

Xenical®

Orlistat

86065616 EFA-CP 90001845/10

1

COMPOSITION

Active ingredient: orlistat.

Excipients: microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, polyvidone, sodium lauryl sulphate, indigo carmin, talk, titanium dioxide, printing ink (shellac, iron oxide black, propylene glycol), gelatin

PHARMACEUTICAL FORM AND AMOUNT OF ACTIVE INGREDIENT PER UNIT

120 mg hard capsules: turquoise cap and turquoise body bearing the imprint 'XENICAL 120'.

INDICATIONS AND POTENTIAL USES

Adults

Xenical is indicated in conjunction with a mildly hypocaloric diet for the treatment of obese patients with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² and overweight patients (BMI ≥ 28 kg/m²) with associated risk factors such as type II diabetes, hyperlipidemia and hypertension.

In patients who fail to respond adequately to suitable weight-reducing measures, orlistat can be used as an adjunct to a hypocaloric diet and physical measures in the treatment of dietary overweight.

Treatment with orlistat should be discontinued after 12 weeks in patients who have not lost at least 5% of their body weight as measured at the start of drug therapy.

Adolescents

Obese adolescents should be treated with orlistat only if measures carried out in a therapeutic program over 6 months, including a balanced diet appropriate to the age of the patient and a program of physical activity aimed at modifying the patient's behaviour, are not successful. Treatment with orlistat should be considered in particular if complications of obesity are present.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of orlistat is one 120 mg capsule to be taken immediately before, during, or up to one hour after each main meal. If a meal is missed or contains no fat, the dose of orlistat should be omitted.

The patient should be on a nutritionally balanced, mildly hypocaloric diet in which approximately 30% of the calories are from fat. The diet should be rich in fruit and vegetables. The daily intake of fat, carbohydrate, and protein should be distributed between three main meals.

Doses of orlistat above 120 mg three times daily have not been shown to provide additional benefit. Safety and efficacy were investigated in clinical studies lasting up to 4 years.

In adolescents treatment with orlistat should be initiated only if an adequate reduction of body weight cannot be achieved by means of diet and increased physical activity. Treatment should be given only if accompanied by determinations of vitamin levels and as part of an overall care program.

Obese adolescents should be treated with orlistat only if their BMI is above the level indicated in the following table:

International definition of obesity as per Cole:

Age (years)	BMI male	BMI female
12	26.02	26.67
12.5	26.43	27.24
13	26.84	27.76
13.5	27.25	28.20
14	27.63	28.57
14.5	27.98	28.87
15	28.30	29.11
15.5	28.60	29.29
16	28.88	29.43
16.5	29.14	29.56
17	29.41	29.69
17.5	29.70	29.84

The duration of treatment should be limited to a year in adolescents, since no experience is available with long-term treatment. Adolescents should take a multivitamin preparation daily during treatment with orlistat in order to prevent vitamin deficiency during puberty and the extended growth phase. The multivitamin preparation should be taken at least two hours after the ingestion of orlistat or at bedtime (see *Warnings and precautions*).

Special dosage instructions

The tolerability and efficacy of Xenical have not been studied in children under 12 years of age, elderly patients, or patients with hepatic and/or renal impairment.

Orlistat is not intended for the treatment of children under 12 years of age.

CONTRAINDICATIONS

Xenical is contraindicated in patients with chronic malabsorption syndrome, in patients with cholestasis, during breastfeeding, and in patients who are hypersensitive to orlistat or to any of the other ingredients of the capsules.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Coadministration of Xenical and ciclosporin A led to a reduction in the ciclosporin A plasma concentration. Accordingly, when orlistat is coadministered with ciclosporin, ciclosporin A plasma levels should be monitored more frequently than is usually the case. An interval of three hours between ingestion of the two medications is recommended (see *Interactions*).
Kidney disease

Patients with kidney disease should consult a doctor before starting treatment with Xenical, since use of orlistat may be rarely associated with hyperoxaluria and oxalate nephropathy.

Levothyroxine

Hypothyroidism and/or reduced control of hypothyroidism may rarely occur. The mechanism, although not proven, may involve decreased absorption of iodine salts and/or levothyroxine (see *Interactions*).

Antiretrovirals

Particular caution is required when coadministering antiretroviral HIV medicines and orlistat. There are case reports of reduced efficacy of HIV antiretrovirals in patients treated concomitantly with orlistat (see *Interactions*).

Patients should be informed of the possibility that gastrointestinal side effects may occur (see *Undesirable effects*) and of how these can best be managed, e.g. by paying attention to the composition, in particular the fat content, of their diet. Ingestion of low-fat food reduces the probability of gastrointestinal side effects. This can help patients to pay attention to and regulate their fat intake.

Patients should be advised to adhere to the dietary recommendations (see *Dosage and administration*). The probability of occurrence of gastrointestinal side effects (see *Undesirable effects*) may increase when orlistat is taken with a fatty meal (e.g. in a 2000 kcal/day diet, >30% of calories from fat is equivalent to >67 g of fat). The daily intake of fat should be distributed between three main meals.

Use of doses above the recommended dose of 120 mg three times daily results in no detectable increase in effect, but can increase the occurrence of gastrointestinal side effects.

In clinical trials, the decrease in body weight with orlistat therapy was less in type 2 diabetic patients than in nondiabetic patients. Antidiabetic drug treatment should be closely monitored during orlistat therapy.

Because of the improvement in glycemic control, the dose of oral antidiabetics or of insulin may need to be adjusted.

Treatment with orlistat may potentially impair the absorption of fat-soluble vitamins (A, D, E, K). In most patients who received up to 4 years of treatment with orlistat in long-term clinical studies, levels of vitamin A, D, E, and K and beta-carotene remained within the normal range. In order to ensure adequate nutrition, patients on a weight-control diet should be advised to have a diet rich in fruit and vegetables. Use of a multivitamin supplement can be considered. If a multivitamin supplement is recommended, it should be taken at least 2 hours after the ingestion of orlistat or at bedtime.

