

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Xenical[®], kapsula, tvrda, 120 mg
Pakovanje: blister, 2 x 21 kapsula, tvrda

Xenical[®], kapsula, tvrda, 120 mg
Pakovanje: blister, 4 x 21 kapsula, tvrda

1. F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD

Proizvođač: **2. ROCHE S.P.A.**

1. Grenzacherstrasse 124, Bazel, Švajcarska

Adresa: **2. Via Morelli 2, Milano, Segrate, Italija**

Podnosilac zahteva: **ROCHE D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Milutina Milankovića 11a, Beograd,**

1. IME LEKA

Xenical® 120 mg, kapsule, tvrde

INN: orlistat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda, sadrži 120 mg orlistata.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Pelete, bele do skoro bele boje u dvodelnim plavim želatinskim kapsulama, na kapi kapsule crnim mastilom je označen naziv proizvođača „ROCHE“, a na telu kapsule crnim mastilom odštampana oznaka „XENICAL 120“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Xenical je indikovano u kombinaciji sa blagom hipokalorijskom dijetom za lečenje gojaznih pacijenata sa indeksom telesne mase (*body mass index*, BMI) većim ili jednakim 30 kg/m^2 , ili kod pacijenata povećane telesne mase ($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$) sa pridruženim faktorima rizika.

Terapiju orlistatom treba prekinuti posle 12 nedelja ako pacijent nije bio u stanju da izgubi najmanje 5% svoje telesne mase izmerene na početku terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli

Preporučena doza orlistata je jedna kapsula od 120 mg koju treba uzeti neposredno pre, za vreme ili najviše jedan sat posle svakog glavnog obroka. Ako se obrok propusti, ili ne sadrži masti, treba preskočiti i dozu orlistata.

Pacijent treba da ima uravnoteženu ishranu, da primenjuje blago hipokalorijsku dijetu koja sadrži približno 30% kalorija iz masti. Preporučuje se da dijeta bude bogata voćem i povrćem. Dnevni unos masti, ugljenih hidrata i proteina treba da se rasporedi na tri glavna obroka.

Pokazano je da doze orlistata od preko 120 mg tri puta na dan ne donose dodatnu korist. Dejstvo orlistata dovodi do povećanja količine masti u fecesu već 24 do 48 sati nakon uzimanja doze. Po prestanku terapije, sadržaj fekalne masti obično se vraća na nivo pre tretmana, u roku od 48 do 72 sata.

Posebne grupe pacijenata

Dejstvo orlistata kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega i/ili jetre, dece i pacijenata starijeg životnog doba nije ispitivano.

Broj rešenja: 515-01-02933-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical®, kapsule, tvrde, 42 x (120mg)

Broj rešenja: 515-01-02934-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical®, kapsule, tvrde, 84 x (120mg)

Nema relevantnih indikacija za upotrebu leka Xenical kod dece.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1),
- Sindrom hronične malapsorpcije,
- Holestaza,
- Dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U kliničkim ispitivanjima, smanjenje telesne mase u toku terapije orlistatom bilo je manje kod pacijenata sa dijabetesom tipa II nego kod bolesnika koji nemaju dijabetes. Kada se uzima orlistat, mora se pažljivo pratiti antidijabetička medikamentozna terapija.

Istovremena primena orlistata sa ciklosporinima se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Pacijentima treba savetovati da se pridržavaju saveta za ishranu koji im se daju (videti odeljak 4.2).

Mogućnost pojave gastrointestinalnih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.8) može se povećati kada se orlistat uzima sa ishranom bogatom mastima (npr. u ishrani sa 2000 kcal/dan, više od 30% kalorija potiče od masti i to odgovara količini > 67 g masti). Dnevni unos masti treba da se rasporedi na tri obroka. Ako se orlistat uzme uz obrok sa veoma visokim sadržajem masti, može se povećati mogućnost pojave neželjenih gastrointestinalnih reakcija.

