

Збирен извештај на особините на лекот

1. Име на лек, јачина и фармацевтска дозирана форма

Xenical (orlistat) капсула 120mg.

2. Квалитативен и квантитативен состав на активната супстанција и на ексципиенсите

Активна супстанција: orlistat.

За ексципиенси, види дел 6.1.

3. Фармацевтска дозирана форма

Капсула, тврда.

4. Клинички податоци

4.1 Терапевтски индикации

Xenical во комбинација со блага хипокалорична диета, е индициран за третман кај обезни пациенти или пациенти со прекумерна телесна тежина поврзана со нарушувања.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Стандардно дозирање

Препорачана доза на Xenical е една капсула од 120mg со секој главен оброк (за време или до еден час после оброкот). Доколку се прескокне оброкот или доколку оброкот не содржи масти, дозирањето со Xenical може да биде прескокнато.

Пациентот треба да биде на урамнотежена исхрана, блага хипокалорична диета која содржи приближно 30% калории кои отпаѓаат на мастите. Дневниот внес на масти, јаглени хидрати и протеини треба да биде распределен во три главни obroци.

Дозите над 120mg три пати дневно, не покажале дополнителни позитивни ефекти.

Специјални дозажни инструкции

Не се вршени клинички испитувања кај пациенти со хепатални и/или ренални оштетувања и на деца на возраст под 12 години.



4.3 Контраиндикации

Xenical е контраиндициран кај пациенти со хроничен малабсорбционен синдром, холестаза и кај пациенти со позната хиперсензитивност на орлистат или на некоја од компонентите која се содржи во лекот.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Општо

При долготрајните испитувања кои траеле во период до четири години, кај најголем дел од пациентите нивоата на витамин А, Д, Е и К и бета-каротен биле во нормални граници. Со цел да се обезбеди адекватна исхрана, пациентот треба да се консултира за користење на додатни мултивитами.

Пациентите треба да бидат советувани за да се придржуваат кон прирачникот за диета. Можноста за појава на ефекти на гастроинтестиналниот тракт може да се зголеми кога Xenical ќе се земе со храна богата со масти (на пр. 2000 kcal/дневно, > 30% од масните калории одговараат на >67g масти). Дневниот внес на масти треба да се распредели во три главни оброци. Доколку Xenical се земе со било кој оброк многу богат со масти, можноста за појава на ефекти на гастронестиналниот тракт може да се зголеми. Губењето на тежина предизвикана со Xenical е придружено со подобрена контрола на метаболизмот кај дијабетес тип 2 со што може да се дозволи или да се јави потреба од намалување на дозите на хипогликемичните лекови (на пр. sulfonylureas).

Намалувањето на нивото на циклоспорин во плазмата било забележано кога е ко-администриран Xenical. Затоа, се препорачува почесто од обично да се надгледува нивото на циклоспорин во плазмата кога се ко-администрира Xenical.

При РК студиите, прикажано е дека при перорална администрација на amiodarone за време на терапија со Xenical, доаѓа до 25-30% редукција на системското изложување на amiodarone и desethylamiodarone. Клиничките ефекти не се јасни, поради комплексната фармакокинетика на amiodarone. Ефектите при започнување на терапија со орлистат кај пациенти кои биле на стабилна терапија со amiodarone не се испитувани. Можно е намалување на терапевтските ефекти на amiodarone.

Лабораториски тестови

Кај пациенти кои истовремено се третираат со перорална терапија на антикоагуланси, треба да се следат коагулационите параметри.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се забележани интеракции кои се базираат на специфични лек-лек интеракции при испитувања направени со: amitriptyline, atorvastatin, biguanides, digoxin, fibrates, fluoxetine, losartan, phenytoin, перорална контрацепција, phentermine, pravastatin, warfarin, nifedipine Gastrointestinal

Therapeutic System (GITS), nifedipine со продолжено дејство, sibutramine или алкохол.

Сепак, кога warfarin или други перорални антикоагуланси се даваат во комбинација со орлистат, вредностите на INR (International normalized ratio) треба да се надгледуваат.

Намалување на абсорбцијата на витамин Д, Е и β -каротен е забележано при ко-администрација со Xenical. Доколку се препорачува дополнителен внес на мултивитами, тогаш истите треба да се внесат најмалку два часа после администрацијата на Xenical или пред легнување.

Забележано е намалување на нивото на cyclosporin во плазмата кога е ко-администриран Xenical. Затоа, се препорачува почесто од обично да се надгледува нивото на cyclosporine во плазмата кога се ко-администрира Xenical.

