

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XENICAL 120 mg твърди капсули

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 120 mg orlistat.  
За помощните вещества, виж б.1.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 14164/13.08.06	
702/08.08.06	<i>Milica</i>

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда.

Капсулата има тюркоазено капаче и тюркоазено тяло с надпис "ROCHE XENICAL 120".

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Лечебни показания

XENICAL е показан едновременно с леко хипокалорична диета за лечение на пациенти със затлъстяване и индекс на телесна маса (BMI) по-висок или равен на  $30 \text{ kg/m}^2$  или на пациенти с наднормено тегло ( $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) и съпровождащи рискови фактори.

Лечението с orlistat трябва да се прекрати след 12 седмици, ако пациентите не са успели да намалят теглото си с не по-малко от 5% в сравнение с изходното тегло, преди започване на лечението.

#### 4.2. Дозировка и метод на приложение

##### Възрастни

Препоръчаната доза orlistat е една капсула от 120 mg непосредствено преди, по време или до един час след всяко основно хранене. Ако се пропусне едно хранене или ако храната не съдържа мазнини, дозата orlistat трябва да се пропусне.

Пациентът трябва да бъде на хранително балансирана, леко хипокалорична диета, съдържаща приблизително 30% калории от мазнини. Препоръчва се храната да бъде богата на плодове и зеленчуци. Дневният прием на мазнини, въглехидрати и протеини трябва да бъде разпределен между трите основни хранения.

Установено е, че дози orlistat над 120 mg три пъти дневно нямат допълнителен ефект. Ефектът на orlistat, изразяващ се в повишаване на мазнините във фекалните маси, се реализира не по-рано от 24 до 48 часа след приема. При



прекратяване на лечението мастното съдържание във фекалиите обикновено се връща към нивата преди лечението за 48 до 72 часа.

#### **Специални групи**

Ефектът на orlistat при пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане, деца и пациенти в напреднала възраст не е проучен. Orlistat не е предназначен за употреба при деца.

#### **4.3. Противопоказания**

- синдром на хронична малабсорбция
- холестаза
- кърмене
- свръхчувствителност към orlistat или някой от помощните вещества.

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Проведените клинични проучвания показват, че при лечение с orlistat се наблюдава по-малко намаляване на теглото при пациенти с диабет тип II в сравнение с тези без диабет. При лечение с orlistat може да се наложи стриктно мониториране на антидиабетното медикаментозно лечение .

Едновременното приложение на orlistat с циклоспорин не се препоръчва (виж раздел 4.5.).

Пациентите трябва да бъдат съветвани да се придържат към направените препоръки за диета (виж Раздел 4.2 Дозировка и метод на приложение). Вероятността за поява на стомашно-чревни събития (виж Раздел 4.8 Нежелани ефекти) може да се повиши, когато orlistat се приема с богата на мазнини храна (напр. при диета, съдържаща 2000 килокалории дневно, повече от 30% калории с мастен произход се равнява на повече от 67 g мазнини). Дневният прием на мазнини трябва да бъде разпределен между трите основни хранения. Ако orlistat се приеме с храна, много богата на мазнини, това повишава вероятността от поява на нежелани стомашно-чревни събития.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### **Cyclosporine**

*По време на едно проучване на взаимодействията лекарство-лекарство е наблюдавано намаление на плазмените нива на cyclosporine при едновременно приложение с orlistat. Получени са също така и няколко съобщения за такова взаимодействие. Това може да доведе до намаление на ефективността на имunosупресия. Поради това комбинацията не се препоръчва (виж раздел 4.4.). След започване на лечение с orlistat и след преустановяването му при пациенти, лекувани с cyclosporine, трябва да се извършва по-често мониториране на плазмените нива на cyclosporine. Плазмените нива на cyclosporine трябва да се проследяват до стабилизирането им.*



### Acarbose

При липса на проучвания на фармакокинетичните взаимодействия едновременно приложение на orlistat с акарбоза *трябва да се избягва*.

### Орални антикоагуланти

Когато warfarin или други антикоагуланти се приемат в комбинация с orlistat, трябва да се проследяват стойностите на INR.

### Мастноразтворими витамини

Лечението с orlistat може потенциално да влоши резорбцията на мастноразтворими витамини (А, D, Е и К).

Повечето от пациентите, лекувани по време на клинични изпитвания в продължение на четири пълни години с orlistat, са запазили нива на витамини А, D, Е и К и бета-каротен в границите на нормата. За да се осигури адекватно хранене, пациентите на диета за контролиране на теглото трябва да се съветват да приемат храна, богата на плодове и зеленчуци и може да се помисли за допълнителна употреба на мултивитаминни добавки. Ако се препоръча приемането на мултивитаминна добавка, тя трябва да бъде приемана не по-малко от два часа след приема на orlistat или преди лягане.

### Amiodarone

Наблюдавано е слабо изразено намаление на плазмените нива на amiodarone, приложен като еднократна доза на ограничен брой здрави доброволци, които са приемали едновременно orlistat. При пациенти, лекувани с amiodarone, клиничното значение на този ефект е неизвестно, но може да има малко значение. При пациенти, лекувани едновременно с amiodarone обаче, е необходимо засилване на клиничното и ЕКГ проследяване.

### Липса на взаимодействия

Не са наблюдавани взаимодействия с amitriptyline, atorvastatin, бигваниди, digoxin, фибрати, fluoxetine, losartan, phenytoin, орални контрацептиви, phentermine, pravastatin, nifedipine GITS, nifedipine със забавено освобождаване, sibutramine или алкохол. *Липсата на тези взаимодействия е доказана по време на специфични проучвания на взаимодействията лекарство-лекарство.*

## **4.6. Бременност и кърмене**

За orlistat няма клинични данни за експонирана бременност.

Проучванията върху животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, процеса на раждането и постнаталното развитие (виж 5.3. Предклинични данни за безопасност). Препоръчва се внимание, когато лекарството се предписва на бременни жени.

Тъй като не е известно дали се секретира в кърмата при хора, orlistat е противопоказан при кърмачки.

## **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Xenical не повлиява способността за шофиране или работа с машини.



#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции при приложение на orlistat са свързани най-вече с храносмилателната система. Честотата на нежеланите реакции е намаляла при продължително лечение с orlistat.

Следната таблица на нежеланите ефекти (първа година от лечението) се основава на нежелани ефекти, възниквали с честота над 2% и с честота  $\geq 1\%$  по-висока от наблюдаваната при плацебо по време на клиничните изпитвания с продължителност от 1 и 2 години:

Система орган-клас	Нежелано събитие	XENICAL	Плацебо
• Инфекции и опаразитяване	Много чести ( $\geq 10\%$ ): грип	39.7%	36.2%
• Метаболизъм и хранителни нарушения	Много чести ( $\geq 10\%$ ): хипогликемия*	13.0%	10.0%
• Психични нарушения	Чести (1 - $\geq 10\%$ ): тревожност	4.7%	2.9%
• Нарушения на нервната система	Много чести ( $\geq 10\%$ ): главоболие	30.6%	27.6%
• Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Много чести ( $\geq 10\%$ ): инфекция на горните дихателни пътища	38.1%	32.8%
	Чести (1 - $\geq 10\%$ ): инфекция на долните дихателни пътища	7.8%	6.6%
• Стомашно-чревни нарушения	Много чести ( $\geq 10\%$ ): мазно зацапване от ректума	26.6%	1.3%
	коремна болка/дискомфорт	25.5%	21.4%
	метеоризъм с изпускане	23.9%	1.4%
	спешни позиви за дефекация	22.1%	6.7%
	мазни изпражнения	20.0%	2.9%
	метеоризъм	16.0%	13.1%
	течни изпражнения	15.8%	11.4%
	отделяне на мазнини	11.9%	0.8%
	по-честа дефекация	10.8%	4.1%
	Чести (1 - $\geq 10\%$ ): меки изпражнения	8.8%	6.8%
	фекална инконтиненция	7.7%	0.9%
	раздуване на корема*	6.0%	4.0%
	ректална болка/дискомфорт	5.2%	4.0%
	зъбни увреждания	4.3%	3.1%
увреждания на венците	4.1%	2.9%	
• Бъбречни и пикочни нарушения	Чести (1 - $\geq 10\%$ ): инфекция на пикочните пътища	7.5%	7.3%
• Репродуктивна система и нарушения на гърдите	Чести (1 - $\geq 10\%$ ): нередовна менструация	9.8%	7.4%
• Общи нарушения и състояния от мястото на	Чести (1 - $\geq 10\%$ ): умора	7.2%	6.4%



приложение			
------------	--	--	--

\*само отделни нежелани събития, които се наблюдават с честота над 2% и с честота  $\geq$  1% по-висока от плацебо при затлъстели пациенти с диабет тип 2.

При клинично проучване с продължителност 4 години общия модел на разпределение на нежеланите събития е бил подобен на този, съобщаван при клиничните проучвания с продължителност от 1 и 2 години, като общата честота на нежеланите събития, свързани със стомашно-чревния тракт, появили се през първата година, са намалявали с годините през четири годишния период.

Следната таблица на нежеланите ефекти се основава на спонтанни съобщения от постмаркетинговия период:

<ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушения на имунната система</li> </ul> <p>Редки (0.01 - &lt; 10%): свръхчувствителност (напр. сърбеж, обрив, уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм и анафилаксия)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Стомашно-чревни нарушения:</li> </ul> <p>Много редки (&lt;0.01%): дивертикулит</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Хепато-билиарни нарушения:</li> </ul> <p>Много редки (&lt;0.01%): холелитиаза хепатит, който може да бъде сериозен</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушения на кожата и подкожните тъкани:</li> </ul> <p>Много редки (&lt;0.01%): булозни обриви</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Лабораторни изследвания:</li> </ul> <p>Много редки (&lt;0.01%): повишение на чернодробните трансаминази и алкалната фосфатаза, съобщения за намален протромбин, повишено INR и небалансирано антикоагулантно лечение с вариране на хемостатичните показатели при пациенти, лекувани с антикоагуланти едновременно с orlistat.</p>

#### 4.9. Предозиране

Проведени са проучвания при лица с нормално телесно тегло и затлъстяване при приемане на еднократна доза orlistat в размер на 800 mg и многократни дози до 400 mg три пъти дневно в продължение на 15 дни без значителни нежелани реакции. Освен това са прилагани и дози от 240 mg три пъти дневно при пациенти със затлъстяване в продължение на 6 месеца. При повечето от случаите с предозиране на orlistat, получени през постмаркетинговия период, не се съобщават нежелани събития или те са подобни на нежеланите събития, съобщавани при употреба на препоръчаните дози.

При значително предозиране на orlistat се препоръчва пациентът да бъде наблюдаван 24 часа. Според проведените проучвания при хора и животни, системните ефекти, свързани с липаза-потискащите свойства на orlistat, трябва да са бързо обратими.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: средство против затлъстяване, АТС код A08A B01.

Orlistat е мощен, специфичен и дълго-действащ инхибитор на стомашно-чревните липази. Терапевтичното му действие се осъществява в лумена на стомаха и тънките черва чрез формиране на ковалентна връзка с активната серинова зона на стомашните и панкреатични липази. Инактивираният по този начин ензим не може да хидролизира хранителните мазнини под формата на триглицериди до абсорбируеми свободни мастни киселини и моноглицериди.

В 2-годишното и 4-годишното клинично изпитване едновременно с лечението е била прилагана и хипокалорична диета, както в групите с орлистат, така и в групите с плацебо.

Обобщените данни от пет 2-годишни проучвания с *orlistat* плюс хипокалорична диета показват, че 37% от пациентите, лекувани с *orlistat*, в сравнение с 19% от пациентите с плацебо са загубили 5% от изходното тегло след 12 седмици на лечение. От тях 49% от лекуваните с *orlistat* в сравнение с 40% от пациентите с плацебо са продължили да отслабват с  $\geq 10\%$  от изходното си тегло през първата година. Общо след 1 година лечение делът на пациентите, приемащи 120 mg *orlistat*, които са загубили 10% или повече от телесното си тегло е 20% при приемащите *orlistat* 120 mg в сравнение с 8% при третираните с плацебо. Средната разлика в сваленото тегло между медикамента и плацебо е била 3.2 kg.

Данните от 4-годишното клинично изпитване показват, че 41% от пациентите, лекувани с *orlistat* в сравнение с 21% от пациентите, лекувани с плацебо, са загубили  $\geq 10\%$  от телесното си тегло след 1 година със средна разлика от 4.4 kg между двете групи. След 4 години на лечение 21% от лекуваните с *orlistat* в сравнение с 10% от лекуваните с плацебо са загубили  $\geq 10\%$  от телесното си тегло със средна разлика от 2.7 kg.

Данните от четирите години на клинично изпитване показват, че 60% от пациентите, лекувани с *orlistat*, в сравнение с 35% от пациентите с плацебо са загубили 5% от изходното си тегло след 12 седмици на лечение. От тях 91% от лекуваните с *orlistat* в сравнение с 52% от пациентите с плацебо са продължили да отслабват с  $\geq 10\%$  от изходното си тегло през първата година. След 1 година лечение 41% от лекуваните с *orlistat* в сравнение с 21% от пациентите с плацебо са загубили  $\geq 10\%$  от теглото си със средна разлика от 4.4 kg между двете групи. След 4 години на лечение 21% от лекуваните с *orlistat* в сравнение с 10% от пациентите с плацебо са загубили  $\geq 10\%$  от теглото си със средна разлика от 2.7 kg.

Данните от четирите години на клинично изпитване показват също, че загубата на тегло, постигната с *orlistat*, забавя развитието на диабет тип 2 по време на изпитването (кумулятивна честота на случаи на диабет: 3.4% в групата с *orlistat* в сравнение с 5.4% в групата с плацебо). Повечето от случаите на диабет са били в подгрупата на пациенти с увредена глюкозна толерантност в началото, което представлява 21% от рандомизираните пациенти. Не е известно дали тези находки водят до продължителна клинична полза.



При пациенти със затлъстяване и диабет тип II, недостатъчно контролирани с антидиабетни средства, данните от четири 1-годишни клинични изпитвания, са показали, че процентът на отговорилите ( $\geq 10\%$  загуба на телесно тегло) е бил 11.3% при orlistat в сравнение с 4.5% при плацебо. При пациентите, лекувани с orlistat, средната разлика в загубата на тегло в сравнение с плацебо е била 1.83 kg спрямо 3.06 kg, а средната разлика в сравнение с плацебо за намалението на HbA1c е била 0.18% в сравнение с 0.55%. Не е доказано, че ефектът върху HbA1c е бил независим от намалението на теглото.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция:*

Проучванията с доброволци с нормално тегло и затлъстяване показват, че степента на абсорбиране на orlistat е минимална. Плазмените концентрации на интактен orlistat 8 часа след орално приемане на продукта са под долната граница на чувствителност на измервателната апаратура ( $< 5 \text{ ng/ml}$ ).

По принцип при прилагане на терапевтични дози откриването на интактен orlistat в плазмата е спорадично, като концентрациите са били изключително ниски ( $< 10 \text{ ng/ml}$  или  $0.02 \mu\text{mol}$ ), без данни за кумулиране. Това напълно отговаря на данните за минимална абсорбция.

### *Разпределение:*

Обемът на разпределение не може да бъде определен, тъй като медикаментът се абсорбира минимално и няма дефинирана системна фармакокинетична характеристика. *In vitro* orlistat се свързва с плазмените протеини над 99% (основни свързващи протеини са липопротеините и албумин). Проникването на orlistat в еритроцитите е минимално.

### *Метаболизъм:*

Данните от проучвания върху животни показват, че вероятно метаболизмът на orlistat се извършва основно в стената на стомашно-чревния тракт. Проучванията върху пациенти със затлъстяване показват, че от минималната част от дозата, абсорбираща се системно, два основни метаболита - M1 (4-членен лактонов хидролизиран пръстен) и M3 (M1 с отцепване на N-формил левциновата част) съставляват приблизително 42% от общата плазмена концентрация.

M1 и M3 имат отворен бета-лактонов пръстен и изключително слаба липазна инхибиторна активност (съответно 1000 и 2500 пъти по-слаба от тази на orlistat). Поради тази ниска инхибиторна активност и ниските плазмени нива при терапевтични дози (средно  $26 \text{ ng/ml}$  и  $108 \text{ ng/ml}$  съответно) се приема, че тези метаболити нямат фармакологично значение.

### *Елиминиране:*

Проучванията при лица с нормално тегло и затлъстяване показват, че основен път на елиминиране на неабсорбираното лекарство е фекалната екскреция. Приблизително 97% от приложената доза се екскретира с фекалиите, като 83% от нея е непроменен orlistat.



Кумулативната ренална екскреция на всички свързани с orlistat материали е под 2% от приложената доза. Времето за достигане на пълна екскреция (фекална и уринарна) е било 3 до 5 дни. Няма разлики в елиминирането на orlistat при доброволци с нормално тегло и с наднормено тегло. Orlistat, M1 и M3 са подложени на жлъчна екскреция.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Въз основа на резултатите от конвенционални проучвания за безвредност върху основните системи на организма, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност предклиничните данни не разкриват специфичен риск за хора.

При репродуктивните изследвания върху животни не е наблюдаван тератогенен ефект. Когато липсва тератогенен ефект при животни, не се очакват малформации при човека. Досега лекарствените вещества, които са причинявали малформации при човека, са показали тератогенен ефект при добре контролирани проучвания върху два животински вида.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

#### Пълнеж на капсулата:

Microcrystalline cellulose (E 460), sodium starch glycolate, Povidone (E 1201), sodium lauryl sulphate, talc.

#### Обвивка на капсулата:

Gelatine, indigo carmine (E 132), titanium dioxide (E 171) и безвредно печатно мастило (black iron oxide, soya lecithin, polydimethylsiloxane, shellac).

### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3. Срок на годност**

3 години.

### **6.4. Специални предпазни мерки при съхранение**

За блистерните ленти: Да не се съхранява при температура над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

За стъклениите шишета със сушител: Да не се съхранява при температура над 30°C. Пазете опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

### **6.5. Вид и съдържание на първичната опаковка**





PVC/PE/PVDC блистери и стъклени шишета със сушител, съдържащи 21, 42 и 84 твърди капсули. На пазара може да не се продават всички опаковки.

#### **6.6. Инструкции за употреба и работа с продукта**

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

F. Hoffmann – La Roche Ltd.,  
Grenzacherstrasse 124,  
40-70 Basel, Switzerland

#### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В Р. БЪЛГАРИЯ**

9900108

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

07.04.1999 г.

#### **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

м. май 2003 г.