Prijavljeni su slučajevi rektalnog krvarenja kod upotrebe leka Xenical. U slučaju pojave teških i/ili upornih simptoma treba sprovesti dalja ispitivanja.

Preporučuje se upotreba dodatne metode kontracepcije radi eventualnog sprečavanja neuspeha oralne kontracepcije, koja može da se javi u slučaju teške dijareje. (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji oralnim antikoagulansima, treba pratiti parametre koagulacije (videti odeljak 4.5 i 4.8).

Primena orlistata se može dovesti u vezu sa pojavom hiperoksalurije ili oksalatne nefropatije koja nekada može dovesti do bubrežne insuficijencije. Ovaj rizik je povećan kod pacijenata sa hroničnom bolesti bubrega i/ili oslabljenim volumenom (videti odeljak 4.8).

Retko se može javiti hipotireoidizam i/ili smanjena kontrola hipotireoidizma. Mehanizam koji dovodi do ovoga, iako nije dokazano, verovatno ima veze sa smanjenjem resorpcije jodnih soli i/ili levotiroksina (videti odeljak 4.5).

Pacijenti na terapiji antiepilepticima: Orlistat može da poremeti antiepileptičnu terapiju smanjenjem resorpcije antiepileptika, time dovodeći do pojave konvulzija (videti odeljak 4.5).

Antiretrovirusni lekovi za terapiju HIV-a: Orlistat može potencijalno da smanji resorpciju antiretrovirusnih lekova za terapiju HIV-a i može negativno da utiče na efikasnost ovih lekova (videti odeljak 4.5).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ciklosporin

Smanjenje nivoa ciklosporina u plazmi zabeleženo je tokom studija interakcija između lekova, a zabeleženo je i u nekoliko slučajeva kada je orlistat primenjen zajedno sa ciklosporinom. Ovo može da dovede do smanjenja imunosupresivne efikasnosti. Prema tome, ova kombinacija se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Međutim, ako je takva istovremena primena neizbežna, potrebno je češće praćenje nivoa ciklosporina u krvi i nakon početka primene orlistata i po prekidu terapije orlistatom kod pacijenata koji primaju ciklosporine. Nivo ciklosporina u krvi treba pratiti dok se ne stabilizuju.

Akarboza

U odsustvu farmakokinetičkih studija interakcije, istovremenu primenu orlistata sa akarbozom treba izbegavati.

Oralni antikoagulansi

Kada se varfarin i drugi antikoagulansi daju u kombinaciji sa orlistatom, potrebno je pratiti i vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (international normalised ratio, INR) (videti odeljak 4.4).

Liposolubilni vitamini

Terapija orlistatom potencijalno može da smanji resorpciju liposolubilnih vitamina (A, D, E i K). Ogromna većina pacijenata koja je lečena orlistatom do pune četiri godine u kliničkim ispitivanjima zadržali su nivo vitamina A, D, E i K, kao i beta-karotena u normalnim granicama. Da bi se obezbedila adekvatna ishrana, pacijentima na dijeti za kontrolu telesne mase treba savetovati ishranu bogatu voćem i povrćem, a može se razmisliti i o uvođenju vitaminskih preparata. Ako se preporuča uzimanje multivitaminski preparat, treba ga uzimati najmanje dva sata po uzimanju orlistata ili pred spavanje.

Amjodaron

Kod ograničenog broja zdravih dobrovoljaca koji su dobijali istovremeno orlistat i amjodaron utvrđen je manji pad nivoa amjodaronu u plazmi kada se daje kao pojedinačna doza. Kod bolesnika na terapiji amjodaronom, klinička značajnost ovog dejstva nije poznata. Međutim, kod pacijenata koji primaju istovremeno terapiju amjodaronom potrebno je pojačati kliničko i EKG praćenje.

