

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КСЕНИКАЛ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: КСЕНИКАЛ®

Международное непатентованное наименование: орлистат

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

1 капсула содержит:

Действующее 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», черного цвета. Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения ожирения, кроме диетических продуктов; препараты для лечения ожирения периферического действия.

Код АТХ: A08AB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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.

Клиническая эффективность и безопасность

Пациенты 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.

Пациенты 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-летнем клиническом исследовании было показано, что орлистат значительно снижает риск развития сахарного диабета 2 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 клинических исследованиях 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

Абсорбция

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 не может быть установлен, поскольку орлистат очень плохо всасывается. Орлистат более чем на 99 % связывается с белками плазмы крови *in vitro* (в основном с липопротеинами и альбумином). Орлистат в минимальных количествах может проникать в эритроциты.

Биотрансформация

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 не активные.

Элиминация

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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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 составляет 27 % от приема с пищей при терапии орлистатом и 7 % - при приеме плацебо.

Показания к применению

Препарат КСЕНИКАЛ® показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 лет.

- Длительная терапия пациентов с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) или пациентов с избыточной массой тела (индекс массы тела ≥ 28 кг/м²), имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой.
- В комбинации с гипогликемическими препаратами (метформин, производные сульфонилмочевины и/или инсулин) и/или умеренно гипокалорийной диетой пациентам с сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела или ожирением.

Противопоказания

- гиперчувствительность к орлистату и/или другим компонентам препарата;
- синдром хронической мальабсорбции;
- холестаз;

- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью

Сопутствующая терапия циклоспорином, варфарином или другими пероральными антикоагулянтами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В исследованиях репродуктивной токсичности на животных тератогенного и эмбриотоксического эффекта орлистата не наблюдалось. В отсутствие тератогенного эффекта у животных мальформативный эффект у человека не ожидается. Однако, из-за отсутствия клинических данных препарат КСЕНИКАЛ® противопоказан во время беременности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли орлистат в грудное молоко, поэтому его применение в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая водой, с каждым основным приемом пищи (непосредственно до еды, во время еды или не позднее чем через 1 час после еды).

Если прием пищи пропускают или если пища не содержит жира, то прием орлистата 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 пищи.

Режим дозирования

Длительная терапия пациентов с ожирением или пациентов с избыточной массой тела, 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 120 мг с каждым основным приемом пищи (непосредственно до еды, во время еды или не позднее чем через 1 час после еды).

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

рекомендованная доза орлистата составляет одну капсулу 120 мг с каждым основным приемом пищи (непосредственно до еды, во время еды или не позднее чем через 1 час после еды).

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

Особые группы пациентов

Эффективность и безопасность орлистата у пациентов с нарушением функции печени и/или почек, а также у пациентов пожилого возраста не исследовались.

Дети

Эффективность и безопасность орлистата у пациентов детского возраста (младше 12 лет) не исследовались.

Побочное действие

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\,000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нежелательные реакции при применении орлистата возникали главным образом со стороны желудочно-кишечного тракта и были обусловлены фармакологическим действием препарата, препятствующего всасыванию жиров пищи. Частота развития нежелательных явлений уменьшалась при длительном использовании орлистата.

Указанные ниже нежелательные явления возникали с частотой $> 2\%$ и инцидентностью $> 1\%$ по сравнению с плацебо.

Инфекции и инвазии

Очень часто: грипп.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: гипогликемия*.

Психические нарушения

Часто: тревога.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: инфекция верхних дыхательных путей.

Часто: инфекция нижних дыхательных путей.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: боли или дискомфорт в животе, маслянистые выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, стеаторея, метеоризм, жидкий стул, учащение дефекации.

Часто: боли или дискомфорт в прямой кишке, «мягкий» стул, недержание кала, поражение зубов, поражение десен, вздутие живота*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: нерегулярные менструации.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: слабость.

У пациентов 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 нежелательными реакциями у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа были гипогликемические состояния (очень часто) и вздутие живота (часто), возникавшие с частотой $> 2\%$ и инцидентностью $> 1\%$, по сравнению с плацебо.

Частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта увеличивается при повышении содержания жира в питании. Пациентов следует информировать о возможности возникновения нежелательных 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 нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и тем самым помогает пациентам контролировать и регулировать потребление жиров.

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

В 4-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-летнего периода приема препарата.

Пострегистрационное наблюдение

Перечисленные ниже нежелательные явления выявлены при спонтанных

пострегистрационных сообщениях, частота развития неизвестна.

Нарушения со стороны иммунной системы

Реакции гиперчувствительности, главными клиническими симптомами которых были зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилаксия.

Желудочно-кишечные нарушения

Ректальное кровотечение, дивертикулит, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Холелитиаз, отдельные, возможно, серьезные, случаи поражения печени, приводящие к ее трансплантации или летальному исходу.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Буллезная сыпь.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Оксалатная нефропатия, которая иногда может приводить к развитию почечной недостаточности.

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, снижение концентрации протромбина, увеличение значений показателя МНО и случаи несбалансированной терапии антикоагулянтами, что приводило к изменению гемостатических параметров (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

В случае выраженной передозировки орлистата рекомендуется наблюдение пациента на протяжении 24 часов. По данным доклинических и клинических исследований, любые системные эффекты, которые можно было бы связать с липазингибирующими свойствами орлистата, должны быть быстро обратимы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении орлистата и циклоспорина отмечалось снижение концентрации циклоспорина в плазме крови, что может привести к снижению иммуносупрессивной эффективности циклоспорина. Таким образом, сопутствующее применение орлистата и циклоспорина не рекомендуется. Тем не менее, если такое сопутствующее применение является необходимым, рекомендуется проводить более частый контроль концентрации циклоспорина в плазме крови как при одновременном применении его с орлистатом, так и после прекращения применения орлистата. Концентрацию циклоспорина в плазме крови следует контролировать до ее стабилизации. 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 пероральном назначении амиодарона во время терапии препаратом КСЕНИКАЛ® отмечалось снижение системной экспозиции 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 противоэпилептических 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. По данным клинических исследований отсутствует взаимодействие орлистата с амитриптилином, аторвастатином, бигуанидами, дигоксином, фибратами, флуоксетином, лозартаном, фенитоином, пероральными контрацептивами, фентермином, правастатином, нифедипином ГИТС (гастроинтестинальная терапевтическая система) и нифедипином с медленным высвобождением, сибутрамином или этанолом.

Однако при одновременном применении орлистата и варфарина или других

антикоагулянтов, может наблюдаться снижение концентрации протромбина и повышение МНО, что приводит к изменению гемостатических показателей. Необходимо мониторировать показатели МНО при сопутствующей терапии варфарином или другими пероральными антикоагулянтами. Отмечались редкие случаи развития гипотиреоза и/или нарушения его контроля. Механизм развития данного явления неизвестен, но может быть обусловлен снижением всасывания йодированной соли и/или левотироксина натрия.

Отмечались случаи снижения эффективности антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ (вируса иммунодефицита человека), антидепрессантов, нейролептиков (включая препараты лития), совпадающие с началом применения орлистата у ранее компенсированных пациентов. Терапию орлистатом следует начинать только после тщательной оценки ее возможного влияния на таких пациентов.

Орлистат способен опосредованно снижать эффективность пероральных контрацептивов, что в отдельных случаях может привести к незапланированной беременности. Рекомендуется применять дополнительный метод контрацепции также в случае развития тяжелой диареи.

Особые указания

Применение препарата КСЕНИКАЛ® должно быть прекращено, если после 12 недель терапии масса тела снизилась менее чем на 5% по сравнению с начальной массой тела. Клинические исследования выявили меньшее снижение массы тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих орлистат, по сравнению с пациентами без сахарного диабета, получающими орлистат.

КСЕНИКАЛ® эффективен в плане длительного контроля массы тела (снижение массы тела, поддержание ее на новом уровне и предотвращение повторного прибавления 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 применении в комбинации с такими гипогликемическими препаратами, как метформин, производные сульфонилмочевины и/или инсулин у пациентов с 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 пациентов концентрации витаминов А, D, Е, К и бета-каротина в ходе четырех лет терапии орлистатом оставались в пределах нормы.

Для обеспечения адекватного поступления всех питательных веществ можно назначать поливитамины.

Пациент должен получать сбалансированную, умеренно гипокалорийную диету, содержащую не более 30 % калорий в виде жиров. Рекомендуются питание, богатое фруктами и овощами. Суточное потребление жиров, углеводов и белков необходимо распределять на три основных приема.

При применении орлистата наблюдались случаи ректального кровотечения. При появлении тяжелых и/или стойких симптомов кровотечения необходимо провести дополнительное обследование.

Вероятность нежелательных 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 пищи. Если КСЕНИКАЛ® принимают с пищей, очень богатой жиром, вероятность желудочно-кишечных реакций увеличивается.

У пациентов с 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).

Необходимо мониторировать коагуляционные параметры (например, показатели МНО) при сопутствующей терапии пероральными антикоагулянтами.

В случае развития тяжелой диареи при применении орлистата, женщинам, использующим пероральные контрацептивы, необходимо применять дополнительные меры контрацепции.

При применении орлистата отмечались редкие случаи развития гипотериоза и/или нарушения его контроля. Механизмы развития данного явления неизвестны, но может быть обусловлено снижением всасывания йодированной соли и/или левотироксина натрия.

Орлистат потенциально способен снижать всасывание антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ и снижать эффективность антиретровирусной терапии. Перед началом терапии орлистатом необходимо тщательно оценить соотношение пользы/риска у таких пациентов.

При применении орлистата возможно развитие гипероксалурии и оксалатной нефропатии, которая иногда может приводить к развитию почечной недостаточности. Увеличение риска отмечается у пациентов с хронической почечной недостаточностью и/или дегидратацией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат КСЕНИКАЛ® не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Капсулы 120 мг.

По 21 капсуле в блистер из АI/ПВХ/ПВДХ.

По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку, имеющую защиту от первого вскрытия в виде прозрачных полиэтиленовых стикеров, расположенных на клапанах и боковых панелях пачки.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Германия

ЧЕПЛАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ

Цигельхоф 24, 17489 Грайфсвальд.

Производитель

Италия

Дельфарм Милано С.р.л.

Виа Карневале, 1, 20054 Сеграте, Милан

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ФАРМАГЕЙТ»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Россия, 127322, г. Москва, ул. Яблочкова, д. 23-2-20

Тел.: +7 (495) 991 91 71

E-mail: farmageit@mail.ru