Adolescents should undergo a medical review after the start of treatment, after 6 weeks, and thereafter at three-monthly intervals. Weight loss should be monitored, since massive weight loss during adolescence can negatively influence growth.

Treatment should be stopped after three months if no reduction of BMI has occurred or if significant side effects occur. In the event of rapid weight loss the treating physician should consider the potential side effects on growth and puberty and on the occurrence of gallstones in order to decide whether treatment should be interrupted.

Treatment with orlistat is not indicated in nonobese adolescents (see international obesity values for adolescents).

INTERACTIONS

A decrease in cyclosporin A plasma levels was observed in a drug interaction study and also reported in several cases in which orlistat was administered concomitantly. This can lead to a reduction in immunosuppressive effect. Therefore, this combination is not recommended (see *Warnings and precautions*). Patients treated with cyclosporin A must be monitored more frequently after initiation and cessation of treatment with orlistat (see *Warnings and precautions*). Cyclosporin A plasma levels should be monitored until stabilised.

In the absence of pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction studies, concomitant administration of orlistat with acarbose, thiazolidinediones (glitazones), glinides or anorectic drugs is not recommended.

Orlistat can impair the absorption of fat-soluble vitamins (A, D, E, and K). Most patients who received up to four years of treatment with orlistat in clinical studies had vitamin A, D, E, and K and beta-carotene levels within the normal range. In order to ensure adequate vitamin intake, patients following a diet should be advised to have a diet rich in fruit and vegetables and use of a multivitamin supplement could be recommended.

When indicated, multivitamin supplements should be taken at least two hours after taking Xenical or before going to bed.

A pharmacokinetic study in which amiodarone was administered orally during treatment with orlistat showed a 25–30% reduction in systemic exposure to amiodarone and desethylamiodarone. Due to the complex pharmacokinetics of amiodarone, the clinical significance of this finding is unclear. The effect of commencing orlistat treatment in patients on stable amiodarone therapy has not been studied. There is a possibility of a reduced therapeutic effect of amiodarone.

Increased clinical and ECG monitoring is warranted in patients receiving concomitant amiodarone therapy.

Convulsions have been reported in patients cotreated with orlistat and antiepileptic drugs. Although no causal relationship has been established to date, these patients should be monitored for possible changes in the frequency and/or severity of convulsions (see *Undesirable effects*).

There are some case reports of reduced efficacy of benzodiazepines coincidental to the initiation of orlistat treatment in previously well-controlled patients. Therefore orlistat treatment should only be initiated after careful consideration of the possible impact in these patients.

When warfarin or other anticoagulants are given in combination with orlistat (high-dose or long-term therapy), coagulation parameters such as INR values (international normalised ratio or Quick test results) should be monitored.

Levothyroxine

Hypothyroidism and/or reduced control of hypothyroidism may rarely occur. The mechanism, although not proven, may involve decreased absorption of iodine salts and/or levothyroxine.

Antiretrovirals

Particular caution is required when coadministering antiretroviral HIV medicines and orlistat. There are case reports of reduced efficacy of HIV antiretrovirals in patients treated concomitantly with orlistat. See *Warnings and precautions*.

No interactions have been observed that are based on specific drug interaction studies with the following compounds: amitriptyline, atorvastatin, biguanides, digoxin, fibrates, fluoxetine, losartan, phenytoin, phentermine, pravastatin, nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (GITS), nifedipine slow-release, sibutramine or alcohol.

In specific interaction studies no interaction was observed between orlistat and oral contraceptives. However, it should be borne in mind that orlistat-induced bowel irregularities may impair the efficacy of oral contraceptives. An additional contraceptive method should therefore be used, particularly in the event of diarrhea.

PREGNANCY AND LACTATION

No clinical data are available on pregnancies exposed to orlistat.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects on pregnancy, embryo-fetal development, parturition or postnatal development (see *Preclinical data*).

Caution must be exercised when using Xenical in pregnancy.

As it is not known whether orlistat is excreted in breast milk, Xenical should not be used during breastfeeding.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

It is not to be expected that Xenical would impair the ability to drive or to use machines.

UNDESIRABLE EFFECTS

Side effects of Xenical are largely gastrointestinal in nature and related to the pharmacologic effect of the drug on preventing the absorption of ingested fat. Commonly observed effects are oily spotting from the rectum (27%), flatulence with defecation (24%), fecal urgency (22%), oily or fatty stool (20%), increased defecation (11%) and fecal incontinence (8%). The higher the fat content of the diet, the higher is the incidence of these undesirable effects. Abdominal pain (20.5%) and watery stools (15.8%) can also occur.

In clinical studies these pharmacologic effects were generally mild and transient and did not lead to cessation of treatment. Gastrointestinal side effects occurred within the first 3 months of treatment and most patients experienced only one episode. Only 3% of patients experienced more than two episodes of any one of the side effects referred to here.

Immune system:

Common: influenza.

Psychiatric disturbances:

Common: anxiety.

Nervous system:

Common: headache.

Respiratory organs:

Common: upper-airway infections, lower-airway infections.

Gastrointestinal disorders:

Very common: abdominal pain/discomfort (21%), flatulence (24%), liquid and soft stool (16%).

Common: involuntary defecation, rectal pain/discomfort, dental symptoms, gingival symptoms.

Rare: nausea, vomiting.

Not known: rectal bleeding, cholelithiasis.

Liver:

Occasional: hepatitis (including serious cases), increase in liver transaminases and in alkaline phosphatase.

Skin/hypersensitivity reactions:

Rare: hypersensitivity reactions: pruritus, rash, urticaria, angioedema, bronchospasm and anaphylaxis.

Very rare: bullous eruptions.

Kidneys and urinary tract:

Common: urinary tract infection.

Reproductive system:

Common: irregularity of menstruation.

General:

Common: fatigue.

Specific treatment-related side effects observed in obese patients with type 2 diabetes were hypoglycemia (very common) and distended abdomen (common), see *Warnings and precautions*. In a 4-year clinical trial the general pattern of adverse events was similar to that reported for the 1- and 2-year studies, with the total incidence of gastrointestinal adverse events occurring in year 1 decreasing year on year over the 4-year period.

