

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XENICAL 120 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül etkin madde olarak 120 mg orlistat içerir.

Yardımcı maddeler:

- Sodyum nişasta glikolat 7.2 mg
- Sodyum lauril sülfat 7.2 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Gövdesi ve kapağı turkuaz renkte kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

XENICAL, obez veya aşırı kilolu ve buna bağlı başka hastalıkları da olan hastaların tedavisinde hafif düşük kalorili bir diyetle birlikte endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Standart doz

XENICAL'in önerilen dozu her ana öğünle birlikte (yemek sırasında veya en fazla bir saat sonrasında) 120 mg'lık bir kapsüldür. Eğer bir öğün atlandıysa veya yemekte yağ alınmadıysa, XENICAL dozu atlanabilir. Hastanın, beslenmesinde dengeli ve kalorisinin yaklaşık %30'unu yağlardan alan, hafif düşük kalorili bir diyet uyguluyor olması gerekir. Günlük yağ, karbonhidrat ve protein alımı üç ana öğüne dağıtılmalıdır. Günde üç kez 120 mg'ın üzerindeki dozlarda XENICAL kullanımıyla ek bir yarar sağlanmamıştır.

12 hafta sonunda XENICAL ile tedavinin başlangıcında ölçülmüş olan vücut ağırlığının en az % 5'inin kaybedilmemesi durumunda, tedavi kesilmelidir.

Uygulama şekli

Kapsül bütün olarak, yeterli miktarda sıvı ile yutulmalıdır (örneğin bir bardak su ile).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Orlistatin etkisi karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Orlistatin etkisi 12 yaşın altındaki çocuklarda çalışılmamıştır. Çocuklarda XENICAL kullanımı için geçerli bir endikasyon bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Geçerli değildir.

43 Kontrendikasyonlar

XENICAL;

- Kronik malabsorpsiyon sendromu olan hastalarda,
- Kolestazı olanlarda,
- Emziren annelerde ve hamilelerde,
- Orlistat veya kapsülde bulunan diğer maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

44 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik çalışmalarda, tip II diyabet hastalarının diyabet olmayan hastalara göre orlistat tedavisi ile daha az kilo kaybettiği görülmüştür. Orlistat tedavisi sırasında antidiyabetik ilaç kullanımı yakından kontrol edilmelidir.

Tip 2 diyabet

Tip 2 diyabet hastalarında, XENICAL ile sağlanan kilo kaybı, metabolik kontrolde de düzelmeye eşlik eder; bu durum hipoglisemik ilaçların (örn. sülfonilüreler) dozunu azaltmaya olanak sağlayabilir ya da azaltılmasını gerektirebilir.

Siklosporin

XENICAL ile birlikte siklosporin kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

Diyet

Hastaların diyetle ilgili önerilere uymaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

XENICAL fazla miktarda yağ içeren bir diyetle birlikte alındığı takdirde (örn. günde 2000 kcal ve kalorinin %30'dan fazlasını yağdan alan bir diyetle, 67 g'ın üzerinde yağ vardır) gastrointestinal yan etki (bkz. bölüm 4.8) olasılığı artabilir. Alınan günlük yağ üç ana öğüne bölünmelidir. XENICAL çok fazla yağ içeren bir öğünle birlikte alındığında, gastrointestinal yan etkiler artabilir.

Karaciğer hasarı

Orlistat ile tedavi edilen hastalarda, pazarlama sonrası dönemde hepatoselüler nekroz veya akut hepatik yetmezlik ile ölüm veya transplantasyonla da sonuçlanabilen ciddi

karaciğer hasarı vakaları raporlanmıştır. XENICAL kullanırken herhangi bir hepatik disfonksiyon semptomu (anoreksiya, kaşıntı, sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli dışkı veya sağ üst kadranda ağrı) görülen hastaların bu semptomları bildirmesi sağlanmalıdır. Bu semptomlar meydana geldiğinde, XENICAL ve diğer şüpheli ilaçların kullanımı acilen kesilerek karaciğer fonksiyon testleri, ALT ve AST seviyeleri değerlendirilmelidir.

Rektal kanama

XENICAL kullanımıyla ilgili olarak rektal kanama rapor edilmiştir. Semptomların şiddetli ve/veya kalıcı olması durumunda, bu durum daha fazla araştırılmalıdır.

