

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 60 mg Orlistat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Kapsel mit hellblauer Kappe und hellblauem Korpus.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln ist zur Gewichtsreduktion von Erwachsenen mit Übergewicht (Body-Mass-Index BMI \geq 28 kg/m²) indiziert und sollte in Verbindung mit einer leicht hypokalorischen, fettreduzierten Ernährung angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung von **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** ist dreimal täglich eine 60 mg Kapsel. Innerhalb von 24 Stunden sollten nicht mehr als drei 60 mg Kapseln eingenommen werden.

Die Behandlungsdauer sollte 6 Monate nicht überschreiten.

Falls Patienten nach 12 Wochen Behandlung mit **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** keine Gewichtsreduktion erreicht haben, sollte ein Arzt oder Apotheker aufgesucht werden. Möglicherweise müssen sie die Einnahme von **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** beenden.

Diät und körperliche Betätigung sind wichtige Bestandteile eines Programms zur Gewichtsreduktion. Es wird empfohlen, bereits vor Beginn der Behandlung mit **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** mit einer Diät und einem Bewegungsprogramm zu beginnen.

Während der Einnahme von **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** sollte der Patient eine ernährungsphysiologisch ausgewogene, leicht hypokalorische Kost zu sich nehmen, deren Kalorienanteil aus ca. 30 % Fett bestehen sollte (z. B. bei einer Diät mit 2.000 kcal/Tag entspricht dies etwa < 67 g Fett). Die tägliche Menge an Fett, Kohlenhydraten und Proteinen sollte auf drei Hauptmahlzeiten verteilt werden.

Das Diät- und Bewegungsprogramm sollte nach Beenden der Behandlung mit **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** weitergeführt werden.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Für die Anwendung von Orlistat bei älteren Patienten liegen nur wenige Daten vor. Da Orlistat jedoch nur minimal resorbiert wird, ist bei älteren Patienten keine Anpassung der Dosierung notwendig.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Die Wirkung von Orlistat bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion ist nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 4.4).

Da Orlistat jedoch nur minimal resorbiert wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion keine Anpassung der Dosierung notwendig.

Art der Anwendung

Die Kapsel sollte unmittelbar vor, während oder bis zu 1 Stunde nach jeder Hauptmahlzeit mit Wasser eingenommen werden. Falls eine Mahlzeit ausgelassen wird oder eine Mahlzeit kein Fett enthält, sollte auf die Dosis von Orlistat verzichtet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5)
- Chronisches Malabsorptionssyndrom
- Cholestase
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Behandlung mit Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Symptome

Den Patienten sollte empfohlen werden, die Ernährungsempfehlungen zu beachten (siehe Abschnitt 4.2). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens gastrointestinaler Symptome (siehe Abschnitt 4.8) kann zunehmen, wenn **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** zusammen mit einer fettreichen Einzelmahlzeit oder fettreicher Ernährung eingenommen wird.

Fettlösliche Vitamine

Die Behandlung mit Orlistat kann möglicherweise die Absorption von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K) beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5). Aus diesem Grund sollte vor dem Schlafengehen ein Multivitaminpräparat eingenommen werden.

Arzneimittel gegen Diabetes

Da die Gewichtsreduktion bei Diabetes mit einer verbesserten metabolischen Kontrolle einhergehen kann, sollten Patienten, die ein Arzneimittel gegen Diabetes nehmen, vor Beginn einer Therapie mit **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** einen Arzt konsultieren, weil die Dosierung des Antidiabetikums gegebenenfalls angepasst werden muss.

Arzneimittel gegen Bluthochdruck oder erhöhten Cholesterinspiegel

Gewichtsreduktion kann mit einer Verbesserung des Blutdruckes und des Cholesterinspiegels verbunden sein. Patienten, die **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln**

sowie Arzneimittel gegen Bluthochdruck oder einen erhöhten Cholesterinspiegel einnehmen, sollten ihren Arzt oder Apotheker fragen, ob die Dosierung dieser Arzneimittel angepasst werden muss.

Amiodaron

Patienten, die Amiodaron einnehmen, sollten vor Beginn einer Therapie mit **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** einen Arzt befragen (siehe Abschnitt 4.5).

Rektale Blutungen

Unter der Einnahme von Orlistat wurden Fälle rektaler Blutungen berichtet. Falls dies eintritt, sollte der Patient einen Arzt konsultieren.

Orale Kontrazeptiva

Es wird empfohlen, zusätzliche schwangerschaftsverhütende Maßnahmen zu treffen, um dem im Falle von schwerer Diarrhoe möglichen Versagen der oralen Kontrazeption vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.5).

