

## КСЕНИКАЛ (XENICAL)

Orlistatum A08A B01

*Состав и форма выпуска:*

капс. 120 мг, № 21, № 42, № 84

Орлистат 120 мг

Прочие ингредиенты: целлюлоза микрокристаллическая, крахмалгликолят натрия, натрия лаурилсульфат, повидон К30, тальк, индигокармин (E132), титана диоксид (E171), желатин белый.

№ UA/10540/01/01 от 07.04.2010 до 07.04.2015

### **Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика.** Орлистат — мощный специфический ингибитор пищеварительных липаз, обладающий продолжительным эффектом. Действует в просвете желудка и тонкого кишечника. Терапевтический эффект заключается в образовании ковалентной связи с активным сериновым участком желудочной и панкреатической липаз. Инактивированный фермент при этом теряет способность расщеплять жиры, поступающие с пищей в форме ТГ, и влиять на всасывание свободных жирных кислот и моноглицеридов. Поскольку нерасщепленные ТГ не всасываются, уменьшается поступление калорий в организм, что приводит к уменьшению массы тела. Препарат не поступает в системный кровоток. При приеме орлистата концентрация жира в каловых массах повышается через 24–48 ч после начала лечения и через 48–72 ч после отмены препарата возвращается к исходному уровню.

### **Фармакокинетика**

**Всасывание** препарата в пищеварительном тракте минимально, после его приема внутрь в дозе 360 мг препарат в неизменном виде в плазме крови не определяется, это означает, что концентрация его составляет менее 5 нг/мл. После приема препарата в терапевтических дозах выявить неизменный орлистат в плазме крови удается лишь спорадически, при этом его концентрация крайне низкая (< 10 нг/мл, или 0,02 мкмоль). Не кумулирует в организме.

**Распределение.** Объем распределения препарата определить нельзя, поскольку он практически не всасывается в пищеварительном тракте. *In vitro* орлистат более чем на 99 % связывается с белками плазмы крови (в основном с липопротеинами и альбумином). В минимальном количестве орлистат может проникать в эритроциты.

**Метаболизм.** Согласно экспериментальным исследованиям метаболизм орлистата осуществляется главным образом на предсистемном уровне. Около 42 % минимальной фракции препарата, которая поступает в системный кровоток у больных с ожирением, составляют два основных метаболита —  $M_1$  и  $M_3$ . Молекулы  $M_1$  и  $M_3$  слабо ингибируют липазу (соответственно в 1000 и 2500 раз слабее, чем орлистат). С учетом низкой

ингибирующей активности и низкой концентрации в плазме крови (в среднем 26 и 108 нг/мл соответственно) после приема препарата в терапевтических дозах эти метаболиты рассматриваются как фармакологически неактивные.

**Выведение.** В основном препарат выводится с калом — около 97 % принятой дозы, причем 83 % — в неизменном виде. Суммарная почечная экскреция метаболитов и неизмененного орлистата составляет менее 2 % от принятой дозы. Полностью препарат выводится из организма (с калом и мочой) за 3–5 дней. Как орлистат, так и метаболиты  $M_1$  и  $M_3$  могут экскретироваться с желчью.

### **Фармакокинетика в особых популяциях**

Концентрации орлистата и его метаболитов  $M_1$  и  $M_3$  в плазме крови у детей были такие же, как и у взрослых после получения соответствующей дозы препарата. Количество выделения жира с калом составляет 27 % от количества жира в пищевом рационе при приеме орлистата и 7 % — при приеме плацебо.

### **Эффективность**

**Эффективность у больных ожирением.** Клинические исследования продемонстрировали, что орлистат уменьшает массу тела более выражено по сравнению с только диетой. Уменьшение массы тела отмечалось на протяжении 2 нед. после начала лечения и длилось на протяжении 6–12 мес., даже у лиц, у которых не было ответа на применение только диеты. На протяжении 2 лет выявляли статистически достоверное снижение метаболических факторов риска, ассоциированных с ожирением. Кроме того, отмечалось существенное снижение жировых отложений по сравнению с плацебо. Орлистат также продемонстрировал эффективность в предотвращении повторного увеличения массы тела. При этом приблизительно у половины пациентов отмечали увеличение массы тела не более чем на 25 % утраченного веса, приблизительно у половины пациентов не зафиксировано повторного увеличения массы тела или даже продолжалось ее уменьшение.

