

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**КСЕНІКАЛ**  
**(XENICAL®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 капсула містить 120 мг орлістату;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, натрію лаурилсульфат, повідон К30, тальк;

*оболонка:* індигокармін Е 132, титану діоксид Е 171, желатин, печатна краска.

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби з периферичним механізмом дії, що застосовуються при ожирінні. Код АТС А08А В01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Тривала терапія у поєднанні з помірно гіпокалорійною дієтою у хворих на ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> або пацієнтів із зайвою масою тіла (ІМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>), 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 % у порівнянні з початковою масою тіла.

**Протипоказання.** Синдром хронічної мальабсорбції, холестаза, гіперчутливість до препарату або до будь-яких інших компонентів, що містяться в капсулі, період годування груддю, дитячий вік до 18 років.

**Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Ксенікалу для дорослих – по 1 капсулі 120 мг безпосередньо перед прийомом їжі, під час кожного основного прийому їди (під час їди або не пізніше, ніж через 1 годину після їди). Якщо прийом їжі пропущений або якщо їжа не містить жиру, то прийом Ксенікалу також можна пропустити.

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

Збільшення дози Ксенікалу 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 повертається до рівня перед застосуванням Ксенікалу протягом 48-72 годин.

Клінічні дослідження застосування Ксенікалу у хворих із порушеннями функції нирок та/або печінки, а також у дітей віком до 18 років не проводились.

**Побічні реакції.****Клінічні дослідження**

Побічні ефекти Ксенікалу у більшості випадків з'являються з боку шлунково-кишкового тракту і пов'язані з фармакологічною дією препарату, що перешкоджає всмоктуванню жирів їжі. До них відносяться жирні виділення з прямої кишки, виділення газів з деякою кількістю виділень, імперативні позиви на дефекацію, стеаторея, почастищення дефекації і нетримання калу. Можливість цих побічних реакцій збільшується при збільшенні кількості жиру у харчовому раціоні. Пацієнтів слід поінформувати

про можливість виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту та навчити усувати їх шляхом кращого дотримання дієти, особливо щодо кількості жиру, що в ній міститься. Застосування дієти з низьким вмістом жиру зменшує вірогідність побічних дій з боку шлунково-кишкового тракту і тим самим допомагає пацієнтам контролювати і регулювати вживання жирів.

Зазвичай побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту помірні та минуші. Вони, як правило, з'являються на початку лікування (протягом перших 3 місяців), у більшості пацієнтів спостерігається лише один епізод.

Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні 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 ізольовані випадки.

Нижче наведені побічні реакції (перший рік дослідження), які базуються на побічних явищах, що виникли з частотою  $> 2\%$  і з поширеністю на  $\geq 1\%$  більше ніж плацебо у клінічних дослідженнях тривалістю 1 та 2 роки:

*Нервова система*: дуже часто – головний біль.

*Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння*: дуже часто – інфекції верхніх дихальних шляхів; часто – інфекції нижніх дихальних шляхів.

*Шлунково-кишковий тракт*: дуже часто – абдомінальний біль/дискомфорт, жирні виділення з прямої кишки, виділення газів з деякою кількістю виділень, імперативні позиви на дефекацію, стеаторея, метеоризм, рідкі випорожнення, почастішання дефекації; часто: біль чи дискомфорт у прямій кишці, м'які випорожнення, нетримання калу, здуття живота\*, ураження зубів, ураження ясен.

*Нирки та сечовидільна система*: часто – інфекції сечових шляхів.

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

*Інфекції та інвазії*: дуже часто: грип.

*Організм в цілому та реакції в місці введення*: часто – слабкість.

*Репродуктивна система*: часто – дисменорея.

*Психічні розлади*: часто – тривожний стан.

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

У пацієнтів з цукровим діабетом II типу дуже часто спостерігалась гіпоглікемія і часто – здуття живота. Зниження маси тіла внаслідок застосування Ксенікалу супроводжується покращанням метаболічного контролю у пацієнтів з цукровим діабетом II типу, що може дозволити чи потребувати зниження дози гіпоглікемічних засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

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 протягом першого року, зменшувалася з кожним роком протягом 4-річного періоду.

