

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenical® 120 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 120 mg Orlistat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Die Kapsel hat eine türkise Kappe und einen türkisen Korpus mit der Aufschrift „XENICAL 120“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xenical ist in Verbindung mit einer leicht hypokalorischen Kost zur Behandlung von adipösen Patienten mit einem Körpermassenindex (*body mass index* – BMI) von größer oder gleich 30 kg/m² oder von übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 28 kg/m²) mit begleitenden Risikofaktoren angezeigt.

Die Behandlung mit Orlistat sollte nach 12 Wochen abgebrochen werden, wenn der Gewichtsverlust nicht mindestens 5 % des Körpergewichtes zu Beginn der Therapie beträgt.

4.2 Dosierung und Dauer der Anwendung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Orlistat ist eine Kapsel zu 120 mg, die unmittelbar vor, während oder bis zu einer Stunde nach jeder Hauptmahlzeit mit Wasser einzunehmen ist. Falls eine Mahlzeit ausgelassen wird oder kein Fett enthält, sollte auf die jeweilige Einnahme von Orlistat verzichtet werden.

Patienten sollten eine ernährungsphysiologisch ausgewogene, leicht hypokalorische Kost zu sich nehmen, deren Kalorienanteil aus Fett ca. 30 % betragen sollte. Es wird empfohlen, dass die Kost reich an Obst und Gemüse ist. Die tägliche Aufnahme von Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß sollte auf drei Hauptmahlzeiten verteilt werden.

Dosierungen von mehr als dreimal täglich 120 mg Orlistat zeigten keinen zusätzlichen Nutzen.

Die Wirkung von Orlistat führt bereits 24 bis 48 Stunden nach Einnahme zu einer erhöhten fäkalen Fettsausscheidung. Bei Absetzen der Therapie erreicht der fäkale Fettanteil üblicherweise innerhalb von 48 bis 72 Stunden wieder die Werte vor Behandlungsbeginn.

Spezielle Patientengruppen

Die Wirkung von Orlistat bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz, Kindern und älteren Patienten ist nicht untersucht worden.

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Xenical für die Anwendung bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

- Chronisches Malabsorptionssyndrom.
- Cholestase.
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In klinischen Studien war die Gewichtsabnahme mit einer Orlistat-Behandlung bei Patienten mit einem Typ-II-Diabetes geringer als bei Nicht-Diabetikern. Die Behandlung mit Antidiabetika sollte bei Einnahme von Orlistat engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Orlistat zusammen mit Ciclosporin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Ernährungsempfehlungen zu beachten, die ihnen gegeben wurden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei hohem Fettanteil der Kost kann sich die Wahrscheinlichkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) während der Behandlung mit Orlistat erhöhen (so entspricht z. B. die Aufnahme von 2000 kcal/Tag bei einem Fettanteil von > 30 % der Aufnahme von > 67 g Fett). Die tägliche Aufnahme von Fett sollte auf drei Hauptmahlzeiten verteilt werden. Bei Einnahme von Orlistat mit einer sehr fettreichen Mahlzeit ist die Wahrscheinlichkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöht.

Es wurden Fälle rektaler Blutungen mit Xenical gemeldet. Wenn es sich um schwere und/oder persistierende Fälle handelt, müssen die verordnenden Ärzte weitere Untersuchungen vornehmen.

Es wird empfohlen, zusätzliche schwangerschaftsverhütende Maßnahmen durchzuführen, um dem Versagen der oralen Kontrazeption vorzubeugen, wozu es im Falle einer schweren Diarrhö kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die gleichzeitig mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden, sollten die Gerinnungsparameter überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Die Anwendung von Orlistat kann mit Hyperoxalurie und Oxalat-Nephropathie verbunden sein, die manchmal zu Nierenversagen führt. Bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung und/oder einem Flüssigkeitsmangel ist dieses Risiko erhöht (siehe Abschnitt 4.8).

