

КСЕНИКАЛ® (XENICAL®)



Ксеникал- [Досье препарата](#)

[Особенности и преимущества](#)

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Регистрационный номер

П N014903/01

Торговое наименование

Ксеникал®

Международное непатентованное название

Орлистат

Лекарственная форма

Капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

активное вещество: орлистат 120 мг (в виде пеллет* 240 мг);

**состав пеллет:* орлистат — 120 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 93.60 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) — 7.20 мг, повидон К-30 — 12.00 мг, натрия лаурилсульфат — 7.20 мг;

вспомогательные вещества: тальк — 0.24 мг;

состав оболочки капсулы: желатин, индигокармин, титана диоксид.

Описание

Твердые желатиновые капсулы №1, непрозрачные, бирюзового цвета. На корпусе капсулы имеется надпись «XENICAL 120», на крышечке — «ROCHE», черного цвета. Содержимое капсул — пеллеты белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибитор липаз ЖКТ

Код АТХ [A08AB01]

Фармакологические свойства

Ксеникал® — мощный, специфический и обратимый ингибитор желудочно-кишечных липаз, обладающий продолжительным действием. Его терапевтическое действие осуществляется в просвете желудка и тонкого кишечника и заключается в образовании ковалентной связи с активным сериновым участком желудочной и панкреатической липаз. Инактивированный фермент при этом теряет способность расщеплять жиры пищи, поступающие в форме триглицеридов, на всасывающиеся свободные жирные кислоты и моноглицериды. Поскольку нерасщепленные триглицериды не всасываются, возникающее вследствие этого уменьшение поступления калорий в организм приводит к уменьшению массы тела. Таким образом, терапевтическое действие препарата осуществляется без всасывания в системный кровоток.

Судя по результатам содержания жира в кале, действие орлистата начинается через 24–48 часов

после приема. После отмены препарата содержание жира в кале через 48–72 часа обычно возвращается к уровню, имевшему место до начала терапии.

Эффективность

Больные с ожирением

В клинических исследованиях у пациентов, принимающих орлистат, наблюдалась большая потеря массы тела по сравнению с пациентами, находящимися на диетотерапии. Снижение массы тела начиналось уже в течение первых 2-х недель после начала лечения и продолжалось от 6 до 12 месяцев даже у пациентов с отрицательным ответом на диетотерапию. На протяжении 2-х лет наблюдалось статистически значимое улучшение профиля метаболических факторов риска, сопутствующих ожирению. Кроме того, по сравнению с приемом плацебо отмечалось значительное уменьшение количества жира в организме. Орлистат эффективен в отношении предотвращения повторной прибавки массы тела. Повторный набор массы тела, не более 25% от потерянного, наблюдался примерно у половины пациентов, а у половины из этих пациентов повторного набора массы тела не наблюдалось или даже отмечалось дальнейшее его снижение.

Больные с ожирением и сахарным диабетом 2 типа

В клинических исследованиях длительностью от 6 месяцев до 1 года у пациентов с избыточной массой тела или ожирением и сахарным диабетом 2 типа, принимающих орлистат, наблюдалась большая потеря массы тела по сравнению с пациентами, проходившими лечение только диетотерапией. Потеря массы тела происходила в основном за счет уменьшения количества жира в организме. Следует отметить, что до начала исследования, несмотря на прием гипогликемических средств, у пациентов часто отмечался недостаточный контроль гликемии. Однако, при проведении терапии орлистатом наблюдалось статистически и клинически значимое улучшение контроля гликемии. Кроме того, на фоне терапии орлистатом наблюдалось снижение доз гипогликемических средств, концентрации инсулина, а также уменьшение инсулинорезистентности.

Уменьшение риска развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением

В 4-х летнем клиническом исследовании было показано, что орлистат значительно снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа (примерно на 37% по сравнению с плацебо). Степень уменьшения риска была даже более значительной у пациентов с исходным нарушением толерантности к глюкозе (приблизительно на 45%). В группе терапии орлистатом отмечалась более значительная потеря массы тела по сравнению с группой плацебо. Поддержание массы тела на новом уровне наблюдалось в течение всего периода исследования. Более того, по сравнению с плацебо у пациентов, получавших терапию орлистатом, наблюдалось значительное улучшение профиля метаболических факторов риска.

