

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orlistat Polpharma 60 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 60 mg orlistatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułki posiadają jasnoniebieskie wieczko oraz jasnoniebieski korpus.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Orlistat Polpharma 60 mg stosuje się jako środek zmniejszający masę ciała u osób dorosłych z nadwagą (wskaźnik masy ciała, BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>). Powinien on być przyjmowany jednocześnie z umiarkowanie niskokaloryczną dietą o obniżonej zawartości tłuszczu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Zalecana dawka produktu Orlistat Polpharma 60 mg to 60 mg (1 kapsułka) trzy razy na dobę. W ciągu doby nie należy przyjmować więcej niż trzy kapsułki po 60 mg każda.

Dieta oraz ćwiczenia fizyczne stanowią ważną część programu odchudzania. Zaleca się zastosowanie diety i rozpoczęcie programu ćwiczeń fizycznych przed leczeniem produktem Orlistat Polpharma 60 mg.

Podczas przyjmowania orlistatu pacjent powinien pozostawać na zrównoważonej pod względem żywieniowym, umiarkowanie niskokalorycznej diecie, w której około 30% kalorii pochodzi z tłuszczów (co np. w diecie 2000 kcal/dzień odpowiada <67 g tłuszczu). Dobowe spożycie tłuszczów, węglowodanów i białek powinno być rozłożone na 3 główne posiłki.

Dietę i program ćwiczeń fizycznych należy kontynuować również po zakończeniu stosowania produktu Orlistat Polpharma 60 mg.

Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 6 miesięcy.

Pacjenci, u których po 12 tygodniach stosowania produktu Orlistat Polpharma 60 mg nie nastąpił spadek masy ciała, powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Niezbędne może okazać się przerwanie kuracji.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Dane dotyczące stosowania orlistatu u osób w podeszłym wieku są ograniczone.

Jednakże, ze względu na minimalne wchłanianie się orlistatu, nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

##### *Niewydolność wątroby i (lub) nerek*

Nie badano działania orlistatu u osób z niewydolnością wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.4.).

Jednakże, ze względu na minimalne wchłanianie się orlistatu, nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u osób z niewydolnością wątroby i (lub) nerek.

##### *Populacja pediatryczna*

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Orlistat Polpharma 60 mg nie zostały ustalone u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie są dostępne na ten temat żadne dane.

#### Sposób podawania

Kapsułkę należy przyjmować bezpośrednio przed posiłkiem, podczas posiłku lub w ciągu jednej godziny po każdym z głównych posiłków popijając wodą. Jeśli pacjent nie spożywa posiłku lub gdy posiłek nie zawiera tłuszczu, dawkę należy pominąć.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Równoczesne stosowanie cyklosporyny (patrz punkt 4.5)
- Przewlekły zespół złego wchłaniania
- Cholestaza
- Ciąża (patrz punkt 4.6)
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Równoczesne stosowanie warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.5 i 4.8)

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Objawy ze strony układu pokarmowego

Należy poinformować pacjentów, aby przestrzegali udzielonych im zaleceń dotyczących diety (patrz punkt 4.2). Jeżeli orlistat jest przyjmowany z pojedynczym posiłkiem lub dietą bogatą w tłuszcz może wzrosnąć prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

##### Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach

Stosowanie orlistatu może potencjalnie zaburzać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E oraz K) (patrz punkt 4.5). W związku z tym zaleca się przyjmowanie przed snem uzupełniająco preparatów wielowitaminowych.

##### Leki przeciwcukrzycowe

W przypadku pacjentów chorych na cukrzycę utracie masy ciała może towarzyszyć poprawa parametrów metabolicznych, dlatego pacjenci przyjmujący leki przeciwcukrzycowe powinni przed rozpoczęciem stosowania produktu Orlistat Polpharma 60 mg skonsultować się z lekarzem. Może wystąpić konieczność dostosowania dawki leku przeciwcukrzycowego.

#### Leki przeciw nadciśnieniu lub zmniejszające stężenie cholesterolu

Utracie na wadze może towarzyszyć poprawa ciśnienia krwi oraz stężenia cholesterolu. Pacjenci przyjmujący leki przeciw nadciśnieniu lub obniżające stężenie cholesterolu powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, ponieważ przyjmowanie produktu Orlistat Polpharma 60 mg może wymagać dostosowania dawkowania tych leków.

#### Amiodaron

Pacjenci przyjmujący amiodaron przed rozpoczęciem stosowania produktu Orlistat Polpharma 60 mg powinni skonsultować się z lekarzem (patrz punkt 4.5).

#### Krwawienia z odbytu

Zgłaszano pojedyncze przypadki krwawienia z odbytu podczas stosowania orlistatu. Pacjenta należy poinformować, że w razie wystąpienia krwawień z odbytu powinien zasięgnąć porady lekarza.

#### Doustne środki antykoncepcyjne

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

#### Choroby nerek

Pacjenci z chorobami nerek powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania produktu Orlistat Polpharma 60 mg, ponieważ stosowanie orlistatu może wiązać się z hiperoksalurią i nefropatią szczawianową, prowadząc czasami do niewydolności nerek. Ryzyko tych objawów zwiększa się u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i (lub) ze zmniejszoną objętością krwi.

#### Lewotyroksyna

W przypadku równoczesnego stosowania orlistatu i lewotyroksyny może dojść do niedoczynności tarczycy i (lub) zmniejszonej kontroli stanu hipotyreozy (patrz punkt 4.5). Pacjenci stosujący lewotyroksynę powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania produktu Orlistat Polpharma 60 mg, ponieważ może być konieczne przyjmowanie orlistatu i lewotyroksyny o różnych porach dnia oraz może zająć potrzeba dostosowania dawki lewotyroksyny.

#### Leki przeciwpadaczkowe

Pacjenci przyjmujący leki przeciwpadaczkowe powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania produktu Orlistat Polpharma 60 mg, ponieważ powinni być monitorowani ze względu na możliwe zmiany częstości i nasilenia występowania napadów drgawek. W razie takich zmian, należy rozważyć podawanie orlistatu i leków przeciwpadaczkowych o różnych porach dnia (patrz punkt 4.5).

#### Leki przeciwretrowirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV

Pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem produktu Orlistat Polpharma 60 mg jednocześnie z lekami przeciwwirusowymi. Orlistat może zmniejszać wchłanianie leków

przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażeń HIV i może negatywnie wpływać na skuteczność tych leków (patrz punkt 4.5).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 potencjalnie prowadzić do zmniejszenia skuteczności immunosupresyjnej. Równoczesne stosowanie produktu Orlistat Polpharma 60 mg oraz cyklosporyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

##### Doustne leki przeciwzakrzepowe

W czasie jednoczesnego podawania z orlistatem warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych należy monitorować międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalised ratio, INR) (patrz punkt 4.8). Równoległe przyjmowanie produktu Orlistat Polpharma 60 mg oraz warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

##### Doustne leki antykoncepcyjne

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 zapobiegania ciąży jest zalecana w przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.4).

##### Lewotyroksyna

Podczas równoczesnego stosowania orlistatu i lewotyroksyny może dojść do niedoczynności tarczycy i (lub) zmniejszonej kontroli stanu hipotyreozy (patrz punkt 4.4). Może być to spowodowane zmniejszoną absorpcją soli jodu i (lub) lewotyroksyny.

##### Leki przeciwpadaczkowe

Istnieją doniesienia o wystąpieniu drgawek u pacjentów leczonych równocześnie orlistatem i lekami przeciwpadaczkowymi takimi jak: walproinian, lamotrygina. Nie można wykluczyć związku przyczynowego tych drgawek z interakcją między lekami. Orlistat może zmniejszać absorpcję leków przeciwpadaczkowych, prowadząc do wystąpienia drgawek.

##### Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV

Na podstawie raportów z literatury i doświadczenia po wprowadzeniu orlistatu do obrotu stwierdzono, że orlistat może zmniejszać wchłanianie leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażeń HIV i może negatywnie wpływać na skuteczność tych leków (patrz punkt 4.4).

##### Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach

Leczenie orlistatem może potencjalnie zaburzać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E oraz 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.

Jednakże należy doradzić pacjentom, aby dla zapewnienia właściwego spożycia witamin przed snem zażywali uzupełniająco preparat wielowitaminowy (patrz punkt 4.4).

#### Akarboza

Z powodu braku badań dotyczących interakcji farmakokinetycznej nie zaleca się stosowania produktu Orlistat Polpharma 60 mg u pacjentów przyjmujących akarbozę.

#### Amiodaron

Po podaniu jednorazowej dawki amiodaronu w czasie terapii orlistatem kilku zdrowym ochotnikom, zaobserwowano zmniejszenie stężenia amiodaronu w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska u pacjentów leczonych amiodaronem pozostaje nieznane. Pacjenci przyjmujący amiodaron przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu Orlistat Polpharma 60 mg powinni skonsultować się z lekarzem. Może zajść konieczność dostosowania dawki amiodaronu podczas leczenia produktem Orlistat Polpharma 60 mg.

#### Leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne (włącznie z litem) i benzodiazepiny

Istnieją raporty przypadków obniżonej skuteczności leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych (włącznie z litem) i benzodiazepin zbieżne z rozpoczęciem leczenia orlistatem, które wystąpiły u pacjentów z dobrze kontrolowaną terapią. W związku z tym leczenie orlistatem należy rozpoczynać po uważnym rozważeniu możliwego wpływu terapii na pacjentów.

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

#### Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.4 oraz 4.5) zaleca się stosowanie dodatkowej metody zapobiegania ciąży, aby zapobiec osłabieniu działania doustnych środków antykoncepcyjnych.

#### Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania orlistatu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Orlistat Polpharma 60 mg jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

#### Karmienie piersią

Ponieważ nie stwierdzono czy orlistat przenika do mleka karmiących kobiet, produkt Orlistat Polpharma 60 mg jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Orlistat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

## Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane powiązane z orlistatem są głównie pochodzenia żołądkowo-jelitowego i mają związek z farmakologicznym wpływem leku polegającym na zapobieganiu wchłaniania przyjętego z pożywieniem tłuszczu.

Działania niepożądane typu żołądkowo-jelitowego ustalone na podstawie trwających od 18 miesięcy do 2 lat badań klinicznych orlistatu 60 mg mają na ogół łagodny przebieg i przemijający charakter. Wystąpiły one przeważnie we wczesnej fazie leczenia (w ciągu 3 miesięcy) zaś u większości pacjentów odnotowano jedynie jednorazowe przypadki. Spożywanie żywności ubogiej w tłuszcze zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

## Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych podczas stosowania orlistatu w okresie po jego wprowadzeniu na rynek pozostaje nieznana, gdyż zostały one zgłoszone dobrowolnie z populacji o nieznannej wielkości.

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

<b>Klasyfikacja narządów i układów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego  Częstość nieznana	obniżenie aktywności protrombiny i podwyższenie INR (patrz punkty 4.3 i 4.5)
Zaburzenia układu immunologicznego  Częstość nieznana	reakcje nadwrażliwości włączając anafilaksję, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypkę i pokrzywkę.
Zaburzenia psychiczne  Częste	niepokój*
Zaburzenia żołądka i jelit  Bardzo częste        Częste	tłuszczowe plamienie gazy z wydzieliną parcie na stolec tłuszczowe, oleiste stolce oleiste wypróżnienia wzdęcia z oddawaniem gazów luźne stolce  ból brzucha

Częstość nieznana	nietrzymanie stolca płynne stolce wzmózone oddawanie kału  uchyłkowatość zapalenie trzustki łagodne krwawienia z odbytu (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych  Częstość nieznana	nefropatia szczawianowa, która może prowadzić do niewydolności nerek
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych  Częstość nieznana	zapalenie wątroby, które może być poważne; niektóre z odnotowanych przypadków były śmiertelne lub wymagały przeprowadzenia przeszczepu wątroby kamica żółciowa podwyższenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej  Częstość nieznana	wykwity pęcherzowe

\* Jest prawdopodobne, że leczenie z zastosowaniem orlistatu może prowadzić do pierwotnego lub wtórnego niepokoju wskutek żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych.

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **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 klinicznych. 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.

W przypadku przedawkowania należy zasięgnąć opinii lekarza. Jeżeli nastąpi istotne przedawkowanie orlistatu, zaleca się obserwację pacjenta przez 24 godziny. Na podstawie wyników badań 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: leki przeciw otyłości z wyłączeniem preparatów dietetycznych; leki przeciw otyłości działające obwodowo, kod ATC A08AB01.

Orlistat jest silnym, swoistym i długo działającym inhibitorem lipaz obecnych 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.

Na podstawie badań klinicznych określono, że orlistat w dawce 60 mg przyjmowany trzy razy na dobę blokuje wchłanianie około 25% tłuszczu zawartego w pożywieniu.

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.

Skuteczność orlistatu 60 mg przyjmowanego trzy razy na dobę z dietą o zmniejszonej kaloryczności i obniżonej zawartości tłuszczu potwierdzają dwa badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, na losowo dobranych równoległych grupach, kontrolowane placebo z udziałem dorosłych o BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>. Pierwszorzędowy parametr, jakim była zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej (okres doboru losowego) oceniano na podstawie zmiany masy ciała w czasie (Tabela 1) oraz odsetka pacjentów, u których spadek masy ciała wyniósł  $\geq 5\%$  lub  $\geq 10\%$  (Tabela 2). Chociaż w obu badaniach utratę masy ciała oceniano w okresie 12 miesięcy, to w większości zmiana ta miała miejsce w ciągu pierwszych 6 miesięcy.

