är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

alli är kontraindicerat under amning, eftersom det inte är känt huruvida orlistat utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på skadliga effekter på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

alli har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna av orlistat är främst av gastrointestinal natur och sammanhänger med läkemedlets farmakologiska effekt som hindrar absorption av fett ur födan.

De gastrointestinala biverkningar som identifierats från kliniska prövningar med orlistat 60 mg under en tid på 18 månader till 2 år var i allmänhet lindriga och övergående. De förekom i allmänhet tidigt under behandlingen (inom 3 månader) och de flesta patienter upplevde endast en episod. Förtäring av kost med lågt fettinnehåll minskar sannolikheten för att uppleva gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna nedan delas in efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvensen anges som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De biverkningsfrekvenser som identifierats under användning av orlistat efter godkännande för försäljning är inte kända, eftersom dessa biverkningar rapporterats frivilligt från en population med osäker storlek.

Inom varje grupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem och frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet <i>Ingen känd frekvens</i>	Minskat protrombin- och ökat INR-värde (se avsnitt 4.3 och 4.5)
Immunsystemet <i>Ingen känd frekvens</i>	Överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi, bronkialspasm, angioödem, klåda, hudutslag och urtikaria
Psykiska störningar <i>Vanliga</i>	Oro†
Magtarmkanalen <i>Mycket vanliga</i> <i>Vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens</i>	Oljig flytning från rektum Gaser med tarmtömning Trängning vid tarmtömning Fettrik/oljig avföring Oljig tarmtömning Gasbildning Mjuk avföring Buksmärta Avföringsinkontinens Flytande avföring Ökad defekation Divertikulit Pankreatit Lindrig rektal blödning (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar <i>Ingen känd frekvens</i>	Oxalatnefropati
Lever och gallvägar <i>Ingen känd frekvens</i>	Hepatit Kolelithiasis Förhöjning av levertransaminaser och alkalisk fosfatas
Hud och subkutan vävnad <i>Ingen känd frekvens</i>	Bullös eruption

†Det är rimligt att behandling med orlistat kan leda till oro i förväg eller sekundärt till gastrointestinala biverkningsreaktioner.

4.9 Överdoser

Engångsdoser på 800 mg orlistat och upprepade doser på upp till 400 mg 3 gånger dagligen under 15 dagar, har studerats på normalviktiga och obesa personer utan signifikanta kliniska fynd har observerats. Dessutom har doser på 240 mg 3 gånger dagligen administrerats till obesa patienter under 6 månader. Majoriteten av de fall av överdosering med orlistat som rapporterats efter marknadsintroduktionen har antingen inte givit några biverkningar eller givit liknande biverkningar som vid rekommenderade doser.

I händelse av en överdos ska patienten söka medicinsk rådgivning. Vid en signifikant överdosering med orlistat bör patienten observeras under 24 timmar. Baserat på kliniska prövningar och djurstudier bör de systemiska effekter som tillskrivs orlistats lipashämmande egenskaper vara snabbt reversibla.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiobesitasberedningar, exkl. kostprodukter, perifert verkande antiobesitasmedel, ATC-kod: A08AB01.

Orlistat är en potent, specifik och långverkande hämmare av gastrointestinala lipaser. Orlistats terapeutiska effekt i lumen i magsäcken och tunntarmen uppstår genom bildandet av en kovalent bindning med det aktiva serinbindningsstället hos gastro- och pankreaslipaser. Det inaktiverade enzymet blir därigenom oförmöget att hydrolysera födans fett i form av triglycerider, till absorberbara fria fettsyror och monoglycerider. Från kliniska studier har det uppskattats att orlistat 60 mg som tas 3 gånger dagligen blockerar absorptionen av cirka 25 % av kostens fett. Effekten av orlistat resulterar i en mer fettrik avföring redan efter 24 till 48 timmar efter intag. Efter avslutad behandling återgår fettinnehållet i feces vanligtvis till det normala inom 48 till 72 timmar.

Två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studier på vuxna med ett BMI på ≥ 28 kg/m² stödjer att orlistat 60 mg 3 gånger dagligen i kombination med en kalorireducerad, fettsnål kost har effekt. Den primära parametern, förändring av kroppsvikt från baslinjen (tiden för randomisering), utvärderades som kroppsvikt över tid (tabell 1) och andel studiedeltagare i procent vars kroppsvikt minskade med ≥ 5 % eller ≥ 10 % (tabell 2). Även om viktminskningen utvärderades under 12 månaders behandling i båda studierna förekom den största viktminskningen under de första 6 månaderna.

