

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xenical 120 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka twarda zawiera 120 mg orlistatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułki twarde.

Kapsułka ma turkusową nakładkę i turkusowy trzon z napisem „ROCHE XENICAL 120”.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Xenical stosuje się jednocześnie z umiarkowanie niskokaloryczną dietą w leczeniu pacjentów z otyłością, z indeksem masy ciała (BMI) równym lub większym niż 30 kg/m<sup>2</sup> pc. lub pacjentów z nadwagą - z indeksem masy ciała (BMI) równym lub większym niż 28 kg/m<sup>2</sup> pc. z występującymi równocześnie czynnikami ryzyka.

Leczenie orlistatem należy przerwać po 12 tygodniach, jeśli pacjenci nie byli w stanie zmniejszyć masy ciała o co najmniej 5% w stosunku do masy ciała na początku leczenia.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dorośli

Zalecana dawka orlistatu to jedna kapsułka 120 mg, przyjęta bezpośrednio przed jedzeniem, w czasie lub w ciągu godziny po spożyciu każdego głównego posiłku i popita wodą. Jeśli pacjent nie spożywa posiłku lub gdy posiłek nie zawiera tłuszczu, dawkę należy pominąć.

Pacjent powinien pozostawać na zrównoważonej, umiarkowanie niskokalorycznej diecie, w której około 30% kalorii pochodzi z tłuszczów. Dieta powinna być bogata w owoce i warzywa. Dobowe spożycie tłuszczów, węglowodanów i białek powinno być rozłożone na 3 główne posiłki.

Dawka orlistatu większa niż 120 mg 3 razy w ciągu doby nie prowadzi do uzyskania dodatkowych korzyści. Wpływ orlistatu na zwiększenie zawartości tłuszczu w stolcu występuje już po 24-48 godzinach od zastosowania leku. Po odstawieniu leku zawartość tłuszczu w stolcu wraca do wartości sprzed okresu leczenia po 48-72 godzinach.

#### Szczególne grupy pacjentów

Skuteczność leczenia orlistatem nie była badana u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek, u dzieci oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Nie ma wskazań do stosowania leku Xenical u dzieci.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na orlistat lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.
- Przewlekły zespół złego wchłaniania.
- Cholestaza.
- Karmienie piersią.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach klinicznych podczas leczenia orlistatem zmniejszenie masy ciała było mniej nasilone u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą, w czasie stosowania orlistatu może być konieczna ścisła kontrola leczenia przeciwcukrzycowego.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cyklosporyny u pacjentów leczonych orlistatem (patrz punkt 4.5).

Należy pouczyć pacjenta, aby przestrzegał otrzymanych zaleceń dotyczących diety (patrz punkt 4.2).

Możliwość wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego może się zwiększać (patrz punkt 4.8), jeśli orlistat jest stosowany razem z dietą o dużej zawartości tłuszczu (np. w przypadku diety o wartości kalorycznej 2000 kcal/dobę, w której ponad 30% energii zawiera ponad 67 g tłuszczu). Dobowa podaż tłuszczów powinna być rozdzielona na trzy główne posiłki. Jeśli orlistat jest przyjęty z posiłkiem zawierającym bardzo dużo tłuszczu, prawdopodobieństwo działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego może zwiększać się.

Zgłaszano pojedyncze przypadki krwawienia z odbytu podczas stosowania leku Xenical. W przypadku znacznego nasilenia i (lub) utrzymywania się objawów lekarz powinien przeprowadzić szczegółową diagnostykę.

Zaleca się stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji, aby zapobiec osłabieniu działania doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.5).

U pacjentów leczonych jednocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi powinny być monitorowane parametry krzepnięcia (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Zastosowanie orlistatu może wiązać się z nadmiernym wydalaniem szczawianów z moczem i z nefropatią szczawianową (patrz punkt 4.8), która może prowadzić do niewydolności nerek. Ryzyko tych objawów wzrasta u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i (lub) ze zmniejszoną objętością krwi.

W rzadkich przypadkach może dojść do niewydolności tarczycy i (lub) zmniejszonej kontroli stanu hipotyreozy. Mechanizm tego zjawiska może polegać (choć nie jest to udowodnione) na zmniejszonej absorpcji soli jodu i (lub) lewotyroksyny (patrz punkt 4.5).

Orlistat może wpłynąć na niestabilność leczenia przeciwpadaczkowego u pacjentów z padaczką, przez obniżenie wchłaniania leków przeciwpadaczkowych, co w konsekwencji może prowadzić do wystąpienia napadów padaczkowych (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwretrowirusowe stosowane w HIV: orlistat może zmniejszać wchłanianie leków przeciwretrowirusowych stosowanych w HIV oraz negatywnie wpływać na skuteczność leków przeciwretrowirusowych stosowanych w HIV (patrz punkt 4.5).

## 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

### *Cyklosporyna*

W badaniu dotyczącym interakcji lek-lek obserwowano zmniejszenie stężenia cyklosporyny w osoczu oraz zareportowano kilka przypadków obniżenia stężenia cyklosporyny w czasie jednoczesnego stosowania orlistatu. Może to prowadzić do zmniejszenia skuteczności immunosupresyjnej. Dlatego też takie połączenie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Należy częściej kontrolować pacjentów leczonych cyklosporyną zarówno po rozpoczęciu leczenia orlistatem, jak i po odstawieniu orlistatu. Stężenia cyklosporyny w osoczu należy kontrolować do czasu ich stabilizacji.

### *Akarboza*

W związku z brakiem badań farmakokinetycznych nad interakcjami leków, należy unikać jednoczesnego podawania orlistatu z akarbozą.

### *Doustne leki przeciwzakrzepowe*

W czasie jednoczesnego podawania z orlistatem warfaryny lub innych leków przeciwzakrzepowych należy monitorować międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalised ratio, INR), (patrz punkt 4.4).

### *Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach*

Leczenie orlistatem może zaburzać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K). U ogromnej większości pacjentów przyjmujących przez cztery lata orlistat, w trakcie badań klinicznych stężenia witamin A, D, E i K oraz beta-karotenu pozostawały w granicach normy. W celu zapewnienia właściwego odżywiania, pacjentom pozostającym na diecie niskokalorycznej należy zalecać dietę bogatą w owoce i warzywa oraz rozważyć podawanie preparatów wielowitaminowych. W przypadku zalecenia preparatów wielowitaminowych, należy polecić przyjmowanie ich co najmniej 2 godziny po przyjęciu orlistatu lub przed snem.

### *Amiodaron*

Po podaniu jednorazowej dawki amiodaronu w czasie jednoczesnego przyjmowania orlistatu, u kilku zdrowych ochotników zaobserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia amiodaronu w osoczu. U chorych leczonych amiodaronem znaczenie kliniczne tej obserwacji pozostaje nieznane, lecz w niektórych przypadkach może to stać się klinicznie istotne. U pacjentów leczonych równocześnie amiodaronem uzasadnione jest wzmożone monitorowanie kliniczne i badaniami EKG.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu drgawek u chorych leczonych równocześnie orlistatem i lekami przeciwpadaczkowymi, np. walproinianem, lamotryginą. Nie można wykluczyć związku przyczynowego tych drgawek z interakcją między lekami. Dlatego pacjenci ci powinni być monitorowani w kierunku możliwych zmian w częstości występowania i (lub) ciężkości napadów drgawek.

W rzadkich przypadkach może dojść do niewydolności tarczycy i (lub) zmniejszonej kontroli stanu hipotyreozy. Mechanizm tego zjawiska może polegać (choć nie jest to udowodnione) na zmniejszonej absorpcji soli jodu i (lub) lewotyroksyny (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki zmniejszenia skuteczności leków przeciwretrowirusowych stosowanych w HIV, przeciwdepresyjnych i przeciwpyschotycznych (w tym litu) i benzodiazepin, które zbiegały się w czasie z rozpoczęciem terapii orlistatem u pacjentów z uprzednio właściwie dobranym leczeniem. Z tego względu leczenie orlistatem można rozpoczynać tylko po dokładnym rozważeniu możliwych skutków jego działania w tych grupach pacjentów.

### *Brak interakcji*

Nie zaobserwowano interakcji orlistatu z amitryptyliną, atorwastatyną, pochodnymi biguanidu, digoksyną, fibratami, fluoksetyną, losartanem, fenytoiną, fenterminą, prawastatyną, nifedypiną GITS (ang. Gastrointestinal Therapeutic System), nifedypiną o przedłużonym uwalnianiu, sybutraminą oraz alkoholem. Brak wyżej wymienionych interakcji wykazano w specyficznych badaniach nad interakcjami lek-lek.

Brak interakcji pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i orlistatem wykazano w specyficznych badaniach nad interakcjami lek-lek. Jednakże orlistat może pośrednio zmniejszać biodostępność doustnych środków antykoncepcyjnych i w pojedynczych przypadkach prowadzić do nieplanowanego zajścia w ciążę. Dodatkowa metoda antykoncepcji jest zalecana w przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak klinicznych danych dotyczących wpływu stosowania orlistatu na ciążę. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego działania w odniesieniu do ciąży, rozwoju embrionalno-płodowego, porodu i rozwoju postnatalnego (patrz punkt 5.3).

Należy zachować ostrożność w przypadku zapisywania leku ciężarnej kobiecie.

Ponieważ nie stwierdzono czy orlistat przenika do mleka matek karmiących, orlistat jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

Xenical nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Reakcje niepożądane związane z podawaniem orlistatu to w większości zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Częstość działań niepożądanych ulegała zmniejszeniu po dłuższym okresie przyjmowania orlistatu.

Poniżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Poniższa tabela objawów niepożądanych (pierwszy rok leczenia) jest oparta na zdarzeniach niepożądanych występujących z częstością > 2% i częstością  $\geq$  1% w porównaniu do placebo w jednorocznych i dwuletnich badaniach klinicznych:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie/zdarzenie niepożądane</b>
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często:	Ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często: Zakażenia dolnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często:	Bóle brzucha, dyskomfort Plamienie tłuszczowe z odbytu Gazy z wydzieliną Parcie na stolec Tłuszczowe, oleiste stolce Wzdęcie z oddawaniem gazów Płynne stolce Plamienie tłuszczowe Częstsze oddawanie stolca
	Często: Ból odbytu, dyskomfort Luźne stolce Nietrzymanie stolca Uczucie rozpierania* Choroby zębów Choroby dziąseł
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często:	Zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często:	Hipoglikemia*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo często:	Grypa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często:	Zmęczenie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często:	Nieregularne miesiączkowanie
Zaburzenia psychiczne Często:	Lęk

\* charakterystyczne dla leczenia działania, które wystąpiły u otyłych chorych z cukrzycą typu 2 z częstością >2% oraz z częstością  $\geq$ 1% w porównaniu z placebo.

W czteroletnim badaniu klinicznym, ogólny model zdarzeń niepożądanych był podobny do tego zaraportowanego w badaniach rocznych i dwuletnich z podobną częstością działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych, występujących w 1 roku i zmniejszających się z roku na rok w trakcie czteroletniego okresu badania.

Poniższa tabela działań niepożądanych jest oparta na spontanicznych, porejestacyjnych raportach i dlatego częstość ich występowania pozostaje nieustalona:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i fosfatazy zasadowej. Obniżenie aktywności protrombiny, podwyższenie INR i zaburzenie leczenia przeciwzakrzepowego, co objawia się zmiennością parametrów hemostazy u pacjentów leczonych jednocześnie przeciwzakrzepowo i orlistatem (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwawienie z odbytu Uchyłkowatość Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Występowanie pęcherzy
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (np. świąd, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i anafilaksja)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Kamica żółciowa Zapalenie wątroby o możliwym ciężkim przebiegu. Raportowano przypadki zakończone zgonem lub wymagające przeszczepienia wątroby.
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Nefropatia szczawianowa, która może prowadzić do niewydolności nerek

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### **4.9 Przedawkowanie**

Podczas badań z zastosowaniem pojedynczej dawki 800 mg oraz dawek wielokrotnych do 400 mg, podawanych trzy razy na dobę przez 15 dni u osób z prawidłową masą ciała i u otyłych nie zaobserwowano istotnych objawów niepożądanych. Ponadto podawano dawkę 240 mg trzy razy na dobę przez 6 miesięcy osobom otyłym. W większości przypadków przedawkowania orlistatu, zgłoszonych w okresie porejestacyjnym, nie występowały zdarzenia niepożądane lub występowały zdarzenia niepożądane podobne do zgłaszanych podczas stosowania zalecanej dawki orlistatu.

Jeżeli nastąpi istotne przedawkowanie orlistatu zaleca się jest obserwację pacjenta przez 24 godziny. Opierając się na badaniach u ludzi i u zwierząt, należy zakładać szybką odwracalność wszystkich układowych następstw wywołanych właściwościami hamowania lipazy przez orlistat.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: działający obwodowo lek przeciwko otyłości, kod ATC: A08AB01.

Orlistat jest silnym, specyficznym i długo działającym inhibitorem lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym. Działa on w świetle żołądka i jelita cienkiego po utworzeniu wiązania z aktywnym miejscem serynowym lipazy żołądkowej i trzustkowej. Pozbawiony aktywności enzym nie hydrolizuje tłuszczu, przyjętego w pożywieniu w postaci triglicerydów, do wchłaniających się wolnych kwasów tłuszczowych oraz monoglicerydów.

W dwuletnich badaniach oraz w czteroletnim badaniu stosowano niskokaloryczną dietę, zarówno w grupie pacjentów stosujących orlistat, jak i w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

Zsumowane dane z pięciu dwuletnich badań, w trakcie których pacjenci przyjmowali orlistat i stosowali niskokaloryczną dietę, pokazały, że u 37% pacjentów przyjmujących orlistat oraz 19% pacjentów przyjmujących placebo, po 12 tygodniach leczenia wystąpiło zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5%. Po roku, u 49% tych pacjentów leczonych orlistatem oraz u 40% pacjentów przyjmujących placebo masa ciała zmniejszyła się o  $\geq 10\%$  w stosunku do wartości początkowej. Natomiast spośród pacjentów, u których nie zaobserwowano 5% utraty masy ciała po 12 tygodniach leczenia, po roku leczenia tylko u 5% pacjentów leczonych orlistatem i 2% pacjentów przyjmujących placebo masę ciała zmniejszyła się o  $\geq 10\%$ . Podsumowując, po roku leczenia orlistatem w dawce 120 mg, zmniejszenie masy ciała o co najmniej 10% obserwowano u 20% pacjentów stosujących 120 mg orlistatu i u 8% pacjentów przyjmujących placebo. Średnie zmniejszenie masy ciała u pacjentów stosujących lek w porównaniu do osób przyjmujących placebo wynosiło 3,2 kg.

Dane z czteroletniego badania klinicznego XENDOS pokazały, że u 60% pacjentów przyjmujących orlistat i 35% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiło zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5% po 12 tygodniach leczenia. Po roku, u 62% tych pacjentów leczonych orlistatem oraz u 52% pacjentów przyjmujących placebo masa ciała zmniejszyła się o  $\geq 10\%$  w stosunku do wartości początkowej. Natomiast spośród pacjentów, u których nie zaobserwowano 5% utraty masy ciała po 12 tygodniach leczenia, po roku leczenia tylko u 5% pacjentów leczonych orlistatem i u 4% pacjentów przyjmujących placebo masa ciała zmniejszyła się o  $\geq 10\%$ . Po roku leczenia, u 41% pacjentów leczonych orlistatem w porównaniu do 21% otrzymujących placebo masa ciała zmniejszyła się o co najmniej 10%, ze średnią różnicą między tymi grupami wynoszącą 4,4 kg. Po czterech latach leczenia 21% pacjentów leczonych orlistatem w porównaniu do 10% pacjentów stosujących placebo straciło co najmniej 10% ze średnią różnicą 2,7 kg.

W badaniu XENDOS zaobserwowano zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5% po 12 tygodniach i o co najmniej 10% po roku u większej liczby pacjentów leczonych orlistatem lub przyjmujących placebo niż w pięciu dwuletnich badaniach. Przyczyną tej różnicy jest fakt, że pięć dwuletnich badań poprzedzała 4-tygodniowy okres wprowadzający, w trakcie którego pacjenci stosowali niskokaloryczną dietę oraz otrzymywali placebo; w tym czasie jeszcze przed rozpoczęciem leczenia zaobserwowano u nich utratę masy ciała średnio o 2,6 kg.

Dane z czteroletniego badania klinicznego dowiodły również, że zmniejszenie masy ciała uzyskane w wyniku stosowania orlistatu, opóźniło rozwój cukrzycy typu 2 w trakcie badania (całkowita częstość przypadków cukrzycy: 3,4% w grupie leczonej orlistatem w porównaniu do 5,4% w grupie otrzymującej placebo). Przeważająca większość przypadków cukrzycy pochodziła z podgrupy pacjentów z występującym na początku zaburzeniem tolerancji glukozy, którzy stanowili 21 %

przyporządkowanych losowo do badania pacjentów. Nie wiadomo, czy powyższe rezultaty można przełożyć na długotrwałe korzyści kliniczne.

W czterech jednorocznych badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych niedostatecznie lekami przeciwcukrzycowymi, zaobserwowano, że odsetek odpowiedzi (zmniejszenie masy ciała  $\geq 10\%$ ) wynosił 11,3% u pacjentów przyjmujących orlistat, a 4,5% u pacjentów przyjmujących placebo. W grupie pacjentów leczonych orlistatem średnia różnica zmniejszenia masy ciała w porównaniu do placebo wynosiła 1,83 kg do 3,06 kg oraz średnia różnica zmniejszenia HbA1c wynosiła 0,18% do 0,55%. Nie wykazano, że wpływ na HbA1c nie zależy od zmniejszenia masy ciała.

W wielośrodkowym badaniu klinicznym (USA, Kanada), przeprowadzonym w równoległych grupach, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, 539 otyłych nastolatków przyporządkowano losowo do grup otrzymujących 120 mg orlistatu (n=357) lub placebo (n=182) trzy razy na dobę w połączeniu z niskokaloryczną dietą i ćwiczeniami przez 52 tygodnie. Obydwie grupy otrzymywały uzupełniające preparaty wielowitaminowe. Głównym punktem końcowym była zmiana indeksu masy ciała (ang. body mass index, BMI) na końcu badania w stosunku do wartości początkowych.

Wyniki były znacznie lepsze w grupie stosującej orlistat (różnica w BMI wynosiła 0,86 kg/m<sup>2</sup> pc. na korzyść orlistatu). Po jednym roku u 9,5% pacjentów leczonych orlistatem w porównaniu do 3,3% stosujących placebo masa ciała zmniejszyła się o co najmniej 10%, ze średnią różnicą, między dwiema grupami wynoszącą 2,6 kg. Różnica została spowodowana wynikami grupy, stanowiącej 19% początkowej populacji, pacjentów, u których nastąpiło co najmniej 5% zmniejszenie masy ciała po 12 tygodniach leczenia orlistatem. Zdarzenia niepożądane były zasadniczo podobne do tych, które obserwowano u dorosłych. Jednak zaobserwowano niewyjaśnione zwiększenie częstości złamań kości (6% w porównaniu do 2,8%, odpowiednio w grupach otrzymujących orlistat i placebo).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie*

Badania przeprowadzone u ochotników o prawidłowej masie ciała i otyłych wykazały, że stopień wchłaniania orlistatu był minimalny. Stężenia niezmienionego orlistatu w osoczu były po 8 godzinach po podaniu doustnym niewykrywalne ( $< 5$  ng/ml).

Ogólnie, po zastosowaniu dawek leczniczych orlistatu, bardzo rzadko był on wykrywalny w osoczu, a osiągalne stężenia były bardzo małe ( $< 10$  ng/ml lub  $0,02$   $\mu$ mol), bez dowodów kumulacji, co jest spójne z minimalnym wchłanianiem.

### *Dystrybucja*

Nie można określić objętości dystrybucji leku, gdyż lek jest wchłaniany w minimalnym stopniu i jego farmakokinetyka układowa nie jest zdefiniowana. *In vitro* orlistat wiąże się z białkami osocza w ponad 99 % (głównie z lipoproteinami i albuminami). Orlistat w minimalnym stopniu przenika do erytrocytów.

### *Metabolizm*

W oparciu o badania na zwierzętach, jest prawdopodobne, że orlistat jest głównie metabolizowany w obrębie ścian przewodu pokarmowego. W badaniach u osób otyłych otrzymujących orlistat wykazano minimalne wchłanianie układowe i stwierdzono dwa główne metabolity M1 (zhydrolizowany 4-członowy pierścień laktonowy) i M3 (M1 z przyłączoną, cząsteczką N-formylololeucyny) stanowiących około 42% całkowitego stężenia w osoczu.

M1 i M3 mają otwarty pierścień beta-laktonowy i wykazują minimalną aktywność hamującą lipazę (odpowiednio 1000 i 2500 razy mniejszą niż orlistat). W wyniku określonej małej aktywności hamującej obu metabolitów oraz małych stężeń w osoczu osiągniętych po dawkach leczniczych (odpowiednio, średnio 26 ng/ml i 108 ng/ml) można je uznać za farmakologicznie nieistotne.



### *Wydalenie*

Badania u osób z prawidłową masą ciała i u otyłych wykazały, że główną drogą eliminacji jest wydalanie z kałem niewchłoniętego leku. Około 97 % podanej dawki leku było wydalane z kałem, 83 % jako niezmienny orlistat.

Całkowita ilość orlistatu i jego metabolitów, wydalana przez nerki wynosi < 2% podanej dawki. Czas całkowitego wydalania orlistatu (z kałem i z moczem) wynosi 3 do 5 dni. Sposób wydalania wydaje się być taki sam u ochotników z prawidłową masą ciała, jak i u otyłych. Orlistat i jego metabolity M1 i M3 są wydalane z żółcią.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach dotyczących wpływu na rozrodczość, prowadzonych na zwierzętach, nie wykazano działania teratogennego. Biorąc pod uwagę brak wpływu teratogennego u zwierząt można spodziewać się braku wpływu teratogennego u ludzi. Jak dotąd w prawidłowo przeprowadzonych badaniach na dwóch gatunkach wykazano, że substancje czynne powodujące powstawanie wad rozwojowych u ludzi mają działanie teratogenne u zwierząt.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Skład kapsułki:

celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
sól sodowa glikolanu skrobi (typ A)  
powidon (E1201)  
sodu laurylosiarczan  
talk

#### Otoczka kapsułki:

żelatyna  
karmin indygo (E132)  
dwutlenek tytanu (E171)  
tusze drukarski jadalny (czarny tlenek żelaza, stężony roztwór wody amoniakalnej, potasu wodorotlenek, szelak, glikol propylenowy)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. W celu ochrony przed światłem i wilgocią, przechowywać w oryginalnym opakowaniu, a blistry przechowywać w kartoniku zewnętrznym.

Butelki: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. W celu ochrony przed wilgocią przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PCW/ PWDC zawierające 21, 42 lub 84 kapsułki twarde.  
Butelki szklane z substancją osuszającą zawierające 21, 42 lub 84 kapsułki twarde.

Nie wszystkie opakowania muszą być dostępne w sprzedaży.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/98/071/001-006

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 lipiec 1998  
Data ostatnio wydanego przedłużenia pozwolenia: 29 lipiec 2008

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

9 sierpnia 2016

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.