Oral kontrasepsiyon

Şiddetli diyare, oral kontrasepsiyon yöntemlerinin başarısız olmasına neden olabilir. Bu durumu engellemek için ilave bir kontraseptif yöntemin kullanılması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.5).

Antikoagülan tedavisi

Eş zamanlı olarak oral antikoagülan tedavisi gören hastalarda pıhtılaşma parametreleri izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8).

Kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetersizliği ve/veya sıvı kaybı olan hastalarda orlistat kullanımı, hiperoksalüri ve oksalat nefropatisi ile ilişkilendirilebilir. Kronik böbrek yetmezliği ve/veya hacim azalması olan hastalarda risk daha yüksektir (bkz. bölüm 4.8).

Hipotiroidizm

Nadiren hipotiroidizm ve/veya düşük ölçüde kontrol edilebilen hipotiroidizm meydana gelebilir. Bu durumun mekanizması kanıtlanmamış olmakla birlikte, iyot tuzlarının ve/veya levotiroksin absorpsiyonunun azalmasına bağlanabilir (bkz. bölüm 4.5).

Antiepileptikler

Orlistat antiepileptik ilaçların absorpsiyonunu azaltarak antikonvülsan tedavinin etkisini değiştirebilir ve konvülsiyonlara neden olabilir (bkz. bölüm 4.5).

HIV tedavisinde kullanılan antiretroviraller:

XENICAL HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçların emilimini azaltarak HIV tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğini olumsuz yönde etkileyebilir (bkz. bölüm 4.5).

Sodyum

Bu tıbbi ürün her dozunda (120 mg) 0,87 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

45 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Siklosporin

İlaç etkileşim çalışmalarında ve raporlanan bazı vakalarda, XENICAL ile birlikte alındığında, siklosporin plazma seviyesinde azalma gözlenmiştir. Bu durum immunosupresif etkinliğinde azalmaya neden olabilir. Bu nedenle birlikte kullanımı

önerilmemektedir. Ancak, eğer birlikte kullanılması zorunlu ise, siklosporin plazma seviyelerinin hem XENICAL ile birlikte kullanılmaya başlandığında, hem de XENICAL kullanımı kesildiğinde normalden daha sık aralıklarla gözlenmesi önerilmektedir. Stabil değerlere ulaşana kadar siklosporin kan seviyesi gözlenmelidir. (bkz. bölüm 4.4).

Akarboz

Farmakokinetik etkileşim çalışmaları olmamakla birlikte, XENICAL'in akarboz ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Oral antikoagülanlar

Varfarin veya diğer oral antikoagülanlar XENICAL ile birlikte kullanıldığında, uluslararası normalleştirilmiş oran değerleri (International Normalized Ratio; INR) izlenmelidir.

Yağda çözünen vitaminler

XENICAL ile birlikte verildiklerinde yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) emiliminde azalma görülebilir. 4 yıla kadar sürdürülen uzun süreli çalışmalarda orlistat tedavisi gören hastaların büyük çoğunluğunda A, D, E, K vitaminleri ve beta-karoten düzeyleri normal sınırlarda kalmıştır. Yeterli beslenmenin sağlanması için, kilo kontrolü diyetinde olan hastaların meyve ve sebzeden zengin biçimde beslenmeleri önerilmeli ve multivitamin desteği kullanımı değerlendirilmelidir. Eğer bir multivitamin desteği önerilmişse, XENICAL alındıktan en az iki saat sonra veya yatmadan önce kullanılmalıdır.

Amiodaron

XENICAL ile birlikte amiodaron kullanan sınırlı sayıda sağlıklı gönüllüler ile yapılan çalışmalarda, amiodaronun tek doz verilmesi durumunda plazma seviyelerinde hafif bir azalma gözlenmiştir. Amiodaronun farmakokinetiğinin kompleks olmasından dolayı, bu durumun klinik etkisi bilinmemektedir, ancak bazı vakalar için klinik olarak anlamlı olabilir. XENICAL ile birlikte amiodaron kullanan hastalarda klinik ve ECG takibinin arttırılması önerilmektedir.

Antiepileptikler

XENICAL ve antiepileptik ilaçlarla (örn. valproat, lamotrigin) eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalarda konvülsiyonlar rapor edilmiştir, bu nedenle bir etkileşim ihtimali ile ilişkilendirilmesi düşünülmelidir. Hastalar konvülsiyonların sıklığı ve/veya şiddetinde olası değişiklikler bakımından izlenmelidir.