Erkrankungen der Niere

Patienten mit einer Nierenerkrankung sollten vor Beginn einer Therapie mit **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** einen Arzt befragen, da die Einnahme von Orlistat mit einer Hyperoxalurie und Oxalat-Nephropathie verbunden sein kann, die gelegentlich zu einem Nierenversagen führen. Dieses Risiko ist erhöht in Patienten mit einer zugrundeliegenden chronischen Nierenerkrankung und/oder einem Volumenverlust (siehe Abschnitt 4.8).

Levothyroxin

Bei gleichzeitiger Einnahme von Levothyroxin und Orlistat kann es in seltenen Fällen zu Hypothyroidismus und/oder einer verminderten Kontrolle des Hypothyroidismus kommen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Levothyroxin einnehmen, sollten vor Beginn der Therapie mit **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** einen Arzt befragen, da Orlistat und Levothyroxin möglicherweise zu unterschiedlichen Zeiten eingenommen werden sollten. Möglicherweise muss die Dosierung von Levothyroxin angepasst werden.

Antiepileptische Arzneimittel

Patienten, die antiepileptische Arzneimittel einnehmen, sollten vor Beginn der Therapie mit **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** einen Arzt befragen, da sie auf mögliche Veränderungen in Häufigkeit und Schweregrad der Konvulsionen überwacht werden sollten. Falls Veränderungen auftreten, ist zu überlegen, ob Orlistat und das Antiepileptikum zu unterschiedlichen Zeiten verabreicht werden sollten (siehe Abschnitt 4.5).

Anti-retrovirale Arzneimittel zur Behandlung einer HIV Infektion

Patienten sollten ihren Arzt befragen, bevor sie Orlistat zusammen mit anti-retroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer HIV Infektion einnehmen. Orlistat kann möglicherweise die Absorption dieser Arzneimittel reduzieren und damit einen negativen Effekt auf ihre Wirksamkeit haben (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ciclosporin

Sowohl in einer Studie zu Wechselwirkungen von Arzneimitteln als auch in mehreren Fällen mit gleichzeitiger Anwendung von Orlistat und Ciclosporin wurde eine Absenkung der Ciclosporin-Plasmaspiegel beobachtet. Dies könnte zu einer Abnahme der immunsuppressiven Wirkung von Ciclosporin führen. Die gleichzeitige Anwendung von **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** und Ciclosporin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Orale Antikoagulanzen

Bei der Anwendung von Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzen in Kombination mit Orlistat könnten die Quick-Werte (*international normalised ratio*, INR) beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Anwendung von **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** und Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Orale Kontrazeptiva

In spezifischen Studien zur Untersuchung von Arzneimittelwechselwirkungen wurde gezeigt, dass es keine Interaktionen zwischen oralen Kontrazeptiva und Orlistat gibt. Orlistat kann jedoch indirekt die Verfügbarkeit oraler Kontrazeptiva verringern und hat in Einzelfällen zu unerwarteten Schwangerschaften geführt. In Fällen schwerer Diarrhoe wird eine zusätzliche Kontrazeptionsmaßnahme empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Levothyroxin

Bei gleichzeitiger Einnahme von Levothyroxin und Orlistat kann es zu Hypothyroidismus und/oder einer verminderten Kontrolle des Hypothyroidismus kommen (siehe Abschnitt 4.4). Dies könnte mit einer verminderten Resorption von Jodsalzen und/oder Levothyroxin zusammenhängen.

Antiepileptische Arzneimittel

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Orlistat und antiepileptischen Arzneimitteln, wie z. B. Valproinsäure oder Lamotrigin behandelt wurden, wurden Konvulsionen berichtet, für die ein Kausalzusammenhang in Form einer Wechselwirkung nicht ausgeschlossen werden kann. Orlistat verringert möglicherweise die Resorption von antiepileptischen Arzneimitteln, was zu Konvulsionen führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Fettlösliche Vitamine

Die Behandlung mit Orlistat kann möglicherweise die Absorption von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K) beeinträchtigen.

Bei den meisten Patienten, die in klinischen Studien bis zu 4 vollen Jahren mit Orlistat behandelt wurden, blieben die Konzentrationen der Vitamine A, D, E und K sowie des Beta-Carotins im Normbereich. Allerdings sollte den Patienten empfohlen werden, vor dem Schlafengehen ein ergänzendes Multivitaminpräparat einzunehmen, um eine ausreichende Vitaminaufnahme sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.4).

