

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenical 120 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 120 mg orlistat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Kapslen har en turkis hætte og turkis krop med påtryk af "XENICAL 120".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xenical er, når det anvendes sammen med en let diæt med lavt kalorieindhold, indiceret til behandling af adipøse patienter med et body mass index (BMI) større end eller lig med 30 kg/m^2 eller overvægtige patienter ($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$) med associerede risikofaktorer.

Behandling med orlistat bør seponeres efter 12 uger, hvis patienterne ikke har været i stand til at tabe mindst 5 % af deres legemsvægt beregnet fra starten af behandling.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne

Den anbefalede dosering af orlistat er en kapsel på 120 mg indtaget med vand umiddelbart før, under eller op til en time efter hvert hovedmåltid. Hvis et måltid springes over eller ikke indeholder fedt, bør man undlade at indtage orlistat.

Patienten bør være på en let diæt med lavt kalorieindhold, som er ernæringsmæssigt afbalanceret, og hvor ca. 30 % af kalorierne stammer fra fedt. Det anbefales, at diæten er rig på frugt og grøntsager. Den daglige indtagelse af fedt, kulhydrat og protein bør fordeles over 3 hovedmåltider.

Doser af orlistat på mere end 120 mg 3 gange daglig har ikke vist at have en større virkning. 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.

Specielle populationer

Virksomheden af orlistat hos patienter med lever- og nyreinsufficiens, børn og ældre patienter er ikke blevet undersøgt.

Der er ingen relevante indikationer for brug af Xenical til børn.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Kronisk malabsorptionssyndrom.
- Kolestase.
- Amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I kliniske forsøg var vægttabet ved orlistatbehandling mindre hos type 2-diabetikere end hos ikke-diabetikere. Antidiabetisk behandling med lægemidler bør monitoreres omhyggeligt under orlistatindgift.

Samtidig administration af ciclosporin frarådes (se pkt. 4.5).

Patienter bør rådes til at overholde de kostvejledninger, de har modtaget (se pkt. 4.2).

Risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.8) kan øges, når orlistat indtages sammen med en diæt med et højt fedtindhold (f.eks. en diæt med 2000 kcal/dag, hvor > 30 % af kalorierne er fra fedt svarende til > 67 g fedt). Den daglige fedtindtagelse bør fordeles over 3 hovedmåltider. Hvis orlistat indtages sammen med et måltid, der har et højt fedtindhold kan der være en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger.

Der er rapporteret tilfælde af rektal blødning med Xenical. Den ordinerende læge bør nærmere undersøge tilfælde af alvorlige og/eller vedvarende symptomer.

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

Koagulationsparametre bør monitoreres hos patienter, der samtidig bliver behandlet med antikoagulantia (se pkt. 4.5 og 4.8.).

Anvendelse af orlistat kan være forbundet med hyperoxaluri og oxalatnefropati og kan i nogle tilfælde medføre nyresvigt. Denne risiko er øget hos patienter med underliggende kronisk nyresygdom og/eller volumendepletion (se pkt. 4.8).

Der kan i sjældne tilfælde forekomme hypothyroidisme og/eller dårligere kontrol af hypothyroidisme. Mekanismen for dette, selvom den ikke er påvist, kan involvere et fald i absorptionen af jodsalte og/eller levothyroxin (se pkt. 4.5).

Epilepsipatienter: Orlistat kan påvirke den antikonvulsive behandling ved at nedsætte absorptionen af antiepileptika, hvilket kan medføre kramper (se pkt. 4.5).

Antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv: Orlistat kan muligvis reducere absorptionen af antiretrovirale lægemidler mod hiv og påvirke virkningen af de antiretrovirale lægemidler mod hiv negativt (se pkt.4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ciclosporin

Der er blevet observeret et fald i plasmakoncentrationen af ciclosporin i et lægemiddelinteraktionsstudie og i flere tilfælde, når orlistat blev administreret samtidig. Dette kan medføre en reduceret immunosuppressivitet. Samtidig administration frarådes derfor (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration imidlertid er uundgåelig, skal ciclosporinbehandlede patienters ciclosporinniveau i blodet monitoreres oftere, både før orlistatterapi påbegyndes, og efter at behandlingen er ophørt. Monitoreringen af ciclosporinniveauet i blodet skal fortsætte, indtil niveauet er stabilt.

