

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XENICAL 120 mg 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 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Gövdesi ve kapağı turkuvaz 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 atlandı ise 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.

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.

Geriatrik popülasyon:

Geçerli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

XENICAL kronik malabsorpsiyon sendromu olan hastalarda, kolestazı olanlarda, emziren annelerde ve orlistat veya kapsülde bulunan diğer maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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 bir multivitamin desteği düşünülmelidir.

Hastaların diyetle ilgili önerilere uymaları tavsiye edilmelidir (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). 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. 4.8 İstenmeyen etkiler) olasılığı artabilir. Alınan günlük yağ üç ana öğüne bölünmelidir. XENICAL çok fazla yağ içeren bir öğünle birlikte alındığında, gastrointestinal yan etkiler artabilir.

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.

XENICAL ile birlikte alındığında, siklosporin plazma seviyesinde azalma gözlenmiştir. Bu nedenle, siklosporin ile birlikte XENICAL kullananlarda siklosporin plazma seviyelerinin normalden daha sık aralıklarla gözlenmesi önerilmektedir (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Eş zamanlı olarak oral antikoagülan tedavisi gören hastalarda pıhtılaşma parametreleri izlenmelidir.

Orlistat tedavisi sırasında oral amiodaron kullanımı amiodaron ve dezetilamiodarona sistemik maruziyette % 25-30'lık bir azalma göstermiştir. Amiodaronun farmakokinetiğinin kompleks olmasından dolayı, bu durumun klinik etkisi bilinmemektedir. Düzenli amiodaron tedavisi gören hastalarda orlistat tedavisine başlanmasının etkisi araştırılmamıştır. Amiodaronun terapötik etkisinde bir azalma görülebilir.

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

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

Kronik böbrek yetersizliği ve/veya sıvı kaybı olan hastalarda orlistat kullanımı, hiperoksalüri ve oksalat nefropatisi ile ilişkilendirilebilir.

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.

Antiepileptikler: Orlistat antiepileptik ilaçların absorpsiyonunu azaltarak antikonvülsan tedavinin etkisini değiştirebilir ve konvülsiyonlara neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik araştırmalarda amitriptilin, atorvastatin, biguanidler, digoksin, fibratlar, fluoksetin, losartan, fenitoin, oral kontraseptifler, fentermin, pravastatin, varfarin, uzun sürede salınan nifedipin, yavaş salınan nifedipin, sibutramin veya alkol ile etkileşme görülmemiştir.

Ancak, varfarin veya diğer oral antikoagülanlar orlistat ile birlikte kullanıldığında, uluslararası normalleştirilmiş oran (International Normalized Ratio; INR) izlenmelidir.

XENICAL ile birlikte verildiklerinde D, E vitamini ve beta-karoten emiliminde azalma gözlenmiştir. Eğer bir multivitamin desteği önerilmişse, XENICAL alındıktan en az iki saat sonra veya yatmadan önce kullanılmalıdır.

XENICAL ile birlikte alındığında, siklosporin plazma seviyesinde azalma gözlenmiştir. Bu nedenle, siklosporin ile birlikte XENICAL kullananlarda siklosporin plazma seviyelerinin normalden daha sık aralıklarla gözlenmesi önerilmektedir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Orlistat tedavisi sırasında oral amiodaron kullanımı amiodaron ve dezetilamiodarona sistemik maruziyette % 25-30'lık bir azalma gösterilmiştir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Amiodaronun farmakokinetiğinin kompleks olmasından dolayı, bu durumun klinik etkisi bilinmemektedir. Düzenli amiodaron tedavisi gören hastalarda orlistat tedavisine başlanmasının etkisi araştırılmamıştır. Amiodaronun terapötik etkisinde bir azalma görülebilir.

Farmakokinetik etkileşim çalışmaları olmamakla birlikte, orlistatın akarboz ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

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.

Orlistat ve antiepileptik ilaçlarla eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalarda konvülsiyonlar rapor edilmiştir. Doğrusal bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte hastalar, konvülsiyonların sıklığı ve/veya şiddetinde herhangi bir değişiklik bakımından izlenmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Klinik veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Orlistat'ın 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. kısım 5.3).

XENICAL'in gebelik döneminde kullanımı tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

XENICAL'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, XENICAL emzirme süresi boyunca kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ürünün farmakolojik özellikleri ve farmakovijilans verilerine dayanılarak, XENICAL'in, araç ve makine kullanımı üzerine etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

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	Advers reaksiyon/olay
Sinir sistemi bozuklukları Çok yaygın:	Baş ağrısı
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları Çok yaygın: Yaygın:	Üst solunum yolu enfeksiyonu Alt solunum yolu enfeksiyonu
Gastrointestinal hastalıklar Çok yaygın: Yaygın:	Karında ağrı/rahatsızlık hissi 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 üriner sistem hastalıkları Yaygın:	İdrar yolu enfeksiyonu
Metabolizma ve beslenme bozuklukları Çok yaygın:	Hipoglisemi*
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar Çok yaygın:	İnfluenza
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar Yaygın:	Bitkinlik
Üreme sistemi ve meme hastalıkları Yaygın:	Menstrüel düzensizlik
Psikiyatrik hastalıklar Yaygın:	Anksiyete

*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.