Tiroid ilaçları

Nadiren hipotiroidizm ve/veya düşük ölçüde kontrol edilebilen hipotiroidizm meydana gelebilir. Bu durumun mekanizması kanıtlanmamış olmakla birlikte, iyot tuzlarının ve/veya levotiroksin absorpsiyonunun azalmasına bağlanabilir. Bu nedenle levotiroksin içeren ilaçlarla birlikte kullanımda, iki ilacın en az 4 saat ara verilerek alınması gerekmektedir.

Öncesinde iyi kontrol sağlanmış hastaların, XENICAL tedavisine başlamasıyla bağlantılı olabileceği düşünülen, antiretroviral HIV ilaçları, antidepresanlar,

antipsikotikler (lityum dahil) ve benzodiyazepinlerin etkisinde azalma vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda görülebilecek olası etkiler de gözönünde bulundurulurken XENICAL tedavisine başlanmalıdır.

Farmakokinetik araştırmalarda amitriptilin, atorvastatin, biguanidler, digoksin, fibratlar, fluoksetin, losartan, fenitoin, fentermin, pravastatin, nifedipin gastrointestinal tedavi sistemi (GTS), yavaş salınlı nifedipin, sibutramin veya alkol ile etkileşim görülmemiştir. Bu ilaçlar ile etkileşimin olmadığı spesifik ilaç-ilaç etkileşim çalışmalarında gösterilmiştir.

Oral kontraseptifler ile orlistat arasında etkileşimin olmadığı spesifik ilaç-ilaç etkileşim çalışmalarında gösterilmiştir. Bununla birlikte orlistat, bazı bireysel olgularda oral kontraseptiflerin biyoyararlanımını dolaylı yoldan azaltarak, beklenmeyen gebeliklere neden olabilir. şiddetli diyare olması durumunda ilave bir kontraseptif yöntem önerilmektedir. (bkz. bölüm 4.4)

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

şiddetli diyare, oral kontrasepsiyon yöntemlerinin biyoyararlanımını dolaylı yoldan azaltarak başarısız olmasına neden olabilir. Beklenmeyen gebelikleri engellemek için ilave bir kontraseptif yöntemin kullanımı önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Gebelik dönemi

Orlistatın gebelik döneminde kullanımına dair klinik veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonal/ fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Klinik veri eksikliğinden dolayı XENICAL'in gebelik döneminde kullanımı tavsiye edilmez. XENICAL gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

XENICAL'in insan sütüne geçip geçmedięi bilinmedięinden, XENICAL emzirme süresi boyunca kontrendikedir.

Üreme yeteneęi / Fertilité

Veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XENICAL'in, araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Orlistat ile görülen advers reaksiyonlar büyük ölçüde gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Orlistat kullanım süresi uzadıkça advers olayların insidansı azalmaktadır.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki şekilde derecelendirilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor)

İstenmeyen etkiler tüm sıklık gruplarında azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler tablosu, 1 ve 2 yıl süreli klinik çalışmalarda (tedavinin ilk yılında) $> \%2$ sıklığında ve plasebo insidansının $\geq \%1$ üzerinde meydana gelen advers olaylara dayanmaktadır:

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	İnfluenza	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi*	
Psikiyatrik hastalıklar		Anksiyete
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Alt solunum yolu enfeksiyonu
Gastrointestinal hastalıklar	Karında ağrı/rahatsızlık hissetme Rektumdan yağlı lekelenme Gazla birlikte sızıntı Ani dışkılama gereksinimi Yağlı dışkı Şişkinlik Sıvı dışkı Yağlı dışkılama Defekasyon sıklığında artış	Rektumda ağrı/rahatsızlık hissi Yumuşak dışkı Dışkı kaçırma Karın şişliği* Diş ve dişeti rahatsızlıkları
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		İdrar yolu enfeksiyonu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Menstrüel düzensizlik

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Bitkinlik

*Obez tip II diyabet hastalarında > %2 sıklığında ve plasebo insidansının > %1 üzerinde meydana gelen ve tek tedaviye özgü advers olaylar

4 yıllık klinik çalışmadaki advers olayların genel dağılımı ile birlikte, 1. yılda oluşan ve 4 yıllık sürede yıldan yıla azalan gastrointestinal sistem ile ilişkili advers olayların toplam insidansı, 1 ve 2 yıllık çalışmalarda rapor edilenlerle benzer olmuştur.