Acarbose

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

Orale antikoagulantia

Når warfarin eller andre antikoagulantia anvendes i kombination med orlistat, bør INR-værdierne (INR, international normaliseret ratio) monitoreres (se pkt. 4.4).

Fedtopløselige vitaminer

Behandling med orlistat kan muligvis nedsætte absorptionen af fedtopløselige vitaminer (A, D, E og K). Hovedparten af patienterne, som fik behandling med orlistat i op til fire år i kliniske studier, havde A-, D-, E- og K- og betakarotenniveauer, som forblev inden for normalområdet. For at sikre tilstrækkelig næring skal patienter på diæt rådes til at spise en kost, som er rig på frugt og grøntsager, og brugen af et multivitamintilskud kan overvejes. Hvis et multivitamintilskud anbefales, skal det tages mindst 2 timer efter indtagelsen af orlistat eller ved sengetid.

Amiodaron

Der er observeret et lille fald i plasmakoncentrationen af amiodaron, givet som enkeltdosis, hos et mindre antal raske, frivillige forsøgspersoner, som samtidig fik orlistat. Hos patienter, som er i amiodaronbehandling, er den kliniske relevans af dette endnu ukendt. Det kan dog i nogle tilfælde blive klinisk relevant. For patienter, der bliver behandlet med amiodaron og orlistat samtidig, er det særlig vigtigt at foretage klinisk monitorering, inkl. ekg.

Hos patienter, der samtidig bliver behandlet med orlistat og antiepileptika f.eks. valproat og lamotrigin, er der rapporteret om tilfælde af kramper. En interaktionsmæssig årsagssammenhæng kan ikke udelukkes. Disse patienter bør derfor monitoreres for mulige ændringer i frekvensen og/eller intensiteten af kramperne.

Der kan i sjældne tilfælde forekomme hypothyroidisme og/eller dårlige kontrol af hypothyroidisme. Mekanismen for dette, selvom den ikke er påvist, kan involvere et fald i absorptionen af jodsalte og/eller levothyroxin (se pkt. 4.4).

Der foreligger nogle rapporter om nedsat effekt af antiretrovirale lægemidler mod hiv, antidepressiva, antipsykotika (inklusive lithium) samt benzodiazepiner, som var sammenfaldende med initiering af orlistat-behandling hos patienter, som tidligere var velmedicineret. Orlistat bør derfor kun opstartes efter nøje overvejelse af, hvilke mulige følgevirkninger behandlingen kan have hos disse patienter.

Ingen interaktion

Der er ikke observeret interaktioner med amitriptylin, atorvastatin, biguanider, digoxin, fibrater, fluoxetin, losartan, phenytoin, phentermine, pravastatin, nifedipin *Gastro Intestinal Therapeutic System* (GITS), langsom opløselig (*slow release*) nifedipin, sibutramin eller alkohol. Der er vist fravær af disse interaktioner i specifikke lægemiddelinteraktionsstudier.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for orlistat under graviditet. Dyrestudier viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder.

Eftersom det ikke vides, om orlistat udskilles i modermælken, er orlistat kontraindiceret under amning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xenical påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne ved orlistat er hovedsageligt gastrointestinale. Incidensen af bivirkningerne mindskes ved længerevarende anvendelse af orlistat.

Bivirkninger er anført nedenfor, ordnet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$), sjældent, ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$) og meget sjældent ($< 1/10.000$), herunder enkeltstående forekomster.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter alvorlighed med den alvorligste bivirkning anført først.

Nedenstående tabel over bivirkninger (første behandlingsår) er baseret på uønskede hændelser, der forekom med en hyppighed på $> 2\%$ og med en incidens på $\geq 1\%$ over placebo i kliniske forsøg af 1 og 2 års varighed:

