

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orlistat STADA 120 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 120 mg orlistat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Kapseln har en blå över- och underdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Orlistat Stada är indicerat för behandling av obesa patienter med ett body mass index (BMI) större eller lika med 30 kg/m², eller som är överviktiga (BMI $\geq$ 28 kg/m²) med samtidiga riskfaktorer i kombination med en måttligt kalorireducerad diet.

Behandling med orlistat bör avbrytas efter 12 veckor om patienterna inte har lyckats gå ner minst 5 % av den kroppsvikt som uppmättes innan behandlingens påbörjades.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Den rekommenderade dosen är en kapsel (120 mg), som tas tillsammans med vatten omedelbart före, tillsammans med eller inom en timme efter varje huvudmåltid. Om en måltid utesluts eller inte om måltiden inte innehåller något fett bör dosen utelämnas.

Patienten bör inta en näringsmässigt balanserad, måttligt kalorireducerad diet, där cirka 30 % av kalorierna kommer från fett. Dieten bör vara rik på frukt och grönsaker. Det dagliga intaget av fett, kolhydrater och protein ska fördelas på tre huvudmåltider.

Doser överstigande 120 mg tre gånger dagligen har inte uppvisat några ytterligare fördelar. 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.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Effekt av orlistat på barn har inte studerats.

Det finns ingen relevant indikation för användning av Orlistat Stada för barn.

Äldre patienter (>65 år)

Effekten av orlistat på äldre patienter har inte studerats.

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Effekten av orlistat har inte studerats på patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- kroniskt malabsorptionssyndrom
- kolestas
- amning

4.4 Varningar och försiktighet

Diabetesläkemedel

I kliniska prövningar var viktnedskningen vid orlistatbehandling mindre hos typ II diabetiker än hos icke-diabetiker. Behandling med diabetesläkemedel kan behöva kontrolleras noggrant vid samtidig behandling med orlistat.

Ciklosporin

Samtidig administrering av orlistat med ciklosporin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Gastrointestinala symtom

Patienter bör informeras om att hålla sig till dietrekommendationen de har fått (se avsnitt 4.2).

Eventuella gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.8) kan förvärras om orlistat intas samtidigt med en fettrik måltid (t.ex. vid intag av 2000 kcal/dag kommer >30 % av kalorierna från fett, vilket motsvarar >67 g fett). Det dagliga intaget av fett bör fördelas på tre huvudmåltider. Om orlistat tas tillsammans med en mycket fettrik måltid, kan risken för gastrointestinala biverkningar sannolikt öka.

Rektal blödning

Fall av rektal blödning har rapporterats med orlistat. Vid allvarliga och/eller kvarstående symtom bör förskrivare utreda vidare.

Orala preventivmedel

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

Orala antikoagulantia

Koagulationsparametrar bör kontrolleras hos patienter som får samtidigt behandling med orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hyperoxaluri och oxalatnefropati

Användning av orlistat kan förknippas med hyperoxaluri och oxalatnefropati som ibland leder till njursvikt. Denna risk är ökad hos patienter med underliggande kronisk njursjukdom och/eller volymförlust (se avsnitt 4.8).

Hypotyreos

Sällsynta händelser av hypotyreos och/eller minskad kontroll av hypotyreos kan inträffa. Mekanismen är inte fastställd men kan innebära en minskad absorption av jodsalter och/eller levotyroxin (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med antiepileptika

Orlistat kan orsaka att antikonvulsiv behandling kommer i obalans genom att absorptionen av det antiepileptiska läkemedlet minskar, vilket kan leda till konvulsioner (se avsnitt 4.5).

Antivirala läkemedel för behandling av hiv

Orlistat kan eventuellt minska absorptionen av antivirala läkemedel för behandling av hiv och kan ha en negativ påverkan på effekten av antivirala läkemedel för behandling av hiv (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ciklosporin

En minskning i plasmanivåerna av ciclosporin har observerats i en interaktionsstudie och även rapporterats i ett flertal fall vid samtidig administrering av orlistat. Detta kan leda till en minskad immunsuppressiv effekt. Därför rekommenderas inte kombinationen (se avsnitt 4.4). Ifall en samtidig användning dock inte går att undvika bör tätare kontroller av ciklosporins blodnivåer göras både efter att orlistat påbörjats och efter avslutad behandling med orlistat hos ciklosporinbehandlade patienter. Blodnivåerna av ciklosporin bör följas till de stabiliserats.

Akarbos

Samtidig administrering av orlistat och akarbos bör undvikas, eftersom farmakokinetiska interaktionsstudier inte har utförts.

Orala antikoagulantia

Vid samtidig behandling med orlistat och warfarin eller andra antikoagulantia bör international normalised ratio (INR) värden kontrolleras (se avsnitt 4.4).

