Ксеникал



Код АТХ:

- A08AB01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Орлистат

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы твердые желатиновые, №1, бирюзового цвета, непрозрачные; на корпусе надпись черного цвета "XENICAL 120", на крышечке - "ROCHE"; содержимое капсул - пеллеты белого или почти белого цвета.

	1 капс.
орлистат	120 мг
(в виде пеллет* 240 мг)	

Вспомогательные вещества: тальк - 0.24 мг.

* *Состав пеллет:* целлюлоза микрокристаллическая - 93.6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) - 7.2 мг, повидон K-30 - 12 мг, натрия лаурилсульфат - 7.2 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин, индигокармин, титана диоксид.

21 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
21 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
21 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

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.

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 течении 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.

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.

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

V_d 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 - M1 (четырехчленное гидролизированное лактоновое кольцо) и M3 (M1 с отщепленным остатком N-формиллейцина).

Молекулы M1 и M3 имеют открытое b-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 M1 и M3, могут подвергаться экскреции с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических группах

Плазменные концентрации орлистата и его метаболитов (M1 и M3) 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.

Показания к применению:

— длительная терапия больных ожирением или пациентов с избыточной массой тела, в т.ч. 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.

Относится к болезням:

- Гипогликемия
- Инсульт
- Ожирение
- Сахарный диабет

Противопоказания:

— синдром хронической мальабсорбции;

— холестаз;

— повышенная чувствительность к препарату или любым другим компонентам, содержащимся в капсуле.

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 основные приема.

Увеличение дозы орлистата свыше рекомендованной (120 мг 3 раза/сут) 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.

Побочное действие:

Данные клинических исследований

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

Побочные реакции на орлистат возникали главным образом со стороны ЖКТ 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 ЖКТ 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 ЖКТ 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 ЖКТ: «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 ≥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 Ксеникали 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 противоэпилептических препаратов наблюдались случаи развития судорог (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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/сут в течение 15 дней не сопровождался появлением существенных нежелательных явлений. Кроме того, у больных ожирением есть опыт применения орлистата по 240 мг 3 раза/сут в течение 6 мес, 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 Ксеникалрекомендуется наблюдать пациента в течение 24 ч.. По данным исследований у человека и животных, любые системные эффекты, которые можно было бы связать с липазоингибирующими свойствами орлистата, должны быть быстро обратимы.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат категории B.

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.

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 Ксеникалотмечалось уменьшение всасывания витаминов D, E и бетакаротена. 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 Ксеникалотмечалось 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 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.

Особые указания и меры предосторожности:

Ксеникал эффективен в плане длительного контроля массы тела (снижение массы тела и ее поддержание на новом уровне, предотвращение повторной прибавки массы тела). Лечение препаратом Ксеникалприводит 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/м^2) или ожирением (ИМТ ≥30 кг/м^2), Ксеникалв сочетании с умеренно гипокалорийной диетой дает дополнительное улучшение компенсации углеводного обмена.

В клинических исследованиях у большинства больных концентрации витаминов A, D, E, K и бетакаротена 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 основные приема.

Вероятность побочных реакций со стороны ЖКТ 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 Ксеникалсопровождается улучшением компенсации углеводного обмена, что может позволить или потребовать снижения дозы гипогликемических препаратов (например, производных сульфонилмочевины).

Условия хранения:

Препарат следует хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от влаги, недоступном для детей месте.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ksenikal