Systemorganklasse	Bivirkning/hændelse
Nervesystemet Meget almindelig:	Hovedpine
Luftveje, thorax og mediastinum Meget almindelig:	Infektion i øvre luftveje
	Almindelig: Infektion i nedre luftveje
Mave-tarmkanalen Meget almindelig:	Smerter og ubehag i abdomen Olielignende pletter fra rectum Flatus med udflåd Imperiøs defækationstrang Fedt-/olieagtig afføring Flatulens Vandige afføringer Olieagtige udtømminger Øget defækation
	Almindelig: Smerter og ubehag i rectum Blød afføring Fækal inkontinens Abdominal distension* Tandsygdomme Gingivale sygdomme
Nyrer og urinveje Almindelig:	Urinvejsinfektioner
Metabolisme og ernæring Meget almindelig:	Hypoglykæmi*
Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig:	Influenza
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig:	Træthed
Det reproduktive system og mammae Almindelig:	Uregelmæssige menstruationer
Psykiske forstyrrelser Almindelig:	Angst

*Kun behandlingsunikke bivirkninger, som forekom med en frekvens $> 2\%$ og med en incidens $\geq 1\%$ i forhold til placebo i adipøse type 2-diabetikere.

I et klinisk forsøg, der forløb over 4 år, var det generelle bivirkningsmønster i overensstemmelse med det, der blev rapporteret for 1- og 2-års studierne, hvor den samlede incidens af gastrointestinale bivirkninger, der optrådte i år 1, aftager år for år i løbet af den 4-årige periode.

Den følgende tabel over bivirkninger er baseret på spontane rapporteringer efter markedsføring og frekvensen er derfor ukendt:

Systemorganklasse	Bivirkning
Undersøgelser	Forhøjede levertransaminaser og forhøjet alkalisk phosphatase. Der er rapporteret reduceret protrombin, forhøjet INR og dårligt afbalanceret antikoagulationsbehandling, som har forårsaget variationer i de hæmostatiske parametre hos patienter, der er behandlet med antikoagulantia i forbindelse med orlistat (se pkt. 4.4 og 4.5)
Mave-tarmkanalen	Rektal blødning Diverticulitis Pancreatitis
Hud og subkutane væv	Bulløse udslæt
Immunsystemet	Overfølsomhed (f.eks. kløe, udslæt, urticaria, angioødem, bronkospasmer og anafylakse)
Lever og galdeveje	Galdesten Hepatitis, som kan være alvorlig. Der er rapporteret nogle dødelige tilfælde eller tilfælde som krævede levertransplantation
Nyrer og urinveje	Oxalatnefropati, som kan medføre nyresvigt

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

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 signifikant negative 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 at de rapporterede bivirkningerne var de samme som for den anbefalede dosis.

I tilfælde af en signifikant overdosis af orlistat anbefales det, at patienten observeres i 24 timer. Humane studier og dyrestudier viser at alle systemiske virkninger, der kan tillægges orlistats lipasehæmmende egenskaber, formentlig er hurtigt reversible.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: 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 serinbindingsted 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.

I 2-års studierne samt i 4-års studiet blev der i tilknytning til behandlingen givet en hypokalorisk diæt til både den orlistat- og den placebobehandlede gruppe.

Sammenlagte data fra fem 2-års studier med orlistat og en hypokalorisk diæt viste, at 37 % af orlistatpatienterne og 19 % af placebopatienterne tabte mindst 5 % af deres udgangskropsvægt efter 12 ugers behandling. Af disse, fortsatte 49 % af orlistatpatienterne og 40 % af placebopatienterne med at tabe ≥ 10 % af udgangskropsvægten efter 1 års behandling. Af de patienter, som ikke opnåede et vægttab på over 5 % efter 12 uger, var der derimod kun 5 % af de orlistatbehandlede patienter og 2 % af placebobehandlede patienter, der tabte ≥ 10 % af deres udgangskropsvægt efter 1 års behandling. Efter 1 års behandling udgjorde andelen af patienter, der fik 120 mg orlistat og som tabte 10 % eller mere af deres legemsvægt, i alt 20 % blandt dem, der fik orlistat 120 mg sammenlignet med 8 % blandt dem, der fik placebo. Middeldifferencen af vægttab med lægemidlet sammenlignet med placebo var 3,2 kg.