Postmarketing experience

There have been postmarketing reports of decreased prothrombin levels and increased INR levels as well as imbalances in ongoing anticoagulant treatments with changes in the parameters of hemostasis in certain patients cotreated with orlistat and anticoagulants (see *Interactions*).

Isolated cases of severe liver damage have been reported, some of which required liver transplantation or resulted in death.

There have been reports of seizures occurring in patients cotreated with orlistat and antiepileptic drugs (see *Interactions*).

Cases of hyperoxaluria and oxalate nephropathy have been reported.

OVERDOSAGE

The cases of orlistat overdosage reported during postmarketing experience showed either no adverse events or adverse events similar to those reported with the recommended dose.

Should a significant overdose of Xenical occur, it is recommended that the patient be observed for 24 hours. Based on human and animal studies, any systemic effects attributable to the lipase-inhibiting properties of orlistat should be rapidly reversible.

PROPERTIES AND EFFECTS

ATC-Code: A08AB01

Mechanism of action/Pharmacodynamic

Orlistat is a potent, specific and long-acting lipase inhibitor. It exerts its therapeutic activity in the lumen of the stomach and upper small intestine by forming a covalent bond with the active serine site of gastric and pancreatic lipases. The inactivated enzyme is thus rendered unable to hydrolyze dietary fats in the form of triglycerides into absorbable free fatty acids and monoglycerides. As undigested triglycerides cannot be absorbed, a caloric deficit arises which has a positive effect on weight control. Systemic absorption of orlistat is therefore not needed for activity.

The effect of Xenical results in an increase in fecal fat 24-48 hours after dosing. Upon discontinuation of therapy, fecal fat content usually returns to pretreatment levels within 48-72 hours.

Clinical efficacy

Pooled data from five two-year studies showed that after one year of treatment associated with a hypocaloric diet, the percentage of patients who lost 10% or more of their body weight was 20% with orlistat 120 mg compared with 8% of patients taking placebo. The mean weight loss after one year of treatment was 8.9% (8.8 kg) in the orlistat group compared with 5.6% (5.5 kg) in the placebo group.

After treatment for two years, weight loss was 6.7% (6.6 kg) on orlistat, versus 3.7% (3.6 kg) on placebo.

Data from a 4-year clinical study in which orlistat was administered in combination with a weight-reducing diet (2000 instead of 2700 kcal) and a physical training program showed a significantly greater weight reduction than in a control group treated with dietary and physical measures alone. The mean difference in weight loss between the groups was 4.4 kg after one year and 2.7 kg after 4 years. After 4 years 21% of the patients treated with orlistat had lost $\geq 10\%$ of their body weight, compared to 10% of patients in the placebo group. The number of events related to the development of type 2 diabetes was also reduced. There were also falls in total cholesterol (with no influence on LDL/HDL ratio), blood pressure, hip circumference, and visceral fat compared to placebo. The question of whether the observed differences were attributable purely to the weight loss or whether additional effects of orlistat were responsible was not investigated.

Pooled data from four one-year studies and three six-month studies showed that in overweight (BMI ≥ 28 kg/m²) or obese (BMI ≥ 30 kg/m²) type II diabetic patients the percentage of responders (loss of $\geq 10\%$ of body weight) was 9% with orlistat as compared with 4% with placebo. The mean difference in weight loss with orlistat as compared with placebo was 2.4 kg in these patients. In addition to their regular antidiabetic treatment, all patients received a mildly hypocaloric diet throughout the study period. The weight loss in these patients was accompanied by a decrease in HbA_{1c}, fasting blood glucose and postprandial blood glucose levels. The question of whether the observed differences with respect to placebo were due purely to the difference in weight loss or to additional effects of orlistat was not investigated.

Adolescents

In a study lasting over one year, adolescents aged 12-16 years (mean age 13.5 years) were treated after 14 days on a diet with either Xenical 120 mg three times daily or placebo. The treatment was accompanied by diet and a physical activity program. BMI fell by an average 0.55 kg/m² in the orlistat group, whereas it rose by an average of 0.31 kg/m² in the patients treated with placebo. BMI fell by $\geq 10\%$ in 13.3% of the patients treated with orlistat compared to only 4.5% of the patients treated with placebo. After one year 9.5% of the patients treated with orlistat had lost $\geq 10\%$ of their body weight, compared to 3.3% of the patients treated with placebo; the mean weight difference between the groups was 2.6 kg.

PHARMACOKINETICS

Absorption

Studies in normal-weight and overweight subjects have shown that the extent of absorption of orlistat and its metabolites is minimal ($\leq 3\%$). Plasma concentrations of intact orlistat were non-measurable (< 5 ng/ml) eight hours after oral administration of orlistat.

After therapeutic doses, intact orlistat was generally detected in plasma only sporadically and at extremely low concentrations (< 10 ng/ml or 0.02 μ mol), this being consistent with negligible absorption.

Distribution

The volume of distribution cannot be determined because the drug is minimally absorbed and its systemic pharmacokinetics has not been investigated. In vitro orlistat is more than 99% bound to plasma proteins (especially to lipoproteins and albumin). Only a small amount of orlistat is taken up into erythrocytes.

Metabolism

Based on animal data, it is likely that the metabolism of orlistat occurs mainly within the gastrointestinal wall. A study on the minute fraction of the dose that was absorbed in obese patients showed that two major metabolites - M1 (4-member lactone ring hydrolysed) and M3 (M1 after cleavage of the N-formyl leucine moiety) - accounted for 42% of the total plasma concentration.

M1 and M3 have an open β -lactone ring and extremely weak lipase inhibitory activity (1000- and 2500-fold less than orlistat, respectively). In view of this low inhibitory activity and the low plasma levels at therapeutic doses (average of 26 ng/ml and 108 ng/ml, respectively), these metabolites are considered to be pharmacologically irrelevant.

Elimination

Studies in normal-weight and overweight subjects have shown that fecal excretion of the unabsorbed drug is the major route of elimination. Approximately 97% of the administered dose was excreted in feces and 83% of that as unchanged orlistat.