Пубертатное ожирение

В клиническом исследовании длительностью 1 год у подростков с ожирением, при приеме орлистата наблюдалось уменьшение индекса массы тела по сравнению с группой плацебо, где отмечалось даже увеличение индекса массы тела. Кроме того, у пациентов группы орлистата отмечалось уменьшение жировой массы, а также окружности талии и бедер по сравнению с группой плацебо. Также у пациентов, получавших терапию орлистатом, отмечалось значительное снижение диастолического артериального давления по сравнению с группой плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание

У добровольцев с нормальной массой тела и ожирением системное воздействие препарата минимально. После однократного перорального приема препарата в дозе 360 мг неизмененный орлистат в плазме определить не удалось, что означает, что его концентрации находятся ниже уровня 5 нг/мл.

В целом, после приема терапевтических доз выявить неизмененный орлистат в плазме удавалось лишь в редких случаях, при этом концентрации его были крайне малы (<10 нг/мл или 0.02 мкмоль).

Признаки кумуляции отсутствовали, что подтверждает, что всасывание препарата минимально.

Распределение

Объем распределения определить нельзя, поскольку препарат очень плохо всасывается. In vitro орлистат более чем на 99% связывается с белками плазмы (в основном, с липопротеинами и альбумином). В минимальных количествах орлистат может проникать в эритроциты.

Метаболизм

Судя по данным, полученным в эксперименте на животных, метаболизм орлистата осуществляется главным образом в стенке кишечника. В исследовании у лиц с ожирением установлено, что примерно 42% от той минимальной фракции препарата, которая подвергается системному всасыванию, приходится на два основных метаболита — М1 (четырёхчленное гидролизованное лактоновое кольцо) и М3 (М1 с отщепленным остатком N-формиллейцина). Молекулы М1 и М3 имеют открытое β-лактонное кольцо и крайне слабо ингибируют липазу (соответственно, в 1000 и 2500 раз слабее, чем орлистат). С учетом такой низкой ингибирующей активности и низких плазменных концентраций (в среднем, 26 нг/мл и 108 нг/мл, соответственно) после приема терапевтических доз, эти метаболиты рассматриваются как фармакологически неактивные.

Выведение

Исследования у лиц с нормальной и избыточной массой тела показали, что основным путем элиминации является выведение невсосавшегося препарата с калом. С калом выводилось около 97% принятой дозы препарата, причем 83% — в виде неизмененного орлистата.

Совокупная почечная экскреция всех субстанций, структурно связанных с орлистатом, составляет менее 2% принятой дозы. Время до полной элиминации препарата из организма (с калом и мочой) равняется 3–5 дням. Соотношение путей выведения орлистата у добровольцев с нормальной и избыточной массой тела оказалось одинаковым. Как орлистат, так и метаболиты М1 и М3, могут подвергаться экскреции с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических группах

Плазменные концентрации орлистата и его метаболитов (М1 и М3) у детей не отличаются от таковых у взрослых при сравнении одинаковых доз препарата. Суточная экскреция жира с калом составила 27% от приема с пищей при терапии орлистатом и 7% — при приеме плацебо.

Доклинические данные по безопасности

Согласно доклиническим данным, дополнительных рисков для пациентов, касающихся профиля безопасности, токсичности, генотоксичности, канцерогенности и репродуктивной токсичности, выявлено не было. В исследованиях на животных также не было выявлено тератогенного эффекта. В связи с отсутствием тератогенного эффекта у животных, маловероятно его выявление у людей.

Показания

Длительная терапия больных ожирением или пациентов с избыточной массой тела, в том числе имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой.

В комбинации с гипогликемическими препаратами (метформин, производные сульфонилмочевины и/или инсулин) или умеренно гипокалорийной диетой у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела или ожирением.

Противопоказания

Синдром хронической мальабсорбции, холестаза, повышенная чувствительность к препарату или любым другим компонентам, содержащимся в капсуле.

Беременность и период кормления грудью

Препарат категории В.

В исследованиях репродуктивной токсичности на животных тератогенного и эмбриотоксического эффекта препарата не наблюдалось. В отсутствие тератогенного эффекта у животных ожидать

подобного эффекта у человека не следует. Однако *из-за отсутствия клинических данных* Ксеникал® не следует назначать беременным.

Выведение орлистата с грудным молоком не изучалось, поэтому его не следует принимать во время кормления грудью.

Способ применения и дозы

Длительная терапия больных ожирением или пациентов с избыточной массой тела, в том числе имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой:

у взрослых и детей старше 12 лет рекомендованная доза орлистата составляет одну капсулу в 120 мг с каждым основным приемом пищи (во время еды или не позднее чем через час после еды).