Data fra det 4-årige kliniske forsøg, XENDOS, viste, at 60 % af orlistatpatienterne og 35 % af placebopatienterne tabte mindst 5 % af deres udgangskropsvægt efter 12 ugers behandling. Af disse fortsatte 62 % af de orlistatbehandlede patienter og 52 % af de placebobehandlede patienter i løbet af det første år med at tabe mere end 10 % af deres udgangskropsvægt. Blandt de patienter, som ikke opnåede et vægttab på over 5 % efter 12 uger, var der derimod kun 5 % af de orlistatbehandlede patienter og 4 % af de placebobehandlede patienter, der tabte mere end 10 % af deres udgangskropsvægt efter 1 års behandling. Efter et års behandling havde 41 % af de orlistatbehandlede patienter *versus* 21 % af de placebobehandlede patienter tabt ≥ 10 % af kropsvægten med en middeldifference på 4,4 kg mellem de to grupper. Efter 4 års behandling havde 21 % af de orlistatbehandlede patienter sammenlignet med 10 % af de placebobehandlede patienter tabt ≥ 10 % af kropsvægten med en middeldifference på 2,7 kg.

Flere patienter i XENDOS studiet end i de fem 2-årige studier, som enten blev behandlet med orlistat eller placebo, havde efter 12 uger tabt mindst 5 % eller havde efter 1 år tabt mindst 10 % af deres udgangsvægt. Årsagen til denne forskel er, at de fem 2-årige studier inkluderede en 4 ugers diæt og placebo indkøringsperiode, hvor patienterne tabte i gennemsnit 2,6 kg, inden behandlingen startede.

Data fra det 4-årige kliniske forsøg tydede også på, at vægttabet, der blev opnået med orlistat, forsinkede udviklingen af type 2-diabetes under studiet (den kumulerede diabetesincidens: 3,4 % i orlistatgruppen i forhold til 5,4 % i placebogruppen). Langt størstedelen af diabetes tilfældene fandtes i den subgruppe af patienter, der havde forringet glucosetolerance ved studiets start. Denne gruppe udgjorde 21 % af de randomiserede patienter. Det vides ikke, om disse resultater har en længerevarende klinisk effekt.

Sammenlagte data fra fire 1-års kliniske forsøg med adipøse type 2-diabetespatienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret med antidiabetika, viste, at procentdelen af respondenter (≥ 10 % tab af legemsvægt) var 11,3 % blandt dem, der fik orlistat sammenlignet med 4,5 % blandt dem, der fik placebo. Middeldifferencen af vægttab hos orlistatbehandlede patienter sammenlignet med placebo var 1,83 kg til 3,06 kg og middeldifferencen mellem placebo og HbA1c-reduktion var 0,18 % til 0,55 %. Det er ikke vist at effekten på HbA1c er uafhængig af vægtreduktion.

I et multicenter (U.S.A., Canada), dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev 539 adipøse, unge patienter randomiseret i parallelle grupper til enten at få 120 mg orlistat ($n = 357$) eller placebo ($n = 182$) 3 gange daglig som supplement til en hypokalorisk diæt og motion i 52 uger. Begge populationer modtog multivitamintilskud. Det primære endpoint var ændringen i BMI fra udgangspunktet til afslutningen af studiet.

Resultaterne var signifikant bedre i orlistatgruppen (forskellen i BMI var $0,86 \text{ kg/m}^2$ bedre i orlistatgruppen). 9,5 % af de orlistatbehandlede patienter mod 3,3 % af de placebobehandlede

patienter tabte $\geq 10\%$ af deres kropsvægt efter 1 år, og der var en middeldifference på 2,6 kg mellem de to grupper. Forskellen skyldtes udfaldet i gruppen af orlistatbehandlede patienter med $\geq 5\%$ vægttab efter 12 ugers behandling, hvilket svarede til 19 % af den initiale population. Bivirkningerne var generelt de samme som dem, der blev observeret hos voksne. Dog var der en uforklaret stigning i incidensen af knoglefrakturer (henholdsvis 6 % mod 2,8 % i orlistat- og placebo-grupperne).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Studier hos normalvægtige og adipøse frivillige forsøgspersoner har vist, at absorptionen af orlistat er minimal. Otte timer efter oral indgift af orlistat kunne der ikke måles plasmakoncentrationer (< 5 ng/ml) af intakt orlistat.

Ved terapeutiske doser kunne der 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 (hovedsagelig lipoproteiner og albumin). Orlistat fordeler sig minimalt i erythrocytter.