Selten kann es zu Hypothyroidismus und/oder einer verminderten Kontrolle eines Hypothyroidismus kommen. Der Mechanismus könnte, auch wenn dies nicht erwiesen ist, mit einer verminderten Resorption von Jodsalzen und/oder Levothyroxin zusammenhängen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die antiepileptische Arzneimittel einnehmen: Orlistat kann eine antikonvulsive Therapie aus dem Gleichgewicht bringen, indem es die Absorption verringert, was zu Konvulsionen führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Antiretrovirale Arzneimittel gegen HIV: Orlistat kann möglicherweise die Resorption von antiretroviralen Arzneimitteln gegen HIV verringern und negative Auswirkungen auf

die Wirksamkeit einer antiretroviralen HIV-Therapie haben (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ciclosporin

Eine Senkung der Ciclosporin-Plasmaspiegel wurde sowohl in einer Studie zu Wechselwirkungen von Arzneimitteln als auch in mehreren Fällen, in denen Orlistat gleichzeitig gegeben wurde, beobachtet. Dies kann zu einer Abnahme der Immunreaktion unterdrückenden Wirkung führen. Deshalb wird die Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine gleichzeitige Anwendung jedoch nicht vermieden werden kann, müssen sowohl bei Beginn der Einnahme von Orlistat, als auch nach dem Absetzen von Orlistat, bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, häufigere Kontrollen der Ciclosporin-Blutwerte durchgeführt werden. Die Ciclosporin-Blutwerte müssen so lange überwacht werden, bis sie sich stabilisiert haben.

Acarbose

Da keine pharmakokinetischen Studien zu Wechselwirkungen vorliegen, sollte eine gleichzeitige Anwendung von Orlistat mit Acarbose vermieden werden.

Orale Antikoagulanzen

Bei Anwendung von Warfarin oder anderen Antikoagulanzen in Kombination mit Orlistat sollten die INR-Werte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fettlösliche Vitamine

Die Behandlung mit Orlistat kann möglicherweise die Resorption von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K) beeinträchtigen. Bei den meisten Patienten, die in klinischen Studien bis zu vier Jahren mit Orlistat behandelt worden waren, blieben die Konzentrationen der Vitamine A, D, E und K sowie von Beta-Carotin im Normbereich. Zur Sicherstellung einer geeigneten Ernährungsweise sollten Patienten, die sich zur Gewichtskontrolle diätetisch ernähren, angewiesen werden, auf einen hohen Obst- und Gemüseanteil der Kost zu achten. Die Einnahme eines ergänzenden Multivitaminpräparates kann in Erwägung gezogen werden. Falls eine ergänzende Multivitaminabgabe empfohlen wird, sollte diese mindestens zwei Stunden nach Einnahme von Orlistat bzw. vor dem Schlafengehen erfolgen.

Amiodaron

Nach einer Einmaldosis 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 dieser Wirkung weiterhin unbekannt, sie kann aber in einigen Fällen klinische Bedeutung erlangen. Bei Patienten, welche gleichzeitig eine Amiodaron-Therapie erhalten, ist dennoch eine verstärkte Überwachung auf klinischer Ebene und per EKG gerechtfertigt.

Xenical® 120 mg Hartkapseln



Bei Patienten, die gleichzeitig mit Orlistat und antiepileptischen Arzneimitteln, wie z. B. Valproinsäure, Lamotrigin, behandelt wurden, wurden Konvulsionen berichtet, für die ein Kausalzusammenhang in Form einer Wechselwirkung nicht ausgeschlossen werden kann. Daher sollten diese Patienten auf mögliche Veränderungen in der Häufigkeit und/oder der Schwere der Konvulsionen überwacht werden.

Selten kann es zu Hypothyroidismus und/oder einer verminderten Kontrolle eines Hypothyroidismus kommen. Der Mechanismus könnte, auch wenn dies nicht erwiesen ist, mit einer verminderten Resorption von Jodsalzen und/oder Levothyroxin zusammenhängen (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt einige Fallberichte zu verringerter Wirksamkeit von antiretroviralen HIV-Arzneimitteln, 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.

Keine Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Amitriptylin, Atorvastatin, Biguaniden, Digoxin, Fibraten, Fluoxetin, Losartan, Phenytoin, Phentermin, Pravastatin, Nifedipin Gastrointestinales Therapeutisches System (GITS), Nifedipin retard, Sibutramin oder mit Alkohol wurden nicht beobachtet. Das Fehlen dieser Wechselwirkungen wurde in spezifischen Studien zu Wechselwirkungen von Arzneimitteln belegt.

In spezifischen Arzneimittel-Interaktionsstudien wurde gezeigt, dass es keine Wechselwirkungen 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 Diarrhö wird eine zusätzliche Kontrazeptionsmaßnahme empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Orlistat liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Bei Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Da nicht bekannt ist, ob Orlistat in die Muttermilch übertritt, ist Orlistat während der Stillzeit kontraindiziert.

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

Xenical hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Orlistat sind hauptsächlich gastrointestinaler Natur. Die Inzidenz von Nebenwirkungen nahm mit längerer Anwendungsdauer von Orlistat ab.

Die unerwünschten Ereignisse sind unten stehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeit, mit der die unerwünschten Ereignisse auftreten, werden wie folgend eingestuft: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$) einschließlich Einzelfälle.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgende Nebenwirkungstabelle (erstes Behandlungsjahr) stützt sich auf Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit von $> 2\%$ und einer Inzidenz von $\geq 1\%$ über Placebo in klinischen Studien mit einer Dauer von 1 und 2 Jahren auftraten:

Siehe Tabelle 1

In einer klinischen Studie mit einer Dauer von 4 Jahren, war das allgemeine Profil an unerwünschten Ereignissen mit dem in den 1- und 2-Jahresstudien gemeldeten vergleichbar, wobei die Gesamtinzidenz der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse, welche im Jahr 1 gemeldet wurden, im

Verlauf der vier Jahre von Jahr zu Jahr abnahm.

Die folgende Nebenwirkungstabelle basiert auf Spontanmeldungen aus der Zeit nach der Markteinführung, daher sind die Häufigkeiten unbekannt:

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

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 normalgewichtigen und übergewichtigen Probanden gegeben, ohne signifikante unerwünschte Ergebnisse. Darüber hinaus wurden Dosen von dreimal täglich 240 mg über 6 Monate an Übergewichtige gege-

Tabelle 1

Systemorganklasse	Nebenwirkung/unerwünschtes Ereignis
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Sehr häufig: Häufig:	Infektion der oberen Atemwege Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	Bauchschmerzen/-beschwerden, ölige Flecken am After, Flatulenz mit Stuhlabgang, Stuhl-drang, fettiger/ölgiger Stuhl, Flatulenz, flüssige Stühle, Abgang öligen Sekrets, vermehrte Stühle Rektumschmerzen/-beschwerden, weiche Stühle, Stuhlinkontinenz, abdominales Spannungsgefühl*, Zahnbeschwerden, Zahnfleischbeschwerden
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	Harnwegsinfektion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig:	Hypoglykämie*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig:	Influenza
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufig:	Abgeschlagenheit
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	Menstruationsbeschwerden
Psychiatrische Erkrankungen Häufig:	Angstgefühl

* Die einzigen unerwünschten Ereignisse, die nur bei der Behandlung von adipösen Typ-2-Diabetikern mit einer Häufigkeit von $> 2\%$ und einer Inzidenz von $\geq 1\%$ über Placebo auftraten.



Xenical® 120 mg Hartkapseln

Tabelle 2

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Untersuchungen	Erhöhung der Lebertransaminasen und der alkalischen Phosphatase. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulanzen und Orlistat behandelt wurden, wurde über verminderte Prothrombinwerte, erhöhte INR und unausgeglichene Antikoagulanzenbehandlung berichtet, welche zu einer Veränderung der hämostatischen Parameter geführt haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Rektale Blutungen Divertikulitis Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Bullöses Exanthem
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (z. B. Pruritus, Exanthem, Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock)
Leber- und Gallenerkrankungen	Cholelithiasis Hepatitis, die schwerwiegend sein kann. Einige tödliche Fälle oder Fälle, nach denen eine Lebertransplantation erforderlich war, sind berichtet worden.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Oxalat-Nephropathie, die zu Nierenversagen führen kann.

ben. Bei der Mehrzahl der nach der Markteinführung eingegangenen Fälle von Orlistat-Überdosierung wurden entweder keine unerwünschten Ereignisse oder ähnliche unerwünschte Ereignisse wie bei der empfohlenen Dosis von Orlistat gemeldet.

Sollte es zu einer deutlichen Überdosierung von Orlistat kommen, wird empfohlen, den Patienten während 24 Stunden zu beobachten. Basierend auf Untersuchungen an Mensch und Tier kann von einer schnellen Rückbildung eventueller systemischer Wirkungen, die auf die lipasehemmenden Eigenschaften von Orlistat zurückzuführen sind, ausgegangen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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. Das inaktivierte Enzym kann dadurch nicht die in Form von Triglyceriden vorliegenden Nahrungsfette in resorbierbare freie Fettsäuren und Monoglyceride hydrolysieren.

In den 2-Jahresstudien und in der 4-Jahresstudie wurde die Behandlung, sowohl in den Orlistat-Gruppen als auch in den mit Placebo behandelten Gruppen, in Verbindung mit einer hypokalorischen Ernährung durchgeführt.

Die gesammelten Daten aus fünf 2-Jahresstudien mit Orlistat und einer hypokalorischen Diät belegten, dass 37 % der Orlistat-Patienten und 19 % der Placebo-Patienten nach 12 Wochen Behandlung einen Gewichtsverlust von mindestens 5 % ihres Ausgangskörpergewichtes zeigten. Von diesen verloren 49 % der mit Orlistat behandelten Patienten und 40 % der mit Placebo behandelten Patienten im ersten Jahr weitere $\geq 10\%$ ihres Ausgangskörpergewichtes. Im Gegensatz dazu zeigten nur 5 % der mit Orlistat behandelten und 2 % der mit Placebo behandelten Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung keinen 5%igen Gewichtsverlust zeigten hatten, nach einem Jahr einen weiteren Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ im Vergleich zu ihrem Ausgangskörpergewicht. Insgesamt lag der Prozentsatz der Patienten, die mit 120 mg Orlistat behandelt wurden und die $\geq 10\%$ ihres Körpergewichtes verloren haben, mit Orlistat 120 mg bei 20 % im Vergleich zu 8 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Der mittlere Unterschied im Gewichtsverlust zwischen Arzneimittel und Placebo betrug 3,2 kg.

Daten aus der klinischen 4-Jahres-Studie XENDOS belegten, dass 60 % der Orlistat-Patienten gegenüber 35 % der Placebo-Patienten nach 12 Wochen eine mindestens 5%ige Gewichtsabnahme im Vergleich zum Ausgangskörpergewicht zeigten. Von diesen verloren 62 % der mit Orlistat behandelten Patienten und 52 % der mit Placebo behandelten Patienten im ersten Jahr weitere $\geq 10\%$ ihres Ausgangskörpergewichtes. Im Gegensatz dazu zeigten nur 5 % der mit Orlistat behandelten und 4 % der mit Placebo behandelten Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung keinen 5%igen Gewichtsverlust zeigten hatten, nach einem Jahr

einen weiteren Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ im Vergleich zu ihrem Ausgangskörpergewicht. Nach einem Behandlungsjahr hatten 41 % der mit Orlistat behandelten Patienten und 21 % der mit Placebo behandelten Patienten $\geq 10\%$ ihres Körpergewichtes verloren, wobei die mittlere Differenz zwischen den beiden Gruppen 4,4 kg betrug. Nach 4 Jahren Behandlung hatten 21 % der mit Orlistat behandelten verglichen mit 10 % der mit Placebo behandelten Patienten, bei einer mittleren Differenz von 2,7 kg, $\geq 10\%$ ihres Körpergewichtes verloren.

In der XENDOS-Studie verloren mehr Orlistat- oder Placebo-Patienten nach 12 Wochen mindestens 5 % oder nach einem Jahr 10 % ihres Ausgangskörpergewichtes, als dies in den 2-Jahresstudien der Fall war. Der Grund für diesen Unterschied ist, dass in den fünf 2-Jahresstudien eine 4-Wochen-Diät und eine Placebo-Anfangsphase eingeschlossen waren, während der die Patienten vor Behandlungsbeginn durchschnittlich 2,6 kg verloren.

Daten aus der klinischen 4-Jahres-Studie legen nahe, dass der mit Orlistat erreichte Gewichtsverlust im Verlauf der Studie die Entstehung eines Typ-2-Diabetes hinauszögerte (Gesamtinzidenz der Diabetesfälle: 3,4 % in der Orlistat-Gruppe, verglichen mit 5,4 % in der mit Placebo behandelten Gruppe). Die große Mehrheit der Diabetesfälle fand sich in der Subgruppe der Patienten, welche zu Studienbeginn eine gestörte Glucosetoleranz aufwiesen und aus der 21 % der randomisierten Patienten stammten. Es ist nicht bekannt, ob aus diesen Ergebnissen ein klinischer Langzeitnutzen abgeleitet werden kann.

Bei durch Antidiabetika unzureichend eingestellten adipösen Typ-2-Diabetikern zeigten Daten aus vier klinischen Einjahresstudien, dass der Prozentsatz der Responder ($\geq 10\%$ Gewichtsverlust) mit Orlistat bei 11,3 % lag, verglichen mit 4,5 % unter Placebo. Bei Patienten, die mit Orlistat behandelt wurden, lag der mittlere Unterschied des Gewichtsverlustes im Vergleich zu Placebo bei 1,83 kg–3,06 kg, und der mittlere Unterschied zu Placebo bei der HbA1c-Reduktion lag bei 0,18 %–0,55 %. Es wurde nicht nachgewiesen, dass die Wirkung auf HbA1c unabhängig von der Gewichtsreduktion ist.