В комбинации с гипогликемическими препаратами (метформин, производные сульфонилмочевины и/или инсулин) или умеренно гипокалорийной диетой у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела или ожирением:

у взрослых рекомендованная доза орлистата составляет одну капсулу в 120 мг с каждым основным приемом пищи (во время еды или не позднее чем через час после еды).

Если прием пищи пропускают или если пища не содержит жира, то прием препарата Ксеникал® также можно пропустить.

Препарат следует принимать в сочетании со сбалансированной, умеренно гипокалорийной диетой, содержащей не более 30% калоража в виде жиров. Суточное потребление жиров, углеводов и белков необходимо распределять на три основных приема.

Увеличение дозы орлистата свыше рекомендованной (120 мг 3 раза в сутки) не приводит к усилению его терапевтического эффекта.

Эффективность и безопасность препарата Ксеникал® у пациентов с нарушением функции печени и/или почек, а также у пациентов пожилого и детского возраста (младше 12 лет) не исследовались.

Передозировка

В клинических исследованиях у лиц с нормальной массой тела и больных ожирением прием разовых доз 800 мг или многократный прием препарата по 400 мг 3 раза в сутки в течение 15 дней не сопровождался появлением существенных нежелательных явлений. Кроме того, у больных ожирением есть опыт применения орлистата по 240 мг 3 раза в сутки в течение 6 месяцев, что не сопровождалось достоверным увеличением частоты нежелательных явлений.

В случаях передозировки препарата Ксеникал® сообщалось либо об отсутствии нежелательных явлений, либо нежелательные явления не отличались от тех, которые наблюдаются при приеме препарата в терапевтических дозах.

В случае выраженной передозировки препарата Ксеникал® рекомендуется наблюдать пациента в течение 24 часов. По данным исследований у человека и животных, любые системные эффекты, которые можно было бы связать с липазаингибирующими свойствами орлистата, должны быть быстро обратимы.

Побочное действие

Данные клинических исследований

Для описания частоты побочных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные случаи.

Побочные реакции на орлистат возникали главным образом со стороны желудочно-кишечного тракта и были обусловлены фармакологическим действием препарата, препятствующего всасыванию жиров пищи. Очень часто отмечались такие явления, как маслянистые выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, стеаторея, учащение дефекации, жидкий стул, метеоризм, боли или дискомфорт в животе.

Их частота увеличивается при повышении содержания жира в питании. Больных следует информировать о возможности возникновения побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и обучить, как устранять их путем лучшего соблюдения диеты, особенно в отношении количества содержащегося в ней жира. Применение диеты с низким содержанием жира уменьшает вероятность побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта и тем самым помогает пациентам контролировать и регулировать потребление жиров.

Как правило, указанные побочные реакции являются слабо выраженными и транзиторными. Они возникали на ранних этапах лечения (в первые 3 месяца), причем у большинства больных было не более одного эпизода таких реакций.

При лечении препаратом Ксеникал® часто возникают следующие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта: «мягкий» стул, боли или дискомфорт в прямой кишке, недержание кала, вздутие живота, поражение зубов, поражение десен.

Отмечались также очень часто: головные боли, инфекции верхних дыхательных путей, грипп; часто: инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, дисменорея, тревога, слабость.

У больных с сахарным диабетом 2 типа характер и частота нежелательных явлений были сопоставимы с таковыми у лиц без сахарного диабета с избыточной массой тела и ожирением. Единственными новыми побочными явлениями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа были гипогликемические состояния, возникавшие с частотой >2% и инцидентностью $\geq 1\%$ по сравнению с плацебо (которые могли возникать в результате улучшения компенсации углеводного обмена), и часто — вздутие живота.

В 4-х летнем клиническом исследовании общий профиль безопасности не отличался от такового, полученного в 1- и 2-летних исследованиях. При этом общая частота возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта ежегодно уменьшалась на протяжении 4-х летнего периода приема препарата.

Постмаркетинговое наблюдение

Описаны редкие случаи аллергических реакций, главными клиническими симптомами которых были зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилаксия.

Описаны очень редкие случаи буллезной сыпи, повышения активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, а также отдельные, возможно серьезные, случаи развития гепатита (причинно-следственная связь с приемом препарата Ксеникал® или патофизиологические механизмы развития не установлены).

При одновременном назначении препарата Ксеникал® и антикоагулянтов зарегистрированы случаи снижения протромбина, увеличение значений международного нормализованного отношения (МНО) и несбалансированной терапии антикоагулянтами, что приводило к изменению гемостатических параметров.