	Behandlingsgrupp	n	Relativ genomsnittlig förändring (%)	Genomsnittlig förändring (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 jämfört med placebo

	≥ 5 % minskning av kroppsvikten vid baseline (%)		≥ 10 % minskning av kroppsvikten vid baseline (%)	
	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
Poolade data	26,4	46,7 ^a	6,5	16,2 ^a
Jämförelse med placebo: ^a p<0,001; ^b p<0,01				

Den viktminskning som framkallades av orlistat 60 mg gav andra viktiga hälsofördelar efter 6 månaders behandling förutom viktminskning. Den genomsnittliga relativa förändringen av totalt kolesterol var -2,4 % för orlistat 60 mg (baseline 5,20 mmol/l) och +2,8 % för placebo (baseline 5,26 mmol/l). Den genomsnittliga relativa förändringen av LDL-kolesterol var -3,5 % för orlistat 60 mg (baseline 3,30 mmol/l) och +3,8 % för placebo (baseline 3,41 mmol/l). För midjemåttet var den genomsnittliga förändringen -4,5 cm för orlistat 60 mg (baseline 103,7 cm) och -3,6 cm för placebo (baseline 103,5 cm). Alla jämförelser mot placebo var statistiskt signifikanta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Prövningar på normalviktiga och obesa frivilliga personer har visat att absorptionen av orlistat är mycket liten. 8 timmar efter oral administrering av 360 mg orlistat återfanns inga mätbara plasmakoncentrationer (<5 ng/ml) av intakt orlistat.

I allmänhet vid terapeutiska doser återfanns sporadisk intakt orlistat i plasma och koncentrationerna var mycket låga (<10 ng/ml eller 0,02 µmol) utan några tecken på ackumulering, vilket överensstämmer med en minimal absorption.

Distribution

Distributionsvolymen kan inte bestämmas på grund av att läkemedlet har en minimal absorption samt att den systemiska farmakokinetiken inte är fastställd. Orlistat in vitro är >99 % bundet till plasmaproteiner (i huvudsak till lipoproteiner och albumin). Orlistats fördelning till erythrocyter är mycket låg.

Biotransformation

Baserat på djurdata är det sannolikt att metabolismen av orlistat i huvudsak förekommer i den gastrointestinala väggen. Vid prövningar på obesa patienter framkom att den minimala del som absorberats systemiskt bestod av 2 huvudmetaboliter, M1 (hydrolyserad beta-laktonring) och M3 (M1 där N-formylleucin substitution är avspjälkad), vilka motsvarar ungefär 42 % av den totala plasmakoncentrationen.

M1 och M3 har en öppen beta-laktonring och har en mycket låg lipashämmande aktivitet (1 000 respektive 2 500 gånger lägre än orlistat). Med hänsyn till den låga hämmande aktiviteten och de låga plasmanivåerna vid terapeutiska doser (i genomsnitt 26 ng/ml respektive 108 ng/ml) anses dessa metaboliter vara farmakologiskt betydelslösa.

Elimination

Prövningar på normalviktiga och obesa försökspersoner har visat att det icke-absorberade läkemedlet i huvudsak utsöndras via feces. Ungefär 97 % av den administrerade dosen utsöndrades i feces och 83 % av detta utsöndrades i form av oförändrat orlistat.

Den kumulativa renala utsöndringen av orlistat-relaterat material var < 2 % av den givna dosen. Tiden till fullständig utsöndring (fekal plus renal) var 3 till 5 dagar. Dispositionen av orlistat verkade vara lika mellan normalviktiga och obesa frivilliga personer. Orlistat, M1 som M3 utsöndras biliärt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, fertilitets- och reproduktionseffekter samt effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Medicinsk användning av orlistat innebär troligen ingen risk för den marina miljön eller miljön på land. Dock bör eventuella risker undvikas (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Natriumstärkelseglykolat

Povidon (E1201)

Natriumlaurilsulfat

Talk

Kapselhölje:

Gelatin

Indigokarmin (E132)

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Sorbitanmonolaurat

Kapselbläck:

Shellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol

Band:

Gelatin

Polysorbat 80

Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kassera kapslar som förvarats i etuiet i mer än en månad.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnsäker förslutning innehållande 42, 60, 84, 90 eller 120 hårda kapslar. Burken innehåller också två förslutna behållare med torkmedel av silikagel.

Ett etui av polystyrenharts/polyuretan (Shuttle) med plats för 3 kapslar medföljer varje förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/401/007-011

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 23 juli 2007

Datum för förnyat godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>