

**Xenical<sup>®</sup>****R<sub>x</sub> (F)****Cheplapharm**

Kapsel, hård 120 mg

(turkos över- och underdel med märkningen XENICAL 120, 6,6 x 19,0 mm)

Antiobesitasmedel, perifert verkande

**Aktiv substans:**

Orlistat

**ATC-kod:**

A08AB01

Läkemedel från Cheplapharm omfattas av

Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras endast för patienter vars BMI överstiger 35 kg/m<sup>2</sup>, eller för patienter med typ 2-diabetes vars BMI överstiger 28 kg/m<sup>2</sup>.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2017-05-02*

## Indikationer

Xenical är indicerat för behandling av obesa patienter med ett body mass index (BMI) större än eller lika med  $30 \text{ kg/m}^2$ , eller överviktiga patienter ( $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) 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 behandlingen påbörjades.

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne
- Kroniskt malabsorptionssyndrom
- Kolestas
- Amning

## Dosering

### *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 om måltiden inte innehåller något fett bör dosen utelämnas.

Patienten bör inta en näringsmässigt balanserad, måttligt kalorireducerad kost där ca 30% av kalorierna kommer från fett. Dieten bör vara rik på frukt och grönsaker. Det dagliga intaget av fett, kolhydrater och protein bör fördelas över 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*

Effekten av orlistat har inte studerats på patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion, barn och äldre.

Det finns ingen relevant indikation för användning av Xenical till barn.

## **Varningar och försiktighet**

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

Samtidig administrering av orlistat och ciklosporin rekommenderas inte (se Interaktioner).

Patienterna bör informeras om att hålla sig till dietrekommendationen de har fått (se Dosering).

Eventuella gastrointestinala biverkningar (se Biverkningar) 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 över tre huvudmåltider. Om orlistat tas tillsammans med en mycket fettrik måltid, kan risken för gastrointestinala biverkningar sannolikt öka.

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

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

Koagulationsparametrar bör kontrolleras hos patienter som får samtidigbehandling med orala antikoagulantia (se Interaktioner och Biverkningar).

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 Biverkningar).

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 Interaktioner).

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 Interaktioner).

Antiretrovirala läkemedel mot HIV: Orlistat kan eventuellt minska absorptionen av antiretrovirala läkemedel mot HIV och kan påverka effekten av antiretrovirala HIV-läkemedel negativt (se Interaktioner).

## **Interaktioner**

### *Ciklosporin*

En minskning i plasmanivåerna av ciklosporin har observerats i en interaktionsstudie och även rapporterats i ett flertal fall, vid samtidig administrering av orlistat. Detta kan leda till en minskad immunosuppressiv verkan. Därför rekommenderas inte kombinationen (se Varningar och försiktighet). 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 kontrolleras tills de har 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 Varningar och försiktighet).

### *Fettlösliga vitaminer*

Behandling med orlistat kan eventuellt försämra absorptionen av fettlösliga vitaminer (A, D, E, K).

I kliniska studier hade det överväldigande flertalet av patienterna normala nivåer av vitamin A, D, E och K och beta-karoten 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 multivitamintillskott kan övervägas. Om ett multivitamintillskott 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 okänt men kan i vissa fall bli kliniskt relevant. Förstärkt övervakning av klinik och EKG är befogat hos patienter som samtidigt får amiodaron.

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med orlistat och antiepileptika, t ex valporat, 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.

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 Varningar och försiktighet).

Det finns några fallrapporter om minskad effekt av antiretrovirala HIV-läkemedel, antidepressiva antipsykotiska läkemedel (inklusive

litium) och bensodiazepiner hos tidigare välkontrollerade patienter, i samband med att orlistatbehandling inleddes. Orlistatbehandling ska endast inledas efter noggrant övervägande av den möjliga påverkan hos dessa patienter.

### *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. Frånvaron av dessa interaktioner har visats 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 Varningar och försiktighet).

## **Graviditet**

Kategori B:1.

För orlistat saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

## **Amning**

Grupp IVa.

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

## Trafik

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

## 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 vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ) 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
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanlig:	Huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanlig:	Övre luftvägsinfektion



Klassificering av organsystem	Biverkning
	Vanlig: Nedre luftvägsinfektion
Mag-tarmkanalen	
Mycket vanlig:	Magvärk/obehag Oljig flytning från rektum Gaser med tarmtömning Trängning vid tarmtömning Fettrik/oljig avföring Gasbildning Flytande avföring Oljig tarmtömning Ökad defekation
Vanlig:	Rektala smärtor/obehag Mjuk avföring Avföringsinkontinens Utspänd buk* Tandproblem Tandköttproblem
Njurar och urinvägar	
	Vanlig: Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanlig:	Hypoglykemi*
Infektioner och infestationer	
Mycket vanlig:	Influensa
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanlig:	Trötthet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	

Klassificering av organsystem	Biverkning
Vanlig:	Oregelbundna menstruationsblödningar
Psykiska störningar	
Vanlig:	Oro

\* biverkning som endast inträffade hos obesa patienter med typ 2-diabetes i storleksordningen > 2 % med en incidens av  $\geq 1$  % över placebo.

I en 4-årig klinisk prövning var det allmänna biverkningsmönstret likvärdigt med det som rapporterats för de 1- och 2-åriga studierna. Den totala incidensen av mag-tarmrelaterade biverkningar minskade successivt år efter år under den fyra år långa perioden.

Följande tabell är baserad på spontana biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion, och därför förblir frekvensen okänd:

Klassificering av organsystem	Biverkning
Undersökningar	Förhöjda levertransaminaser och alkaliskt fosfatas. Minskat protrombin, ökad INR och obalanserad antikoagulantibehandling som resulterat i varierande hemostatiska parametrar har rapporterats hos patienter som behandlats med antikoagulantia i samband med orlistatbehandling (se Varningar och försiktighet och Interaktioner)

Klassificering av organsystem	Biverkning
Mag-tarmkanalen	Rektal blödning 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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

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.

## **Farmakodynamik**

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  $\geq 10$  % 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  $\geq 10$  % 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 placebogruppern var 8 %. I medeltal var skillnaden i viktminskning 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  $\geq 10$  % 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  $\geq 10$  % efter 1 år. Efter 1 års behandling minskade 41 % av de orlistatbehandlade patienterna jämfört med 21 % av de placebobehandlade patienterna sin kroppsvikt med  $\geq 10$  %. Den genomsnittliga skillnaden i viktminskning 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  $\geq 10$  %, med en genomsnittlig skillnad i viktminskning 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 viktminskningen 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 placebogruppern). 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 ( $\geq 10$  % minskning av kroppsvikten) var 11,3 % med orlistat jämfört med 4,5 % med placebo. Hos orlistatbehandlade patienter var den genomsnittliga skillnaden i viktminskning 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 viktminskningen.

I en multicenter (USA, Kanada), parallellgrupp, 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/m<sup>2</sup> till fördel för orlistat). 9,5 % av de orlistatbehandlade patienterna jämfört med 3,3 % av de placebobehandlade patienterna minskade sin kroppsvikt med  $\geq$  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 placebogrupperna).

## **Farmakokinetik**

### *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  $\mu$ mol) 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  $\beta$ -laktongring) och M3 (M1 där N-formylleucin substitution är avspjälkad), vilka motsvarar ungefär 42 % av den totala plasmakoncentrationen.

M1 och M3 har en öppen beta-laktongring 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.

## **Prekliniska uppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter 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.

## **Innehåll**

1 hård kapsel innehåller 120 mg orlistat.

Kapselinnehåll: mikrokristallin cellulosa (E460), natriumstärkelseglykolat (typ A), povidon (E1201), natriumlaurilsulfat, talk

Kapselhölje: gelatin, indigokarmin (E132), titandioxid (E171), bläck (svart järnoxid, ammoniak koncentrerad, kaliumhydroxid, shellack, propylenglykol)

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

Blister: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i ytterkartongen.

Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Burkar: Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut förpackningen väl.

Fuktkänsligt.

## **Förpackningsinformation**

*Kapsel, hård 120 mg* turkos över- och underdel med märkningen  
XENICAL 120, 6,6 x 19,0 mm  
84 styck blister, 548:37, (F)

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:  
Kapsel, hård 120 mg