Acarbose

Da keine pharmakokinetischen Studien zu Wechselwirkungen vorliegen, wird **Orlistat-**

ratiopharm® 60 mg Hartkapseln für Patienten, die Acarbose erhalten, nicht empfohlen.

Amiodaron

Nach der Gabe einer Einmaldosis Amiodaron wurde bei einer begrenzten Anzahl gesunder Freiwilliger, die gleichzeitig Orlistat erhielten, eine geringfügige Abnahme der Amiodaron-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Patienten, die eine Amiodaron-Therapie erhalten, bleibt die klinische Relevanz der Abnahme dieser Plasmakonzentration weiterhin unbekannt.

Patienten, die Amiodaron anwenden, sollten ihren Arzt fragen, bevor sie die Behandlung mit **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** beginnen. Während der Behandlung mit **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** kann eine Anpassung der Amiodaron-Dosierung notwendig werden.

Anti-retrovirale Arzneimittel zur Behandlung einer HIV Infektion

Basierend auf Literaturdaten und Berichten nach der Vermarktung kann Orlistat möglicherweise die Absorption von anti-retroviralen Arzneimitteln gegen HIV reduzieren und damit einen negativen Effekt auf ihre Wirksamkeit haben (siehe Abschnitt 4.4).

Antidepressiva, Antipsychotika, Benzodiazepine

Es gibt einige Fallberichte zu verringerter Wirksamkeit von Antidepressiva, Antipsychotika (einschließlich Lithium) und Benzodiazepinen, die gleichzeitig mit der Einleitung einer Orlistat-Behandlung bei vorher gut eingestellten Patienten aufgetreten ist. Deswegen soll eine Behandlung mit Orlistat nur nach sorgfältiger Abwägung der möglichen Auswirkungen bei diesen Patienten eingeleitet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Im Falle einer schweren Diarrhoe wird die Anwendung einer zusätzlichen Verhütungsmethode zur Vorbeugung eines möglichen Versagens der oralen Kontrazeption empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Für Orlistat liegen keine klinischen Daten bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Orlistat in die Muttermilch übertritt, ist **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Orlistat hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheits-Profiles

Die Nebenwirkungen von Orlistat sind hauptsächlich gastrointestinaler Natur und hängen mit der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels zusammen, da die Absorption von eingenommenem Fett verhindert wird.

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen wurden aus klinischen Studien mit Orlistat 60 mg über eine Dauer von 18 Monaten bis 2 Jahren ermittelt und waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Sie traten in der Regel früh in der Behandlung (innerhalb der ersten 3 Monate) und bei den meisten Patienten nur einmal auf. Die Einnahme von fettarmer Nahrung senkt die Wahrscheinlichkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

| | |
|----------------------|--|
| Sehr häufig | ≥ 1/10 |
| Häufig | ≥ 1/100 bis < 1/10 |
| Gelegentlich | ≥ 1/1.000 bis < 1/100 |
| Selten | ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000 |
| Sehr selten | < 1/10.000 |
| Nicht bekannt | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Die Häufigkeit der bekannt gewordenen Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung von Orlistat festgestellt wurden, ist nicht bekannt, da diese Ereignisse freiwillig von einer Population ungewisser Größe berichtet wurden.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| Systemorganklasse und Häufigkeit | Nebenwirkung |
|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
| Nicht bekannt | Verringerung des Prothrombin und erhöhte INR (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5) |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Nicht bekannt | Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus, Angioödem, Pruritus, Exanthem und Urtikaria |

| Psychiatrische Erkrankungen | |
|--|---|
| Häufig | Beklemmungen* |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Sehr häufig | Ölige Flecken Flatulenz mit Stuhl- abgang Stuhldrang Fettiger öliger Stuhl Abgang öligen Sekrets Flatulenz Weicher Stuhl |
| Häufig | Unterbauchschmerzen Stuhlinkontinenz Flüssige Stühle Vermehrter Stuhlgang |
| Nicht bekannt | Divertikulitis Pankreatitis Leichte Rektalblutungen (siehe Abschnitt 4.4). |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Nicht bekannt | Oxalat-Nephropathie, die zu Nierenversagen führen kann. |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Nicht bekannt | Hepatitis (auch schwer- wiegende). Es wurden einige tödliche Fälle bzw. Fälle, in denen eine Lebertransplantation er- forderlich war, berichtet. Cholelithiasis Erhöhung der Transami- nasen und der alkali- schen Phosphatase |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Nicht bekannt | Bullöses Exanthem |