#### **Досвід постмаркетингового застосування**

*Лабораторні дослідження*: дуже рідко – підвищення активності трансаміназ і лужної фосфатази. При одночасному призначенні орлістату і антикоагулянтів зареєстровані випадки зниження протромбіну, підвищення Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

*Шлунково-кишковий тракт*: ректальна кровотеча, дивертикуліт, панкреатит, холелітіаз, зв'язок яких із застосуванням препарату не встановлений (частота виникнення невідома). Описані окремі, можливо, серйозні випадки розвитку гепатиту (причинно-наслідковий зв'язок з прийомом орлістату чи патофізіологічні механізми між гепатитом та лікуванням орлістатом не встановлені).

*Шкіра і її придатки*: дуже рідко – бульозний висип.

*Імунна система*: рідко – гіперчутливість, яка проявлялася свербіжем, висипами, кропив'янкою, ангіоневротичним набряком, бронхоспазмом та анафілаксією.

*Нирки та сечовидільна система*: оксалатна нефропатія.

При одночасному застосуванні орлістату і антиепілептичних засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») були повідомлення про конвульсії.

**Передозування.** У клінічних дослідженнях в осіб з нормальною масою тіла і хворих на ожиріння прийом разових доз 800 мг орлістату або багаторазовий прийом препарату по 400 мг 3 рази на добу протягом 15 днів не супроводжувався появою істотних небажаних явищ. Крім того, у хворих на ожиріння є досвід застосування орлістату по 240 мг 3 рази на добу протягом 6 місяців, що не супроводжувалося істотним збільшенням частоти небажаних явищ.

У випадках передозування орлістату повідомлялось або про відсутність небажаних явищ, або небажані явища не відрізнялись від тих, які спостерігалися при прийомі препарату у терапевтичних дозах.

У разі вираженого передозування орлістату рекомендується контролювати стан пацієнта протягом 24 години. За даними досліджень у людини і на тваринах, будь-який системний ефект, який можна було б пов'язати з ліпазоінгібуючими властивостями орлістату, повинен швидко минати. При необхідності проводиться симптоматична терапія.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Немає клінічних даних по застосуванню орлістату у вагітних.

У дослідженнях репродуктивності на тваринах тератогенного та ембріотоксичного ефекту препарату не спостерігалось. Однак при відсутності клінічних даних Ксенікал не слід призначати вагітним.

Виведення орлістату з грудним молоком не вивчалось, тому його не слід приймати під час годування груддю.

### **Діти.**

Клінічні дослідження застосування Ксенікалу дітям до 18 років не проводились.

### **Особливості застосування.**

У довготривалих клінічних дослідженнях у більшості хворих концентрації вітамінів А, D, Е, К та бета-каротину протягом 4 повних років терапії Ксенікалом залишалися в межах норми. Для забезпечення адекватного надходження усіх поживних речовин можна призначити полівітаміни.

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

Одночасне призначення разом з 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 приймають на фоні харчування, багатого на жири (наприклад, 2000 ккал/добу, з них понад 30 % у вигляді жирів, що дорівнює приблизно 67 г жиру). Добову кількість жирів слід розподіляти на три основні прийоми. При вживанні їжі з високим вмістом жиру під час лікування орлістатом вірогідність виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту може збільшуватись.

При застосуванні Ксенікалу є повідомлення про випадки ректальної кровотечі. При виникненні важких і/чи постійних симптомів рекомендується подальше обстеження.

Рекомендується застосування додаткового методу контрацепції для попередження можливої неефективності пероральної контрацепції, яка може виникнути у випадку важкої 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 у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок і/чи зменшенням об'єму міжклітинної рідини може супроводжуватись гіпероксалурією та оксалатною нефропатією.

