

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orlistat Teva 120 mg, tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje orlistatum 120 mg  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka  
Tvrdá tobolka s modrým víčkem a modrým tělem.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Orlistat Teva 120 mg je ve spojení s mírnou nízkokalorickou dietou indikován k léčbě obézních pacientů s body mass indexem (BMI) 30 kg/m<sup>2</sup> a více, nebo pacientů s nadváhou (BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>) a přítomnými rizikovými faktory.

Léčba orlistatem by měla být po 12 týdnech ukončena, pokud se pacientovi nepodařilo snížit tělesnou hmotnost alespoň o 5 % ve srovnání s hmotností na počátku léčby.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### *Dávkování*

##### Dospělí

Doporučená denní dávka Orlistatu Teva je jedna 120 mg tobolka podávána s vodou bezprostředně před, v průběhu nebo do jedné hodiny po každém hlavním jídle. Pokud je hlavní jídlo vynecháno nebo neobsahuje žádný tuk, měla by být vynechána i dávka orlistatu.

Pacient by měl být na nutričně vyvážené, mírně nízkokalorické dietě, obsahující přibližně 30 % kalorií z tuků. Doporučuje se, aby dieta byla bohatá na ovoce a zeleninu. Denní příjem tuků, cukrů a bílkovin by měl být rozdělen do tří hlavních jídel.

Při zvýšení dávek orlistatu nad doporučené dávkování třikrát denně 120 mg nebyl prokázán vyšší léčebný účinek. Podání orlistatu vede ke zvýšení obsahu tuku ve stolici již za 24 až 48 hodin. Při přerušení léčby se obsah tuku ve stolici obvykle vrací na úroveň před léčbou během 48 až 72 hodin.

##### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Pediatrická populace*

Účinek orlistatu nebyl u dětí studován.

Neexistují žádné relevantní indikace pro užití u dětí.

*Starší pacienti (>65 let)*

Účinek orlistatu nebyl u starších pacientů studován.

*Pacienti s renální nebo hepatální insuficiencí*

Účinek orlistatu nebyl u pacientů se sníženou funkcí jater a/nebo ledvin studován.

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Chronický malabsorpční syndrom.

Cholestáza.

Kojení.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

V klinických studiích byl při léčbě orlistatem u diabetiků 2. typu pokles tělesné hmotnosti menší než u nediatetických pacientů. Léčba antidiabetickými léčivými přípravky by měla být při souběžné léčbě orlistatem pečlivě sledována.

Současné podávání orlistatu s cyklosporinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienty je třeba poučit, aby dodržovali uvedená dietní doporučení (viz bod 4.2).

Pokud je orlistat užíván společně s vysokotučnou dietou (např. při dietě 2000 kcal/den odpovídá > 30% hrazení kalorií z tuků příjmu > 67 g tuku), může se zvyšovat možnost výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Denní příjem tuků by měl být rozdělen do tří hlavních jídel. Jestliže je orlistat podáván zároveň s jídlem s vysokým obsahem tuku, může se zvýšit možnost nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu.

Při podávání přípravku Orlistat Teva 120 mg byly hlášeny případy krvácení z rektu. V případě závažných a/nebo přetrvávajících symptomů by měl předepisující lékař provést další vyšetření.

Doporučuje se používání další kontraceptivní metody jako prevence možného selhání perorální antikoncepce, ke kterému může dojít v případě těžkého průjmu (viz bod 4.5).

Doporučuje se sledování koagulačních parametrů u pacientů, kteří jsou současně léčeni perorálně podávanými antikoagulancii (viz bod 4.5 a 4.8).

U pacientů s již přítomným chronickým onemocněním ledvin a/nebo s hypovolémií může být užití orlistatu spojeno s hyperoxalurií a oxalátovou nefropatií (viz bod 4.8).

Vzácně se může objevit hypotyreóza a/nebo snížení kontroly hypotyreózy. Ačkoliv mechanismus není prokázán, může zahrnovat snížení absorpce jodidových solí a/nebo levotyroxinu (viz bod 4.5).

Pacienti užívající antiepileptika: Z důvodu snížení absorpce antiepileptických léků může orlistat ovlivnit léčbu antikonvulzivou vedoucí až ke konvulzím (viz bod 4.5).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Cyklosporin

V lékové interakční studii bylo zaznamenáno snížení plazmatických koncentrací cyklosporinu, které bylo také hlášeno v několika případech, pokud byl cyklosporin podáván společně s orlistatem. Toto může vést ke snížení imunosupresivního účinku. Proto není tato kombinace doporučována (viz bod 4.4). Nicméně pokud je společné podávání nevyhnutelné, je třeba častěji sledovat koncentrace

cyklosporinu v krvi, jak v případě přidání orlistatu, tak i v případě přerušení léčby orlistatem u pacientů, kterým je současně podáván cyklosporin. Plazmatické hladiny cyklosporinu je třeba sledovat, dokud nedojde k jejich ustálení.

#### Akarbóza

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici farmakokinetické interakční studie, nedoporučuje se současné podávání orlistatu s akarbózou.

#### Perorální antikoagulancia

Pokud je orlistat kombinován s warfarinem nebo jinými antikoagulačními přípravky, měly by být sledovány hodnoty (INR - international normalised ratio) (viz bod 4.4).

#### Vitamíny rozpustné v tucích

Léčba orlistatem by mohla vést k poruše vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E a K). V klinických studiích zůstaly u převážné většiny pacientů léčených orlistatem po dobu nepřekračující čtyři plné roky hladiny vitamínů A, D, E, K a beta karotenu v normálních hodnotách. Pro zajištění adekvátní výživy je třeba pacienty na redukční dietě poučit o potřebě stravy bohaté na ovoce a zeleninu a zvážit eventuální podávání multivitaminových doplňků. V případě, že lékař doporučí multivitaminový přípravek, měl by jej pacient užívat nejméně dvě hodiny po podání orlistatu nebo před spaním.

#### Amiodaron

Mírný pokles plazmatických koncentrací amiodaronu byl zaznamenán při jeho jednorázovém podání omezenému počtu zdravých dobrovolníků, kterým byl současně podáván orlistat. Klinický význam tohoto poklesu pro pacienty, kterým je amiodaron současně podáván v rámci léčby, zůstává neznámý, ale v některých případech může být klinicky významný. U pacientů léčených současně amiodaronem je doporučeno zvýšené klinické a EKG monitorování.

#### Anitepileptika

U pacientů léčených současně orlistatem a antiepileptickými léky, např. valproát, lamotrigin, u kterých nemůže být vyloučen kauzální vztah k interakcím, byly zaznamenány konvulze. Proto by tyto pacienti měli být sledováni pro možné změny frekvence a/nebo závažnosti konvulzí (viz bod 4.4).

#### Levothyroxin

Vzácně se může objevit hypotyreóza a/nebo snížení kontroly hypotyreózy. Ačkoliv mechanismus není prokázán, může zahrnovat snížení absorpce jodidových solí a/nebo levotyroxinu (viz bod 4.4).

#### *Žádné interakce*

Při současném užívání amitriptylinu, atorvastatinu, biguanidů, digoxinu, fibrátů, fluoxetinu, losartanu, fenytoinu, fenterminu, pravastatinu, nifedipinu s gastrointestinálním terapeutickým systémem (GITS), nifedipinu s prodlouženým uvolňováním, sibutamínu nebo konzumací alkoholu nebyly zjištěny žádné interakce. Nepřítomnost těchto interakcí byla prokázána ve specifických studiích vzájemné lékové interakce.

Ve specifických studiích lékových interakcí nebyl prokázán žádný výskyt interakcí mezi perorálními kontraceptivy a orlistatem. V ojedinělých případech může orlistat nepřímo snížit použitelnost perorálních kontraceptiv a vést k neočekávanému těhotenství. V případě závažného průjmu je doporučeno použití další kontraceptivní metody (viz bod 4.4).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích orlistatu podávaného v době těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé či nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Je třeba zvýšené opatrnosti při předepisování přípravku těhotným ženám.



Časté:	Nepravidelnost menstruačního cyklu
<b>Psychiatrické poruchy</b> Časté:	Úzkost

\* pouze nežádoucí příhody vyžadující specifickou léčbu, které se vyskytly s četností > 2 % a incidencí  $\geq 1$  % v porovnání s placebem u obézních pacientů s diabetem 2. typu.

Ve čtyřleté klinické studii bylo celkové rozložení nežádoucích účinků podobné tomu, které bylo hlášeno v 1- a 2-letých studiích, přičemž celková incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků klesala každý rok v průběhu celého čtyřletého období studie ve srovnání s 1. rokem.

Následující tabulka nežádoucích účinků vychází z hlášení v období po uvedení přípravku na trh, a proto není frekvence výskytu známa:

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek
<b>Vyšetření</b>	Zvýšení jaterních transamináz a alkalické fosfatázy. Snížení protrombinu, zvýšení INR (International Normalized Ratio) a nevyrovnané výsledky léčby antikoagulancii, které měly za následek změny hemostatických parametrů, byly hlášeny ve spojení s orlistatem u pacientů léčených antikoagulancii (viz body 4.4 a 4.5)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Rektální krvácení (viz bod 4.4) Divertikulitida Pankreatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Bulózní erupce
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Hypersenzitivita (např. pruritus, vyrážka, kopřivka, angioedém, bronchospasmus a anafylaxe)
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Cholelitiáza Hepatitida, která může být závažná
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Oxalátová nefropatie

#### 4.9 Předávkování

Ve studii prováděné u jedinců s normální hmotností a jedinců obézních nevedly jednotlivé dávky 800 mg orlistatu a opakované dávky do 400 mg podávané třikrát denně po dobu 15 dní k významným nežádoucím účinkům. Obézním pacientům byly navíc po dobu 6 měsíců podávány třikrát denně dávky 240 mg orlistatu. Většina případů předávkování orlistatem, které byly zaznamenány v období po uvedení přípravku na trh, nebyla spojena se žádnými nežádoucími účinky nebo byly zaznamenány účinky podobné těm, které jsou popsány v souvislosti s doporučeným dávkováním.

V případě, že by k významnému předávkování orlistatem došlo, doporučuje se pacienta sledovat po dobu 24 hodin. Podle výsledků studií prováděných jak na zvířatech, tak na lidech, by měly být jakékoli systémové účinky spojené s inhibicí lipázy působením orlistatu rychle reverzibilní.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii obezity, kromě dietetik, periferně působící léčiva k terapii obezity,, ATC kód A08AB01.

Orlistat je účinný, specifický a dlouhodobě působící inhibitor gastrointestinálních lipáz. Léčebně působí v žaludku a tenkém střevě, kde vytváří kovalentní vazbu s aktivním serinovým místem

žaludeční a pankreatické lipázy. Inaktivovaný enzym tak není schopen hydrolyzovat tuk obsažený ve stravě ve formě triglyceridů na vstřebatelné mastné kyseliny a monoglyceridy.

Ve 2-letých a 4-leté studii byly orlistat i placebo vždy podávány v kombinaci s nízkokalorickou dietou.

Data shromážděná z pěti dvouletých klinických studií s orlistatem a nízkokalorickou dietou ukázala, že po 12 týdnech léčby došlo u 37 % pacientů léčených orlistatem a u 19 % pacientů na placebo k poklesu hmotnosti o nejméně 5 % ve srovnání s jejich hmotností na počátku léčby. Z tohoto počtu mělo po jednom roce léčby 49 % pacientů léčených orlistatem a 40 % pacientů na placebo úbytek hmotnosti  $\geq 10$  %. Naopak, u pacientů, u kterých nebyl po 12 týdnech léčby prokázán úbytek hmotnosti o 5 % ve srovnání s jejich hmotností na počátku léčby, pouze 5 % pacientů léčených orlistatem a 2 % pacientů na placebo mělo úbytek hmotnosti  $\geq 10$  % po jednom roce léčby. Celkově, po jednom roce léčby došlo k poklesu tělesné hmotnosti o 10 % a více u 20 % pacientů léčených 120 mg orlistatu ve srovnání s 8 % pacientů na placebo. Průměrná hodnota rozdílu hmotnostního úbytku pacientů léčených orlistatem a pacientů, kterým bylo podáváno placebo, byla 3,2 kg.

Údaje ze 4-leté klinické studie XENDOS doložily, že u 60 % pacientů léčených orlistatem a u 35 % pacientů na placebo byla po 12 týdnech prokázána ztráta hmotnosti o nejméně 5 % ve srovnání s jejich hmotností na počátku léčby. Z tohoto počtu mělo po jednom roce léčby 62 % pacientů léčených orlistatem a 52 % pacientů na placebo úbytek hmotnosti  $\geq 10$  %. Naopak, u pacientů, u kterých nebyl po 12 týdnech léčby prokázán úbytek hmotnosti o 5 % ve srovnání s jejich hmotností na počátku léčby, pouze 5 % pacientů léčených orlistatem a 4 % pacientů na placebo mělo úbytek hmotnosti  $\geq 10$  % v jednom roce. Redukce tělesné hmotnosti o  $\geq 10$  % po jednom roce léčby dosáhlo 41 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 21 % pacientů na placebo, průměrná hodnota rozdílu hmotnosti mezi těmito dvěma skupinami byla 4,4 kg. Po 4 letech léčby dosáhlo snížení tělesné hmotnosti  $\geq 10$  % celkem 21 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 10 % pacientů na placebo, s průměrným rozdílem tělesné hmotnosti 2,7 kg mezi oběma skupinami.

Ve studii XENDOS měl větší počet pacientů léčených orlistatem nebo placebem po 12 týdnech léčby ztrátu hmotnosti o nejméně 5 % nebo o 10 % po jednom roce léčby ve srovnání s počty pacientů v pěti 2-letých studiích. Důvodem tohoto rozdílu je skutečnost, že pět 2-letých studií zahrnovalo 4-týdenní dietu a přechodné období na placebo, během kterého pacienti ztratili v průměru 2,6 kg před zahájením léčby.

Výsledky ze 4-leté klinické studie také naznačily, že dosažený hmotnostní úbytek u pacientů léčených orlistatem oddálil rozvoj diabetu 2. typu v průběhu studie (souhrnný výskyt případů diabetu: 3,4 % ve skupině léčené orlistatem ve srovnání s 5,4 % ve skupině na placebo). Většina případů výskytu diabetu byla ve skupině pacientů s poruchou glukózové tolerance na počátku studie, což představuje 21 % randomizovaných pacientů. Není známo, zda tato zjištění mohou přinést dlouhodobý klinický prospěch pro pacienty.

U obézních pacientů s diabetem 2. typu, jejichž stav nebyl dostatečně kontrolován antidiabetiky, prokazují data ze čtyř jednoročních klinických studií, že procento pacientů ve skupině s orlistatem, kteří odpovíděli na léčbu ( $\geq 10$  % hmotnostní ztráty) bylo 11,3 % ve srovnání se 4,5 % pacientů ve skupině s placebem. U pacientů léčených orlistatem byly střední hodnoty rozdílu hmotnostního úbytku ve srovnání s placebem v rozmezí 1,83 až 3,06 kg, střední hodnoty rozdílu ve snížení HbA1c byly v rozmezí 0,18 % až 0,55 % ve srovnání s placebem. Nebylo prokázáno, že účinek na snížení HbA1c je nezávislý na snížení hmotnosti.

V multicentrické (USA, Kanada) dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami bylo randomizováno 539 obézních adolescentních pacientů, kterým byl podáván buď orlistat v dávce 120 mg (n=357) nebo placebo (n=182) třikrát denně, jako doplněk nízkokalorické diety a pohybové aktivity po dobu 52 týdnů. Obě skupiny pacientů dostávaly multivitaminové doplňky

stravy. Primárním cílem byla změna indexu tělesné hmotnosti na konci studie v porovnání s výchozí hodnotou.

Signifikantně výrazně lepších výsledků bylo dosaženo ve skupině s orlistatem (rozdíl v BMI o 0,86 kg/m<sup>2</sup> ve prospěch orlistatu). U 9,5 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 3,3 % pacientů na placebo došlo k váhovému úbytku o  $\geq 10$  % po 1 roce léčby, průměrný rozdíl mezi skupinami byl 2,6 kg. Rozdíl byl způsoben výsledkem ve skupině pacientů s úbytkem hmotnosti  $\geq 5$  % po 12týdenní léčbě orlistatem, což představuje 19 % původní populace. Nežádoucí účinky byly celkově podobné jako nežádoucí účinky zaznamenané u dospělých, i když byla zjištěna nevysvětlitelně vyšší incidence zlomenin kostí (6 % ve skupině léčené orlistatem oproti 2,8 % ve skupině na placebo).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Studie prováděné u dobrovolníků jak s normální hmotností tak i obézních ukázaly, že množství vstřebaného orlistatu bylo minimální. Plazmatické koncentrace nezměněného orlistatu byly osm hodin po perorálním podání neměřitelné ( $< 5$  ng/ml).

Celkově lze konstatovat, že při léčebných dávkách byl nezměněný orlistat v plazmě zjištěn pouze sporadicky, a jeho koncentrace byly extrémně nízké ( $< 10$  ng/ml nebo 0,02  $\mu$ mol) a akumulace nebyla prokázána, což je ve shodě s minimální absorpcí orlistatu.

### Distribuce

Distribuční objem není možné určit, protože se přípravek minimálně absorbuje a nemá žádnou definovanou systémovou farmakokinetiku. *In vitro* se orlistat z  $> 99$  % váže na plazmatické bílkoviny (přičemž hlavními vazebnými bílkovinami jsou lipoproteiny a albumin). Do erytrocytů orlistat vstupuje minimálně.

### Metabolismus

Podle výsledků studií na zvířatech se orlistat pravděpodobně metabolizuje především ve stěně gastrointestinálního traktu. Studie s obézními pacienty prokázaly v té minimální části podané látky, která byla absorbována, dva hlavní metabolity - M1 (sloučenina s hydrolyzovaným čtyřčlenným laktonovým kruhem) a M3 (M1 s rozštěpeným N-formylleucinovým zbytkem), které tvořily přibližně 42 % celkové plazmatické koncentrace absorbovaného podílu orlistatu.

M1 a M3 mají otevřený beta-laktonový kruh a extrémně nízkou inhibiční aktivitu vůči lipáze (1000krát a 2500krát nižší než orlistat). Díky jejich, při léčebných dávkách orlistatu, nízké inhibiční aktivitě a nízkým plazmatickým koncentracím (v průměru 26 ng/ml a 108 ng/ml) jsou tyto metabolity považovány za farmakologicky neúčinné.

### Eliminace

Studie prováděné u jedinců s normální hmotností a jedinců obézních ukázaly, že neabsorbované léčivo je vylučováno převážně stolicí. Přibližně 97 % podané látky bylo vyloučeno stolicí, z toho 83 % v nezměněné formě.

Kumulativní renální exkrece látek odvozených od orlistatu byla  $< 2$  % podané látky. Doba potřebná pro úplné vyloučení (stolicí a močí) byla 3 – 5 dní. Nebyly prokázány rozdíly ve vylučování orlistatu u dobrovolníků s normální hmotností a obézních jedinců. Orlistat, metabolity M1 a M3 se vylučují žlučovými cestami.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V reprodukčních studiích provedených na zvířatech nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. V případě, že nebyly prokázány teratogenní účinky u zvířat, nejsou očekávány žádné malformační účinky ani u lidí. Do současnosti byly léčivé látky, které vyvolávaly malformace u lidí, rovněž teratogenní u zvířat, jak bylo prokázáno v řádně provedených studiích, ve kterých byly srovnávány dva živočišné druhy.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Náplň tobolky:

Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý  
Natrium-lauryl-sulfát

#### Obal tobolky:

Želatina  
Indigokarmín (E132)  
Oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Al/PVC/PVDC blistry obsahující 21, 42 a 84 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku.**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika



**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

08/701/11-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

9.11.2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

9.11.2011