Зарегистрированы случаи ректального кровотечения, дивертикулита, панкреатита, холелитиаза и оксалатной нефропатии (частота возникновения не известна).

При одновременном приеме орлистата и противосудорожных препаратов наблюдались случаи развития судорог (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не выявлено взаимодействия с амитриптилином, аторвастатином, бигуанидами, дигоксином, фибратами, флуоксетином, лозартаном, фенитоином, пероральными контрацептивами, фентермином, правастатином, варфарином, нифедипином ГИТС (гастро-интестинальная терапевтическая система) и нифедипином с медленным высвобождением, сибутрамином или алкоголем (на основании исследований взаимодействий между лекарственными средствами).

Однако необходимо следить за показателями МНО при сопутствующей терапии варфарином или другими пероральными антикоагулянтами.

При одновременном приеме с препаратом Ксеникал® отмечалось уменьшение всасывания

витаминов D, E и бета-каротина. Если рекомендованы поливитамины, их следует принимать не менее чем через 2 часа после приема препарата Ксеникал® или перед сном.

При одновременном приеме препарата Ксеникал® и циклоспорина отмечалось снижение плазменных концентраций циклоспорина, поэтому рекомендуется более частое определение концентраций циклоспорина в плазме при одновременном приеме циклоспорина и препарата Ксеникал®.

При пероральном назначении амиодарона во время терапии препаратом Ксеникал® отмечалось снижение системной экспозиции амиодарона и дезэтиламиодарона (на 25–30%), однако в связи со сложной фармакокинетикой амиодарона, клиническая значимость этого явления не ясна.

Добавление препарата Ксеникал® к длительной терапии амиодароном возможно приведет к снижению терапевтического эффекта амиодарона (исследований не проводилось).

Следует избегать одновременного приема препарата Ксеникал® и акарбозы, из-за отсутствия данных фармакокинетических исследований.

При одновременном приеме орлистата и противосудорожных препаратов наблюдались случаи развития судорог. Причинно-следственная связь между развитием судорог и терапией орлистатом не установлена. Тем не менее, следует мониторировать состояние пациентов на предмет возможных изменений в частоте и/или тяжести судорожного синдрома.

Особые указания

Ксеникал® эффективен в плане длительного контроля массы тела (снижение массы тела и ее поддержание на новом уровне, предотвращение повторной прибавки массы тела). Лечение препаратом Ксеникал® приводит к улучшению профиля факторов риска и заболеваний, сопутствующих ожирению, включая гиперхолестеринемию, сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, артериальную гипертензию, и к уменьшению количества висцерального жира.

При использовании в комбинации с такими гипогликемическими препаратами, как метформин, производные сульфонилмочевины и/или инсулин у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 28 кг/м²) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), Ксеникал® в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой дает дополнительное улучшение компенсации углеводного обмена.

В клинических исследованиях у большинства больных концентрации витаминов А, D, E, К и бета-каротина в ходе четырех лет терапии орлистатом оставались в пределах нормы. Для обеспечения адекватного поступления всех питательных веществ можно назначить поливитамины.

Пациент должен получать сбалансированную, умеренно гипокалорийную диету, содержащую не более 30% калоража в виде жиров. Рекомендуется питание, богатое фруктами и овощами.

Суточное потребление жиров, углеводов и белков необходимо распределять на три основных приема.

Вероятность побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта может увеличиваться, если Ксеникал® принимают на фоне питания, богатого жирами (например, 2000 ккал/сутки, из них более 30% в виде жиров, что равняется примерно 67 г жира). Суточное потребление жиров должно быть распределено на три основных приема. Если Ксеникал® принимают с пищей, очень богатой жиром, вероятность желудочно-кишечных реакций увеличивается.

У больных сахарным диабетом 2 типа уменьшение массы тела при лечении препаратом Ксеникал® сопровождается улучшением компенсации углеводного обмена, что может позволить или потребовать снижения дозы гипогликемических препаратов (например, производных сульфонилмочевины).

Форма выпуска и упаковка

Капсулы 120 мг

По 21 штуке в блистер из ПВХ/АЛ/ПВДХ.

По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Рош С.п.А., Италия

Roche S.p.A., Via Morelli 2, 20090 Segrate, Milano, Italy

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

В случае упаковки на ЗАО «Радуга Продакшн» претензии потребителей направлять по адресу:

197229, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. 3-я Конная Лахта, д. 48, корп. 7