Konvulzije su zabeležene kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji orlistatom i antiepilepticima, kao što su valproat, lamotrigin, za koje se ne može isključiti uzročna veza. Prema tome, stanje ovih pacijenata bi trebalo pratiti zbog eventualnih promena u učestalosti javljanja i/ili ozbiljnosti konvulzija.

Retko se može javiti hipotireoidizam i/ili smanjenje kontrole hipotireoidizma. Mehanizam koji dovodi do ovoga, iako nije dokazano, verovatno ima veze sa smanjenjem resorpcije jodnih soli i/ili levotiroksina (videti odeljak 4.4).

Postoje zabeleženi slučajevi smanjene efikasnosti antiretrovirusnih lekova za terapiju HIV-a, antidepresiva i antipsihotika (uključujući litijum) u vreme započinjanja terapije orlistatom kod prethodno dobro kontrolisanih pacijenata. Prema tome lečenje orlistatom treba započeti tek nakon pažljivog razmatranja mogućeg uticaja na te pacijente.

Odsustvo interakcija

Broj rešenja: 515-01-02933-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical[®], kapsule, tvrde, 42 x (120mg)

Broj rešenja: 515-01-02934-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical[®], kapsule, tvrde, 84 x (120mg)

Nisu primećene nikakve interakcije sa amitriptilinom, atorvastatinom, bigvanidima, digoksinom, fibratima, fluoksetinom, losartanom, fenitoinom, fenterminom, pravastatinom, nifedipinom GITS (gastrointestinalni terapijski sistem), nifedipinom sa usporenim oslobađanjem, sibutraminom ili alkoholom. Odsustvo ovih interakcija pokazano je u specifičnim studijama interakcija između lekova.

Odsustvo interakcija između oralnih kontraceptiva i orlistata je pokazano u specifičnim studijama interakcije između lekova. Međutim, orlistat može indirektno da smanji raspoloživost oralnih kontraceptiva i da dovede do neočekivane trudnoće u nekim slučajevima. U slučaju teške dijareje preporučuje se upotreba neke dodatne metode kontracepcije (videti odeljak 4.4).

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema odgovarajućih kliničkih podataka o upotrebi orlistata kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktno ili indirektno štetno dejstvo kada se radi o trudnoći, embrionalnom/fetalnom ili postnatalnom razvoju (videti odeljak 5.3).

Treba biti posebno oprezan kada se orlistat propisuje trudnicama.

Dojenje

Budući da nije poznato da li se orlistat izlučuje u mleku žena, orlistat je kontraindikovano kod dojlja (videti odeljak 4.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Xenical nema uticaja na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva orlistata su uglavnom gastrointestinalne prirode. Incidencija neželjenih događaja smanjuje se sa produženom upotrebom orlistata.

Neželjeni događaji su navedeni ispod po sistemima organa i učestalosti javljanja. Učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) i veoma retko ($< 1/10.000$), uključujući izolovane slučajeve.

Unutar svake grupe po učestalosti, neželjeni događaji su poredani po opadajućoj ozbiljnosti.

Na sledećoj tabeli prikazana su neželjena dejstva (prva godina terapije) i to tako što su zabeležena neželjena dejstva koja su se pojavljivala sa učestalošću od $> 2\%$ i incidencijom $\geq 1\%$ većom od placeba u kliničkim ispitivanjima koja su trajala jednu ili dve godine:

Sistem organa/klasa	Neželjena reakcija/događaj
Poremećaji nervnog sistema Veoma često:	Glavobolja

Broj rešenja: 515-01-02933-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical[®], kapsule, tvrde, 42 x (120mg)

Broj rešenja: 515-01-02934-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical[®], kapsule, tvrde, 84 x (120mg)