Рідко може виникати гіпотиреоз і/чи бути знижений контроль гіпотиреозу. Механізм цього явища недоведений, однак може мати місце зниження всмоктування солей йоду і/чи левотироксину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів з епілепсією орлістат може дисбалансувати протисудомну терапію шляхом зменшення всмоктування протиепілептичних засобів, що може призвести до виникнення судом (див. розділ

«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У фармакокінетичному дослідженні пероральне застосування аміодарону під час лікування орлістатом призводило до зниження системного впливу аміодарону та дизетиламіодарону на 25-30 %. У зв'язку з тим, що фармакокінетика аміодарону є комплексною, клінічне значення цього феномену незрозуміле. Ефект від початку терапії орлістатом у пацієнтів, які вже отримують терапію аміодароном, не вивчався. Потенційно можливе зниження клінічної ефективності аміодарону.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Не впливає.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

#### *Циклоспорин*

При одночасному прийомі Ксенікалу та циклоспорину відзначалося зниження плазмових концентрацій циклоспорину. Це може призвести до зниження імуносупресивної ефективності циклоспорину. Тому одночасне призначення разом з 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 циклооспорину 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 Ксенікалом варфарину або інших антикоагулянтів необхідно моніторувати показники міжнародного нормалізованого відношення.

#### *Жиророзчинні вітаміни*

При одночасному прийомі з Ксенікалом відзначалося зменшення всмоктування жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К та бета-каротину. Якщо пацієнтові рекомендовані полівітаміни, то їх слід приймати не менш ніж через 2 години після прийому Ксенікалу або перед сном.

#### *Аміодарон*

При одночасному застосуванні Ксенікалу та аміодарону спостерігалось незначне зниження рівня аміодарону у плазмі крові. У пацієнтів, які отримують аміодарон, клінічне значення цього явища незрозуміле, однак у деяких випадках може це мати клінічне значення. У пацієнтів, які одночасно отримують орлістат та аміодарон, рекомендується посилення клінічного та ЕГК-моніторингу.

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

#### *Гіпотиреоз, солі йоду, левотироксин*

Рідко може виникати гіпотиреоз і/чи бути знижений контроль гіпотиреозу. Механізм цього явища не доведений, однак може мати місце зниження всмоктування солей йоду і/чи левотироксину (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Відсутність взаємодії*

У фармакокінетичних дослідженнях взаємодії з амітриптиліном, аторвастатином, бігуанідами, фібратами, флуоксетином, правастатином, лозартаном, фентерміном, сибутраміном, дигоксином, фенітоїном, варфарином, оральними контрацептивами, алкоголем, ніфедипіном ГІТС (гастро-інтестинальна терапевтична система) і ніфедипіном з повільним вивільненням не відзначалося. Однак необхідно слідкувати за показниками міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) при супутній терапії орлістатом та варфарином чи іншими пероральними антикоагулянтами.

Взаємодія з пероральними контрацептивами та орлістатом не була продемонстрована в дослідженнях. Проте орлістат може опосередковано знижувати доступність пероральних контрацептивів і призвести в окремих випадках до неочікуваної вагітності. У випадку важкої діареї рекомендуються додаткові методи контрацепції.

#### **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. Оскільки нерозщеплені тригліцериди не всмоктуються, зменшується надходження висококалорійних компонентів їжі в організм, а це призводить до зменшення маси тіла. (Таким чином, терапевтична дія препарату здійснюється без всмоктування його в системний кровообіг).

Враховуючи збільшення концентрації жиру в калових масах, дія орлістату розпочинається через 24-48 годин після прийому препарату. Після припинення прийому препарату вміст жиру в калі через 48-72 години повертається до рівня, який мав місце до початку терапії.

Фармакокінетика.Всмоктування.

Системна дія препарату є мінімальною. Через 8 годин після прийому препарату перорально незмінений орлістат у плазмі визначити не вдалося, а це означає, що його концентрація нижча за рівень 5 нг/моль після одноразового прийому орлістату в дозі 360 мг.