Pazarlama sonrası dönem

Aşağıdaki tablodaki istenmeyen etkiler pazarlama sonrası spontan raporlara dayanmakta olup sıklıkları bilinmemektedir.

Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen etkiler
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite (örneğin kaşıntı, döküntü, ürtiker, anjioödem, bronkospazm ve anafilaksi)
Gastrointestinal hastalıklar	Rektal kanama Divertikülit Pankreatit
Hepato-bilier hastalıklar	Ciddi olabilen hepatit. Bazı ölümcül veya karaciğer transplantasyonu gerektiren vakalar rapor edilmiştir. Kolelityazis
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Büllöz döküntü
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen oksalat nefropatisi
Araştırmalar	Karaciğer transaminazlarında ve alkalen fosfatazda artış Protrombin düşüşü, INR artışı ve antikoagülan tedavisi alan hastalarda, tedavi dengesinin orlistat ile ilişkili olarak bozulması sonucu kanda hemostatik parametrelerde değişiklikler (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Orlistat ve antiepileptik ilaçlarla eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalarda konvülsiyonlar rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.5).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

49 Doz aşımı ve tedavisi

Normal ağırlıktaki deneklerde ve obez hastalarda XENICAL'in 800 mg'lık tek dozları ve günde üç kez verilen 400 mg'lık çoklu dozları, 15 gün boyunca uygulanmış ve önemli bir advers bulguya rastlanmamıştır. Ek olarak günde üç kez 240 mg'lık dozlar obez hastalara yan etkilerde belirgin bir artışa rastlanmadan 6 ay uygulanmıştır.

Pazarlama sonrasında bildirilen orlistat doz aşımı vakalarının advers etkileri, tavsiye edilen dozlarda bildirilen advers etkilere benzerdir.

XENICAL'in belirgin bir aşırı dozunun alınması halinde hastanın 24 saat gözlem altında tutulması önerilir. İnsan ve hayvan çalışmalarına dayanılarak orlistatin lipaz inhibisyonu etkisi ile ilgili olabilecek sistemik etkilerin hızla geri dönmesi beklenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Periferik etkili antiobezite ürünleri
ATC kodu: A08AB01

Orlistat, gastrointestinal lipazların güçlü, spesifik, geri dönüşlü ve uzun etkili inhibitörüdür. Tedavi edici etkisini, mide ve ince barsak lümenindeki gastrik ve pankreatik lipazların aktif bölgesinde yer alan serin ile kovalan bağ oluşturarak gösterir. Böylece inaktive olan enzim, besinlerle trigliserid olarak alınan yağları, emilebilen serbest yağ asitleri ve monogliseridlere hidrolize edemez.

2 yıllık çalışmalarda ve 4 yıllık bir çalışmada hem orlistat hem de plasebo ile tedavi edilen gruplarda tedavi ile bağlantılı olarak bir hipokalorik diyet kullanılmıştır.

Orlistat ve iki haftalık bir diyetle yapılan 2 yıllık beş araştırmadan elde edilen veriler, orlistat hastalarının % 37'sinde ve plasebo hastalarının % 19'unda, 12 haftalık tedaviden sonra vücut ağırlığında en az %5'lik bir kayıp olduğunu göstermiştir. Bunlardan orlistat ile tedavi edilen hastaların % 49'unda ve plaseboyla tedavi edilen hastaların % 40'ında bir yıl içinde temel vücut ağırlığının \geq % 10'unu kaybetmeye devam etmiştir. Tersine, 12 haftalık tedaviden sonra başlangıç vücut ağırlığının %5'lik bir kaybını göstermeyen hastaların orlistat ile tedavi edilen hastaların sadece % 5'i ve plaseboyla tedavi edilen

hastaların %2'si bir yılda başlangıçtaki vücut ağırlıklarının \geq % 10'unu kaybetmeye devam etmiştir. Genel olarak, bir yıllık tedaviden sonra, Orlistat 120 mg ile vücut ağırlığının %10'u veya daha fazlası (%20) kaybeden hastaların yüzdesine kıyasla, plasebo ile kaybedilen kilo yüzdesi %8'dir. Plaseboya göre ilaçla kilo kaybındaki ortalama fark 3,2 kg'dır.