The cumulative renal excretion of total orlistat-associated substances was less than 2% of the dose administered. The time to complete excretion (fecal and renal) was 3-5 days. The excretion of orlistat appeared to be similar in normal-weight and overweight subjects. Orlistat, M1, and M3 are all subject to biliary excretion.

Pharmacokinetics in special patient groups

The plasma concentrations of orlistat and its M1 and M3 metabolites measured in pediatric patients were similar to those in adults after administration of the same dose of orlistat. The proportion of lipid excreted in the feces was equivalent to 27% of the quantity ingested with food in the orlistat group compared to 7% in the placebo group.

PRECLINICAL DATA

Preclinical data obtained in conventional studies of safety, tolerability, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and reproductive toxicity reveal no special hazard for humans.

No teratogenic effect was observed in animal reproductive studies.

SPECIAL REMARKS

Stability

This medicine should not be used after the expiry date (EXP) shown on the pack.

Special instructions for storage

Do not store the hard capsules above 25°C. Store in the original pack to protect the contents from light and moisture.

PACKS

Hard capsules 120 mg 42, 84

This is a medicament

A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.

Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.

The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.

Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.

Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

Medicine: keep out of reach of children

Council of Arab Health Ministers

Union of Arab Pharmacists

Current at August 2018

Made for CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Greifswald, Germany

by Delpharm Milano S.r.l., Segrate, Italy

كسِينيْكال® Xenical® أورليستات Orlistat

التركيب

العصر الفعال: أورليستات.

الأسوغفة: سيليلوز دقيق التبلور، غليكولات النشا الصودي، بوليغليدون، لوريل سولفات الصوديوم، أحمر الإنديجو، طلق، ثنائي أوكسيد التيتان، صمغ الطباعة (شيلاك، أكسيد الحديد الأسود، برويبيلين غليكول)، هلام.

شكل الدواء وكثمة العنصر الفعّال في كل وحدة

كبسولات صلبة ذات 120 ملغ: جذعها ورأسها أزرقا اللون مكتوب عليها « XENICAL 120 » ("كسِينيْكال 120").

دواعي الاستعمال، إمكانات الاستعمال

المرضى الباقون

يوصى باستعمال كسِينيْكال، في نفس الوقت مع نظام غذائي (حمية، ريجيم) قليل الكالوريات، لمعالجة المرضى الذين يعانون من السمنة (مؤشر الكتلة البدنية (IMC) ≤ 30 كلغ/م²) أو المرضى الذين يعانون من زيادة وزن الجسم (IMC ≥ 28 كلغ/م²) والذين لديهم في ذات الوقت عوامل خطر مثل داء السكري من نوع 2 وفرط دهون الدم وارتفاع ضغط الدم.

إن المرضى إذا لم يحقق نقصا كافيا في الوزن بعد قيامه بالإجراءات المناسبة المعمول بها لذلك، يمكنه أن يستعمل أورليستات كعلاج تكميلي لوزن جسمه الفائت الناتج عن التغذية، وعليه أن يتبع في نفس الوقت مع هذا العلاج نظاما غذائيا قليل الكالوريات وبرنامجا لتمارين البدنية. إذا لم تبلغ نسبة نقص الوزن بعد 12 أسبوعا من العلاج 5% على الأقل من الوزن الذي كان عليه المريض قبل العلاج فينبغي التوقف عن استعمال أورليستات.

المراهقون

لا يوصف أورليستات لمعالجة المراهق المصاب بالسمنة إلا عندما لا يحقق المرضى الغاية المطلوبة بعد اتباع برنامج علاجي لمدة 6 أشهر يقوم على نظام غذائي متوازن موافق لسنة وعلى ممارسة الأنشطة البدنية، ينبغي التفكير في معالجة المراهق المصاب بالسمنة بأورليستات خاصة عندما تكون سمنته مصحوبة بمضاعفات.

الجرعات/طريقة الاستعمال

إن جرعة كسِينيْكال الموصى بها تتحدد في كبسولة واحدة ذات 120 ملغ عند كل وجبة من وجبات اليوم الأساسية (مباشرة قبل الأكل أو خلاله أو إلى حتى ساعة واحدة بعده). إذا المرضى فاتته وجبة الأكل أو كانت وجبة الأكل لا تحتوي على دهون فمن الأفضل أن يتخلى عن تناول جرعة كسِينيْكال المفترض تناولها مع تلك الوجبة.

يجب على المرضى أن يتبع نظاما غذائيا (حمية) قليل الكالوريات نسبيا ومتوازنا من الناحية الغذائية، بحيث يحتوي على حوالي 30% من الكالوريات في شكل دهون. يوصى بأن تكون التغذية غنية من حيث الفواكه والخضر. ويجب أن يكون مجموع الدهون والسكريات والبروتينات التي يمتصها جسم المريض في اليوم موزعا على الوجبات الثلاثة الرئيسية في اليوم. إن الجرعات التي تزيد على 120 ملغ ثلاث مرات في اليوم ليس فيها أي فائدة إضافية. تم اختيار سلامة وفعالية العلاج بكسِينيْكال في إطار دراسات سريرية بلغت مدتها حتى 4 سنوات.

لا ينبغي الشروع في معالجة المرضى المراهق بأورليستات إلا إذا لم يحقق هذا المرضى نقصا كافيا في وزن الجسم بواسطة الحمية وزيادة الأنشطة البدنية. يجب أن يكون العلاج دائما مصحوبا بمراقبة نسبة الفيتامينات وبرنامج تأطيري.

لا ينبغي معالجة المراهق السمين بأورليستات إلا إذا كان مؤشر الكتلة البدنية لديه يفوق القيمة المقبنة في الجدول أدناه.