Загалом після прийому терапевтичних доз виявити незмінений орлістат у плазмі 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. In vitro орлістат на понад 99 % зв'язується з білками плазми (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 кишечника. 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 -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 (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, становить менше 2 % прийнятої дози. Час до повної елімінації препарату з організму (з калом і сечею) становить 3-5 діб. Співвідношення шляхів виведення орлістату у добровольців з нормальною і надлишковою масою тіла виявилось однаковим. Як орлістат, так і його метаболіти М1 і М3 можуть піддаватися екскреції з жовчею.

Фармакокінетика в особливих популяціях

Концентрації орлістату та його метаболітів М1 та М3 у плазмі у дітей були такі, як і у дорослих після отримання відповідної дози препарату. Кількість виділення жиру з калом становить 27 % від кількості жиру в харчовому раціоні в групі орлістату та 7 % у групі плацебо.

Ефективність.Ефективність у хворих з ожирінням

Клінічні дослідження продемонстрували, що орлістат знижує масу тіла більш виражено порівняно з лише дієтою. Зниження маси тіла спостерігалось протягом 2 тижнів після початку лікування і продовжувалось протягом 6-12 місяців, навіть в осіб, які не відповіли на застосування лише дієти. Протягом 2 років спостерігалось статистично достовірне покращання метаболічних факторів ризику, асоційованих з ожирінням. Окрім того, відзначалось суттєве зниження жирових відкладень порівняно

з плацебо. Орлістат також продемонстрував ефективність у запобіганні повторному збільшенню маси тіла. При цьому приблизно у половини пацієнтів відзначалося збільшення маси тіла не більше ніж на 25 % втраченої ваги, приблизно у половини пацієнтів не відзначалося повторне збільшення маси тіла або навіть продовжувалося його зниження.

#### *Ефективність у хворих на цукровий діабет II типу*

Клінічні дослідження, які проводились протягом 6-12 місяців, продемонстрували, що у хворих на цукровий діабет II типу із зайвою масою тіла або з ожирінням спостерігалось більш суттєве зниження маси тіла порівняно з лише дієтою. Зниження маси тіла відбулося в основному за рахунок зниження жирових відкладень. Незважаючи на застосування цукрознижувальних засобів, у хворих спостерігався недостатній глікемічний контроль до початку дослідження, однак при застосуванні орлістату відбулося статистично достовірне (і клінічно значуще) покращання глікемічного контролю. У хворих на цукровий діабет II типу зниження маси тіла при лікуванні Ксенікалом супроводжується поліпшенням компенсації вуглеводного обміну, що може дозволити і спричинити необхідність зменшити дози пероральних цукрознижувальних препаратів, а також супроводжується зменшенням рівня інсуліну і зниженням резистентності до інсуліну.

#### *Попередження розвитку цукрового діабету II типу у пацієнтів з ожирінням*

Клінічне дослідження, яке проводилося протягом 4 років, продемонструвало, що орлістат суттєво зменшує ризик розвитку цукрового діабету II типу на 37 % порівняно з плацебо. У пацієнтів з початковим порушенням толерантності до глюкози ризик розвитку цукрового діабету зменшився на 45 %. Суттєвіше зниження маси тіла спостерігалось в групі застосування орлістату порівняно з лише дієтою і зберігалось протягом 4-річного періоду дослідження. У пацієнтів, які отримували орлістат, відбулося суттєве зниження метаболічних факторів ризику порівняно з плацебо.

#### *Ефективність у підлітків з ожирінням*

У клінічному дослідженні тривалістю один рік було продемонстровано, що у підлітків з підвищеним індексом маси тіла, які отримували орлістат, спостерігалось зменшення індексу маси тіла, суттєве зменшення жирових відкладень та об'єму талії і стегон, а також рівня діастолічного артеріального тиску порівняно з підлітками, які отримували плацебо.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці, при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

**Упаковка.** Блістерна упаковка 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, по ліцензії Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

#### **Місцезнаходження.**

Грензахерштрассе, 124, СН-4070 Базель, Швейцарія.

Вурмісвег СН-4303, Кайзераугст, Швейцарія.

Віа Мореллі 2, 20090 Сеграте, Мілан, Італія.