Fettlösliga vitaminer

Behandling med orlistat kan eventuellt försämra absorptionen av fettlösliga vitaminer (A, D, E och K). I kliniska studier hade det överväldigande flertalet av patienterna normala nivåer av vitamin A, D, E och K och betakaroten efter fyra års behandling med orlistat. För att försäkra sig om tillräcklig näringstillförsel, bör patienter som står på viktkontrollerande diet bli rekommenderade en kost som är rik på frukt och grönsaker. Ett multivitamin tillskott kan övervägas. Om ett multivitaminpreparat rekommenderas bör det intas minst två timmar efter administrering av orlistat eller vid sänggåendet.

Amiodaron

En liten 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 okänd men kan i vissa fall bli kliniskt relevant. Förstärkt övervakning av klinik och EKG är befogat hos patienter som samtidigt får amiodaron.

Antiepileptika

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med orlistat och antiepileptika, t.ex. valproat, lamotrigin, där ett kausalt samband till en interaktion inte kan uteslutas. Därför ska dessa patienter följas upp för möjliga förändringar i konvulsionernas frekvens och/eller allvarlighetsgrad.

Levotyroxin

Sällsynta händelser av hypotyreos och/eller minskad kontroll av hypotyreos kan inträffa. Mekanismen är inte fastställd men kan innebära en minskad absorption av jodsalter och/eller levotyroxin (se avsnitt 4.4).

Inga interaktioner

Inga interaktioner med amitriptylin, atorvastatin, biguanider, digoxin, fibrater, fluoxetin, losartan, fenytoin, fentermin, pravastatin, nifedipin med gastrointestinalt terapeutiskt system (GITS) motsvarar Adalat Oros i Sverige, andra depotberedningar med nifedipin, sibutramin eller alkohol har observerats. Frånvaro av dessa interaktioner har vitsats i specifika interaktionsstudier.

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).

Det finns några fallrapporter om minskad effekt av antivirala hiv-läkemedel, antidepressiva och antipsykotiska läkemedel (inklusive litium) och bensodiazepiner i samband med inledandet av orlistat behandling i tidigare välkontrollerade patienter. Därför ska behandlingen med orlistat endast inledas efter noggrant övervägande av den möjliga påverkan på dessa patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Amning

Orlistat är kontraindicerat under amning, eftersom det inte är känt huruvida orlistat utsöndras i bröstmjolk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Orlistat har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av orlistat är främst av gastrointestinal karaktär. Förekomsten av biverkningar minskade vid fortsatt användning av orlistat.

Biverkningarna delas nedan in efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvensen anges som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) inklusive enstaka rapporter. Inom varje grupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Följande tabell är baserad på biverkningar (under första behandlingsåret) som inträffade i storleksordningen $> 2\ %$ med en incidens av $\geq 1\ %$ över placebo i kliniska prövningar med en behandlingstid på 1 och 2 år:

KLASSIFICERING AV ORGANSYSTEM	BIVERKNING
	orlistatbehandling (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Mag-tarmkanalen	Rektal blödning (se avsnitt 4.4) Divertikulit Pankreatit
Hud och subkutan vävnad	Bullösa hudutslag
Immunsystemet	Överkänslighet (t.ex. klåda, hudutslag, urtikaria, angioödem, bronkospasm och anafylaxi)
Lever och gallvägar	Kolelitis Hepatit som kan vara allvarlig. Några fall med dödlig utgång och fall som kräver levertransplantation har rapporterats.
Njurar och urinvägar	Oxalatnefropati som kan leda till njursvikt

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Engångsdoser på 800 mg orlistat och upprepade doser på upp till 400 mg tre gånger dagligen under 15 dagar, har studerats på normalviktiga och obesa personer utan att signifikanta biverkningar har observerats. Dessutom har doser på 240 mg tre 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.

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: Antiobesitasmedel, perifert verkande, 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.

I 2-årsstudierna och 4-årsstudien kombinerades behandlingen med en lågkaloridiet i både de placebo- och orlistatbehandlade grupperna.

Poolade data från fem 2-årsstudier med orlistat och en lågkaloridiet visade att 37 % av de orlistatbehandlade patienterna och 19 % av de placebobehandlade patienterna minskade sin kroppsvikt från behandlingsstart med minst 5 % efter 12 veckors behandling. Av dessa fortsatte 49 % av de orlistatbehandlade patienterna och 40 % av de placebobehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter 1 år. Av de patienter som inte lyckades minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med 5 % efter 12 veckors behandling, fortsatte endast 5 % av de orlistatbehandlade patienterna och 2 % av de placebobehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter 1 år. Totalt hade 20 % av patienterna som tagit 120 mg orlistat minskat i vikt med 10 % eller mer efter ett års behandling, medan motsvarande siffra för placebogrupperna var 8 %. I medeltal var skillnaden i viktninskning mellan orlistat och placebo 3,2 kg.

Data från den 4-åriga kliniska prövningen XENDOS visade att 60 % av de orlistatbehandlade patienterna och 35 % av de placebokontrollerade patienterna minskade sin kroppsvikt från behandlingsstart med minst 5 % efter 12 veckors behandling. Av dessa fortsatte 62 % av de orlistatbehandlade patienterna och 52 % av de placebobehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter 1 år. Av de patienter som inte lyckades minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med 5 % efter 12 veckors behandling, fortsatte endast 5 % av de orlistatbehandlade patienterna och 4 % av de placebobehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter 1 år. Efter 1 års behandling minskade 41 % av de orlistatbehandlade patienterna jämfört med 21 % av de placebobehandlade patienterna sin kroppsvikt med ≥ 10 %. Den genomsnittliga skillnaden i viktninskning mellan de två grupperna var 4,4 kg. Efter 4 års behandling hade 21 % av de orlistatbehandlade patienterna jämfört med 10 % av de placebokontrollerade patienterna minskat sin kroppsvikt med ≥ 10 %, med en genomsnittlig skillnad i viktninskning på 2,7 kg.

Fler patienter på orlistat eller placebo minskade sin kroppsvikt med minst 5 % efter 12 veckors behandling eller 10 % efter ett år, i XENDOS-studien jämfört med de fem 2-årsstudierna. Anledningen till denna skillnad är att de fem 2-årsstudierna inkluderade en 4 veckors diet- och placeboperiod, under vilken patienterna minskade i genomsnitt 2,6 kg, innan behandlingen påbörjades.

Data från den 4-åriga kliniska prövningen tyder även på att viktninskningen som erhöles med orlistat fördröjde insjuknande i typ 2-diabetes under studien (den kumulativa incidensen av diabetesfall var 3,4 % i orlistatgruppen jämfört med 5,4 % i placebogrupperna). Majoriteten av diabetesfallen kom från en subgrupp av patienter som hade nedsatt glukostolerans vid behandlingsstart. Denna subgrupp utgjorde 21 % av de randomiserade patienterna. Det är okänt om dessa resultat innebär kliniska fördelar under lång tid.

Hos obesa typ 2-diabetiker, som var otillräckligt kontrollerade med läkemedel mot diabetes visade data från fyra 1 årsstudier att andelen som svarade på behandlingen (≥ 10 % minskning av kroppsvikten) var 11,3 % med orlistat jämfört med 4,5 % med placebo. Hos orlistatbehandlade patienter var den genomsnittliga skillnaden i viktninskning jämfört med placebo 1,83 kg till 3,06 kg och den genomsnittliga skillnaden i minskning av HbA1c jämfört med placebo var 0,18 % till 0,55 % . Det har inte visats att effekten på HbA1c är oberoende av viktninskningen.

I en multicenter (USA, Kanada), parallellgrupps, dubbelblind, placebokontrollerad studie randomiserades 539 obesa ungdomar som erhöles antingen 120 mg orlistat (n=357) eller placebo (n=182) tre gånger dagligen som tillägg till en lågkaloridiet och fysisk aktivitet under 52 veckor. Båda behandlingsgrupperna fick multivitamintillskott. Det primära effektmåttet var förändringen i body mass index (BMI) från behandlingsstart till studiens slut.

Resultaten var signifikant bättre i orlistatgruppen (med en skillnad i BMI på 0,86 kg/m² till fördel för orlistat). 9,5 % av de orlistatbehandlade patienterna jämfört med 3,3 % av de placebobehandlade patienterna minskade sin kroppsvikt med ≥ 10 % efter 1 år, med en genomsnittlig skillnad på 2,6 kg

mellan de två grupperna. Skillnaden berodde främst på resultatet i gruppen av patienter med minst 5 % viktminskning efter 12 veckors behandling med orlistat, vilka representerade 19 % av den initiala populationen. Biverkningarna var generellt likartade med de som observerats hos vuxna. Det fanns dock en oförklarad ökning i incidensen av benfrakturer (6 % i orlistatgruppen jämfört med 2,8 % i placebogruppen).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

I allmänhet, vid terapeutiska doser, återfanns sporadiskt 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.

Metabolism

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 två huvudmetaboliter, M1 (hydrolyserad β-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 effekt (1000 respektive 2500 gånger lägre än orlistat). Med hänsyn till den låga hämmande effekten och de låga plasmanivåerna vid terapeutiska doser (i genomsnitt 26 ng/ml respektive 108 ng/ml) anses dessa metaboliter vara farmakologiskt betydelselösa.

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 försökspersoner. Orlistat, M1 och M3 utsöndras biliärt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Ingen teratogen effekt har observerats i reproduktionsstudier hos djur. I frånvaro av teratogen effekt hos djur förväntas ingen missbildningseffekt hos människa. Hittills har aktiva substanser som förorsakat missbildningar hos människa även uppvisat teratogena effekter hos djur då väl genomförda studier utförts i två djurslag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kolloidal hydrofob kiseldioxid
Natriumlaurylsulfat

Kapselhölje:

Gelatin
Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/PVC/PVDC blister innehållande 21, 42 eller 84 hårda kapslar.
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

STADA Arzneimittel AG.
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42940

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-03-01

Datum för den senaste förnyelsen: 2016-05-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-02-06