



Legemiddelanmeldelse:

alli (orlistat 60 mg) – reseptfritt slankemiddel

Legemiddelverkets sammenfatning:

alli med virkestoffet orlistat 60 mg/kapsel, kan nå kjøpes reseptfritt på apotek. *alli* er godkjent for behandling av overvekt hos voksne med kroppsmasseindeks (KMI) ≥ 28 kg/m² i kombinasjon med kalori- og fettredusert diett. Personer som ikke har gått ned i vekt etter 12 ukers behandling med *alli*, bør vurdere å avslutte behandlingen. Behandlingen bør ikke overskride 6 måneder. Økt fysisk aktivitet og redusert kaloriinntak er fortsatt de viktigste individuelle tiltakene for å oppnå vektreduksjon. *alli* (orlistat 60 mg x 3) gir en beskjeden tilleggseffekt utover det man oppnår med kalori- og fettredusert kost og fysisk aktivitet. Orlistat 120 mg /kapsel (Xenical) har vært på markedet som reseptpliktig legemiddel fra 1998.

Bakgrunn

Verdens helseorganisasjon vurderer overvekt som en av de største truslene mot folkehelsen i vårt århundre (WHO 2002). Risiko for hjerte-karsykdom, type 2-diabetes og noen kreftformer øker med økende KMI. Overvekt er også en risikofaktor for slitasjegikt, og er assosiert med snorking med pustestopp, hjerteflimmer og astma.

Legemidler som enten nedsetter appetitten eller hemmer opptak av næringsstoffer, vil i liten grad kunne demme opp for ”overvekts-epidemien”. I noen tilfeller kan det likevel være aktuelt å tilby legemidler som tilleggsbehandling av overvekt.

Effekt

Orlistat virker ved å hemme enzymer som bryter ned fett i tarmen, slik at fettopptaket reduseres og mer fett skilles ut med avføringen. I kliniske studier er orlistat 60 mg x 3 sammenlignet med placebo. Alle deltakerne fikk i tillegg kalori- og fettredusert kost samt råd om fysisk aktivitet. 45 prosent av deltakerne med KMI ≥ 28 kg/m² oppnådde en vektreduksjon på minst 5 prosent av utgangsvekten ved bruk av orlistat 60 mg x 3 i ett år. Tilsvarende tall for placebogruppen var 29 prosent. 90 prosent av vekttapet kom i løpet av de første 6 månedene. Gjennomsnittlig vekttap etter 6 måneder i gruppen som fikk orlistat (60 mg x 3) var 4,4 kg mot 2,1 kg i gruppen som fikk placebo.

Sikkerhet/bivirkninger

alli kan gi lokale bivirkninger fra mage/tarm-systemet som diaré, kraftig avføringstrang, ufrivillig avføring og magesmerter. På grunn av lite opptak av orlistat til blodet er potensialet for generelle systemiske bivirkninger begrenset. Det er likevel rapportert uro, overfølsomhets- og hudreaksjoner ved bruk av *alli*.

Orlistat kan hemme opptak av fettløselige vitaminer og legemidler. Alle som bruker orlistat bør derfor ta et vitamintilskudd daglig. *alli* kan redusere effekten av ciklosporin og amiodaron og gi økt effekt av warfarin. Det er rapportert uventet graviditet ved bruk av *alli* sammen med prevensjonspiller. Orlistat skal ikke brukes av barn og unge under 18 år. Det foreligger begrensede data vedrørende bruk av orlistat hos eldre og orlistat er heller ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. *alli* skal ikke brukes ved graviditet og amming. Bivirkningene ved bruk av *alli* i godkjent dosering er mindre fremtredende enn ved Xenical (orlistat 120 mg x 3).

Uventede eller alvorlige bivirkninger meldes via helsepersonell til RELIS.

Godkjent indikasjon (1)

alli er indisert for vektreduksjon hos overvektige voksne ("body mass index" (BMI) ≥ 28 kg/m²) og bør brukes i kombinasjon med en diett som er lettere kalori- og fettredusert.

Dosering:

Anbefalt dose *alli* er én 60 mg kapsel 3 ganger daglig. Kapselen bør tas til hovedmåltid. Behandlingen bør ikke overskride 6 måneder.

Personer som ikke har gått ned i vekt etter 12 ukers behandling med *alli*, bør rådføre seg med lege eller apotek og vurdere å avslutte behandlingen. Diett og trening er viktige deler av et program for vektreduksjon. Se preparatomtalen for detaljer (1).

Klinisk effekt:

Godkjenningen av orlistat 60 mg bygger på tre hovedstudier som alle var dobbeltblinde, randomiserte og placebokontrollerte (2, 3). I to av studiene (BM14149 og NM14161), undersøkte man vekttapet med hhv. orlistat 60 mg x 3 og orlistat 120 mg x 3 mot placebo, daglig i 12 måneder. Alle deltagerne fikk råd om kost og fysisk aktivitet.

I studien BM14149 ble 718 personer med BMI 28-43 kg/m² randomisert til henholdsvis placebo, orlistat 60 mg x 3 per dag og orlistat 120 mg x 3 per dag. I studien NM14161 ble 635 personer med BMI 30-43 kg/m² randomisert til hhv. placebo, orlistat 60 mg x 3, og orlistat 120 mg x 3. I begge studiene var 80 prosent av deltagerne kvinner og gjennomsnittsalderen 43 år.

En samleanalyse av de to studiene viste at 45 % av deltagerne som fikk orlistat 60 mg x 3 oppnådde en vektreduksjon på minst 5 % av utgangsvekten etter ett år. Tilsvarende tall for placebogruppen var 29,3 %. Denne forskjellen var statistisk signifikant. 90 prosent av vekttapet kom i løpet av de første 6 månedene. Median vekttap etter 6 måneder var 2,1 kg, 4,4 kg og 5,2 kg for gruppene som ble randomisert til henholdsvis placebo, 60 mg orlistat og 120 mg orlistat. Forskjellene mellom behandlingsgruppene og placebogruppen var statistisk signifikante (p<0.001).

I studien NM17247 undersøkte man effekten av orlistat 60 mg x 3 mot placebo over 16 uker hos 391 personer med BMI mellom 25 og 28. Gjennomsnittsalderen var 46 år og 94 prosent av deltagerne var kvinner. Studien viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene med hensyn til andelen som oppnådde et vekttap på minst 5 % av utgangsvekten.

Sikkerhet og bivirkninger

Orlistat 120 mg har vært på markedet fra 1998; 3500 pasienter har fått orlistat i minst 6 måneder i placebo-kontrollerte studier. Basert på salgstall har orlistat vært brukt i mer enn 6,4 millioner pasientår på verdensbasis.

Orlistat kan medføre lokale gastrointestinale bivirkninger som oljeaktig lekkasje fra tarmen, fettrik diaré, flatulens (tildels med ufrivillig avføring), kraftig avføringstrang, løs avføring og abdominalsmerter.

På grunn av minimal systemisk absorpsjon er potensialet for systemiske bivirkninger og farmakokinetiske interaksjoner begrenset. Det er likevel rapportert uro, overfølsomhetsreaksjoner og hudreaksjoner ved behandling med orlistat. Bivirkningene ved bruk av *alli* i godkjent dosering er generelt mindre fremtredende enn ved Xenical (orlistat 120 mg x 3).

Siden orlistat hemmer absorpsjonen av fett, kan absorpsjonen av lipidløselige medikamenter reduseres. Plasmakonsentrasjonen av ciklosporin og amiodaron kan derfor reduseres ved samtidig bruk av orlistat. *alli* er kontraindisert ved bruk av ciklosporin.

Orlistat kan gi økt INR ved behandling med warfarin. Mekanismen er ukjent. Siden *alli* er godkjent for reseptfritt salg, skal *alli* ikke brukes sammen med warfarin eller andre orale antikoagulanter.

Orlistat kan redusere tilgjengeligheten av perorale prevensjonsmidler og det er rapportert enkelte tilfeller av ikke planlagt graviditet. Ved kraftig diaré anbefales bruk av et barriereprevensjonsmiddel i tillegg.

Pasienter som bruker medikamenter mot diabetes mellitus eller hypertensjon, skal rådføre seg med lege før behandling med *alli*.

Orlistat anbefales ikke gitt sammen med akarbose da det ikke er gjort interaksjonstudier. Akarbose er et diabeteslegemiddel som hemmer enzymer (glukosidaser) i tarmen som spalter polysakkarider og derved forsinker fordøyelsen av glukose.

Orlistat kan hemme absorpsjonen av fettløselige vitaminer. I kliniske studier har de fleste deltakerne hatt normale verdier av de fettløselige vitaminene A, D, E og K samt beta-karoten etter flere års behandling med orlistat. Pasientene bør like fullt anbefales å bruke et vitaminpreparat ved sengetid for å sikre tilstrekkelig vitamininntak.

Ved bruk av orlistat 120 mg x 3 er det sett forhøyede verdier av γ -GT og ALAT. Dette er ikke observert ved bruk av *alli*.

alli bør ikke brukes av barn eller ungdom under 18 år da det ikke foreligger tilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt. Det er også begrensede data mht. bruk av orlistat hos eldre. Effekten av orlistat er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.

alli er kontraindisert og skal ikke brukes

- ved kjent overfølsomhet for virkestoffet.
- ved bruk av ciklosporin.
- ved kronisk malabsorpsjonssyndrom og/eller kolestase*.
- ved graviditet og amming.
- sammen med marevan og annen peroral antikoagulasjonsbehandling

*Orlistat skal ikke brukes ved kolestase, fordi absorbert orlistat i noen grad skilles ut via gallen.

Farmakodynamikk og farmakokinetikk:

Orlistat er en potent, spesifikk og langtidsvirkende hemmer av lipaser og utøver effekten i ventrikkelens og tynntarmens lumen. Orlistat 60 mg x 3 blokkerer absorpsjonen av ca 25 % av triglycider i kosten.

Den systemiske absorpsjonen av orlistat er liten. Verken distribusjonsvolumet eller systemisk farmakokinetikk er kjent pga minimal absorpsjon. Dyrestudier tyder på at orlistat i noen grad metaboliseres i tarmveggen. Ca 97 % av dosen skilles ut i avføring (83 % av dette som uforandret orlistat). De små mengdene som absorberes, skilles ut som orlistat og metabolitter via nyrene og galleveiene.

Legemiddelfakta:

ATC-kode: A08AB01

Virkestoff: Orlistat

Legemiddelformer og styrker: Harde kapsler à 60 mg. Pakningsstørrelse: 84 kapsler.

Legemiddelfirma: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare.

Pris: Ikke regulert

Utleveringsbestemmelser: Reseptfritt på apotek

Dokumentasjonsgrunnlag: Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningprosedyre (CP) i EU.

Litteratur:

1. Søk i [database](#) for preparatomtale (SPC) for *alli*
2. Offentlig utredningsrapport ([European Public Assessment Report, EPAR](#)) for *alli* med vitenskapelig diskusjon ([Scientific Discussion](#)), 2009
3. Offentlig [sammendrag for allmennheten](#) av utredningsrapporten til *alli* - på engelsk

Kontaktperson

Sigurd.Hortemo@legemiddelverket.no

Overlege, spesialist i allmennmedisin

Avd. for legemiddelinformasjon