4 yıllık XENDOS klinik araştırmasından elde edilen veriler, orlistat hastalarının %60'ında ve plasebo hastalarının % 35'inde, 12 haftalık tedaviden sonra vücut ağırlığının en az % 5'i oranında bir kilo kaybı olduğunu göstermiştir. Bunlardan orlistat ile tedavi edilen hastaların % 62'si ve plaseboyla tedavi edilen hastaların %52'si bir yılda başlangıç vücut ağırlıklarının \geq %10'unu kaybetmeye devam etmiştir. Tersine, 12 haftalık tedaviden sonra başlangıç vücut ağırlığının % 5'ini kaybetmeyen hastalardan, orlistat ile tedavi edilen hastaların sadece % 5'i ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %4'ü bir yıl boyunca başlangıçtaki vücut ağırlığının \geq % 10'unu kaybetmeye devam etmiştir. Bir yıllık tedaviden sonra, orlistat ile tedavi edilen hastaların % 41'i plasebo verilen hastaların %21'inde vücut ağırlığının \geq % 10'unu kaybederken, iki grup arasındaki ortalama fark 4,4 kg'dır. 4 yıllık tedaviden sonra orlistat ile tedavi edilen hastaların % 21'ine kıyasla plasebo verilen hastaların % 10'u vücut ağırlığının \geq %10'unu kaybetmiş ve ortalama kilo kaybı farkı 2,7 kg olmuştur.

2 yıllık beş çalışmadaki kilo kaybına nazaran, XENDOS çalışmasında orlistat veya plaseboyla başlangıçtaki vücut ağırlığına göre kilo kaybı 12 haftada en az %5 ve 1 yılda en az %10'dur. Bu farkın nedeni, 2 yıllık beş adet çalışmanın, tedaviye başlamadan önce hastaların ortalama 2,6 kg kaybettiği 4 haftalık diyet ve plasebo giriş süresi içermesidir.

4 yıllık klinik araştırmadan elde edilen veriler, orlistat ile elde edilen kilo kaybının çalışma sırasında tip 2 diyabet gelişimini geciktirdiğini ortaya koymuştur (kümülatif diyabet vakalarının görülme sıklıkları: orlistat grubunda % 3,4 ve plasebo grubunda %5,4). Diyabet vakalarının büyük çoğunluğu, başlangıçtaki bozulmuş glukoz toleranslı hasta alt grubundan gelmiştir ve bu, randomize hastaların % 21'ini temsil etmektedir. Bu bulguların uzun vadeli klinik yararlarına dönüşüp dönüşmediği bilinmemektedir.

Dört yıllık klinik araştırmadan elde edilen veriler, antidiyabetik ajanlar tarafından kontrolü yetersiz olan obez tip 2 diyabetik hastalarda orlistata yanıt verenlerin yüzdesinin (vücut ağırlığının \geq % 10'u) % 11,3 ve plaseboya yanıt verenlerin yüzdesinin % 4,5 olduğu görülmüştür. Orlistat ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile ortalama kilo kaybı 1,83 kg'dan 3,06 kg'a değişmektedir ve HbA1c seviyeleri için orlistat ile plasebo arasındaki fark % 0,18'den % 0,55'e çıkmıştır. HbA1c üzerindeki etkinin kilo vermeden bağımsız olduğu kanıtlanmamıştır.

Çok merkezli (ABD, Kanada), paralel gruplu, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 539 obez ergen hasta, randomize olarak günde üç kez, 52 haftalık hipokalorik bir diyet ve egzersizin bir parçası olarak 120 mg orlistat (n = 357) veya plasebo (n = 182) almıştır. Her iki kol da multivitamin takviyeleri almıştır ve birincil sonlanım noktası, başlangıçtan itibaren çalışma sonuna kadar vücut kütle indeksindeki (VKİ) değişikliklerdir.

Sonuçlar, orlistat grubunda anlamlı derecede üstündür (orlistat lehine VKİ 0,86 kg / m² fark). Orlistat ile tedavi edilen hastaların % 9.5'ine karşılık plasebo verilen hastaların % 3.3'ü 1 yıl sonra vücut ağırlığının \geq % 10'unu kaybetmiştir ve iki grup arasındaki ortalama fark 2.6 kg'dır. Aradaki fark, orlistatın ilk kolunun % 19'unu temsil eden 12 haftalık tedaviden sonra kilo kaybı \geq % 5 olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Yan etkiler genellikle yetişkinlerde gözlenen yan etkilere benzerdir. Bununla birlikte, kemik kırıklarının insidansında açıklanamayan bir artış vardır (sırasıyla orlistat ve plasebo gruplarında % 6'ya karşı %2,8).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Normal kilolu ve obez gönüllülerde orlistat emilimi çok düşüktür. Orlistatın tek doz 360 mg oral uygulanmasından sonra, değişmemiş orlistat plazma konsantrasyonu hemen hemen ölçülemeyecek düzeydedir (<5 ng/ml).

Genel olarak tedavi edici dozlarda uzun süre uygulandığında, değişmemiş orlistat plazmada nadiren saptanmış ve konsantrasyonunun çok düşük olduğu (<10 ng/ml veya 0.02 mikromol) görülmüştür. Önemsiz miktardaki emilimi ile uyumlu olarak, vücutta biriktigine dair hiçbir veri elde edilmemiştir.

Dağılım:

İlaç çok az emildiğinden dağılım hacmi saptanamamıştır. Orlistat *in vitro* plazma proteinlerine >%99 oranında bağlanır (bağlandığı başlıca proteinler lipoproteinler ve albümindir). Orlistatın eritrositlere dağılımı çok düşük düzeydedir.

Biyotransformasyon:

Hayvan çalışmalarına dayanarak, orlistat metabolizmasının başlıca presistemik olduğu görülmüştür. Obez hastalarda yapılan bir çalışmada, uygulanan dozun çok az bir miktarının sistemik emilimi sonrasında, plazmada tespit edilen toplam radyoaktivitenin yaklaşık %42'sinden iki ana metabolitin sorumlu olduğu saptanmıştır. Bu metabolitlerin lipaz inhibitör etkinlikleri çok düşüktür (sırası ile orlistattan 1000 ve 2500 kat düşük). Düşük inhibitör etkinlik ve tedavi edici dozun tespit edilen plazma düzeyinin çok düşük olması (sırası ile ortalama 26 ng/ml ve 108 ng/ml) gözönüne alınarak, bu metabolitler farmakolojik olarak önemsiz kabul edilir.

Eliminasyon:

Normal ağırlıkta ve obez gönüllülerde yapılan çalışmalarda emilmemiş ilacın dışkı ile atılmasının ana atılım yolu olduğu saptanmıştır. Uygulanan dozun yaklaşık %97'si dışkı ile atılmakta ve bunun da %83'ü değişmemiş orlistatdan oluşmaktadır.

Total orlistatla bağlantılı maddelerin kümülatif renal ekskresyonu verilen dozun %2'sinden azdır. Tam ekskresyona (dışkı ve idrar) ulaşma süresi 3 ila 5 gündür. Orlistatın dağılımı obez gönüllülerde normal ağırlıktakilere benzemektedir. Orlistat ve iki ana metaboliti safra ile atılır.

Özel popülasyonlarda farmakokinetik:

Pediyatrik hastalarda orlistatin ve metabolitlerinin (M1 ve M3), plazma konsantrasyonlarının aynı dozlarda yetişkinlerde bulunan değerler ile karşılaştırıldığında benzer olmuştur. Günlük fekal yağ atılımı yiyeceklerle alınanın sırasıyla orlistat ve plasebo grubunda %27'si ve %7'si olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik data, farmakolojik güvenlik, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi açısından yapılan normal çalışmalarda, insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.

Teratojenite: Hayvan üreme çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir. Hayvanlarda teratojenik etki olmadığından, insanlarda malformatif etki beklenmez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Povidon K30
Sodyum lauril sülfat
İndigo karmin
Titanyum dioksit

XENICAL'in kapsülü jelatinden (inek jelatini) oluşmaktadır.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

XENICAL kapsül, 42 adet, blisterde.

66 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Almanya lisansı ile
BMed İlaç Danışmanlık Sağlık Ürün ve Hizmetleri Ticaret. Ltd.Şti.
Yenimahalle /Ankara

8. RUHSAT NUMARASI

2020/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.04.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