**Эффективность у больных сахарным диабетом II типа.** Клинические исследования, которые проводились на протяжении 6–12 мес., продемонстрировали, что у больных сахарным диабетом II типа с избыточной массой тела или с ожирением отмечали более существенное уменьшение массы тела по сравнению с только диетой. Уменьшение массы тела происходило в основном за счет сокращения жировых отложений. Несмотря на применение сахароснижающих средств, у больных зафиксирован недостаточный гликемический контроль до начала исследования, однако при применении орлистата

отмечено статистически достоверное (и клинически значимое) улучшение гликемического контроля. У больных сахарным диабетом II типа уменьшение массы тела при лечении Ксеникалом сопровождается улучшением компенсации углеводного обмена, что послужило причиной необходимости снижения дозы пероральных сахароснижающих препаратов, а также сопровождалось уменьшением уровня инсулина и снижением резистентности к инсулину.

**Предупреждение развития сахарного диабета II типа у пациентов с ожирением.** Клиническое исследование, которое проводилось на протяжении 4 лет, продемонстрировало, что орлистат существенно снижает риск развития сахарного диабета II типа — на 37 % по сравнению с плацебо. У пациентов с начальным нарушением толерантности к глюкозе риск развития сахарного диабета уменьшился на 45 %. Более существенное уменьшение массы тела отмечали в группе применения орлистата по сравнению с только диетой, длившееся на протяжении 4 лет исследования. У пациентов, получавших орлистат, отмечали существенное снижение метаболических факторов риска по сравнению с плацебо.

**Эффективность у подростков с ожирением.** В клиническом исследовании продолжительностью 1 год было продемонстрировано, что у подростков с повышенным индексом массы тела (ИМТ), которые получали орлистат, выявлено уменьшение индекса массы тела, существенное уменьшение жировых отложений и объема талии и бедер, а также уровня диастолического АД по сравнению с подростками, получавшими плацебо.

### Показания

Продолжительная терапия в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой у больных с ожирением и ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или у пациентов с избыточной массой тела и ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>, в том числе при ассоциированных с ожирением факторах риска.

### Применение

Рекомендуемая доза орлистата для взрослых — по 1 капсуле (120 мг) с каждым основным приемом пищи (либо не позднее чем через 1 ч после еды). Если прием пищи пропускают, то прием препарата также можно пропустить. Пациент должен получать сбалансированную, умеренно гипокалорийную диету, содержащую жиры в количестве не более 30 % ее общей калорийности. Суточный рацион необходимо распределять на три основных приема. Повышение дозы орлистата свыше рекомендуемой (120 мг 3 раза в сутки) не усиливает его терапевтического эффекта. Действие орлистата у лиц с заболеваниями печени или почек, а также у детей в возрасте младше 18 лет не изучено.

### Противопоказания

Синдром хронической мальабсорбции, холестаза, повышенная чувствительность к орлистату или другим компонентам препарата, период кормления грудью, возраст до 18 лет.

### Побочные эффекты

В основном возникают со стороны пищеварительного тракта и обусловлены фармакологическим действием препарата (препятствование всасыванию жиров). Часто отмечались такие явления, как маслянистые выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством содержимого толстой кишки, императивные позывы к дефекации, стеаторея, учащение дефекации и недержание кала. Как правило, указанные побочные эффекты слабо выражены и преходящи. Они возникали на ранних этапах лечения (в первые 3 мес.), причем у большинства больных однократно. Вероятность развития этих реакций выше при большом количестве жира в пищевом рационе.

Обычно побочные явления со стороны ЖКТ умеренные и преходящие. Они, как правило, появляются в начале лечения (на протяжении первых 3 мес.), у большинства пациентов выявляли лишь один эпизод.

Ниже приведены побочные реакции (первый год исследования), которые базируются на побочных явлениях, возникших с частотой  $> 2$  % и с распространенностью на  $\geq 1$  %, чем плацебо, в клинических исследованиях продолжительностью 1 и 2 года:

**Со стороны ЦНС:** очень часто — головная боль.

**Со стороны органов дыхания и средостения:** очень часто — инфекции верхних дыхательных путей; часто — инфекции нижних дыхательных путей.

**Со стороны ЖКТ:** очень часто — абдоминальная боль/дискомфорт, жирные выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством выделений, императивные позывы к дефекации, стеаторея, метеоризм, жидкие испражнения, учащение дефекации; часто — боль или дискомфорт в прямой кишке, мягкие испражнения, недержание кала, вздутие живота\*, поражение зубов, поражение десен.

**Со стороны мочевыделительной системы:** часто — инфекции мочевыводящих путей.

**Нарушение обмена веществ:** очень часто — гипогликемия\*.

**Инфекции:** очень часто — грипп.

**Общие нарушения:** часто — слабость.

**Со стороны репродуктивной системы:** часто — дисменорея.

**Психические нарушения:** часто — тревожные состояния.

У пациентов с сахарным диабетом II типа очень часто выявляли гипогликемию и часто — вздутие живота. Уменьшение массы тела вследствие применения Ксеникала сопровождается улучшением метаболического контроля у пациентов с сахарным диабетом II типа, который может позволить или потребовать снижения дозы гипогликемических средств (см. Особые указания).

В клинических исследованиях, которые длились 4 года, общая структура распределения побочных яв-

\* Лишь специфические побочные реакции, которые возникли с частотой  $> 2$  % и с распространенностью на  $\geq 1$  %, чем плацебо, у пациентов с сахарным диабетом II типа.

ний была подобна таковой, о которой сообщалось в исследованиях продолжительностью 1 и 2 года. При этом общая частота побочных явлений со стороны ЖКТ, которые возникли на протяжении первого года, уменьшалась с каждым годом на протяжении 4-летнего периода.

#### **Опыт постмаркетингового применения**

**Лабораторные исследования:** очень редко — повышение активности трансаминаз и ЩФ. При одновременном назначении орлистата и антикоагулянтов зарегистрированы случаи снижения протромбина, повышения международного нормализованного отношения (МНО).

**ЖКТ:** ректальные кровотечения, дивертикулит, панкреатит, холелитиаз, связь которых с применением препарата не установлена (частота возникновения неизвестна). Описаны отдельные, возможно, серьезные случаи развития гепатита (причинно-следственная связь с приемом орлистата или патофизиологические механизмы между гепатитом и лечением орлистатом не установлены).

**Кожа и ее придатки:** очень редко — буллезная сыпь.

**Иммунная система:** редко — зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилаксия.

**Мочевыделительная система:** оксалатная нефропатия.

При одновременном применении орлистата и противосудорожных средств (см. Взаимодействия) были сообщения о конвульсиях.

#### **Особые указания**

В длительных клинических исследованиях у большинства больных на фоне приема орлистата в течение 4 полных лет концентрация витаминов А, D, Е, К и β-каротина в крови оставалась в пределах нормы. Для обеспечения адекватного поступления всех питательных веществ можно назначить поливитамины.

В клинических исследованиях уменьшение массы тела при применении Ксеникала было менее выраженным у пациентов с сахарным диабетом II типа, чем у пациентов без диабета. Во время применения орлистата необходим мониторинг лечения противодиабетическими препаратами.

Больным рекомендуется соблюдать диету.

Возможность возникновения побочных реакций со стороны ЖКТ может увеличиваться, если Ксеникал принимают на фоне диеты, богатой жирами (например, 2000 ккал/сут, из них более 30 % в виде жиров, составляющей около 67 г жира). Суточное количество жиров следует распределять на три основных приема. При употреблении пищи с высоким содержанием жира во время лечения орлистатом достоверность возникновения побочных реакций со стороны ЖКТ может повышаться.

При применении Ксеникала сообщалось о случаях ректального кровотечения. При возникновении тяжелых и/или постоянных симптомов рекомендуется дальнейшее обследование.

Рекомендуется применение дополнительного метода контрацепции для предупреждения возможной неэффективности пероральной контрацепции, которая может возникнуть в случае тяжелой диареи.

Необходимо контролировать показатели коагуляции у пациентов, которые одновременно получают пероральные антикоагулянты.

Применение орлистата у пациентов с хроническим заболеванием почек и/или уменьшением объема межклеточной жидкости может сопровождаться гипероксалурией и оксалатной нефропатией.

Редко может возникать гипотиреоз. Механизм этого явления не доказан, однако может отмечаться снижение всасывания солей йода и/или левотироксина.

У пациентов с эпилепсией орлистат может нарушить противосудорожную терапию путем уменьшения всасывания противосудорожных средств, что может привести к возникновению судорог.

В фармакокинетическом исследовании пероральное применение амиодарона во время лечения орлистатом приводило к снижению системного влияния амиодарона и дезэтиламиодарона на 25–30 %. В связи с тем, что фармакокинетика амиодарона является комплексной, клиническое значение этого феномена неизвестно. Эффект от начала терапии орлистатом у пациентов, которые уже получают терапию амиодароном, не изучался. Потенциально возможно снижение клинической эффективности амиодарона.

**Применение в период беременности и кормления грудью.** В экспериментальных исследованиях, посвященных изучению репродуктивной функции, тератогенного и эмбриотоксического эффекта препарата выявлено не было. Однако из-за отсутствия клинических данных его не следует назначать в период беременности. Исследований, посвященных изучению проникновения орлистата в грудное молоко, не проводили, поэтому безопасность его применения в период кормления грудью не подтверждена.

**Дети.** Безопасность и эффективность Ксеникала у детей в возрасте младше 18 лет не установлены.

#### **Взаимодействия**

##### **Циклоспорин**

При одновременном приеме Ксеникала и циклоспорина отмечалось снижение плазменной концентрации циклоспорина. Это может привести к снижению иммуносупрессивной эффективности циклоспорина. Поэтому одновременное назначение вместе с циклоспорином не рекомендуется. Однако если невозможно избежать одновременного применения орлистата и циклоспорина, рекомендуют чаще определять концентрации циклоспорина в плазме крови после назначения орлистата и после его отмены у пациентов, которые получают циклоспорин. Концентрацию циклоспорина в плазме крови необходимо контролировать до момента ее стабилизации.

### *Акарбоза*

Из-за отсутствия исследований фармакокинетического взаимодействия следует избегать одновременно применения орлистата и акарбозы.

### *Пероральные антикоагулянты*

При одновременном приеме с Ксеникалом варфарина или других антикоагулянтов необходимо контролировать показатели МНО.

### *Жирорастворимые витамины*

При одновременном приеме с Ксеникалом отмечали уменьшение всасывания жирорастворимых витаминов А, D, Е, К и  $\beta$ -каротина. Если пациенту рекомендуются поливитамины, то их необходимо принимать не менее чем через 2 ч после приема Ксеникала или перед сном.

### *Амиодарон*

При одновременном применении Ксеникала и амиодарона отмечали незначительное снижение уровня амиодарона в плазме крови. У пациентов, которые принимают амиодарон, клиническое значение этого явления не изучено, однако в некоторых случаях это может иметь клиническое значение. У пациентов, которые одновременно получают орлистат и амиодарон, рекомендуется усиление клинического и ЭКГ-мониторинга.

При одновременном применении орлистата и противосудорожных средств (вальпроат, ламотригин) отмечали возникновение конвульсий. Причинная связь не установлена, однако состояние пациентов необходимо постоянно контролировать на предмет возможных изменений в частоте и/или тяжести конвульсий.

### *Гипотиреоз, соли йода, левотироксин*

Редко возможно возникновение гипотиреоза. Механизм этого явления не доказан, однако может отмечаться снижение всасывания солей йода и/или левотироксина.

### *Отсутствие взаимодействия*

В фармакокинетических исследованиях взаимодействия с амитриптилином, аторвастатином, бигуанидами, фибратами, флуоксетином, правастатином, лозартаном, фентермином, сибутрамином, дигоксином, фенитоином, варфарином, пероральными контрацептивами, алкоголем, нифедипином ГИТС (гастроинтестинальная терапевтическая система) и нифедипином с медленным высвобождением не отмечали. Однако необходимо следить за показателями МНО при сопутствующей терапии орлистатом и варфарином или другими пероральными антикоагулянтами.

Взаимодействие с пероральными контрацептивами и орлистатом не было продемонстрировано в исследованиях. Однако орлистат может опосредованно снижать эффективность пероральных контрацептивов и привести в отдельных случаях к беременности. В случае тяжелой диареи рекомендуются дополнительные методы контрацепции.

### *Передозировка*

В клинических исследованиях у лиц с нормальной массой тела и больных с ожирением одноразовый прием препарата в дозе 800 мг или его прием в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 15 дней не сопровождался развитием выраженных побочных эффектов. Кроме того, существуют данные о применении орлистата в дозе 240 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес. При передозировке орлистата рекомендуется наблюдать за состоянием пациента в течение 24 ч. По данным исследований, у человека и животных любой системный эффект, возможно обусловленный липазаингибирующими свойствами орлистата, быстро обратим. При необходимости проводят симптоматическую терапию.

### *Условия хранения*

При температуре до 25 °С в сухом месте. □