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često:	Infekcije gornjih disajnih puteva
Često:	Infekcije donjih disajnih puteva
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često:	Abdominalni bol/nelagodnost Uljasto curenje iz rektuma Flatus sa izbacivanjem sadržaja Neodložno pražnjenje creva Masne/uljaste stolice Flatulencija Tečne stolice Uljasta evakuacija Pojačana defekacija
Često:	Rektalni bol/nelagodnost Meke stolice Fekalna inkontinencija Distenzija abdomena* Poremećaji zuba Poremećaji gingive
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	
Često:	Infekcije urinarnog trakta
Poremećaji metaboloizma i ishrane	
Veoma često:	Hipoglikemija*
Infekcije i infestacije	
Veoma često:	Grip
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često:	Umor
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	
Često:	Neredovne menstruacije
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Anksioznost

*samo neželjena dejstva vezana za ovu terapiju koja su se javljala sa učestalošću >2% i incidencijom $\geq 1\%$ većom od placeba kod gojaznih pacijenata obolelih od dijabetesa tipa 2.

U kliničkoj studiji koja je trajala četiri godine, opšti profil pojave neželjenih događaja bio je sličan onome koji je zabeležen za ispitivanja koja su trajala jednu i dve godine, samo je ukupna incidenca neželjenih događaja vezanih za gastrointestinalni trakt svake godine postepeno opadala do kraja perioda praćenja koji je iznosio četiri godine.

U sledećoj tabeli dati su neželjeni događaji koji se zasnivaju na spontanim post-marketingškim izveštajima, zbog čega je njihova učestalost nepoznata.

Sistem organa/klasa	Neželjeni događaj
Laboratorijska ispitivanja	Povećanje nivoa transaminaza jetre i alkalne fosfataze. Snižena vrednost protrombin, povišen INR i neuravnotežena antikoagulantna terapija što dovodi do promena u hemostatskim parametrima, zabeleženi su kod pacijenata koji primaju antikoagulantnu terapiju u kombinaciji sa orlistatom (videti odeljak 4.4 i 4.5)
Gastrointestinalni poremećaji	Rektalno krvarenje Divertikulitis Pankreatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Bulozne erupcije
Poremećaji imunog sistema	Preosetljivost (npr. pruritus, ospa, urtikarija, angioedem, bronhospazam i anafilaksa)
Hepatobilijarni poremećaji	Holelitijaza Hepatitis koji može biti ozbiljan. Prijavljeni su pojedini slučajevi sa fatalnim ishodom ili slučajevi koji su zahtevali transplantaciju jetre.
Bubrežni i urinarni poremećaji	Oksalatna nefropatija koja može dovesti do bubrežne insuficijencije

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Pojedinačne doze od 800 mg orlistata i multiple doze od najviše 400 mg tri puta na dan u trajanju od 15 dana ispitivane su kod dobrovoljaca normalne telesne mase i kod gojaznih, bez pojave značajnijih neželjenih dejstava. Uz to, doze od 240 mg tri puta na dan primenjivane su kod gojaznih pacijenata u trajanju od 6 meseci. Većina slučajeva predoziranja orlistata zabeleženih u postmarketinškim izveštajima nije dala nikakva neželjena dejstva ili je dala neželjena dejstva slična onima zabeleženim sa preporučenom dozom.

Ako dođe do značajnijeg predoziranja orlistatom, preporučuje se da se pacijent posmatra tokom 24 časa. Na osnovu ispitivanja na ljudima i životinjama, svaki sistemski efekat, koje se pripisuje svojstvu orlistata da inhibira lipaze, trebalo bi da bude brzo reverzibilan.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: preparat protiv gojaznosti sa perifernim delovanjem

ATC kod: A08AB01

Orlistat je snažan i specifičan inhibitor gastrointestinalnih lipaza sa dugim delovanjem. On svoje terapijsko dejstvo vrši u lumenu želuca i tankog creva tako što formira kovalentnu vezu sa aktivnim serinskim mestom gastričnih i pankreasnih lipaza. Inaktivirani enzim postaje onemogućen da hidrolizuje masti unete ishranom u obliku triglicerida, do slobodnih masnih kiselina i monoglicerida koji se mogu resorbovati.

U dvogodišnjim studijama i jednoj četvorogodišnjoj studiji, hipokalorijska dijeta je korišćena u kombinaciji sa terapijom i u grupama koje su primale orlistat i u placebo grupama.

Objedinjeni podaci iz pet dvogodišnjih studija sa orlistatom i hipokalorijskom dijetom pokazala su da 37% pacijenata koji su primali orlistat i 19% pacijenata koji su primali placebo pokazuju gubitak najmanje 5 % svoje telesne mase sa početka ispitivanja posle 12 nedelja terapije. Od njih, 49% pacijenata koji su primali orlistat i 40 % pacijenata koji su primali placebo nastavljali su sa mršavljenjem i izgubili $\geq 10\%$ svoje telesne mase sa početka ispitivanja na kraju prve godine. Nasuprot tome, od pacijenata koji nisu postigli gubitak od 5% svoje telesne mase sa početka ispitivanja posle 12 nedelja terapije, samo 5% pacijenata koji su primali orlistat i 2% pacijenata koji su primali placebo nastavljali su sa mršavljenjem i izgubili $\geq 10\%$ svoje telesne mase sa početka ispitivanja na kraju prve godine. Ukupno, posle godinu dana terapije, procenat pacijenata koji su uzimali 120 mg orlistata i koji su izgubili 10 % ili više svoje telesne mase, iznosio je 20% pacijenata koji su primali orlistat i 8% pacijenata koji su primali placebo. Srednja razlika u gubitku mase kod pacijenata koji su uzimali lek u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo iznosila je 3,2 kg.

Podaci iz četvorogodišnje studije XENDOS pokazali su da 60% pacijenata koji su primali orlistat i 35% pacijenata koji su primali placebo pokazuju gubitak najmanje 5% svoje telesne mase sa početka ispitivanja posle 12 nedelja terapije. Od njih, 62% pacijenata koji su primali orlistat i 52% pacijenata koji su primali placebo nastavljali su sa mršavljenjem i izgubili $\geq 10\%$ svoje telesne mase sa početka ispitivanja na kraju prve godine. Nasuprot tome, od pacijenata koji nisu postigli gubitak od 5% svoje telesne mase sa početka ispitivanja posle 12 nedelja terapije, samo 5% pacijenata koji su primali orlistat i 4% pacijenata koji su primali placebo nastavljali su sa mršavljenjem i izgubili $\geq 10\%$ svoje telesne mase sa početka ispitivanja na kraju prve godine. Posle godinu dana terapije, 41% pacijenata koji su primali orlistat i 21% pacijenata koji su primali placebo su izgubili 10% ili više svoje telesne mase, a srednja razlika u gubitku mase između ove dve grupe iznosila je 4,4 kg. Posle 4 godine terapije 21% pacijenata koji su primali orlistat u poređenju sa 10% pacijenata koji su primali placebo izgubili su $\geq 10\%$ svoje telesne mase sa početka ispitivanja, a srednja razlika u gubitku mase između ove dve grupe iznosila

Broj rešenja: 515-01-02933-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical[®], kapsule, tvrde, 42 x (120mg)

Broj rešenja: 515-01-02934-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical[®], kapsule, tvrde, 84 x (120mg)

je 2,7 kg.

U studiji XENDOS, više pacijenata je izgubilo najmanje 5% svoje telesne mase sa početka studije posle 12 nedelja ili 10% posle godinu dana, nego u pet dvogodišnjih ispitivanja. Razlog za ovu razliku jeste što je u pet dvogodišnjih studija bila uključena i četvoronedeljna dijeta i uvodni period sa placebom tokom koga su pacijenti u proseku gubili 2,6 kg pre započinjanja terapije.

Podaci iz četvorogodišnjeg kliničkog ispitivanja takođe ukazuju da postignuti gubitak telesne mase sa orlistatom usporava razvoj dijabetesa tipa 2 tokom ovog ispitivanja (ukupna incidenca slučajeva dijabetesa: 3,4% u grupi koja je primala orlistat u poređenju sa 5,4% pacijenata koji su primali placebo). Velika većina slučajeva dijabetesa dolazi iz podgrupe pacijenata koji su imali oslabljenu toleranciju na glukozu na samom početku, a na njih je otpadalo 21% randomiziranih pacijenata. Nije poznato da li se ovi podaci mogu preneti na dugoročnu kliničku korist.

Kod pacijenata obolelih od dijabetesa tipa 2 koji je nedovoljno kontrolisan antidijabetičnom terapijom, podaci iz četiri jednogodišnja klinička ispitivanja pokazali su da je procenat onih koji su odgovorili na terapiju ($\geq 10\%$ gubitka telesne mase) iznosio 11,3% u grupi koja je primala orlistat u poređenju sa 4,5 % pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata koji su primali orlistat, srednja razlika od placeba u gubitku telesne mase iznosila je 1,83 kg do 3,06 kg, a srednja razlika u poređenju sa placebom u smanjenju HbA1c iznosila je 0,18% do 0,55%. Nije pokazano da je dejstvo na HbA1c nezavisno od smanjenja telesne mase.

U jednoj multicentričnoj studiji (SAD, Kanada) koja je bila dvostruko slepa, placebo kontrolisana, sa paralelnim grupama, 539 gojaznih adolescentnih pacijenata nasumično je raspoređeno da primaju bilo 120 mg orlistata ($N=357$) ili placebo ($N=182$) tri puta dnevno, uz hipokaloričku dijetu i fizičke vežbe tokom 52 nedelje. Obe populacije su primale dodatno multivitaminске preparate. Prvi cilj ispitivanja bila je promena indeksa telesne mase (BMI), odnosno vrednost koja je izmerena na početku u poređenju sa vrednošću na kraju ispitivanja.

Rezultati su bili značajno bolji u grupi koja je primala orlistat (razlika u BMI od $0,86 \text{ kg/m}^2$ u korist orlistata), 9,5 % pacijenata koji su primali orlistat u poređenju sa 3,3 % pacijenata koji su primali placebo izgubili su $\geq 10\%$ telesne mase posle godinu dana sa srednjom razlikom od 2,6 kg između ove dve grupe. Razlika je bila ostvarena ishodom u grupi pacijenata koji su izgubili $>5\%$ telesne mase posle 12 nedelja terapije orlistatom što predstavlja 19 % inicijalne populacije. Neželjena dejstva su generalno bila slična onima koja su zabeležena i kod odraslih. Međutim, zabeležen je neobjašnjen porast incidencije preloma kostiju (6 % u grupi koja je primala orlistat u poređenju sa 2,8% kod pacijenata koji su primali placebo).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Studije na dobrovoljcima normalne telesne mase i gojaznima pokazala su da je stepen resorpcija orlistata minimalan. Koncentracije nepromenjenog orlistata u plazmi su bile nimerljive (<5 nanograma/mL) osam časova po oralnom unošenju orlistata.

Po pravilu, pri terapijskim dozama, detekcija intaktnog orlistata u plazmi bila je tek sporadična, a koncentracije su bile izuzetno niske (<10 nanograma/mL ili $0,02$ mikromoL), bez ikakvih dokaza o akumulaciji, što je u skladu sa minimalnom resorpcijom.

Distribucija

Volumen distribucije se ne može odrediti jer se lek minimalno resorbuje i nema nikakvu utvrđenu sistemsku farmakokinetiku. *In vitro*, orlistat se vezuje za belančevine u plazmi $>99\%$ (lipoproteini i albumin su glavni

proteini za vezivanje). Orlistat minimalno ulazi u eritrocite.

Metabolizam

Na osnovu podataka na životinjama, verovatno je da se metabolizam orlistata uglavnom odvija u gastrointestinalnom zidu. Na osnovu ispitivanja kod gojaznih pacijenata, od minimalna frakcija leka, koja se resorbuje sistemski, na dva glavna metabolita, M1 (četvoročlani hidrolizovani laktonski prsten) i M3 (M1 od koga se odvoji N-formil leucinski deo) otpada približno 42% ukupnih koncentracija u plazmi.

M1 i M3 imaju otvoreni beta-laktonski prsten i izuzetno slabu inhibitornu aktivnost prema lipazi (1.000 odnosno 2.500 puta manju od orlistata). U svetlu te slabe inhibitorne aktivnosti i niskih nivoa u plazmi pri terapijskim dozama (prosečno 26 nanogram/mL odnosno 108 nanogram/mL), ovi metaboliti se smatraju farmakološki nebitnim.

Eliminacija

Studije rađene na ispitanicima normalne i prekomerne telesne mase pokazale su da je fekalna ekskrecija neresorbovanog leka glavni put eliminacije. Približno 97% date doze izluči se fecesom, a od čega 83 % čini neizmenjeni orlistat.

Kumulativna renalna ekskrecija ukupnog materijala povezanog s orlistatom bila je <2% primenjene doze. Vreme do postizanja ukupne ekskrecije (fekalna plus urinarna) iznosilo je 3 do 5 dana. Izgleda da ispitanici normalne telesne mase i gojazni na isti način izlučuju orlistat. I orlistat, i njegovi metaboliti, M1 i M3, su podložni bilijarnoj ekskreciji.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne otkrivaju nikakve posebne opasnosti za ljude koje bi se bazirale na konvencionalnim studijama farmakološke bezbednosti, toksičnost kod ponovljenih doza, genotoksičnost, karcinogeni potencijala i toksičnosti za reprodukciju.

U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, nije zabeleženo nikakvo teratogeno dejstvo. U odsustvu teratogenog dejstva kod životinja, ne očekuje se malformacijsko dejstvo kod ljudi. Do danas, aktivne supstance odgovorne za malformacije kod ljudi pokazale su se teratogenima i kod životinja kada su dobro kontrolisane studije sprovedene na dve vrste.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Mikrokristalna celuloza (E460)
Natrijum skrobglikolat
Povidon K (E 1201)
Natrijum laurilsulfat i
Talk

Sama kapsula:

Želatin,
Indigo karmin (E132)
Titanijum dioksid (E171)

Jestiva boja za mastilo:

Gvožđe oksid, crni

Broj rešenja: 515-01-02933-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical[®], kapsule, tvrde, 42 x (120mg)
Broj rešenja: 515-01-02934-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical[®], kapsule, tvrde, 84 x (120mg)

Rastvor amonijaka koncentrovani,
Kalijum-hidroksid,
Šelak,
Propilenglikol
Voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je PVC/PVDC//AL duplex blister sa po 21 kapsulom, tvrdom.
Spoljašnje pakovanje gotovog leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 ili 4 blistera sa po 21 kapsulom, tvrdom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljen lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD,
Milutina Milankovića 11a,
Beograd.

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Xenical®, kapsula, tvrda 120 mg (2 x 21 kom), Reš. br.71/2005/12	214/2011/12; 213/2011/12
Xenical®, kapsula, tvrda 120 mg (4 x 21 kom), Reš. br.73/2005/12	216/2011/12; 215/2011/12
Xenical®, kapsula, tvrda 120 mg (2 x 21 kom), Reš. br. 515-01-02933-15-001	
Xenical®, kapsula, tvrda 120 mg (4 x 21 kom), Reš. br. 515-01-02934-15-001	

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

19.08.2005.	13.01.2011.	21.04.2016. god.
-------------	-------------	------------------

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Broj rešenja: 515-01-02933-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical®, kapsule, tvrde, 42 x (120mg)
Broj rešenja: 515-01-02934-15-001 od 21.04.2016. za lek Xenical®, kapsule, tvrde, 84 x (120mg)

Januar, 2016. god.