**Tabela 1: Wpływ 6-cio miesięcznego leczenia na wyjściową masę ciała**

	Grupa leczonych	N	Relatywna uśredniona zmiana (%)	Średnia zmiana masy (kg)
Badanie 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 <sup>a</sup>
Badanie 2	Placebo	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 <sup>a</sup>
Dane zbiorcze	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p<0.001 wobec placebo

**Tabela 2: Analiza pacjentów odpowiadających na leczenie po 6 miesiącach**

	Utrata $\geq 5\%$ wyjściowej masy ciała (%)		Utrata $\geq 10\%$ wyjściowej masy ciała (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Badanie 1	30,9	54,6 <sup>a</sup>	10,3	21,3 <sup>b</sup>
Badanie 2	21,3	37,7 <sup>a</sup>	2,2	10,5 <sup>b</sup>
Dane zbiorcze	26,4	46,7 <sup>a</sup>	6,5	16,2 <sup>a</sup>

Wobec placebo: <sup>a</sup> p<0,001; <sup>b</sup> p<0,01



Zmniejszenie masy ciała spowodowane przez orlistat 60 mg przyczyniło się dodatkowo po 6 miesiącach leczenia do polepszenia innych, poza utratą masy, istotnych parametrów zdrowotnych. Średnia względna zmiana stężenia całkowitego cholesterolu wyniosła -2,4% po stosowaniu orlistatu 60 mg (wartość bazowa 5,20 mmol/l) oraz +2,8% po stosowaniu placebo (5,26 mmol/l). Średnia względna zmiana stężenia cholesterolu LDL wyniosła -3,5% po stosowaniu orlistatu 60 mg (wartość bazowa 3,3 mmol/l) oraz +3,8% po stosowaniu placebo (wartość bazowa 3,41 mmol/l). Średnia zmiana obwodu w pasie wyniosła -4,5 cm po stosowaniu orlistatu 60 mg (wartość bazowa 103,7 cm) oraz -3,6 cm po stosowaniu placebo (wartość bazowa 103,5 cm). Wszystkie porównania w stosunku do placebo były statystycznie znamienne.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Badania przeprowadzone u ochotników o prawidłowej masie ciała i otyłych wykazały, że stopień wchłaniania orlistatu był minimalny. Stężenia orlistatu w postaci niezmienionej w osoczu po ośmiu godzinach po podaniu doustnym orlistatu w dawce 360 mg były niewykrywalne (<5 ng/ml).

Ogólnie, po zastosowaniu dawek leczniczych orlistatu, bardzo rzadko był on wykrywalny w osoczu, a osiągnięte stężenia były bardzo małe (<10 ng/ml lub 0,02 μmol), 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.

### Biotransformacja

Na podstawie badań 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 odszczepioną cząsteczką N-formyloleucyny), stanowiące 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 orlistat w postaci niezmienionej.

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. Wydaje się, że sposób wydalania jest taki sam u ochotników z prawidłową masą ciała, jak i u otyłych. Orlistat i jego metabolity M1 i M3 są wydalone z żółcią.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Jest mało prawdopodobne aby stosowanie orlistatu do celów medycznych stwarzało ryzyko dla środowiska wodnego lub lądowego. Jednakże należy unikać jakiegokolwiek możliwego ryzyka (patrz punkt 6.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Wypełnienie kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Krzemionka hydrofobowa koloidalna  
Sodu laurylosiarczan

#### Otoczka kapsułki

Żelatyna  
Indygotyna (E 132)  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry: 2 lata.

Butelki: 2 lata. Po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/PVC/PVDC zawierające 42, 60, 84 i 90 kapsułek twardych.

Blistry Aluminium/PVC/PCTFE zawierające 42, 60, 84 i 90 kapsułek twardych.

Butelki z HDPE z membraną zabezpieczającą z Papier/Aluminium/PET/PE, z wieczkiem z PE, zawierające po 42 i 84 kapsułki twarde.

Butelki z HDPE z wieczkiem z PE ze środkiem pochłaniającym wilgoć – żel krzemionkowy, sita molekularne, zawierające po 42 i 84 kapsułki twarde.

Butelki z HDPE z wieczkiem z PE ze środkiem pochłaniającym wilgoć – żel krzemionkowy o wysokiej porowatości, zawierające po 42 i 84 kapsułki twarde.

Butelki z HDPE z wieczkiem z PE ze środkiem pochłaniającym wilgoć – żel krzemionkowy o niskiej porowatości, zawierające po 42 i 84 kapsułki twarde.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 18836

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.2011 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.01.2017 r.

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

02.08.2019 r.