

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КСЕНІКАЛ[®]
(XENICAL[®])

Склад:

діюча речовина: 1 капсула містить 120 мг орлістату;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, натрію лаурилсульфат, повідон К 30, тальк;

оболонка: індигокармін (Е 132), титану діоксид (Е 171), желатин, друкарська фарба.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули розміром № 1, непрозорі, бірюзового кольору, з маркуванням на корпусі «XENICAL 120», на кришечці – «ROCHE». Вміст капсул – гранули від білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби з периферичним механізмом дії, що застосовуються при ожирінні.

Код АТХ А08А В01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Орлістат – потужний і специфічний інгібітор шлунково-кишкових ліпаз, має тривалу дію. Його терапевтична дія здійснюється у просвіті шлунка та тонкого кишечника і полягає в утворенні ковалентних сполук з активною сериною ділянкою шлункової і панкреатичної ліпаз. Інактивований фермент при цьому втрачає здатність розщеплювати жири їжі, що надходять у формі тригліцеридів, і впливати на вільні жирні кислоти, які всмоктуються, та на моногліцериди.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Дослідження з участю добровольців із нормальною масою тіла та ожирінням показали, що дія на рівень абсорбції препарату є мінімальною. Через 8 годин після перорального застосування препарату незмінений орлістат у плазмі крові визначити не вдалося, а це означає, що його концентрація нижча за рівень 5 нг/моль.

Загалом після застосування терапевтичних доз виявити незмінений орлістат у плазмі крові вдалося лише спорадично, при цьому концентрації його були вкрай малі (< 10 нг/мл або 0,02 мкмоль). Ознаки кумуляції були відсутні, що підтверджує мінімальне всмоктування препарату.

Розподіл.

Об'єм розподілу визначити не можна, оскільки препарат дуже погано всмоктується і не має системної фармакокінетики, що можна визначити. *In vitro* орлістат понад більш ніж на 99 % зв'язується з білками плазми крові (в основному з ліпопротеїнами та альбуміном). У мінімальних кількостях орлістат може проникати в еритроцити.

Метаболізм.

За даними, одержаними в експерименті на тваринах, метаболізм орлістату здійснюється, головним чином, у стінках шлунково-кишкового тракту. Приблизно 42 % від тієї мінімальної фракції препарату, яка піддається системному всмоктуванню у хворих на ожиріння, припадає на два основних метаболіти – М1 і М3.

Молекули М1 і М3 мають відкрите β-лактонове кільце і дуже слабо інгібують ліпазу (відповідно у 1000 і 2500 разів менше, ніж орлістат). З урахуванням такої низької інгібуючої активності і низьких концентрацій у плазмі крові (у середньому 26 нг/мл і 108 нг/мл відповідно) після прийому терапевтичних доз ці метаболіти розглядаються як фармакологічно неактивні.

Виведення.

Основним шляхом елімінації є виведення препарату, який не всмоктався, з калом. З калом виводилося приблизно 97 % прийнятої дози препарату, причому 83 % – у вигляді незміненого орлістату.

Кумулятивна ниркова екскреція усіх субстанцій, структурно пов'язаних з орлістатом, становила менше 2 % прийнятої дози. Час до повної елімінації препарату з організму (з калом і сечою) становить 3-5 діб. Співвідношення шляхів виведення орлістату у добровольців із нормальною і надлишковою масою тіла виявилось однаковим. Як орлістат, так і його метаболіти М1 і М3, можуть піддаватися екскреції з жовчю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Терапія у поєднанні з помірно гіпокалорійною дієтою у хворих на ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м² або пацієнтів із зайвою масою тіла (ІМТ ≥ 28 кг/м²), у тому числі тих, які мають асоційовані з ожирінням фактори ризику.

Лікування орлістатом слід припинити через 12 тижнів у випадку відсутності зниження маси тіла щонайменше на 5 % порівняно з початковою масою тіла.

Протипоказання.

Синдром хронічної мальабсорбції, холестаза, гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких інших компонентів препарату, період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Циклоспорин.

При одночасному прийомі препарату Ксенікал[®] та циклоспорину відзначалося зниження плазмових концентрацій циклоспорину. Це може призвести до зниження імуносупресивної ефективності циклоспорину. Тому одночасне призначення разом із циклоспорином не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Однак при неможливості уникнути одночасного застосування орлістату та циклоспорину рекомендують частіше визначати концентрації циклоспорину у плазмі крові після призначення орлістату та після його відміни у пацієнтів, які отримують циклоспорин. Концентрацію циклоспорину у плазмі крові необхідно моніторувати до моменту її стабілізації.

Акарбоза.

При відсутності досліджень фармакокінетичної взаємодії слід уникати одночасного застосування орлістату та акарбози.

Антикоагулянти для перорального прийому.

При одночасному прийомі з препаратом Ксенікал[®] варфарину або інших антикоагулянтів необхідно моніторувати показники міжнародного нормалізованого відношення.

Жиророзчинні вітаміни.

При одночасному прийомі з препаратом Ксенікал[®] відзначалося зменшення всмоктування жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К. У переважній більшості пацієнтів, що приймали участь у клінічних дослідженнях терміном до 4 повних років лікування орлістатом рівні вітамінів А, D, Е, К та бета-каротину залишалися в межах нормального діапазону. Для забезпечення

нормального харчування пацієнтам, які знаходяться на дієті для контролю маси тіла, слід рекомендувати включати в раціон багато фруктів та овочів та застосовувати мультивітамінні добавки. Якщо пацієнту рекомендували полівітаміни, то їх слід приймати не менш ніж через 2 години після застосування препарату Ксенікал® або перед сном.

Аміодарон.

При одночасному застосуванні препарату Ксенікал® та аміодарону одноразово спостерігалось незначне зниження рівня аміодарону у плазмі крові в обмеженій кількості здорових добровольців. У пацієнтів, які отримують аміодарон, клінічне значення цього явища незрозуміле, однак у деяких випадках це може мати клінічне значення. У пацієнтів, які одночасно отримують орлістат та аміодарон, рекомендується посилення клінічного та ЕКГ-моніторингу.

При одночасному застосуванні орлістату і антиепілептичних засобів (вальпроат, ламотриджин) були повідомлення про виникнення судом. Причинний зв'язок не встановлений, однак пацієнтів необхідно моніторувати щодо можливих змін у частоті та/або тяжкості судом.

Рідко може виникати гіпотиреоз та/або зниження контролю гіпотиреозу. Механізм цього явища не доведений, однак може мати місце зниження всмоктування солей йоду та/або левотироксину (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про окремі випадки зниження ефективності антиретровірусних препаратів для ВІЛ інфікованих, антидепресантів та антипсихотичних засобів (включаючи літій), що співпадали з початком терапії орлістатом у пацієнтів з добре контрольованим перебігом захворювань. Саме тому слід ретельно розглянути всі можливі наслідки у таких пацієнтів, перш ніж розпочинати лікування орлістатом.

Відсутність взаємодії.

У фармакокінетичних дослідженнях з амітриптиліном, аторвастатином, бігуанідами, фібратами, флуоксетином, правастатином, лозартаном, фентерміном, дигоксином, фенітоїном, ніфедипіном ГІТС (гастроінтестинальна терапевтична система) і ніфедипіном з повільним вивільненням взаємодії не відзначалося. Відсутність цих взаємодій була продемонстрована в ході спеціальних досліджень взаємодій лікарських засобів.

Взаємодія з пероральними контрацептивами та орлістатом не була продемонстрована в ході спеціальних досліджень взаємодії. Проте орлістат може опосередковано знижувати доступність пероральних контрацептивів, що може призвести в окремих випадках до неочікуваної вагітності. У випадку тяжкої діареї рекомендуються додаткові методи контрацепції.

Особливості застосування.

У клінічних дослідженнях зниження маси тіла при застосуванні препарату Ксенікал® було менш вираженим у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, ніж у пацієнтів без діабету. Під час застосування орлістату необхідно моніторувати лікування протидіабетичними лікарськими засобами.

Одночасне призначення разом із циклоспорином не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хворим слід рекомендувати дотримуватись порад з дієтичного харчування.

Можливість виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту може збільшуватися, якщо Ксенікал® застосовують на тлі харчування багатого на жири (наприклад, при дієті з розрахунком 2000 ккал/добу, понад 30 % складатимуть калорії жирового походження, що дорівнює близько 67 г жиру). Добову кількість жирів слід розподіляти на три основні прийоми.

При застосуванні препарату Ксенікал® повідомлялося про випадки ректальної кровотечі. При виникненні тяжких та/або постійних симптомів рекомендується подальше обстеження.

Рекомендується застосування додаткового методу контрацепції для попередження можливої неефективності пероральної контрацепції, яка може виникнути у випадку тяжкої діареї.

Необхідно слідкувати за показниками коагуляції у пацієнтів, які одночасно отримують пероральні антикоагулянти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші

види взаємодій»).

Застосування орлістату може супроводжуватись гіпероксалуриєю та оксалатною нефропатією, що іноді призводить до ниркової недостатності. Цей ризик підвищується у пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок та/або зменшенням об'єму циркулюючої рідини.

Рідко може виникати гіпотиреоз та/або зниження контролю гіпотиреозу. Механізм цього явища не доведений, однак може мати місце зниження всмоктування солей йоду та/або левотироксину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів із епілепсією орлістат може порушувати баланс протисудомної терапії шляхом зменшення всмоктування протиепілептичних засобів, що може призвести до виникнення судом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування орлістату може потенційно зменшувати всмоктування антиретровірусних препаратів для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а також негативно впливати на ефективність антиретровірусних препаратів для ВІЛ-інфікованих пацієнтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає клінічних даних щодо застосування орлістату вагітним.

У дослідженнях на тваринах не виявлено прямого або опосередкованого негативного впливу на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток. Однак при відсутності клінічних даних Ксенікал[®] не слід призначати вагітним жінкам.

Виведення орлістату з грудним молоком не вивчалось, тому його не слід застосовувати у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не впливає.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза препарату Ксенікал[®] для дорослих – по 1 капсулі 120 мг разом із водою безпосередньо перед прийомом їжі під час кожного основного прийому їжі або не пізніше ніж через 1 годину після їди. Якщо прийом їжі пропущений або якщо їжа не містить жиру, то застосування препарату Ксенікал[®] також можна пропустити.

Пацієнтам необхідно отримувати збалансовану, помірно гіпокалорійну дієту, яка містить приблизно 30 % калорій у вигляді жирів. Рекомендується харчування багате на фрукти та овочі. Добову кількість жирів, білків та вуглеводів слід розподіляти на 3 основні прийоми їжі.

Збільшення дози препарату Ксенікал[®] понад рекомендовану (120 мг 3 рази на добу) не призводить до посилення його терапевтичного ефекту. Застосування орлістату супроводжується збільшенням виділення жиру з фекаліями через 24-48 годин після прийому препарату. Після припинення лікування виділення жиру з фекаліями звичайно повертається до рівня перед застосуванням препарату Ксенікал[®] впродовж 48-72 годин.

Ефект застосування препарату Ксенікал[®] у хворих із порушеннями функцій нирок та/або печінки, а також у дітей та пацієнтів літнього віку не досліджувався.

Діти.

Клінічні дослідження застосування препарату Ксенікал[®] дітям (до 18 років) не проводились.

Передозування.

У клінічних дослідженнях в осіб із нормальною масою тіла і хворих на ожиріння застосування разових доз 800 мг орлістату або багаторазове застосування препарату по 400 мг 3 рази на добу впродовж 15 днів не супроводжувалося появою істотних небажаних явищ.

Крім того, у хворих на ожиріння є досвід застосування орлістату по 240 мг 3 рази на добу впродовж 6 місяців.

Впродовж постмаркетингового спостереження у більшості випадків передозування орлістату повідомлялось або про відсутність небажаних явищ, або небажані явища не відрізнялись від тих, які спостерігалися при застосуванні препарату у терапевтичних дозах.

У разі вираженого передозування орлістату рекомендується контролювати стан пацієнта впродовж 24 годин. За даними досліджень з участю добровольців і на тваринах, будь-який системний ефект, який можна було б пов'язати з ліпазо-інгібуючими властивостями орлістату, повинен швидко минати.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження.

Побічні ефекти препарату Ксенікал® у більшості випадків з'являються з боку шлунково-кишкового тракту. Кількість випадків побічних реакцій зменшується у подальшому лікуванні орлістатом.

Для опису частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) і дуже рідко ($< 1/10000$), включаючи окремі випадки. У кожній групі побічні реакції наводяться у порядку зменшення серйозності.

Нижче наведено побічні реакції (перший рік дослідження), що виникли з частотою $> 2\%$ і з поширеністю на $\geq 1\%$ більше ніж при прийомі плацебо, під час клінічних досліджень тривалістю 1 та 2 роки.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже часто – інфекції верхніх дихальних шляхів; часто – інфекції нижніх дихальних шляхів.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – абдомінальний біль/дискомфорт, жирні виділення з прямої кишки, виділення газів з кишечника (метеоризм) з деякою кількістю випорожнень, імперативні позиви до дефекації, стеаторея, метеоризм, рідкі випорожнення, маслянисті виділення, почастішання дефекації; часто – біль чи дискомфорт у прямій кишці, м'які випорожнення, нетримання калу, здуття живота*, ураження зубів, ураження ясен.

З боку нирок та сечовидільної системи: часто – інфекції сечовивідних шляхів.

Порушення обміну речовин, метаболізму: дуже часто – гіпоглікемія*.

Інфекції та інвазії: дуже часто – грип.

Організм у цілому: часто – слабкість.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто – дисменорея.

Психічні розлади: часто – тривожний стан.

*лише специфічні побічні реакції, які виникли з частотою $> 2\%$ і з поширеністю на $\geq 1\%$ більше, ніж при прийомі плацебо, у пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом 2 типу.

У клінічних дослідженнях, що тривали 4 роки, загальна структура розподілу побічних явищ була подібною до такої, яка повідомлялась у дослідженнях тривалістю 1 і 2 роки. При цьому загальна частота побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, які виникли впродовж першого року, зменшувалася з кожним роком впродовж 4-річного періоду.

Досвід постмаркетингового застосування (на основі спонтанних повідомлень, частота невідома).

Лабораторні дослідження: підвищення активності печінкових трансаміназ і лужної фосфатази. При одночасному призначенні орлістату і антикоагулянтів зареєстровані випадки зниження протромбіну, підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та незбалансованість лікування антикоагулянтами, які призводять до зміни параметрів гемостазу.

З боку шлунково-кишкового тракту: ректальна кровотеча, дивертикуліт, панкреатит.

З боку шкіри і її придатків: бульозне висипання.

З боку імунної системи: гіперчутливість, яка проявлялася свербезом, висипаннями, кропив'янкою, ангіоневротичним набряком, бронхоспазмом та анафілаксією.

З боку гепатобіліарної системи: холелітіаз, гепатит, що може бути серйозним. Повідомлялося про окремі летальні наслідки або випадки, що вимагали трансплантації печінки.

З боку нирок та сечовидільної системи: оксалатна нефропатія, що може призвести до порушення функцій нирок.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від вологи та світла.

Упаковка.

Блістерна упаковка з ПВХ/ПЕ/ПВДХ/фольги алюмінієвої або ПВХ/ПВДХ/фольги алюмінієвої.

По 21 капсулі у блістері.

По 1 блістеру (21 капсула) або по 2 блістери (42 капсули), або по 4 блістери (84 капсули) у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

Рош С.п.А., Італія

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія

Віа Мореллі 2, 20090 Сеграте (провінція Мілан), Італія

Дата останнього перегляду.