التعريف الدولي للسمنة حسب كول:

السِّنْ	مؤشر الكتلة البدنية عند الفتى	مؤشر الكتلة البدنية عند الفتاة
12	26.02	26.67
12.5	26.43	27.24
13	26.84	27.76
13.5	27.25	28.20
14	27.63	28.57
14.5	27.98	28.87
15	28.30	29.11
15.5	28.60	29.29
16	28.88	29.43
16.5	29.14	29.56
17	29.41	29.69
17.5	29.70	29.84

بما أنه لم تجرى بعدُ أي تجربة في معالجة المراهقين بهذا الدواء على المدى الطويل، فينبغي ألا تتجاوز مدة العلاج سنة واحدة في هذه الفئة من الأعمار. ويجب على المريض المراهق أثناء العلاج بأورليستات أن يتناول في كل يوم مستحضرا متعدد الفيتامينات لتجنب نقص الفيتامينات خلال مرحلة البلوغ ومرحلة النمو.
ينبغي تناول المستحضر المتعدد الفيتامينات بعد ساعتين على أقرب حد من تناول أورليستات، أو قبل النوم (راجع "تحذيرات واحتياطات").

إرشادات خاصة حول الجرعات

لم تجزأ أي دراسة حول تحملية وفعالية كسِينيْكال في الطفل الذي يقل عمره عن 12 سنة، ولا في الأشخاص المسنين ولا في المرضى المصابين بقصور وظيفة الكلى و/أو الكبد.

إن أورليستات غير معمول لمعالجة الأطفال الذين يقل عمرهم عن 12 سنة.

موانع الاستعمال

لا ينبغي إعطاء كسِينيْكال للمرضى المصابين بمتلازمة سوء الامتصاص المزمن.

والمرضى المصابين بالكوليستاز (أعراض مقترنة بانخفاض أو توقف الإفراز الصفراوي)، وخلال الإرضاع، وكذا في حال فرط الحساسية معروف لدى المريض نحو أورليستات أو نحو أحد العناصر التي ترتكب منها الكبسولة.

تحذيرات واحتياطات

أعطي كسِينيْكال تزامنا مع سيكلوسبورين A فلوخط انخفاض في التركيز البلازماتي للسيكلوسبورين A . في حال إخضاع المريض لعلاج متزامن بأورليستات وسيكلوسبورين A ، فمن الضروري مراقبة تركيزات السيكلوسبورين بدقة أكثر من العادي. يوصى بتناول الدواءين على فاصل 3 ساعات بين الواحد والآخر (راجع "التفاعلات الدوائية").

مرض الكلى

ينبغي للمرضى المصابين بمرض كلوي أن يستشيروا الطبيب قبل الشروع في العلاج بكسِينيْكال، لأن تناول أورليستات يمكن أن يفتقرن في حالات نادرة بفرط البيلة الأكسالية وبعثلال كلوي ناجم عن الأكسالات.

ليفوتيروكسين

يمكن أن يحدث في حالات نادرة قصور الدرقية و/أو نقص التحكم في قصور الدرقية.

وهذا الميكانيزم يمكن أن يسبب انخفاض امتصاص الأملاح الممزوجة باليود و/أو الليفوتيروكسين، مهما أن ذلك لم يتم إثباته (راجع "التفاعلات الدوائية").

الأدوية المضادة للفيروس القهقري

ينبغي توخي كل الحذر عند تناول أورليستات تزامنا مع أدوية مضادة للفيروس القهقري ضد فيروس عوز المناعة البشري. ووردت حالات من تراجع فعالية الأدوية المضادة للفيروس القهقري ضد فيروس عوز المناعة البشري خلال العلاج المتزامن بأورليستات (راجع "التفاعلات الدوائية").

ينبغي إعلام المرضى باحتمال وقوع تأثيرات غير مستحبة على مستوى المعدة والأمعاء (راجع "التأثيرات غير المستحبة")، ويجب تنبيهه إلى الطريقة التي يمكنه بها أن يتحكم

في هذه الأعراض أفضل ما يمكن، وتمثلت أساسا في الانتباه إلى محتويات الأغذية التي يتناولها، وخاصة النسبة المئوية للدهون التي تحتوي عليها أغذيتها. إذا استهلك المريض أطعمة تحتوي على نسبة قليلة من الدهون فإن ذلك يقلل من احتمال وقوع تأثيرات معدية-معوية غير مستحبة. هذا من شأنه أن يشجع المرضى على مراقبة وضبط استهلاكهم للدهون.

إن على المرضى أن يلتزموا بالنصائح والنوصيات المتعلقة بالحمية (راجع "الجرعات/طريقة الاستعمال")، إذا تناول المريض كسِينيْكال مع وجبة غنية بالدهون (إن ازدراد 2000 كيلوكالوري في اليوم لنسبة من الدهون < 30% يعادل امتصاص أكثر من 67 غرام من الدهون) فذلك قد يزيد في احتمال وقوع آثار غير مستحبة معدية معوية (راجع "التأثيرات غير المستحبة"). ينبغي أن يكون العطاء اليومي للجسم من الدهون موزعا على الوجبات الثلاثة الرئيسية في اليوم.

إن تناول جرعات تفوق الجرعة الموصى بها وهي 120 ملغ ثلاث مرات في اليوم، لا يؤدي إلى أي زيادة مرئية في التأثير، بل قد يسبب زيادة في التأثيرات غير المستحبة على مستوى المعدة والأمعاء.

تبين من الاختبارات السريرية أن فقد الوزن الذي يتحقق تحت العلاج بأورليستات لدى المصابين بداء السكري من نوع 2 كان أقل مما لدى غير المصابين بداء السكري.
ينبغي مراقبة العلاج بمضادات داء السكري بدقة أثناء استعمال أورليستات. إذا تحسن التحكم في سكر الدم فقد يجدر أتذاك تعديل جرعة مضادات داء السكري المعطاة عبر الفم أو جرعة الإنسولين.

من الممكن أن يكون للعلاج بأورليستات تأثير سلبي على امتصاص الفيتامينات التي تذوب في الدهون (A، D، E، K). تبين لدى أغلب المرضى الذين عولجوا مدة أربع سنوات على الأكثر في إطار الدراسات الطويلة المدة أن تركيزات الفيتامينات A و D و E و K وكذا تركيزات البيتا كاروتين قد بقيت في حدود النطاق الطبيعي. إن المرضى الذين يتبعون نظاما غذائيا (حمية) من أجل التحكم في وزن جسمهم ينبغي حثهم على تناول أغذية غنية على الخصوص بالفواكه والخضر، وذلك لضمان النظام الغذائي المناسب لهم. ويمكن أن يوصف لهم كعطاء إضافي مستحضر متعدد الفيتامينات. إذا وصف لهم هذا المستحضر الفيتاميني الإضافي، فينبغي أن يتناولوه بعد ساعتين على الأقل من تناول أورليستات، أو قبل الذهاب إلى الفراش للنوم.

ينبغي أن يجري فحص طبي على المريض المراهق بعد الشروع في العلاج وكذلك بعد 6 أسابيع منه، ثم بعد كل ثلاثة أشهر. ويجب مراقبة فقد الوزن، لأن فقدان الوزن إذا كان

بالغا في مرحلة المراهقة فقد يؤثر سلبا على النمو.

إذا لم ينخفض مؤشر الكتلة البدنية بعد ثلاثة أشهر، أو إذا ظهرت تأثيرات غير مستحبة بالغة، فيجب إيقاف العلاج. وإذا وقع نقص سريع في وزن الجسم فعلى الطبيب المعالج أن يتأكد مما إذا حدثت تأثيرات غير مستحبة على النمو والبلوغ وكذا من تكون الحصى في المرارة، وذلك حتى يقرر ما إذا كان يلزم التوقف عن العلاج.

لا يوصف العلاج بأورليستات للمراهق الذي لا يعاني السمنة (راجع التعريف الدولي للسمنة عند المراهق).

التفاعلات الدوائية

لوحظ في دراسة حول التفاعلات الدوائية لخفض تركيز السيكلوسبورين في البلازما؛ وأشير إلى حدوث نفس هذا الانخفاض كذلك لدى مرضى آخرين عند تناولهم هذا المستحضر تزامنا مع أورليستات. إن هذا قد يؤدي إلى نقص في التأثير الكايح للمناعة. لذلك، فلا يوصى بإعطاء أورليستات تزامنا مع السيكلوسبورين (راجع "تحذيرات واحتياطات"). إن المرضى الغراضعين للعلاج بالسيكلوسبورين ينبغي مراقبتهم عن كثب بعد الشروع في علاجهم بأورليستات، وكذلك بعد التوقف عنه (راجع "تحذيرات واحتياطات"). وينبغي مراقبة تركيزات السيكلوسبورين في البلازما إلى أن تصبح قارة. بما أنه لم تجزأ بعدُ دراسات متعلقة بحركة الدواء ودوائيمته في إطار التفاعلات الدوائية، فلا يوصى باستعمال أورليستات في نفس الوقت مع الأكاربوز أو الثيازوليدين ديونات - (غليتايزونات) أو الغليبنيدات أو الأدوية التي تزيل شبيهة الطعाम.

من الممكن أن يؤثر أورليستات على امتصاص الفيتامينات الذاتية في الشحوم (A، D، E، K). إن تركيزات هذه الفيتامينات وكذا تركيزات البيتا كاروتين قد بقيت في حدود نطاقها الطبيعي لدى معظم المرضى الذين خضعوا للعلاج بأورليستات في إطار دراسات سريرية دامت أربع سنوات على الأكثر. إن المرضى الملتزمين بالحمية عليهم أن يتناولوا أطعمة غنية من حيث الفواكه والخضر وأن يتناولوا عند الاقتضاء مستحضرا متعدد الفيتامينات، وذلك حتى يضمنوا للجسم عطاء كافيا من الفيتامينات. إذا وصف للمريض عطاء تكميلي من الفيتامينات فينبغي أن يتناولها بعد ساعتين على الأقل من تناول كسِينيْكال أو قبل النوم. أجريت دراسة لتحركة الدواء أعطي خلالها أميودارون عن طريق الفم أثناء المعالجة بأورليستات فلوخط أن التعرض للجهازى (مجموع الجسم) لمادة أميودارون وديزيتيل أميودارون قد انخفض بنسبة 25-30%. نظرا لتعقد حركة أميودارون الدوائية فإن الارتكاسات السريرية لهذه الملاحظة ليست واضحة. لم تتم دراسة العواقب التي قد ترتب على إعطاء العلاج بأورليستات للمرضى الذين يتبعون علاجا قارا بالأميودارون. من الممكن أن تكون الفائدة العلاجية للأميودارون في هذه الحالة ضعيفة. إن المرضى الذين يتلقون في نفس الوقت علاجا بالأميودارون ينبغي إخضاعهم للمراقبة السريرية ولخفوص المخطط الكهربائي للقلب.

حدثت اختلاجات لدى مرضى تلقوا أورليستات مع مضادات الصرع. لم يمكن إثبات أي علاقة سببية إلى اليوم، لكن يجدر مراقبة هؤلاء المرضى تحسبا لتغيرات محتملة في نسبة تردد الأزمات الصرعية وأو في شدتها (راجع "التأثيرات غير المستحبة").

وردت حالات من تراجع فعالية النيترويديازيبينات عندما شرع في إعطاء أورليستات لبعض المرضى الذين كانت حالتهم من قبل مستقرة. لهذا السبب لا ينبغي أن يشرع في إعطاء أورليستات إلا بعد التقييم الدقيق للتأثيرات المحتمل حدوثها لدى هؤلاء المرضى. عند إعطاء هؤلاء وافرارين أو مضادات أخرى للتخثر للاشتراك مع أورليستات (بجرعة عالية أو في إطار علاج طويل المدة)، من الضروري مراقبة معلم التخثر، مثلا النسبة المعيارية الدولية (INR) (أو زمن كويك (زمن البروثرومين)).

ليفوتيروكسين

يمكن أن يحدث في حالات نادرة قصور الدرقية و/أو نقص التحكم في قصور الدرقية. وهذا الميكانيزم يمكن أن يسبب انخفاض امتصاص الأملاح الممزوجة باليود و/أو الليفوتيروكسين، مهما أن ذلك لم يتم إثباته.

الأدوية المضادة للفيروس القهقري

ينبغي توخي كل الحذر عند تناول أورليستات تزامنا مع أدوية مضادة للفيروس القهقري ضد فيروس عوز المناعة البشري. ووردت حالات من تراجع فعالية الأدوية المضادة للفيروس القهقري ضد فيروس عوز المناعة البشري خلال العلاج المتزامن بأورليستات (راجع "تحذيرات واحتياطات").

لم يلاحظ خلال دراسات خصوصية حول التفاعلات الدوائية أي تفاعل مع المستحضرات التالية: أميتريتيلين، أترفاستاتين، البيغوانيدات، ديغوكسين، الفيرات، فلووكسيتين، لوسارتان، فينتوتوين، فينتريمين، برفاستاتين، نيفيديين GITS (النظام العلاجي المعدي المعوي)، نيفيديين ريتارد (الذي يحرر مادته المؤثرة بالتدرج)، سييوترامين، الكحول. كذلك لم يثبت خلال دراسات خصوصية أي تفاعل بين أورليستات وموانع الحمل المعطاة عن طريق الفم. ينبغي مع ذلك الإشارة في هذا الصدد إلى إمكانية تأثر فعالية موانع الحمل المعطاة عن طريق الفم بفعل براز غير عادي نتيجة لتناول أورليستات. لهذا السبب يوصى باعتماد طريقة إضافية لمنع الحمل، خصوصا عند الإصابة بالإسهال.

الحمل، الإرضاع

لا تتوفر على أي معلومة سريرية فيما يتعلق باستعمال أورليستات لدى المرأة الحامل. لم يتبين في الدراسات التجريبية على الحيوانات أي تأثير ضار مباشر أو غير مباشر- على الحمل أو نمو المصغة/الجنين أو الولادة أو النمو ما بعد الولادة (راجع "محيطات قبل سريرية"). ينبغي الاحتراس في حال استعمال كسِينيْكال خلال الحمل.
وما أننا نعلم هل يمر أورليستات إلى حليب الأم لا، فيجب على المرأة المرضعة ألا تتناول هذا الدواء.

التأثير في القدرة على قيادة السيارات وتشغيل الآلات

يستبعد أن يكون لكسِينيْكال أي تأثير في القدرة على قيادة السيارات وتشغيل الآلات.

إلى البلاسيبو تعزى فقط إلى الاختلافات في فقد الوزن أم أن لأورليستات تأثيرات إضافية قد تكون هي السبب في ذلك.

أجريت أربع دراسات دامت سنة واحدة وثلاث دراسات أخرى دامت ستة أشهر فبتين من معطياتها أن المرضى المصابين بداء السكري نوع 2 الذين يعانون فرط وزن الجسم (مؤشر الكتلة البدنية ≤ 28 كلغ/م²) أو من السمنة (مؤشر الكتلة البدنية ≤ 30 كلغ/م²) قد استجاب منهم للعلاج 9% ممن تلقوا أورليستات (نقص وزن الجسم $\leq 10\%$)، مقابل 4% ممن تلقوا العلاج الوهمي. بلغ معدل الفرق في نقص وزن الجسم عند هؤلاء المرضى فيما بين العلاج بأورليستات والعلاج الوهمي 2.4 كلغ. تناول جميع المرضى خلال مدة الدراسة كلها نظاما غذائيا قليل الكالوريات نسبيا بالإضافة إلى العلاج العادي بمضادات داء السكري. وقد اقرن نقص وزن الجسم عند هؤلاء المرضى بنقص في HbA_{1c} ونقص سكر الدم على الريق ونقص سكر الدم بعد الأكل. لم يتم البحث في معرفة ما إذا كانت الفروق الملحوظة بالنسبة إلى البلاسيبو تعزى فقط إلى الاختلافات في فقد الوزن أم أن لأورليستات تأثيرات إضافية قد تكون هي السبب في ذلك.

المراهقون

أجريت دراسة دامت أكثر من سنة تلقى فيها بعض المرضى البالغين من العمر إلى 12 إلى 16 سنة (معدل ل العمر: 13.5 سنة)، بعد 14 يوما من الحمية، إما 120 ملغ من كسينسكال ثلاث مرات في اليوم، وإما علاجا وهميا. وكان العلاج بأورليستات مصحوبا بحمية وبرنامج للتمارين البدنية. انخفض مؤشر الكتلة البدنية BMI في مجموعة أورليستات بمعدل 0.55 كلغ/م²، بينما ارتفع في مجموعة العلاج الوهمي بمعدل 0.31 كلغ م². ولوحظ انخفاض في BMI مما يعادل أو يفوق 10% لدى 13.3% من المرضى تحت العلاج بأورليستات مقابل 4.5% فقط في مجموعة العلاج الوهمي. وبعد سنة، بلغت نسبة فقد الوزن ما يعادل أو يفوق 10% لدى 9.5% من المرضى الخاضعين للعلاج بأورليستات، مقابل 3.3% من مرضى مجموعة البلاسيبو؛ حيث بلغ معدل ل الفرق بين المجموعتين 2.6 كلغ.

حركة الدواء في الجسم

الامتصاص

تبين من دراسات أجريت على أشخاص وزنه عادي وأشخاص يعانون من زيادة وزن الجسم أن نسبة امتصاص أورليستات ومستقبلاته قليلة جدا ($\geq 3\%$). بلغت تراكيز أورليستات اللمتغير في البلازما نسبة غير قابلة للقياس (> 5 نانوغرام/مل) بعد 8 ساعات من تناول المستحضر عن طريق الفم.

عموما، تبين أنه بعد إعطاء أورليستات بالجرعات العلاجية لا يكشف عنه في البلازما إلا في حالات متعزلة متفرقة وأن تراكيزاته تكون ضعيفة جدا (> 10 نانوغرام/مل أو 0.02 ميكرومول)، وهذا يتفق مع كون أورليستات لا تمتص منه سوى نسبة ضئيلة.