При РК испитувањата, пероралната администрација на amiodarone за време на терапија со Xenical, прикажано е дека има 25-30% редукција на системското изложување на amiodarone и desethylamiodarone. Клиничките ефекти не се јасни, поради комплексната фармакокинетика на amiodarone. Ефектите при започнување на терапија со орлистат, кај пациенти кои биле на стабилна терапија со amiodarone не се испитувани. Можно е намалување на терапевтските ефекти на amiodarone.

Кај пациенти кои истовремено биле третирани со орлистат и антиепилептични лекови, пријавени се случаи на конвулзии. Причинската поврзаност не е утврдена, но сепак пациентите мора да се следат поради можните промени во фреквенцијата и/или тежината на конвулзиите.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

При испитувања вршени на репродуктивен систем кај животни, со употреба на орлистат не се забележани ембриотоксични и тератогени ефекти. Во отсуство на тератогени ефекти на животни, не се очекуваат малформативни ефекти кај луѓе. Како и да е, не се препорачува употреба на Xenical за време на бременост поради отсуство на клинички податоци.

Доење

Секрецијата на орлистат во хуманото мајчино млеко не е испитувана. Xenical не треба да се употребува за време на доење.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Нема достапни информации.



4.8 Несакани дејства

Искуства од клинички испитувања

Несаканите реакции на Xenical, претежно гастроинтестинални, се поврзани со фармаколошкиот ефект на лекот да ја спречуваат апсорбцијата на мастите внесени преку храна. Најчести забележани случаи се масни дамки, испуштање на гасови, ургентна дефекација, масна столица, исфрлање на масти, зголемена дефекација и фекална инконтиненција. Инциденцата на овие зголемувања е повисока доколку содржината на масти во храната е поголема. Пациентите треба да бидат советувани за можната појава на ефекти на гастроинтестиналниот тракт и како најдобро да ги избегнат, со внимавање на количината на масти во храната. Конзумирањето на храна која е сиромашна со масти ја намалува веројатноста за појава на несакани ефекти на гастроинтестиналниот тракт и ова може да им помогне на пациентите да го следат и регулираат нивното внесување на масти.

Овие несакани реакции на гастроинтестиналниот тракт се генерално умерени и привремени. Тие се јавуваат рано при третманот (во првите 3 месеци) и најмногу од пациентите имаат искуство само со една епизода.

Несакани ефекти на гастроинтестиналниот тракт кои се јавуваат најчесто помеѓу пациенти кои се третирани со Xenical се: абдоминална болка/непријатност, надуеност, течни столици, меки столици, ректална болка/непријатност, нарушувања на забите и гингивални нарушувања.

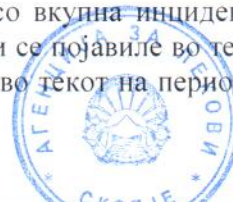
Други забележани случаи се: горна и долна респираторна инфекција, инфлуенца, главоболка, пореметувања во менструален циклус, анксиозност, замор, инфекција на уринарен тракт.

Единствени несакани ефекти при терапија на обезни пациенти со дијабетес тип 2 биле хипогликемија (многу често) и абдоминална дистензија (често). Намалувањето на тежината индуцирано со Xenical е пропратено со подобра контрола на метаболизмот кај пациенти со дијабет тип 2 кои можеле да дозволат или имале потреба од редукција на дозата на хипогликемичниот лек.

При изведување на клиничките испитувања во текот на четири години, главниот пример за појава на несакани ефекти бил сличен со оние објавени во студиите изведувани првата и втората година со вкупна инциденца на несакани ефекти на гастроинтестиналниот тракт кои се појавиле во текот на првата година, со намалување од година за година во текот на периодот од четири години.

Пост-маркетинг искуство

Објавени се ретки случаи на хиперсензитивност. Главни клинички симптоми се: пруритус, исипи, уртикарија, ангиоедем, бронхоспазма и анафилакса. Многу ретки случаи на булозна ерупција, покачување на трансaminaза и алкална фосфатаза и посебни случаи на хепатитис кои може да бидат сериозни се објавени во пост-маркетинг периодот. Не е објавена



вообичаена поврзаност или психопатолошки механизам помеѓу хепатитис и терапија со орлистат.

Кај пациенти кои истовремено биле третирани со орлистат и антикоагуланси во пост маркетинг, пријавени се извештаи на намален протромбин, зголемување на INR и дисбалансен антикоагулантен третман кои резултирале со промени на хемостатските параметри.

Кај пациенти кои истовремено биле третирани со орлистат и антиепилептични лекови, пријавени се случаи на конвулзии.

4.9 Предозирање

Поединечни дози од 800mg Xenical и мултипни дози до 400mg t.i.d. во период од 15 дена биле испитувани кај индивидуи со нормална и прекумерна телесна тежина без појава на значајни несакани ефекти. Дополнително, дози од 240mg t.i.d. биле администрирани кај обезни пациенти во период од 6 месеци без значителни зголемувања на несаканите ефекти.

Случаите на предозирање со орлистат, во пост маркетинг период или немаат несакани ефекти или несаканите ефекти се слични со оние објавени при користење на препорачани дози.

Доколку дојде до значително предозирање со Xenical, се препорачува пациентот да биде надгледуван 24 часа. Врз основа на хумани студии и студии изведувани на животни, било кој системски ефект кој се должи на инхибиторното дејство на липазата од страна на орлистат треба да биде брзо реверзибилен.

5. Фармаколошки податоци

5.1 Фармакодинамски својства

Механизам на дејство

Xenical е потентен, специфичен агенс со долготрајно реверзибилно дејство на гастроинтестиналната липаза. Својата терапевтска активност ја обавува во луменот на стомакот и тенките црева со формирање на ковалентна врска со остатоците на серин од активниот дел на гастричната и панкреасна липаза. Инактивираниот ензим е неспособен да ги хидролизира масите од храната кои се во форма на триглицериди, до слободни масни киселини и моноглицериди за да можат да се абсорбираат. Како неразложени триглицеридите не се абсорбираат, што доведува до калориски дефицит кој има позитивни ефекти на контрола на тежината.

Базирано на мерење на масите во фецесот, ефектите на Xenical се видени во време од 24 - 48 часа после дозирањето. При прекин на терапијата, масите во фецесот се враќаат на нивоата пред терапијата, за време од 48 - 72 часа.



Ефикасност/ Клинички студии

Возрасни пациенти со прекумерна телесна тежина

Клиничките испитувања покажуваат дека орлистат предизвикува намалување на тежината во поголема мера, во споредба со намалување на тежината само со диета. Намалувањето на тежината се јавува во првите две недели од започнувањето на терапијата и продолжува во период од 6-12 месеци, дури и кај индивидуи кои немале таков резултат само со диета. Во период од 2 години, било забележано статистички значајно подобрување на метаболните ризик фактори поврзани со обезност. Понатаму, значителни подобрувања на мастите во телото биле забележани и при споредба со плацебо. Орлистат исто така е ефективен при превенција на повторно зголемување на телесната тежина, при што скоро половина од пациентите повторно ја зголемиле телесната тежина за не повеќе од 25% од изгубената тежина и околу половина од овие не ја зголемиле тежината или продолжиле со намалување на телесната тежина.

Обезни пациенти со дијабетес тип 2

Клиничките испитувања изведувани во период од 6 месеци до 1 година покажале дека пациентите со прекумерна тежина или обезните пациенти со дијабетес тип 2 имале поголем резултат во намалување на телесната тежина при користење на Xenical споредено само со диета. Исто така било прикажано дека губењето на телесната тежина примарно било резултат на намалената количина на масти во телото. Дополнително, покрај примањето на лекови против дијабетес, пациентите имале слаба гликемична контрола, пред да бидат вклучени во студијата, но после третманот со орлистат прикажани се статистички значителни (и клинички значајни) подобрувања на гликемичната контрола. Понатаму, се намалува употребата на лековите против дијабетес, нивоата на инсулин се пониски и се намалува резистентноста на инсулин.

Одложено започнување на дијабетес тип 2 кај обезни пациенти

Клиничките испитувања изведувани во период од 4 години, покажале дека орлистат значително го намалува ризикот од појава на дијабетес тип 2, со намалување на ризикот за приближно 37%, споредено со плацебо групи. Намалувањето на ризикот кај пациенти со пореметена толеранција на глукозата е за приближно 45%. Дополнително, намалувањето на телесната тежина било значително поголемо кај група која била третирана со орлистат во споредба со плацебо групата и било одржано во период од 4 години додека траела студијата. Пациентите кои биле третирани со орлистат покажале значително намалување на метаболните ризик фактори споредено со пациенти кои биле на плацебо терапија.

Обезни адолесценти

Клиничките испитувања изведувани во период од 1 година, покажале дека обезните адолесценти кои биле третирани со орлистат имале намалување на BMI, споредено со оние од плацебо групата кои имале зголемување на BMI. Оние кои биле третирани со орлистат имале значително намалување на количината на масти и намалување на обемот на струкот и колковите



споредено со оние кои биле на плацебо. Диастолниот крвен притисок бил исто така значително намален кај пациентите кои биле третирани со орлистат споредено со оние од плацебо групата.

5.2 Фармакокинетски својства

Абсорбција

Кај обезни волонтери и волонтери со нормална тежина, системската изложеност на орлистат е минимална. Концентрациите на интактниот орлистат во плазмата биле скоро немерливи ($<5\text{ng/mL}$) после единечна перорална администрација на 360mg орлистат.

Генерално, после долготраен третман со орлистат во терапевтски дози, детекцијата на интактниот орлистат во плазмата бил повремени и концентрациите биле екстремно ниски ($<10\text{ng/mL}$ или $0.02\mu\text{m}$), без податоци за акумулација со прикажана соодветност со незначителна абсорбција.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција не може да се одреди бидејќи абсорбцијата на лекот е минимална. Ин витро орлистат е $>99\%$ врзан за плазма протеините (главно за липопротеини и албумини). Орлистат минимално навлегува во еритроцитите.

Метаболизам

Базирано на податоци од животни, изгледа дека метаболизмот на орлистат е главно предсистемски. Два главни метаболити (M1 и M3) пресметани како приближно 42% од тоталната радиоактивност во плазмата резултираат од минутна фракција на дозата што е системски абсорбирана кај обезни пациенти.

Овие два главни метаболити имат многу слаба инхибиторна активност на липазата (1000 и 2500 - пати помалку од орлистат, последователно). Во поглед на оваа ниска инхибиторна активност и на ниските нивоа во плазмата во терапевтски дози (во просек од 26ng/mL и 108 ng/mL , последователно) овие метаболити се фармаколошки несоодветни.

Елиминација

Испитувањата вршени на индивидуи со нормална тежина и обезни индивидуи покажале дека екскрецијата на неабсорбираниот лек преку фецесот е главен пат на елиминација. Приближно 97% од аплицираната доза била екскретирана преку фецесот и тоа 83% во непроменета форма.

Кумулативна ренална екскреција на сите метаболити на орлистат била $< 2\%$ од дадената доза. Времето за да се постигне комплетна екскреција (фецес + урина) било 3-5 дена. Диспозицијата на орлистат била слична кај волонтери со нормална телесна тежина и обезни волонтери. Орлистат, M1 и M3 имале билијарна екскреција.

Фармакокинетика кај посебни популации

Концентрациите на орлистат и неговите метаболити М1 и М3 во плазмата се слични кај педијатрични пациенти споредени со оние најдени кај возрасни со истите нивоа на дозата. Дневна екскреција на масти преку фецесот била 27% и 7% при дневен внес на храна, кај пациенти третирани со орлистат и плацебо, последователно.

Деца

Клинички испитувања кај деца на возраст под 12 години не се изведувани.

Ренални оштетувања

Клинички испитувања кај пациенти со ренални и/или хепатални оштетувања не се изведувани.

Хепатални оштетувања

Клинички испитувања кај пациенти со хепатални и/или ренални оштетувања не се изведувани.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Базирано на конвенционалните студии за фармаколошка безбедност, повторени дози за токсичност, генотоксичност, канцероген потенцијал и токсично дејство на репродукцијата, предклиничките податоци не покажуваат посебна опасност кај луѓето.

Не се забележани тератогени ефекти при студии изведувани на животни. Бидејќи нема тератогени ефекти кај животните, не се очекуваат малформативни ефекти кај луѓето.

6. Фармацевтски податоци

6.1 Листа на ексципиенси

Полнење на капсулата: Микрокристална целулоза, натриум скроб гликолат, повидон, натриум лаурил сулфат и талк.

Капсулна обвивка: желатин, индиго кармин (Е132) и титаниум диоксид (Е171) и прехранбена боја за печатење.

6.2 Инкомпатибили

Не се познати инкомпатибили.

6.3 Рок на траење

Три (3) години.

Лекот не треба да се употребува после истекување на рокот на траење (EXP) прикажан на пакувањето.



6.4 Начин на чување

Лекот се чува на температура до 25°C. Да се чува во оригинално пакување и блистерот да се чува во надворешното пакување, со цел да се заштити од светлина и влага.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Триплеке блистер со алуминиумска фолија.
21 капсула x 120mg/ кутија

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи

Нема посебни барања.

7. Носител на одобрението за ставање на лек на лек во промет

ХОФФМАНН-ЛА РОШЕ ЛТД од Швајцарија - ПРЕТСТАВНИШТВО во Р.Македонија

8. Број на одобрение за ставање на лек во промет

15-1556/10

9. Датум на првото одобрение за ставање на лек во промет и датум на последното обновено одобрение

Прво одобрение:
17.04.2000

Последно обновено одобрение:
13.05.2010