* Es ist plausibel, dass die Behandlung mit **Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln** zu Beklemmungen im Hinblick auf mögliche bzw. tatsächliche gastrointestinale Nebenwirkungen führen kann.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen von 800 mg Orlistat und Mehrfachdosen von bis zu 400 mg dreimal täglich wurden über einen Zeitraum von 15 Tagen an normalgewichtige und übergewichtige Probanden verabreicht, ohne dass signifikante klinische Befunde auftraten. Darüber hinaus wurden Dosen von dreimal täglich 240 mg über 6 Monate an adipöse Patienten verabreicht. Bei der Mehrzahl der nach der Markteinführung gemeldeten Fälle von Orlistat-Überdosierung wurden entweder keine Nebenwirkungen oder ähnliche

Tabelle 1: Effekt auf das Körpergewicht nach 6-monatiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert

| | Behandlungs- gruppe | N | Relative mittlere Änderung (%) | Mittlere Änderung (kg) |
|-------------------|------------------------|-----|-----------------------------------|---------------------------|
| Studie 1 | Placebo | 204 | - 3,24 | - 3,11 |
| | Orlistat 60 mg | 216 | - 5,55 | - 5,20 ^a |
| Studie 2 | Placebo | 183 | - 1,17 | - 1,05 |
| | Orlistat 60 mg | 191 | - 3,66 | - 3,59 ^a |
| Gepoolte Daten | Placebo | 387 | - 2,20 | - 2,09 |
| | Orlistat 60 mg | 407 | - 4,60 | - 4,40 ^a |

^a p < 0,001 gegen Placebo

Tabelle 2: Responder-Analyse nach 6 Monaten

| | Gewichtsreduktion ≥ 5 % zum Ausgangsgewicht (%) | | Gewichtsreduktion ≥ 10 % zum Ausgangsgewicht (%) | |
|----------------|--|-------------------|---|-------------------|
| | Placebo | 60 mg Orlistat | Placebo | 60 mg Orlistat |
| Studie 1 | 30,9 | 54,6 ^a | 10,3 | 21,3 ^b |
| Studie 2 | 21,3 | 37,7 ^a | 2,2 | 10,5 ^b |
| Gepoolte Daten | 26,4 | 46,7 ^a | 6,5 | 16,2 ^a |

Vergleich gegen Placebo: ^a p < 0,001; ^b p < 0,01

Nebenwirkungen wie bei der empfohlenen Dosis von Orlistat gemeldet.

Im Falle einer Überdosierung sollte ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Sollte es zu einer deutlichen Überdosierung von Orlistat gekommen sein, wird empfohlen, den Patienten für 24 Stunden zu beobachten. Basierend auf Untersuchungen an Mensch und Tier kann von einer schnellen Rückbildung etwaiger systemischer Wirkungen, die auf die lipasehemmenden Eigenschaften von Orlistat zurückzuführen sind, ausgegangen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiadiposita, exkl. Diätetika, peripher wirkende Antiadiposita
ATC-Code: A08AB01

Orlistat ist ein wirksamer, spezifischer und lang anhaltender Inhibitor der gastrointestinalen Lipasen. Die therapeutische Wirkung setzt im Lumen des Magens und des oberen Dünndarms durch kovalente Bindung an den aktiven Serin-Rest der gastrischen und pankreatischen Lipasen ein. Nahrungsfette in Form von Triglyceriden können durch das inaktivierte Enzym nicht mehr zu freien Fettsäuren und Monoglyceriden hydrolysiert und nicht resorbiert werden. Aus klinischen Studien wurde abgeleitet, dass 60 mg Orlistat, dreimal täglich eingenommen, die Absorption von ungefähr 25 % des Nahrungsfetts blockiert. Die Wirkung von Orlistat führt frühestens 24 bis 48 Stunden nach der Einnahme zu einem erhöhten Fettanteil im Stuhl. Innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Beendigung der Behandlung erreicht der Fettanteil im Stuhl normale Werte wie vor der Behandlung.

Zwei doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien an Erwachsenen mit einem BMI ≥ 28 kg/m² belegen die Wirksamkeit von 60 mg Orlistat, das dreimal täglich in Kombination mit einer hypokalorischen, fettreduzierten Ernährung eingenommen wurde.