In einer multizentrischen (USA, Kanada), doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie wurden 539 adipöse Jugendliche randomisiert und erhielten über 52 Wochen entweder dreimal täglich 120 mg Orlistat (n = 357) oder Placebo (n = 182) zusätzlich zu einer hypokalorischen Ernährung und Bewegung. Beide Gruppen erhielten eine ergänzende Multivitamin-Gabe. Der primäre Endpunkt war die Änderung des Körpermassenindex (BMI) von Studienbeginn bis Studienende.

Die Ergebnisse waren in der mit Orlistat behandelten Gruppe signifikant überlegen (Differenz im BMI von 0,86 kg/m² zugunsten von Orlistat). 9,5 % der mit Orlistat behandelten Patienten nahmen in einem Jahr $\geq 10\%$ ihres Körpergewichtes ab, gegenüber 3,3 % der mit Placebo behandelten Patienten, mit einem mittleren Unterschied

Xenical® 120 mg Hartkapseln



von 2,6 kg zwischen den beiden Gruppen. Die Differenz ist auf die Patientengruppe mit einem $\geq 5\%$ igen Gewichtsverlust nach 12 Wochen Orlistat-Behandlung zurückzuführen, die 19 % der Anfangspopulation verkörpert. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen ähnlich wie bei Erwachsenen. Es ergab sich jedoch eine nicht geklärte Erhöhung der Inzidenz von Knochenbrüchen (6 % in der mit Orlistat und 2,8 % in der mit Placebo behandelten Gruppe).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Untersuchungen bei normalgewichtigen und übergewichtigen Probanden haben gezeigt, dass das Ausmaß der Resorption von Orlistat minimal war. Plasmakonzentrationen des nicht metabolisierten Orlistat waren acht Stunden nach der oralen Gabe von Orlistat nicht messbar ($< 5 \text{ ng/ml}$).

Im Allgemeinen konnte bei therapeutischen Dosierungen nicht metabolisiertes Orlistat im Plasma nur sporadisch und in äußerst niedrigen Konzentrationen ($< 10 \text{ ng/ml}$ oder $0,02 \mu\text{mol}$) und ohne Anzeichen einer Kumulation nachgewiesen werden, was auf eine minimale Resorption schließen lässt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen kann wegen der nur minimalen Resorption und nicht bestimmbarer systemischen 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

Basierend auf tierexperimentellen Daten ist es wahrscheinlich, dass Orlistat vor allem in der Darmwand metabolisiert wird. Basierend auf einer Studie mit adipösen Patienten konnten in der minimal systemisch resorbierten Dosis 2 Hauptmetaboliten 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. Im Hinblick auf diese geringe inhibitorische Wirkung und den 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 Übergewichtigen haben gezeigt, dass der nicht resorbierte Wirkstoff hauptsächlich über die Fäzes eliminiert wird. Ungefähr 97 % der angewendeten Dosis wurden mit dem Stuhl ausgeschieden, 83 % davon als unverändertes Orlistat.

Die kumulative renale Ausscheidung aller Orlistat-assoziierten Substanzen betrug weniger als 2 % der applizierten Dosis. Der Zeitraum bis zur vollständigen Ausscheidung (fäkal und renal) betrug 3 bis 5 Tage. Die Disposition von Orlistat schien bei normal-

gewichtigen und übergewichtigen 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 zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

In Reproduktionsstudien am Tier wurde keine teratogene Wirkung beobachtet. Bei Ausbleiben teratogener Wirkungen beim Tier sind auch beim Menschen keine Missbildungen zu erwarten. Bis heute sind für Wirkstoffe, die Missbildungen beim Menschen verursachen, auch teratogene Effekte im Tier nachgewiesen worden, wenn sorgfältig überwachte Studien an 2 Tierarten durchgeführt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natrium (Typ A)
Povidon (E 1201)
Natriumdodecylsulfat
Talkum.

Kapselhülle:

Gelatine
Indigocarmin (E 132)
Titandioxid (E 171)
Essbare Drucktinte (Eisen[II,III]-oxid; konzentrierte Ammoniaklösung; Kaliumhydroxid; Schellack, Propylenglykol)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Flaschen: Nicht über 30°C lagern. Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PVDC mit 21, 42 oder 84 Hartkapseln.
Glasflaschen mit Trockenmittel mit 21, 42 oder 84 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/98/071/001-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. Juli 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

16. April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

42 Hartkapseln
84 Hartkapseln

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
Telefon (03834) 8539-0
Telefax (03834) 8539-119
17489 Greifswald
Deutschland

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt