

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xenical 120 mg kapsler, harde.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 120 mg orlistat.
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsler, harde.
Kapselen har turkis over- og underdel og er merket med "XENICAL 120".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xenical er, i kombinasjon med kalorifattig diett, indisert til behandling av helseskadelig overvektige pasienter med en "body mass index" (BMI) større eller lik 30 kg/m^2 , eller overvektige pasienter ($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$) som har andre risikofaktorer i tillegg.

Hvis pasienten etter 12 ukers behandling ikke har hatt en vektnedgang på minst 5 % av opprinnelig vekt ved behandlingsstart, skal behandlingen med orlistat seponeres.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

Den anbefalte dosen er en kapsel orlistat á 120 mg med vann umiddelbart før, under eller innen en time etter hvert hovedmåltid. Dosen bør sløyfes hvis pasienten hopper over et måltid eller hvis måltidet ikke inneholder noe fett.

Pasienten bør innta en ernæringsmessig balansert og kalorireduert diett, der ca 30 % av kaloriene kommer fra fett. Det anbefales at dietten er rik på frukt og grønnsaker. Det daglige inntak av fett, karbohydrater og proteiner bør fordeles på tre hovedmåltider.

Doser over 120 mg tre ganger daglig har ikke vist ytterligere nytteverdi. Effekten av orlistat gir en økning av fekalt fett allerede 24 til 48 timer etter inntak. Ved seponering er fettinnholdet i avføringen vanligvis tilbake til normalnivå etter 48 til 72 timer.

Spesielle pasientgrupper

Effekten av orlistat er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon, hos barn eller eldre.

Det er ingen relevant indikasjon for bruk av Xenical hos barn.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene
- Kronisk malabsorpsjonssyndrom
- Kolestase
- Amming

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I kliniske studier var vektreduksjonen ved orlistatbehandling mindre hos type II diabetikere enn hos pasienter uten diabetes. Medikamentell antidiabetesbehandling bør monitoreres nøye ved samtidig behandling med orlistat.

Samtidig bruk av orlistat og ciklosporin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

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

Eventuelle gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.8) kan forverres hvis orlistat tas sammen med en fettrik diett (f. eks. ved inntak av 2000 kcal/dag med > 30 % av kaloriene fra fett, vil man ha et daglig fettinntak på > 67 g fett). Det daglige fettinntak bør fordeles på de tre hovedmåltider. Dersom orlistat inntas sammen med et svært fettrikt måltid øker risikoen for gastrointestinale bivirkninger.

Tilfeller av rektal blødning er rapportert ved bruk av Xenical. Ved alvorlige tilfeller og/eller vedvarende symptomer bør foreskrivende lege foreta nærmere undersøkelser.

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

Koagulasjonsparametre bør monitoreres hos pasienter som samtidig behandles med orale antikoagulantia (se pkt. 4.5 og 4.8).

Bruk av orlistat kan assosieres med hyperoksaluri og oksalatnefropati som i noen tilfeller kan føre til nyresvikt. Risikoen er økt hos pasienter med underliggende kronisk nyresykdom og/eller væske depletio (se pkt. 4.8).

Sjeldne tilfeller av hypotyreoidisme og/eller redusert hypotyreoidismekontroll kan forekomme. Mekanismen er ikke dokumentert, men kan omfatte en redusert absorpsjon av jodsalter og/eller levotyrosin (se pkt. 4.5).

Pasienter som bruker antiepileptika: Orlistat kan medføre en reduksjon i absorpsjonen av antiepileptiske legemidler slik at antikonvulsiv behandling kommer i ubalanse. Dette kan føre til kramper (se pkt. 4.5).

Antiretrovirale legemidler for HIV: Orlistat kan potensielt redusere absorpsjonen av antiretrovirale legemidler mot HIV og kan negativt påvirke effekten av antiretrovirale medisiner for HIV (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ciklosporin

I en interaksjonsstudie er det observert en reduksjon i plasmanivåene for ciklosporin når orlistat ble administrert samtidig med ciklosporin, og dette er også rapportert i flere andre tilfeller. Dette kan føre til en reduksjon av immunsuppressiv effekt, og derfor anbefales ikke denne kombinasjonen (se pkt. 4.4). Dersom samtidig bruk likevel ikke kan unngås, bør det utføres hyppigere kontroller av plasmanivåene for ciklosporin, både ved oppstart av orlistatbehandling og ved seponering av orlistat hos pasienter som behandles med ciklosporin. Ciklosporinnivåene i plasma bør monitoreres inntil de har stabilisert seg.

Akarbose

Samtidig bruk av orlistat og akarbose bør unngås, da farmakokinetiske interaksjonsstudier mangler.

Orale antikoagulantia

Ved samtidig behandling med orlistat og warfarin eller andre antikoagulantia bør internasjonalt normalisert ratio (INR) verdier monitoreres (se pkt. 4.4).

Fettløselige vitaminer

Behandling med orlistat kan muligens hemme absorpsjonen av fettløslige vitaminer (A, D, E og K). De fleste pasienter som ble behandlet med orlistat over fire år i kliniske studier, hadde normalverdier av vitamin A, D, E og K og beta-karoten. For å sikre adekvat ernæring bør pasienter på diett for vektkontroll anbefales en kost som er rik på frukt og grønnsaker, og et multivitamintilskudd kan overveies. Dersom et multivitamintilskudd anbefales, bør dette inntas minst to timer etter inntak av orlistat eller ved sengetid.

Amiodaron

En svak reduksjon i plasmanivåene for amiodaron er observert når en enkeltdose amiodaron ble gitt sammen med orlistat til et begrenset antall friske frivillige. Den kliniske betydningen av denne effekten hos pasienter som får amiodaronbehandling er ikke klarlagt, men kan bli klinisk relevant i noen tilfeller. For pasienter som behandles med amiodaron samtidig med orlistat, bør klinisk kontroll og EKG monitorering intensiveres.

Kramper er rapportert hos pasienter som samtidig er behandlet med orlistat og antiepileptiske legemidler, f. eks. valproat, lamotrigin, og en mulig interaksjon kan ikke utelukkes. Disse pasientene bør derfor kontrolleres for mulige endringer i frekvens og/eller alvorlighetsgrad av kramper.

Sjeldne tilfeller av hypotyreoidisme og/eller redusert hypotyreoidismekontroll kan forekomme. Mekanismen er ikke dokumentert, men kan omfatte en redusert absorpsjon av jodsalter og/eller levotyrosin (se pkt. 4.4).

Det er i noen tilfeller rapportert en redusert effekt av antiretrovirale legemidler mot HIV, antidepressiva, antipsykotika (inkludert litium) og benzodiazepiner som har sammenfallet med oppstart av orlistat-behandling hos tidligere godt stabiliserte pasienter. Behandling med orlistat bør derfor kun igangsettes etter nøye vurdering av mulige konsekvenser for disse pasientene.

Fraværende interaksjoner

Det er gjort spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier, men ikke observert interaksjoner med amitryptilin, atorvastatin, biguanider, digoksin, fibrater, fluoksetin, losartan, fenytoin, fentermin, pravastatin, nifedipin Gastro-Intestinal Terapeutisk System (GITS), nifedipin slow release, sibutramin eller alkohol.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

For orlistat finnes ingen kliniske data fra bruk under graviditet.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på gravide, embryo/foster utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Orlistat er kontraindisert under amming da det er ukjent om orlistat går over i morsmelk.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Xenical påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene ved orlistatbehandling er hovedsakelig av gastrointestinal karakter. Forekomsten av bivirkninger ble redusert etter bruk av orlistat over lengre tid.

Bivirkningene er angitt nedenfor etter systemorganklasse og frekvens. Frekvens er definert slik: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10.000$), inkludert isolerte rapporter.

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Følgende tabell over bivirkninger (første behandlingsår) er basert på uønskede hendelser som oppstod med en frekvens $> 2\%$ og med en insidens $\geq 1\%$ i forhold til placebo i kliniske studier over 1 og 2 år:

Systemorganklasse	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige: Hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige: Øvre luftveisinfeksjon Vanlige: Nedre luftveisinfeksjon
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige: Abdominalsmerter/ubehag Oljeaktig lekkasje fra rektum Flatus med tarmtømming Kraftig avføringstrang Fettrik/oljeaktig avføring Flatulens Flytende avføring Oljeaktig utflod fra endetarmen Økt defekasjon Vanlige: Rektal smerte/ubehag Bløt avføring Avføringsinkontinens Abdominal distensjon* Tannsykdommer Gingivale problemer
Sykdommer i nyrer og urinveier	Vanlige: Urinveisinfeksjon
Stoffskifte og ernæringsbetingende sykdommer	Svært vanlige: Hypoglykemi*
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige: Influensa
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige: Tretthet
Lidelser i kjønnsykdommer og brystsykdommer	Vanlige: Uregelmessig menstruasjon
Psykiatriske lidelser	Vanlige: Angst

* kun behandlingsrelaterte hendelser som oppstod hos adipøse type II diabetikere med en frekvens på > 2 % og med en insidens \geq 1 % i forhold til placebo.

En 4-årig klinisk studie viser at generelt mønster for uønskede hendelser var tilsvarende som for studier over 1 og 2 år. Total insidens av relaterte gastrointestinale bivirkninger som oppstod første år, sank hvert år i løpet av perioden på fire år.

Følgende tabell over bivirkninger er basert på spontanrapporter mottatt i perioden etter markedsføring, og frekvensen er derfor ikke kjent:

Systemorganklasse	Bivirkning
Undersøkelser	Forhøyede levertransaminaser og forhøyet alkalisk fosfatase. Redusert protrombin, økt INR og dårlig kontrollert antikoagulantibehandling som har medført variasjoner i hemostatiske parametere, har vært rapportert hos pasienter behandlet med antikoagulantia sammen med orlistat (se pkt. 4.4 og 4.5)
Gastrointestinale sykdommer	Rektal blødning Divertikulitt Pankreatitt
Hud- og underhudssykdommer	Bulløse erupsjoner
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (f.eks. pruritus, hudutslett, urtikaria, angioødem, bronkospasmer og anafylaksi)
Sykdommer i lever og galleveier	Kolelitiase Hepatitt som kan være alvorlig. Noen dødelige tilfeller eller tilfeller som har trengt levertransplantasjon har blitt rapportert.
Sykdommer i nyre og urinveier	Oksalatnefropati som kan føre til leversvikt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Enkeldoser på 800 mg orlistat og gjentatte doser på opptil 400 mg tre ganger daglig i 15 dager er studert hos normalvektige og adipøse pasienter, uten at klinisk signifikante bivirkninger ble observert. I tillegg er doser på 240 mg tre ganger daglig blitt administrert til adipøse pasienter i 6 måneder. I de fleste tilfellene med overdosering av orlistat i perioden etter preparatets markedsføring er det enten ikke rapportert bivirkninger, eller det er rapportert bivirkninger som tilsvarer de som er sett ved anbefalt dosering.

I tilfelle av en signifikant overdosering med orlistat bør pasienten observeres i 24 timer. Basert på kliniske studier og dyrestudier bør en eventuell systemisk effekt av orlistat være rask reversibel ut i fra den lipasehemmende effekten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Perifert virkende middel mot fedme, ATC-kode: A08AB01.

Orlistat er en potent, spesifikk og langtidsvirkende hemmer av gastrointestinale lipaser. Det utøver sin terapeutiske effekt i ventrikkelen og tynntarmens lumen ved å danne kovalente bindinger til det aktive serinbindingsstedet på gastro- og pankrealipaser. Det inaktiverte enzymet blir dermed ikke i stand til å hydrolisere fettene i kosten, i form av triglyserider, til absorberbare frie fettsyrer og monoglyserider.

I de 2-årige studiene og i 4-års studien ble det i sammenheng med behandlingen brukt en lavkalori-diett både for orlistat-gruppene og placebo-gruppene.

Sammenslåtte data fra fem 2-års studier med orlistat og en kalorifattig diett viste at 37 % av orlistat-pasientene og 19 % av placebo-pasientene oppnådde et vekttap på minst 5 % etter 12 ukers behandling i forhold til vekt ved behandlingsstart. 49 % av pasientene behandlet med orlistat og 40 % av pasientene behandlet med placebo oppnådde en vektreduksjon på $\geq 10\%$ etter ett år. Hos pasienter som etter 12 ukers behandling ikke hadde en vektnedgang på minst 5 % i forhold til opprinnelig vekt ved behandlingsstart, oppnådde kun 5 % av orlistat-behandlede pasienter og 2 % av placebo-behandlede pasienter en vektreduksjon på $\geq 10\%$ etter ett år. Ett års behandling, førte samlet til at 20 % av pasientene som tok 120 mg orlistat reduserte sin vekt med 10 % eller mer, mens tilsvarende tall for placebogruppen var 8 %. Gjennomsnittlig forskjell i vektreduksjon var 3,2 kg sammenliknet med placebo.

Data fra den 4-årige XENDOS-studien viste at 60 % av orlistat-pasientene og 35 % av placebo-pasientene oppnådde et vekttap på minst 5 % etter 12 ukers behandling i forhold til vekt ved behandlingsstart. 62 % av pasientene behandlet med orlistat og 52 % av pasientene behandlet med placebo oppnådde en vektreduksjon på $\geq 10\%$ etter ett år. Hos pasienter som etter 12 ukers behandling ikke hadde en vektnedgang på minst 5 % i forhold til opprinnelig vekt ved behandlingsstart, oppnådde kun 5 % av orlistat-behandlede pasienter og 4 % av placebo-behandlede pasienter en vektreduksjon på $\geq 10\%$ etter ett år. Etter ett års behandling hadde 41 % av pasientene behandlet med orlistat versus 21 % av pasientene behandlet med placebo, et tap av kroppsvekt på $\geq 10\%$, med en gjennomsnittlig forskjell på 4,4 kg. Etter fire års behandling hadde 21 % av orlistat-behandlede pasienter kontra 10 % av placebo-behandlede pasienter et tap av kroppsvekt på $\geq 10\%$, med en gjennomsnittlig forskjell på 2,7 kg.

Flere pasienter behandlet med orlistat eller placebo reduserte kroppsvekten i forhold til opprinnelig vekt ved behandlingsstart med minst 5 % etter 12 uker eller 10 % etter ett år i XENDOS-studien, enn i de fem 2-årige studiene. Årsaken til denne forskjellen er at de fem 2-årige studiene inkluderte en innledningsperiode med 4 ukers diett og placebo, der pasientene gjennomsnittlig tapte 2,6 kg før påbegynt behandling.

Data fra den 4-årige kliniske studien viste også at vekttap oppnådd ved bruk av orlistat utsatte utviklingen av type 2 diabetes i løpet av studien (kumulativ insidens av diabetes tilfeller: 3,4 % i orlistat-gruppen sammenliknet med 5,4 % i den placebo-behandlede gruppen). De fleste diabetestilfellene kom fra pasientgruppen som i utgangspunktet hadde en svekket glukosetoleranse, disse representerte 21 % av de randomiserte pasientene. Det er ikke kjent om disse funnene kan overføres til klinisk nytteverdi over lang tid.

Hos adipøse type 2-diabetikere som var utilstrekkelig kontrollerte med antidiabetika, viste data fra fire 1-års studier at andelen respondere ($\geq 10\%$ reduksjon av kroppsvekten) var 11,3 % med orlistat, mens placebogruppen viste 4,5 % respons. Hos pasienter behandlet med orlistat var den gjennomsnittlige forskjellen i vektreduksjon sammenliknet med placebo 1,83 kg til 3,06 kg, og den gjennomsnittlige

forskjellen i reduksjon av HbA1c sammenliknet med placebo var 0,18 % til 0,55 %. Det er ikke dokumentert at HbA1c reduksjonen er uavhengig av vektreduksjonen.

I en multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert parallellgruppe studie (USA, Canada) ble 539 overvektige ungdommer randomisert til å få enten 120 mg orlistat (n=357) eller placebo (n=182) tre ganger daglig, i tillegg til en lavkaloridiett og fysisk aktivitet, i 52 uker. Begge gruppene fikk vitamintilskudd.

Det primære endepunktet var endring i „Body mass index“ (BMI) ved avsluttet studie i forhold til utgangsverdi.

Resultatene viste en signifikant større endring i orlistat-gruppen (forskjell i BMI på 0,86 kg/m² til fordel for orlistat). 9,5 % av pasientene behandlet med orlistat versus 3,3 % av pasientene behandlet med placebo oppnådde en reduksjon i kroppsvekt på ≥ 10 % etter 1 år, med en gjennomsnittlig forskjell på 2,6 kg mellom de to gruppene. Forskjellen var størst i gruppen pasienter med ≥ 5 % vektreduksjon etter 12 uker med orlistatbehandling, og disse representerte 19 % av gruppen ved studiestart. Bivirkningene var generelt de samme som tidligere observert hos voksne. Det var likevel en uforklarlig økning i insidens av benfrakturer (6 % versus 2,8 % for henholdsvis orlistat-gruppen og placebo-gruppen).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

Metabolisme

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

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

Eliminasjon

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, genotoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

I reproduksjonsstudier på dyr er det ikke sett noen teratogen effekt. På bakgrunn av manglende teratogen effekt hos dyr, forventes ikke misdannelser hos mennesker. Hittil er det sett at aktive substanser som forårsaker misdannelser hos mennesker også har teratogen effekt hos dyr, når velgjennomførte studier er utført på to forskjellige arter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
natriumstivelseglykolat (type A)
povidon (E 1201)
natriumlaurylsulfat
talkum

Kapselskall:

gelatin
indigotin (E 132)
titandioksid (E 171)
spiselig blekk til påtrykk (svart jernoksid, konsentrert ammoniakkoppløsning, kaliumhydroksid, skjellakk, propylenglykol).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen og hold blisterpakningene i ytterkartongen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Medisinglass: Oppbevares ved høyst 30 °C. Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC blistere som inneholder 21, 42, og 84 harde kapsler.
Medisinglass med tørremiddel som inneholder 21, 42 og 84 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelsene vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/071/001/NO - 006/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. juli 2003
Dato for siste fornyelse: 17. juni 2008

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Tyskland

eller

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xenical 120 mg harde kapsler
Orlistat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 120 mg orlistat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler
42 harde kapsler
84 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C
Oppbevares i originalpakningen og hold blisterpakningene i ytterkartongen for å beskytte mot lys og fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/071/001/NO 21 kapsler
EU/1/98/071/002/NO 42 kapsler
EU/1/98/071/003/NO 84 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xenical

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xenical 120 mg harde kapsler
Orlistat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG OG ETKETT , MEDISINGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xenical 120 mg harde kapsler
Orlistat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 120 mg orlistat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler
42 harde kapsler
84 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/071/004/NO 21 kapsler
EU/1/98/071/005/NO 42 kapsler
EU/1/98/071/006/NO 84 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xenical

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Xenical 120 mg kapsler, harde Orlistat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xenical er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta vite før du bruker Xenical
3. Hvordan du bruker Xenical
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xenical
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva XENICAL er og hva det brukes mot

Xenical er et legemiddel som brukes for å behandle fedme. Det virker i tarmen din ved å hindre at cirka en-tredjedel av fettene i den maten du spiser blir fordøyd.

Xenical binder seg til enzymene i tarmen (lipaser) og hindrer disse i å nedbryte noe av fettene du har spist i løpet av måltidet. Det ufordøyde fettene kan ikke tas opp i kroppen og skilles ut.

Xenical brukes til behandling av fedme sammen med inntak av en lavkalori diett.

2. Hva du må vite før du bruker XENICAL

Bruk ikke XENICAL

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor orlistat eller et av de andre innholdsstoffene i Xenical
- dersom du har kronisk malabsorpsjonssyndrom (dårlig opptak av næringsstoffer fra tarmen)
- dersom du har kolestase (fortetninger i galleveiene)
- dersom du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler Vektreduksjon kan også påvirke dosen av legemidler som tas for andre sykdommer (f. eks. høyt kolesterol eller sukkersyke). Husk derfor å informere legen din om du tar slike eller andre legemidler. Vektreduksjon kan føre til at doseringen for slike legemidler må justeres.

For å få best mulig effekt av Xenical bør du følge den dietten som din lege har anbefalt. Som ved andre vektreduksjonsprogrammer kan et for stort inntak av fett og kalorier redusere vektreduksjonen.

Dette legemidlet kan gi ufarlige forandringer i avføringsmønsteret ditt. Avføringen kan bli mer fettrik og oljeaktig fordi avføringen vil inneholde fett som ikke er brutt ned. Risikoen for at dette skal hende øker dersom du tar Xenical sammen med fettrik mat. Det daglige fettinntaket bør derfor fordeles jevnt over dagens tre hovedmåltider, fordi mage-/tarmproblemene sannsynligvis vil bli større dersom Xenical tas sammen med et svært fettrikt måltid.

Bruk av ekstra prevensjon anbefales for å hindre manglende virkning av p-piller som kan forekomme ved alvorlig diaré.

Bruk av orlistat kan være forbundet med nyrestein hos pasienter som lider av kronisk nyresykdom. Snakk med legen din dersom du har problemer med nyrene.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

Barn

Xenical er ikke beregnet til bruk hos barn.

Andre legemidler og XENICAL

Rådfør deg alltid med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dette er viktig fordi bruk av mer enn et legemiddel om gangen kan forsterke eller redusere virkningen av legemidlene.

Xenical kan endre effekten av

- Blodfortynnende medisin (f. eks. warfarin). Legen din kan behøve å kontrollere blodets evne til å koagulere (størkne).
- Ciklosporin. Samtidig bruk med ciklosporin anbefales ikke. Legen din kan ha behov for å måle blodkonsentrasjonene av ciklosporin oftere enn vanlig.
- Jodsalter og/eller levotyroksin. Tilfeller av hypothyroidisme (sviktende funksjon av skjoldbruskkjertelen) og/eller redusert kontroll av hypothyroidisme kan forekomme.
- Amiodaron. Du kan rådføre deg med legen din om dette.
- Medisiner mot HIV.
- Medisiner mot depresjon, psykiatriske lidelser og angstelse.

Xenical reduserer opptaket av noen fettløselige næringsstoffer, særlig beta-karoten og vitamin E. Du bør derfor følge legens råd om inntak av en velbalansert kost som er rik på frukt og grønnsaker. Legen vil kanskje anbefale deg å ta et multivitamin-tilskudd.

Orlistat kan påvirke samtidig behandling mot kramper, ved å redusere absorpsjonen av antiepileptiske legemidler (legemidler mot epilepsi) og dermed medføre kramper. Kontakt legen din dersom du mener at hyppigheten og/eller alvorlighetsgraden av kramper har endret seg når du tar Xenical sammen med antiepileptiske legemidler.

Xenical er ikke anbefalt for personer som tar akarbose (et antidiabetisk legemiddel brukt til behandling av type 2 diabetes).

Inntak av XENICAL sammen med mat og drikke

Xenical kan tas rett før måltid, under måltid eller opp til en time etter måltid. Kapslene bør svelges sammen med vann.

Graviditet og amming

Det anbefales ikke å bruke Xenical under graviditet.

Du må ikke amme når du bruker Xenical, da det er ukjent om Xenical går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Xenical har ingen kjent effekt på din evne til å kjøre bil eller betjene maskiner.

3. Hvordan du bruker XENICAL

Bruk alltid Xenical slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Den vanlige doseringen av Xenical er en kapsel á 120 mg til hvert av dagens tre hovedmåltider. Den kan tas umiddelbart før måltidet, under måltidet eller innen en time etter måltidet. Kapselen skal svelges med vann.

Xenical bør inntas med en ernæringsmessig velbalansert og kalorikontrollert diett, rik på frukt og grønnsaker, der ca 30 % av kaloriene kommer fra fett. Ditt daglige inntak av fett, karbohydrater og proteiner bør fordeles på tre hovedmåltider. Dette betyr at du normalt vil ta en kapsel ved frokost, en kapsel ved lunsjtid og en kapsel ved middagstid. For å oppnå en optimal effekt, skal du unngå å spise mat som inneholder fett mellom måltidene, slik som kjeks, sjokolade og snacks.

Xenical virker bare sammen med fett i kosten. Det er derfor ikke nødvendig å ta Xenical hvis du hopper over et hovedmåltid eller hvis hovedmåltidet ikke inneholder noe fett. Si ifra til legen din, hvis du av en eller annen grunn ikke har tatt legemidlet som foreskrevet. Legen din kan ellers få den oppfatningen at legemidlet ikke er effektivt eller ikke tåles, og kan derfor unødvendig forandre behandlingen din.

Legen din vil avbryte behandlingen med Xenical etter 12 uker hvis du ikke har redusert vekten din med minst 5 % i forhold til kroppsvekt målt ved oppstart av behandling med Xenical.

Xenical er undersøkt i kliniske studier med varighet opptil 4 år.

Dersom du tar for mye av XENICAL

Hvis du har tatt flere kapsler enn bestemt, eller hvis noen ved et uhell tar ditt legemiddel, kontakt lege, apotek eller sykehus da det kan være behov for medisinsk assistanse.

Dersom du har glemt å ta XENICAL

Hvis du glemmer å ta legemidlet, ta det så snart du husker det forutsatt at dette er innen en time etter siste måltid. Deretter fortsett å ta det til vanlig tid. Du skal ikke ta en dobbelt dose. Fortell legen din hvis du har glemt å ta flere doser og følg anbefalingen du får. Ikke gjør endringer på foreskrevet dosering, med mindre legen ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Xenical forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din eller apoteket så raskt som mulig hvis du ikke føler deg vel ved behandling med Xenical.

De vanligste bivirkningene ved bruk av Xenical skyldes legemidlets lokale effekt i tarmen. Disse symptomene er vanligvis milde, forekommer i begynnelsen av behandlingen og oppleves spesielt etter måltider som inneholder mye fett. Normalt forsvinner disse symptomene hvis du fortsetter behandlingen og holder deg til den anbefalte maten.

Svært vanlige bivirkninger (rammer flere enn 1 av 10 brukere)

Hodepine, magesmerter/ubehag, akutt eller økt trang til avføring, gassdannelse (luft) med tarmtømming, oljelignende utflod, oljelignende eller fettriakt avføring, flytende avføring, lave blodsukkernivåer (registrert hos noen personer med type 2-diabetes).

Vanlige bivirkninger (rammer 1 til 10 av 100 brukere)

Rektal smerte/ubehag, bløt avføring, inkontinens (avføring), oppblåsthet (registrert hos noen personer med type 2-diabetes), tann-/tannkjøttssykdommer, uregelmessig menstruasjon, tretthet.

Følgende bivirkninger er også rapportert, men hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige opplysninger:

Allergiske reaksjoner. Hovedsymptomene er kløe, utslett, blemmer (lett oppsvulmede, kløende hudområder som er blekere eller rødere enn huden rundt), alvorlige pustevansker, kvalme, oppkast og uvelhet. Blæredannelse i huden (inkludert blærer som sprekker). Divertikulitt (betennelse i tykktarmsutposning). Blødning fra endetarmen. Forhøyede blodverdier av visse leverenzymmer kan forekomme. Hepatitt (leverbetennelse). Symptomer kan inkludere gulfarging av hud og øyne, kløe, mørkfarget urin, mavesmerter og ømhet i lever (kan merkes som smerte under fronten av brystkassen på din høyre side), noen ganger med tap av appetitt. Stopp å ta Xenical hvis slike symptomer oppstår og fortell legen din dette umiddelbart. Gallestein. Pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen). Oksalatnefropati (oppbygging av kalsiumoksalat som kan føre til nyrestein). Se avsnitt 2, Vis forsiktighet ved bruk av XENICAL. Effekt på koagulasjonen med blodfortynnende midler.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#)*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer XENICAL

Oppbevares utilgjengelig for barn

Blisterpakninger

Bruk ikke Xenical etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen og hold blisterpakningene i ytterkartongen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Medisinglass

Bruk ikke Xenical etter utløpsdatoen som er angitt på medisinglasset.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke trengs lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av XENICAL

- Virkestoff er orlistat. Hver kapsel inneholder 120 mg orlistat.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose (E460), natriumstivelseglykolat (type A), povidon (E1201), natriumlaurylsulfat og talkum. Kapselskallet inneholder gelatin, indigotin (E 132), titandioksid (E 171) og merkingsblekk (spiselig).

Hvordan XENICAL ser ut og innholdet i pakningen

Xenical kapsler er turkise med påtrykk ”XENICAL 120”, og finnes i blisterpakninger og medisinglass med 21, 42 eller 84 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis på markedet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

Tilvirker

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Bahnhofstr. 1a

17498 Mesekenhagen

Tyskland

eller

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 23-24

17489 Greifswald

Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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