Der primäre Parameter, die Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert (zum Zeitpunkt der Randomisierung), wurde wie folgt bewertet: als Veränderung des Körpergewichtes im Studienverlauf (Tabelle 1) und als Anteil derjenigen Studienteilnehmer, die mehr als 5 % bzw. mehr als 10 % ihres Ausgangsgewichts verloren haben (Tabelle 2). Obwohl in beiden Studien die Gewichtsreduktion über 12 Monate beobachtet wurde, trat der größte Gewichtsverlust in den ersten 6 Monaten auf.

Die nach 6-monatiger Behandlung mit 60 mg Orlistat erzielte Gewichtsreduktion bewirkt weitere wesentliche gesundheitliche Vorteile. Die durchschnittliche Änderung im Gesamtcholesterin betrug mit Orlistat 60 mg - 2,4 % (Ausgangswert 5,20 mmol/l) und mit Placebo + 2,8 % (Ausgangswert 5,26 mmol/l). Die durchschnittliche Änderung des LDL-Cholesterins betrug mit Orlistat 60 mg - 3,5 % (Ausgangswert 3,30 mmol/l) und mit Placebo + 3,8 % (Ausgangswert 3,41 mmol/l). Beim Taillenumfang betrug die durchschnittliche Änderung - 4,5 cm mit Orlistat 60 mg (Ausgangswert 103,7 cm) und mit Placebo - 3,6 cm (Ausgangswert 103,5 cm). Sämtliche Vergleiche waren statistisch signifikant gegenüber Placebo.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Untersuchungen bei normalgewichtigen und übergewichtigen Probanden haben gezeigt, dass die Absorption von Orlistat

minimal war. Plasmakonzentrationen von nicht metabolisiertem Orlistat waren 8 Stunden nach der oralen Gabe von 360 mg Orlistat nicht messbar (< 5 ng/ml).

Im Allgemeinen konnte bei therapeutischen Dosierungen nicht metabolisiertes Orlistat im Plasma nur sporadisch und in äußerst niedrigen Konzentrationen (< 10 ng/ml oder 0,02 µmol) und ohne Anzeichen einer Kumulation nachgewiesen werden. Dies ist konsistent mit der beobachteten minimalen Absorption.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen kann wegen der nur minimalen Absorption und nicht bestimmbarer systemischer Pharmakokinetik des Wirkstoffs nicht ermittelt werden. *In vitro* wird Orlistat zu > 99% an Plasmaproteine gebunden (vor allem an Lipoproteine und Albumin). Orlistat wird geringfügig in Erythrozyten aufgenommen.

Biotransformation

Tierexperimentelle Daten legen nahe, dass Orlistat vor allem in der Darmwand metabolisiert wird. In einer Studie mit adipösen Patienten, denen die minimal systemisch resorbierte Dosis verabreicht wurde, konnten zwei Hauptmetabolite, nämlich M1 (in Position 4 hydrolysiertes Lactonring) und M3 (M1 nach Abspaltung der N-Formyl-Leucin-Gruppe), identifiziert werden, die annähernd 42% der Gesamtplasmakonzentration darstellten.

M1 und M3 haben einen offenen Beta-Lactonring und weisen eine extrem schwache lipasehemmende Aktivität (1.000- bzw. 2.500-fach schwächer als Orlistat) auf. In Anbetracht dieser geringen inhibitorischen Wirkung und der niedrigen Plasmaspiegel bei therapeutischer Dosierung (durchschnittlich 26 ng/ml bzw. 108 ng/ml) werden diese Metaboliten als pharmakologisch unwirksam betrachtet.

Elimination

Untersuchungen bei normalgewichtigen und adipösen Personen haben gezeigt, dass der nicht resorbierte Wirkstoff hauptsächlich über den Stuhl eliminiert wird. Ungefähr 97% der verabreichten Dosis wurden mit dem Stuhl ausgeschieden, 83% davon als unverändertes Orlistat.

Die kumulative renale Ausscheidung von Orlistat und seiner Derivate betrug < 2% der verabreichten Dosis. Der Zeitraum bis zur vollständigen Ausscheidung (fäkal und renal) betrug 3 bis 5 Tage. Dies schien bei normalgewichtigen und adipösen Probanden ähnlich zu sein. Sowohl Orlistat als auch M1 und M3 werden biliär ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kancerogenem Potential sowie Fertilitäts-, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Mikrokristalline Cellulose
Natrium-Stärke-Glykolat (Typ A)
Hochdisperses Siliziumdioxid
Natriumdodecylsulfat

Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PVDC/-Blisterpackungen mit 42, 60, 84, 90 und 120 Hartkapseln.
Aluminium/PVC/PCTFE-Blisterpackungen mit 42, 60, 84, 90 und 120 Hartkapseln
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

80785.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt