

# ORLISTAT

J. R. Azanza, P. Palacio, B. Sádaba, E. Caballero

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria.  
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

## Introducción

La obesidad es una enfermedad de curso crónico, que se define por la presencia de un índice de masa corporal (IMC = peso en Kg/ talla en m<sup>2</sup>) superior a 28. La prevalencia de esta enfermedad ha aumentado en los últimos años de manera significativa (1), y con ello la de la totalidad de enfermedades asociadas a ella: diabetes mellitus tipo II, hiperinsulinemia, dislipemia, hipertensión arterial, arterosclerosis, colelitiasis, etc. Los factores implicados en la etiología de la obesidad son muy numerosos (2), y entre ellos pueden destacarse: susceptibilidad genética, estilo de vida sedentario, aumento muy significativo de la ingesta de grasas, etc. La dispersión etiológica supone, de hecho, que resulte totalmente imposible identificar una única línea de terapéutica etiológica con interés práctico.

Los intentos de utilizar fármacos que actuando sobre el sistema nervioso central reduzcan el apetito, han dado malos resultados, especialmente, porque ha sido imposible separar el efecto beneficioso pretendido de los peligrosos efectos perjudiciales asociados. Otros fármacos con acciones menos directas: extracto tiroideo, diuréticos y laxantes pueden resultar eficaces pero presentan problemas evidentes en relación con algunos efectos adversos de difícil control (3). Quizá por ello, el tratamiento de la obesidad más utilizado ha consistido en aumentar el consumo energético aumentando la práctica deportiva, asociado a la reducción de la ingesta calórica basada en la aplicación de medidas dietéticas. En cualquier caso parece evidente que en muchos pacientes este tipo de medidas no consiguen por sí solas, alcanzar los objetivos de normalización del peso por lo que existe, sin duda, un claro déficit de fármacos que muestren alguna utilidad y no produzcan efectos adversos.

Recientemente se ha comercializado Orlistat, fármaco dotado de un perfil farmacológico muy distinto a

las alternativas disponibles y que, al menos a priori, parece tener gran interés en el tratamiento de la obesidad.

## Estructura química

Orlistat (Figura 1), es un derivado hidrogenado de la lisptatina; tetrahidrolipstatina (3), sustancia producida por un hongo; *Streptomyces toxytricini* que fue aislado en el suelo de la isla de Mallorca (4,5).

La característica química fundamental del fármaco es la presencia de una cadena hidrocarbonada alifática, con una  $\beta$ -lactona y un éster formil-1-leucina. En su conjunto representa gran similitud con la estructura química de los triglicéridos y en este punto se encuentra la clave que justifica el mecanismo de acción de este fármaco y, con él, la explicación de su eficacia y de su perfil de seguridad.

## Mecanismo de acción

La ingesta diaria normal de grasas, en una dieta occidental, es aproximadamente de 60 a 120 gr/día. Las grasas son suministradas fundamentalmente en forma de triglicéridos de cadena larga, lípidos que, por su complejidad, precisan sufrir hidrólisis a lo largo del tubo digestivo para ser transformados en lípidos más sencillos y, por tanto, con facilidad para ser absorbidos desde la luz intestinal. En el proceso de hidrólisis participan diversos tipos de lipasas (6). Estas enzimas rompen las uniones de los triglicéridos, con liberación de ácidos grasos, siendo necesaria la presencia de una colipasa para que la enzima tenga un grado de actividad máxima. Los productos de esta hidrólisis son solubilizados por la acción de las sales biliares y posteriormente absorbidos.

Existen, al menos, cuatro tipos de lipasas que participan en la digestión de los lípidos. La de actuación más precoz es la lipasa gástrica, enzima que hidroliza

## NUEVOS MEDICAMENTOS

un 10-20 % de los lípidos ingeridos, transformándolos en triglicéridos y ácidos grasos. Posteriormente interviene, coincidiendo con la llegada del bolo alimenticio al duodeno, la lipasa pancreática. Esta enzima tiene gran importancia al producir, desde los lípidos más complejos, otros de fácil absorción intestinal: ácidos grasos libres, monoglicéridos y diglicéridos. En esta localización actúa también la carboxilesterlipasa de importancia en la absorción de las vitaminas liposolubles (6). Por último, la fosfolipasa AII, segregada por el jugo pancreático, hidroliza los fosfolípidos (7).

La absorción de triglicéridos de cadena media es más sencilla, puesto que pasan directamente desde la luz intestinal al interior de las células epiteliales, sin requerir hidrólisis.

Tal y como se ha descrito en el apartado anterior, la estructura de Orlistat es muy parecida a la de los triglicéridos. Esta característica condiciona que las lipasas intestinales lo reconozcan como sustrato natural, uniéndose por medio de un enlace covalente al residuo de serina. De esta unión surge un complejo fármaco-lipasa que condiciona la inactivación del fármaco por rotura del anillo de  $\beta$ -lactona y la anulación de la actividad de la lipasa. El efecto de Orlistat es selectivo y por ello, no produce ningún otro efecto farmacológico (8).

La administración por vía oral de Orlistat reduce la absorción de grasas de la dieta en un 30%. Se obtiene una eficacia óptima, cuando la toma del fármaco es durante la hora posterior a la ingesta.

### Farmacocinética

La absorción de Orlistat tras la administración por vía oral es mínima, habiéndose cuantificado una biodisponibilidad inferior al 1%, con concentraciones plasmáticas que en ningún caso superan los 5 ng/ml, incluso cuando la dosis administrada es de 800 mg (9). Esta característica es de gran importancia porque evita cualquier tipo de efecto sobre lipasas ubicadas en localización extraintestinal. Como reflejo de la ausencia de absorción, el 97% del fármaco administrado es eliminado por las heces, un 83% sin cambios en su estructura química. Se ha identificado la presencia de dos metabolitos en el plasma; M1 (hidrolización del anillo de lactona en la posición 4) y M3 (M1 sin el radical N-formil leucina) que carecen de actividad farmacológica (actividad inhibitoria de la lipasa 1.000-2.500 menor que el fármaco activo). Además, las concentraciones plasmáticas de ambos metabolitos son muy reducidas (10).

### Experiencia clínica (11-18)

La investigación realizada en busca de la dosis eficaz permitió concretar que 120 mg de Orlistat, administrados tres veces al día, durante 12 semanas, generaban una pérdida de peso que no era evidente con 10 mg, administrados con la misma frecuencia y duración (11). En otro estudio (18) se pudo comprobar cómo la pérdida de peso era significativa a partir de 60 mg, tres veces al día, pero resultaba inferior a la generada por 120 mg y por 240 mg, en ambos casos administrados en tres ocasiones al día, aunque la dosis intermedia (120 mg/tvd) cursaba con mayor porcentaje de reducción de peso y con menor incidencia de efectos adversos.

Se han realizado diversos estudios controlados, randomizados y doble ciego, tanto en EE.UU. como en Europa (11). En total se han evaluado 4.230 pacientes obesos (IMC 28-43 kg/m<sup>2</sup>), que recibieron tratamiento con la dosis prevista del fármaco durante 1 o 2 años. Al finalizar el primer año se constataba una pérdida de peso estadísticamente significativa en el grupo tratado con Orlistat, respecto al tratado con placebo. Como media, los pacientes tratados con el fármaco activo, presentaban una reducción del 10,3% de su peso basal. Esta reducción era un 70% superior a la observada en el grupo placebo. La reducción del peso era superior al 5% y 10%, en el 75 % y más del 50% respectivamente, de los pacientes tratados con Orlistat. Esta distribución de frecuencias fue muy superior a la alcanzada en el grupo tratado con placebo.

Existió relación entre la intensidad inicial de la pérdida de peso y el resultado evaluado al año. Así, los pacientes que experimentaban una reducción del 5% de su peso en los tres primeros meses presentaban una reducción media del peso, al finalizar el primer año de tratamiento, del 14,3%. Este tipo de diferencias se mantuvo inalterado durante el segundo año de tratamiento ininterrumpido con el fármaco.

Junto con la pérdida de peso se evaluó la evolución de las concentraciones de lípidos y de lipoproteínas plasmáticas. Al finalizar el primer año, se objetivaba una reducción media del 10,9% de la LDL-colesterol, que resultó superior a la observada en el grupo placebo (2,4%), normalizándose la cifra que previamente era elevada en el 31,8% de los pacientes tratados con Orlistat. De idéntico modo, se comprobó una reducción del 14,8% de las concentraciones de triglicéridos en el primer año y del 23,4% en el segundo año de tratamiento.

En probable relación con la reducción del peso los

## NUEVOS MEDICAMENTOS

pacientes tratados con Orlistat experimentaron una reducción media de la tensión arterial sistólica y diastólica de 10,9 y 7,9 mm Hg, respectivamente.

Se evaluó de forma independiente la eficacia del fármaco en pacientes obesos con diabetes tipo 2, objetivándose resultados similares a los descritos en la totalidad de la muestra evaluada. Además, se observó reducción de la cifra media de glucemia basal, reducción del nivel de HbA1c y reducción de la dosis de sulfonilurea.

Un dato de especial interés es la demostración de un posible efecto preventivo sobre el desarrollo de diabetes tipo 2 en pacientes obesos, verificado al comprobar que entre los pacientes tratados con el fármaco, que presentaban un test de tolerancia a la glucosa normal antes del inicio del tratamiento, ninguno desarrolló diabetes, frente al 1,5% de incidencia en el grupo tratado con placebo.

El grado de satisfacción subjetiva de los pacientes, evaluado mediante tres escalas, mostró diferencias estadísticamente significativas entre Orlistat y placebo, por lo que puede señalarse que el tratamiento mejoró la calidad de vida de los pacientes obesos.

### Reacciones adversas

La tolerancia se ha investigado de forma sistemática en la totalidad de pacientes tratados con Orlistat en los diversos estudios realizados. En general la tolerancia fue excelente, considerando además el largo periodo de tratamiento (1 ó 2 años), destacando el hecho de que el porcentaje de retiradas por sospecha de efecto adverso (EA) fue del 8,8% en el primer año y del 3,6% en el segundo (11). En general, los EA más frecuentes se relacionan directamente con el mecanismo de acción del fármaco. La reducción de la absorción de lípidos es la causa que justifica la presencia de heces con aspecto graso, urgencia fecal, defecación de restos grasos, incontinencia fecal o ventosidades con la defecación, efectos adversos que fueron motivo del abandono del tratamiento con una frecuencia inferior al 2%. Como es lógico, la incidencia e intensidad de este tipo de EA se relacionó directamente con la cantidad de grasa ingerida con la dieta.

Se describieron otros EA, que en ningún caso presentaron diferencias con significación estadística respecto al grupo de pacientes tratados con placebo (Tabla 1).

Merece la pena destacar que se estudió de forma exhaustiva una posible relación entre cáncer de mama e ingesta del fármaco, llegándose a la conclusión de

Tabla 1

#### Incidencia de efectos adversos no digestivos (%)

|                                      | Primer año |          | Segundo año |          |
|--------------------------------------|------------|----------|-------------|----------|
|                                      | Placebo    | Orlistat | Placebo     | Orlistat |
| <b>Gripe</b>                         | 32,7       | 36,6     | 27,5        | 27,6     |
| <b>Cefalea</b>                       | 25,6       | 29,4     | 15          | 13,4     |
| <b>Infección respiratoria</b>        | 13,4       | 16       | 8,2         | 10,1     |
| <b>Lumbalgia</b>                     | 10,8       | 12,8     | 6,7         | 6,7      |
| <b>Sinusitis</b>                     | 10,3       | 12       | 10,1        | 8,8      |
| <b>Faringitis</b>                    | 7,5        | 8,6      | 6,7         | 5,9      |
| <b>Dismenorrea</b>                   | 5,3        | 7,2      | 3,2         | 2,1      |
| <b>Rinitis alérgica</b>              | 6          | 7        | 3,2         | 4,1      |
| <b>Bronquitis</b>                    | 5          | 6,5      | 7,4         | 6,7      |
| <b>Infección del tracto urinario</b> | 6,2        | 6,3      | 4           | 4,9      |

que no existía riesgo asociado distinto al evidenciado entre las pacientes incluidas en el grupo placebo (19).

Se ha evaluado la posible interferencia de la ingesta de Orlistat con la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y de los  $\beta$ -carotenos (11): los cambios observados tras 2 años de tratamiento fueron mínimos, pues sus valores permanecieron dentro del rango de la normalidad. Se ha observado una reducción ligera de las concentraciones en el primer mes, que no se acompañó de síntomas o signos clínicos.

Dado que la pérdida de peso puede asociarse con un aumento del riesgo de colelitiasis, no se consideró adecuado la inclusión en los distintos ensayos clínicos realizados de pacientes que presentasen esta enfermedad: no existieron diferencias en la incidencia de colelitiasis entre los pacientes tratados con placebo o con Orlistat.

### Interacciones

El mecanismo de acción de Orlistat podría resultar,

## NUEVOS MEDICAMENTOS

a priori, sospechoso de producir interacciones en la absorción de los medicamentos que precisan la presencia de lípidos en el tubo digestivo. Se ha investigado la posibilidad de que este tipo de interacción se presente cuando este fármaco se administra a pacientes tratados con digoxina (20), fenitoína (21), gliburida (22), atenolol (23), captopril (23), furosemida (23), nifedipino de liberación retardada (24), warfarina (25), o anticonceptivos orales (26), llegándose a la conclusión de que Orlistat no modifica el comportamiento farmacocinético de ninguno de los citados fármacos. No obstante y en el caso de los anticoagulantes orales, resulta conveniente vigilar con frecuencia el tiempo de protrombina. Tampoco parece existir interacción con el alcohol etílico (8).

Se ha comunicado que Orlistat puede aumentar la biodisponibilidad de Pravastatina lo que se ha puesto en relación con un posible incremento de la eficacia de este hipolipemiante (8).

### Indicaciones

Orlistat está indicado para el tratamiento de pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a  $30 \text{ kg/m}^2$ , o pacientes con sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) con factores de riesgo asociados, sólo si una dieta hipocalórica ha producido previamente una pérdida de peso de al menos 2,5 kg durante un periodo de 4 semanas consecutivas.

El tratamiento con este fármaco debe realizarse asociado a una dieta hipocalórica moderada. En la tabla 2 se describe el IMC calculado sobre la base del peso y de la talla. Con el fin de evitar efectos adversos, entre las medidas dietéticas debe incluirse la reducción de la ingesta de grasas y el incremento de la de frutas y verduras. La duración del tratamiento dependerá de la normalización del peso. En cualquier caso la experiencia existente en la fase de desarrollo del fármaco hace posible la administración del fármaco durante dos años. No obstante el tratamiento con Orlistat deberá interrumpirse.

Tabla 2

### Índice de masa corporal

| Peso (kg) | Talla (m) |      |     |      |     |      |     |      |     |      |    |
|-----------|-----------|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|----|
|           | 1,5       | 1,55 | 1,6 | 1,65 | 1,7 | 1,75 | 1,8 | 1,85 | 1,9 | 1,95 | 2  |
| 60        | 27        | 25   | 23  | 22   | 21  | 20   | 19  | 18   | 17  | 16   | 15 |
| 65        | 29        | 27   | 25  | 24   | 22  | 21   | 20  | 19   | 18  | 17   | 16 |
| 70        | 31        | 29   | 27  | 26   | 24  | 23   | 22  | 20   | 19  | 18   | 18 |
| 75        | 33        | 31   | 29  | 28   | 26  | 24   | 23  | 22   | 21  | 20   | 19 |
| 80        | 36        | 33   | 31  | 29   | 28  | 26   | 25  | 23   | 22  | 21   | 20 |
| 85        | 38        | 35   | 33  | 31   | 29  | 28   | 26  | 25   | 24  | 22   | 21 |
| 90        | 40        | 37   | 35  | 33   | 31  | 29   | 28  | 26   | 25  | 24   | 23 |
| 95        | 42        | 40   | 37  | 35   | 33  | 31   | 29  | 28   | 26  | 25   | 24 |
| 100       | 44        | 42   | 39  | 37   | 35  | 33   | 31  | 29   | 28  | 26   | 25 |
| 105       | 47        | 44   | 41  | 39   | 36  | 34   | 32  | 31   | 29  | 28   | 26 |
| 110       | 49        | 46   | 43  | 40   | 38  | 36   | 34  | 32   | 30  | 29   | 28 |
| 115       | 51        | 48   | 45  | 42   | 40  | 38   | 35  | 34   | 32  | 30   | 29 |

## NUEVOS MEDICAMENTOS

pirse después de 12 semanas, si no se ha logrado una pérdida de peso de al menos el 5% en referencia con el peso previo al inicio del tratamiento con el fármaco.

### Precauciones y contraindicaciones

En animales de experimentación no se han encontrado efectos teratogénos, sin embargo, no debe ser usado durante el embarazo ya que no existe experiencia en humanos. Puede ser conveniente la administración asociada de suplementos de vitaminas liposolubles. En este caso se considerará que la administración de estos suplementos debe realizarse al menos 2 horas después de la administración de Orlistat. Se aconseja vigilar, mientras dura el tratamiento, los niveles plasmáticos de vitaminas liposolubles, y  $\beta$ -carotenos, administrando, en caso necesario, complejos vitamínicos suplementarios.

Orlistat está contraindicado en pacientes con síndrome de malabsorción crónica, colestasis, antecedentes de alergia al fármaco y durante la lactancia.

### Posología y nombre comercial

La dosis recomendada es de 1 comprimido de 120 mg, administrado tres veces al día, es decir una cápsula antes, durante o después de cada comida, en este último caso dentro de la hora siguiente a la ingesta. La administración de dosis superiores no incrementa el efecto farmacológico. Si no existe ingesta de alimentos en alguna de las comidas o éstas no contienen grasas, puede omitirse la toma correspondiente del fármaco.

El fármaco se presenta con el nombre comercial de Xenical® (Roche), en envases que contienen 84 cápsulas de 120 mg y un precio de 16.055 ptas/ 96,49 Euros.

Aunque no se han realizado estudios específicos, el perfil farmacocinético y farmacodinámico de este fármaco permiten deducir su posible uso sin riesgos especiales en pacientes con insuficiencia hepática, con insuficiencia renal o en ancianos.

### Intoxicación

No se han descrito cuadros de intoxicación con este tratamiento.

### Conclusiones

Orlistat es el primer fármaco antiobesidad con un mecanismo de acción y efectos farmacológicos no sistémicos. Por ello, a su lógica eficacia, relacionada con la reducción de la absorción de grasas se une una tolerancia magnífica. Aparentemente los aspectos descritos representan notables ventajas frente a cualquiera de las opciones existentes hasta este momento, dado que además de poder alcanzarse una reducción paulatina del peso, produce de forma indirecta, es decir en relación con la reducción de la absorción de grasas, otros efectos beneficiosos de gran interés. Probablemente el único inconveniente es la exclusión de su financiación por parte de las entidades públicas y por ello, la necesidad de que el paciente abone la totalidad del coste. Considerando esta peculiaridad sería muy necesario que el médico prescriptor y el propio paciente valoren la relación coste/beneficio del tratamiento con este fármaco. La comparación de éste, con el coste/beneficio de las diversas medidas que en la actualidad se utilizan para intentar reducir el peso en los pacientes obesos, puede proporcionar conclusiones evidentes.

### BIBLIOGRAFÍA

1. David F. Williamson. Pharmacotherapy for obesity. JAMA 1999; 281 (3): 278-280.

2. Foster DW. Aumento de peso y adelgazamiento. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, Fauci A, Braunwald E, Issebacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (eds). McGraw-Hill Interamericana de España. 14ª Edición. 1998: 279-280.

3. Pisunyer. Guidelines for the

approval and use of drugs to treat obesity -a position paper of the North American Association for the Study of Obesity. Obes Res 1995; 3: 473-478.

4. Borgstrom B. Mode of action of tetrahydrolipstatin: a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. Biochim Biophys Acta 1988; 962: 308-316.

5. Weibel EK, Hadvary P, Hochuli E. et al. Lipstatin, an inhibitor of pancreatic

lipase, produced by *Streptomyces toxytricini* I. Producing organism, fermentation, isolation and biological activity. J Antibiot Tokyo 1987; 40: 1081-1085.

6. Wang CS, Hartsuck JA. Bile salt-activated lipase. A multiple function lipolytic enzyme. Biochem Biophys Acta 1993; 1166: 1-19.

7. Shiao YK. Lipid digestion and absorption. In: Johnson LR (ed).

## NUEVOS MEDICAMENTOS

Physiology of the Gastrointestinal Tract. 2nd edn. Raven Press: New York, 1987, pp 1527-1556.

8. Guercioli R. Mode of action of orlistat. *Int. J. of Obes.* 1997; 21 (Suppl. 3): S12-S23.

9. Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel III. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 1103-1108.

10. Block G, Rosenberger WF, Patterson Bh. Calories, fat and cholesterol: intake patterns in the US population by race, sex and age. *Am J Public Health* 1988; 78: 1150-1155.

11. Data on file. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland.

12. Reitsma JB, Cabezas MC, Debruin TWA et al. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994; 43: 293-298.

13. Drent ML, Larsson I, William-Olsson T. et al. Orlistat (RO 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes* 1995; 19: 221-226.

14. Lucas C. A 2 year placebo-controlled study of orlistat in the treatment of obesity [abstract n° 0339].

*Diabetes* 1997; 46 Suppl. 1: 86A.

15. Rissanen A. Long-term weight management in obesity with orlistat, a new gastrointestinal lipase inhibitor [abstract n° 0342]. *Diabetes* 1997; 46 Suppl 1: 87A.

16. Noack R. Two-year study of orlistat in the treatment of obesity [abstract]. 79th Annual Meeting of the American Endocrine Society (June 1997).

17. Hollander P. A 57-week study of orlistat in the treatment of obese patients with NIDDM [abstract n° 0213]. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl. 1): 55 A.

18. Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54 (2): 125-32

19. Roche 1998. Xenical® (Orlistat) Advisory Committee briefing document. Presented at the Advisory Committee. 1998 March 13.

20. Melia At, Zhi J, Koss-Twardy SG, et al. The influence of reduced dietary fat absorption induced by orlistat on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 840-843.

21. Melia AT, Mulligan TE, Zhi J. The effect of orlistat on the pharma-

cokinetics of phenytoin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(7): 654-658.

22. Zhi J, Melia AT, Koss-Twardy SG, et al. The influence of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995; 35(5): 521-525.

23. Weber C, Tam YK, Schmidtke-Schrezenmeier, Jonhkmann JHG, van Brummelen P. Effect of the lipase inhibitor orlistat on the pharmacokinetics of four different antihypertensive drugs in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 87-90.

24. Melia AT, Mulligan TE, Zhi J. Lack of effect of orlistat on the bioavailability of a single dose of nifedipine extended-release tablets (Procardia XL) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 352-355.

25. Zhi J, Melia AT, Guercioli R, Koss-Twardy SG, Pase SM, Rakhit A, Sadowski JA. The effect of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers. *J. Clin Pharmacol* 1996; 36(7): 659-666.

26. Hartmann D, Güzelhan C, Zuiderwijk PBM, Odink J. Lack of interaction between orlistat and oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 421-424.