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

Sistem organ sınıfı	Advers olay
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
Gastrointestinal hastalıklar	Rektal kanama Divertikülit Pankreatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Büllöz döküntü
İmmün sistem hastalıkları	Hipersensitivite (örneğin kaşıntı, döküntü, ürtiker, anjioödem, bronkospazm ve anafilaksi)
Hepatobilier hastalıklar	Kolestaz Ciddi olabilen hepatit
Renal ve üriner sistem hastalıkları	Oksalat nefropatisi

Orlistat ve antiepileptik ilaçlarla eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalarda konvülsiyonlar rapor edilmiştir (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.9 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

Etki mekanizması:

XENICAL, 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. Sindirime uğramayan trigliseridler emilemezler ve buna bağlı kalori azalmasıyla da kilonun kontrol altında tutulmasında olumlu bir etki sağlanır.

Dışkıda yağ ölçümlerine dayanılarak XENICAL'in etkisinin dozun uygulanmasından 24 ila 48 saat sonra görüldüğü saptanmıştır. Tedavinin kesilmesinden sonraki 48 ila 72 saat içinde dışkıdaki yağ miktarı tedaviden önceki düzeylere döner.

Etkinlik/Klinik Çalışmalar

Obez Yetişkinler

Klinik çalışmalar orlistat'ın kilo kaybını tek başına diyetle elde edilenden daha fazla arttırdığını kanıtlamıştır. Kilo kaybı tedaviye başladıktan 2 hafta sonra belirgindir ve 6-12 haftalık bir süre boyunca tek başına diyetle cevap vermeyen bireylerde dahi devam eder. 2 yıl boyunca, obezite ile ilgili metabolik risk faktörlerinde istatistiksel olarak dikkate değer düzelmeler ve ayrıca vücut yağında plaseboya kıyasla dikkate değer düzelmeler gözlemlenmiştir. Orlistat aynı zamanda tekrar kilo alımını engellemede de etkilidir, yaklaşık olarak hastaların yarısı kaybettikleri kilonun %25'inden daha fazlasını geri almamışlardır ve hastaların yarısı da hiç kilo almamış veya kilo kaybetmeye devam etmişlerdir.

Tip 2 Diyabetli Obez Hastalar

6 aydan 1 yıla kadar sürdürülen klinik çalışmalar, tip 2 diyabetli aşırı kilolu veya obez hastaların tek başına diyet yapan hastalara kıyasla çok daha fazla kilo kaybettiklerini göstermiştir. Ayrıca bu çalışmalar, kilo kaybının birincil olarak vücut yağının azalmasına bağlı olduğunu da göstermiştir.

İlave olarak, antidiyabetik ilaç kullanmalarına rağmen, hastaların ortalaması tedaviye başlamadan önce kötü glisemik kontrollere sahiptirler ancak orlistat tedavisini takiben glisemik kontrolde istatistiksel olarak dikkate değer (ve klinik olarak anlamlı) düzelmeler göstermişlerdir. Ayrıca antidiyabetik ilaç kullanımı azalmış, insülin seviyeleri düşmüş ve azalan insülin direnci belirgin olmuştur.

Obez Hastalarda Tip 2 Diyabet Başlamasında Gecikme

4 yıl boyunca yürütülen bir klinik çalışma, orlistatin dikkate değer bir şekilde tip 2 diyabet başlaması riskini plasebo ile karşılaştırıldığında %37 oranında azalttığını göstermiştir. Glukoz toleransı zayıflamış sınırdaki hastalarda risk azalması yaklaşık %45'dir. İlave olarak, kilo kaybı plasebo grubuna kıyasla orlistat grubunda dikkate değer oranda fazladır ve 4 yıllık çalışma periyodu süresince de korunmuştur. Ayrıca orlistat tedavisi gören hastalar plaseboya kıyasla metabolik risk faktörlerinde anlamlı azalma göstermiştir.

Obez Adolesanlar

1 yıl boyunca sürdürülen klinik çalışmalar, vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek olan adolesanların orlistat ile tedavi edildiklerinde VKİ'lerinin plasebo grubu ile karşılaştırıldığında azaldığını göstermiştir.

Ayrıca plasebo ile karşılaştırıldığında orlistat grubundakilerin yağ kütlesi azalmış, bel ve kalça çevresi dikkate değer bir şekilde küçülmüştür. Diyastolik kan basıncı plasebo grubuna kıyasla dikkate değer oranda azalmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Normal kilolu ve obez gönüllülerde orlistat emilimi çok düşüktür. Orlistatin 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 µM) görülmüştür. Önemsiz miktardaki emilimi ile uyumlu olarak, vücutta biriktiğine 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). Orlistatin 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 orlistatın 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

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Nemden koruyunuz, 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

XENICAL kapsül, 42, 84 ve 105 adet, blisterde.

6.6 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

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Eski Büyükdere Caddesi No: 13
34398 Maslak-İstanbul
Tel: (0212) 366 90 00
Faks: (0212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

106/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28 Temmuz 1999

Ruhsat yenileme tarihi: 1Kasım 2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