Biotransformation

Dyreforsøg viser, at det er sandsynligt, at orlistats metabolisme hovedsageligt finder sted i mave-tarmkanalens vægge. I et studie af adipøse patienter bestod lille, systemisk absorberede fraktion af orlistat af to større metabolitter, M1 (4-member 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 betalaktonring med en yderst svag lipasehæmmende aktivitet (1000 henholdsvis 2500 gange mindre end orlistat). På grund af den svage lipasehæmmende aktivitet og de lave plasmaniveauer ved terapeutiske doser (i gennemsnit 26 ng/ml henholdsvis 108 ng/ml) anses disse metabolitter for at være uden farmakologisk betydning.

Elimination

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

Den kumulative renale elimination af orlistat og orlistatrelateret materiale var $< 2\%$ af den indgivne dosis. Tiden til fuldstændig elimination (fækal plus renal) var 3 til 5 dage. Eliminationen af orlistat var tilsyneladende ens hos normalvægtige og adipøse forsøgspersoner. Orlistat, M1 og M3 elimineres alle via galden.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data fra konventionelle studier hos farmakologisk sikkerhed, toksicitet ved gentagne doseringer, genotoksicitet, karcinogent potentiale og reproduktionstoksicitet viste ingen særlig risiko for mennesker.

I reproduktionsstudier hos dyr er der ikke observeret teratogen virkning. På grund af orlistats manglende teratogene virkning på dyr, forventes det ikke at medføre misdannelser hos mennesker. I velgennemførte studier hos to arter har lægemidler, som forårsager medfødte misdannelser hos mennesker, til dato vist sig at være teratogene hos dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

cellulose, mikrokrystallinsk (E460)
natriumstivelsesglycolat (type A)
povidon (E1201)
natriumlaurilsulfat
talcum

Kapselskal:

gelatine
indigotin I (E132)
titandioxid (E171)
spiselig tryksvæte (sort jernoxid, koncentreret ammoniakopløsning, kaliumhydroxid, shellac, propylenglycol)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blisterpakning:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale emballage og opbevar blisterkort i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.

Beholder:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevar pakningen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/ PVDC blister indeholdende 21, 42 og 84 hårde kapsler.
Glasflasker med tørrekapsel indeholdende 21, 42 og 84 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/071/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. juli 1998

Dato for sidste fornyelse: 17. juni 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER OG BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Tyskland

eller

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON FOR BLISTERPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenical 120 mg hårde kapsler
Orlistat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 120 mg orlistat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 hårde kapsler
42 hårde kapsler
84 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C
Opbevares i den originale emballage og opbevar blisterkort i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xenical

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenical 120 mg kapsler
Orlistat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenical 120 mg hårde kapsler
Orlistat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 120 mg orlistat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 hårde kapsler
42 hårde kapsler
84 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C
Opbevar pakningen tæt lukket for at beskytte den mod fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xenical

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Xenical 120 mg hårde kapsler Orlistat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Xenical til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xenical
3. Sådan skal du tage Xenical
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Xenical er et lægemiddel, der anvendes til behandling af fedme. Det virker i dit fordøjelsessystem, hvor det forhindrer, at ca. en tredjedel af det fedt, du spiser, optages.

Xenical binder sig til enzymer i dit fordøjelsessystem (lipaser) og forhindrer, at de nedbryder noget af det fedt, du har spist i forbindelse med et måltid. Det fedt, der ikke er blevet nedbrudt, kan ikke optages og vil blive udskilt af din krop.

Xenical anvendes til behandling af fedme sammen med en kaloriefattig diæt.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage XENICAL

Tag ikke XENICAL

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for orlistat eller et af de øvrige indholdsstoffer
- hvis du har kronisk malabsorptionssyndrom (utilstrækkelig optagelse af føde fra tarmen)
- hvis du har kolestase (leversygdom)
- hvis du ammer

Advarsler og forsigtighedsregler

Vægttab kan også påvirke dosis af lægemidler, der indtages mod andre lidelser (f.eks. forhøjet kolesterol eller sukkersyge). Du skal huske at fortælle din læge om disse lægemidler, og om andre lægemidler du indtager. Vægttab kan betyde, at det er nødvendigt at justere doserne af disse lægemidler.

For at opnå de største fordele af Xenical-behandlingen bør du følge den kostmæssige plan, din læge har anbefalet. Ligesom det gælder for andre afmagringsprogrammer, kan for høj indtagelse af fedt og kalorier reducere ethvert vægttab.

Xenical kan medføre harmløse ændringer i dit afføringsmønster i form af en mere fedtrig eller olielignende afføring, fordi afføringen indeholder uomdannet fedt. Dette sker kun, hvis fedtindholdet i kosten er højt. Den daglige fedtindtagelse bør fordeles på 3 hovedmåltider, da indtagelse af Xenical sammen med et måltid, der har et meget højt fedtindhold, øger risikoen for bivirkninger fra tarmen.

En supplerende præventionsmetode anbefales på grund af risikoen for svigt af præventionsmidler indtaget gennem munden, hvilket kan forekomme i forbindelse med kraftig diarré.

Brugen af orlistat kan være forbundet med dannelse af nyresten hos patienter, som lider af en kronisk nyresygdom. Fortæl din læge, hvis du har problemer med dine nyrer.

Børn

Xenical er ikke beregnet til børn.

Brug af anden medicin sammen med Xenical

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Dette er vigtigt. Hvis der anvendes mere end et lægemiddel samtidig, kan de forstærke eller svække hinandens virkning.

Xenical kan ændre virkningen af

- Medicin der forhindrer blodet i at størkne (koagulation, f.eks. warfarin). Din læge vil måske overvåge dit blods koaguleringssevne.
- Ciclosporin. Det kan ikke anbefales at indtage ciclosporin sammen med Xenical. Din læge vil måske kontrollere ciclosporin-niveauet i dit blod hyppigere end normalt.
- Jodsalte og/eller levothyroxin. Tilfælde af hypothyroidisme og/eller dårligere kontrol af hypothyroidisme kan forekomme.
- Amiodaron. Du bør spørge din læge til råds.
- Lægemidler til behandling af hiv.
- Lægemidler mod depression, psykiske lidelser eller angst

Xenical nedsætter evnen til at optage visse fedtopløselige næringsstoffer, især betacaroten og vitamin E. Du bør derfor følge din læges anvisninger og spise en velafbalanceret kost med mange frugter og grønsager. Din læge vil måske anbefale, at du tager et multivitaminpræparat.

Orlistat kan påvirke behandlingen af kramper ved at nedsætte optagelsen af medicin, der anvendes til behandling af epilepsi. Dette kan medføre kramper. Hvis du tager Xenical sammen med medicin mod epilepsi, skal du kontakte din læge, hvis du synes, at du hyppigere får kramper, eller de er blevet alvorligere.

Xenical anbefales ikke til patienter, som tager acarbose (et lægemiddel, som anvendes til at behandle type 2 sukkersyge).

Brug af Xenical sammen med mad og drikke

Xenical kan tages umiddelbart før et måltid, under et måltid og op til en time efter et måltid. Kapslen skal sluge hel med vand..

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Behandling med Xenical anbefales ikke ved graviditet.

Du må ikke tage Xenical, hvis du ammer. Det vides ikke, om Xenical går over i mælken hos mennesker.

Trafik og arbejdssikkerhed

Xenical påvirker ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage XENICAL

Tag altid Xenical nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl om, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er en kapsel på 120 mg til hvert af de tre daglige hovedmåltider. Den kan indtages umiddelbart før, under et måltid eller op til en time efter et måltid. Kapslen bør indtages sammen med vand.

Xenical bør indtages sammen med en afbalanceret, kaloriefattig kost, der er rig på frugt og grøntsager, og hvor ca. 30 % af kalorierne kommer fra fedt. Din daglige indtagelse af fedt, kulhydrat og protein bør fordeles over 3 måltider. Dette betyder, at du skal indtage en kapsel til morgenmaden, en kapsel til frokost og en kapsel til aftensmaden. For at opnå det bedste resultat skal du undgå at indtage fedtrig føde imellem måltiderne, såsom kiks, chokolade, chips, kager og slik.

Xenical virker kun i forbindelse med kostens fedt. Det vil sige, at hvis et hovedmåltid ikke indtages, eller du indtager et måltid, der ikke indeholder fedt, er det ikke nødvendigt at indtage Xenical.

Fortæl din læge, hvis du af en eller anden grund ikke har indtaget din medicin som ordineret. Din læge kan ellers få den opfattelse, at den ikke er effektiv eller ikke tåles og derfor ændre din behandling unødigt.

Din læge vil stoppe behandlingen med Xenical efter 12 uger, hvis du ikke har tabt mindst 5 % af den vægt, du havde, da du startede Xenicalbehandlingen.

Der er udført studier på mennesker med Xenical af op til 4 års varighed.

Hvis du har taget for meget Xenical

Hvis du har indtaget flere kapsler, end du er blevet instrueret i at tage, eller hvis en anden ved et uheld har indtaget din medicin, skal du kontakte lægen, apoteket eller skadestuen, fordi det kan være nødvendigt med lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Xenical

Hvis du glemmer at tage din medicin på noget tidspunkt, skal du indtage den, så snart du husker det, forudsat at det er mindre end 1 time efter sidste måltid. Derefter fortsætter du med at indtage medicinen på de sædvanlige tidspunkter. Du må ikke indtage en dobbelt dosis. Hvis du har glemt flere doser efter hinanden, skal du kontakte din læge og følge hans råd.

Du må ikke ændre på den ordinerede behandling, medmindre din læge har givet dig besked derpå.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt din læge eller apotekspersonalet så hurtigt som muligt, hvis du føler dig dårlig, mens du tager Xenical.

De fleste af de bivirkninger, der ses i forbindelse med brug af Xenical, skyldes virkningen lokalt i dit fordøjelsessystem. Disse symptomer er generelt milde, forekommer i begyndelsen af behandlingen og især efter måltider med højt fedtindhold. Normalt forsvinder disse symptomer, hvis du fortsætter behandlingen og holder den anbefalede diæt.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter)

Hovedpine, smerter/ubehag i maven, stærk trang til eller øget hyppighed af afføring, luftafgang med afføring, olieagtig afføring, olieret eller fedtet afføring, vandig afføring, lavt blodsukkerniveau (hos patienter med type 2-diabetes).

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

Smerter/ubehag i endetarmen, blød afføring, inkontinens (afføring), oppustethed (hos patienter med type 2-diabetes), tand- og tandkødssygdomme, uregelmæssig menstruationscyklus, træthed.

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (kan ikke angives ud fra de data, der er tilgængelige):

Allergiske reaktioner. Hovedsymptomerne er kløe, udslæt, hævelser på huden (let ophøjede, kløende hudområder, som er blegere eller rødere end den omgivende hud), alvorligt åndedrætsbesvær, kvalme, opkastninger og utilpashed. Blærer på huden (herunder blærer, som brister). Betændelse i udposninger (divertikler) på tarmen. Blødning fra endetarmen. Forhøjede niveauer af nogle leverenzymmer kan ses i blodprøver. Hepatitis (leverbetændelse). Symptomerne kan omfatte gulfarvning af hud og øjne, kløe, mørk urin, mavesmerter og ømhed i leveren (som viser sig som smerter foran, under brystkassen på højre side), nogle gange med appetitløshed. Hvis du får disse symptomer, skal du stoppe med at tage Xenical og kontakte lægen. Galdesten. Pancreatitis (betændelse i bugspytkirtlen). Oxalat-nefropati (ophobning af calciumoxalat, som kan medføre nyresten). Se punkt 2, Advarsler og forsigtighedsregler. Påvirkning af blodets evne til at størkne hos patienter, der bruger blodfortyndende medicin.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Xenical utilgængeligt for børn.

Blisterpakning

Brug ikke Xenical efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale emballage og opbevar blisterkort i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.

Beholder

Brug ikke Xenical efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar pakningen tæt lukket for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere information

Xenical indeholder

- Aktivt stof: Orlistat. Hver kapsel indeholder 120 mg orlistat.
- Øvrige indholdsstoffer: Mikrokrystallinsk cellulose (E460), natriumstivelsesglycolat (type A), povidon (E1201), natriumlaurylsulfat og talcum. Kapselskallen består af gelatine, indigotin I (E132), titandioxid (E171) og spiselig trykssvæte.

Udseende og pakningsstørrelser

Xenicalkapsler er turkise og påtrykt "XENICAL 120" og leveres i blisterpakninger og glasflasker, indeholdende 21, 42 og 84 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

Fremstiller

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Tyskland

eller

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om Xenical på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.