التوزيع

لا يمكن تحديد حجم التوزيع، وذلك لأن الامتصاص ضعيف ولأنه لم تتم بعد دراسة الحركة الجهازية للمادة المؤثرة. يرتبط أورليستات، في الزواج، بأكثر من 99% من بروتينات البلازما (وخاصة بالبروتينات الدهنية والألبومين). لا يمتص من أورليستات سوى كمية قليلة جدا في الخلايا الحمراء.

الاستقلاب

يستنتج من معطيات التجربة على الحيوانات أن أورليستات يستقلب أساسا في الجدار المعوي. وقد بينت دراسة أقساط صغيرة من أورليستات المُمتصة على المستوى الجهازى (مجموع الجسم) لدى بعض المرضى المصابين بالسمنة أن المستقلبين الرئيسيين M1 (حل طور لاكتون إلى أربع ذرات) و M3 و M1 بعد انشطار حصن ن فورميل (الوسين) هما المسؤولان عن 42% من مجموع التركيز في البلازما. إن المستقلبين M1 و M3 لهما طور بيتا لاكتون مفتوح ونشاط ضعيف جدا في تثبيط الليبازات (المستقلب الأول تأثيره المنيبط أضعف من تأثير أورليستات المنبسط ب 1000 مرة، والمستقلب الثاني أضعف منه ب 2500 مرة). وبالنظر إلى هذا الضعف في نشاط التثبيط وإلى ضعف التراكيزات البلازماية عند إعطاء الجرعات العلاجية (معدل 26 نانوغرام/مل بالنسبة إلى الأول ومعدل 108 نانوغرام/مل بالنسبة إلى الثاني)، يعتبر أنه ليس لهذين المستقلبين أثر دوائي.

الإسقاط

تبين من دراسات أجريت على أشخاص وزنه عادي وأشخاص يعانون من زيادة وزن الجسم أن الدواء غير الممتص يسقط أساسا مع الغائط (البراز). يفرز في الغائط نحو 97% من الجرعة المعطاة، ويكون 83% منها في شكل أورليستات لا متغير إن مجموع الإفراز الكلوي لجميع المواد المقترنة بأورليستات يمثل أقل من 2% من الجرعة المعطاة. يحصل الإسقاط الكامل (في الغائط وعبر الكلى) في طرف 3-5 أيام. ويبدو أن إفراز أورليستات لدى الأشخاص الذين وزنه عادي والأشخاص الذين يعانون زيادة وزن الجسم متماثل. يسقط كل من أورليستات والمستقلبين M1 و M3 عن طريق الجهاز الصفراوي.

الحركة الدوائية في مجموعات خاصة من المرضى

إن التراكيزات البلازماية لأورليستات ومستقلبيه M1 و M3 التي تم قياسها في المرضى الأطفال كانت شبيهة بالتي قيست في المرضى البالغين بعد تناولهم نفس الجرعة من الدواء. كانت نسبة الدهون المفرزة في البراز تعادل 27% من قدر الجرعة المتناولة مع الطعام فيما يخص المجموعة المعالجة بأورليستات؛ وبلغت هذه النسبة 7% في مجموعة العلاج الوهمي.

معطيات قبل سريرية

لم يبين من المعطيات قبل السريرية المستخلصة من بعض الدراسات الكلاسيكية حول سلامة الاستعمال، وحول تأثيره السمي في حال الإطعام المتكرر، وتأثيره السمي على المستوى الجيني، وقابليته لإحداث السرطان، وتأثيره السمي على النسل، لم يبين من هذه المعطيات أي خطر خاص على الإنسان. ولم يلاحظ أي تأثير مسخي (مشوه للخلق) في دراسات النسل لدى الحيوانات.

ملاحظات خاصة

الثباتية

لا يستعمل الدواء بعد التاريخ المدون على العبوة بعد العلامة EXP.

ملاحظات متعلقة بالخزن

تحفظ الكبسولات الصلبة في مكان لا تتجاوز حرارته 25 درجة مئوية. يحفظ الدواء في عبوته الأصل لحفظه من الضوء، ويعزّل من الرطوبة.

التقديم

كبسولات 120 ملغ

هذا دواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر
- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك
- الطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره
- لا تقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك
- لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية

تحفظ الأدوية بعيدا عن متناول أيدي الأطفال

تاريخ تنقيح النشرة: أغسطس 2018

مجلس وزراء الصحة العرب واتحاد الصيادلة العرب

تم إنتاجه لصالح شركة شيلافارم إرزنابيمتل ج م ب ه، قرايفسفالذ، ألمانيا
من قبل شركة دلفارم ميلانو ش. م.، سفراي، إيطاليا

التأثيرات غير المستحبة

تحدث تأثيرات كسينيكال غير المستحبة أساسا في المعدة والأمعاء، وهي ترتبط بالخصائص الدوائية لهذا المستحضر الذي يثبط امتصاص الدهون المتناولة. يمكن أن تمثل التأثيرات غير المستحبة في إفراز زيتي عبر الشرج (27%)، انتفاخ البطن مع إلقاء البراز (24%)، تغوط قهري (22%)، براز دهني أو مزيت (20%)، تغوط متزايد (11%)، سلس شرجي (8%)، وتحدث هذه الآثار غير المستحبة بحسب ما يحتوي عليه الغذاء من الدهون. وقد تحدث كذلك آلم بطنية (20.5%) وبراز مانح (15.8%) في الدراسات السريرية. كانت هذه التأثيرات الدوائية عابرة عموما ولم تقتضي التوقف عن العلاج. حدثت الآثار المعدية المعوية خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج، - وأصيب أغلب المرضى بهذه التأثيرات في شكل واقعة متعزلة. ولم يصب بواقعتين من أحد هذه التأثيرات سوى 3% من المرضى.

اضطرابات الجهاز المناعي:

كثيرا: زكام (الزلة الوافدة).

اضطرابات نفسية:

كثيرا: قلق.

اضطرابات الجهاز العصبي:

كثيرا: صداع (ألم الرأس).

اضطرابات جهاز التنفس:

كثيرا: عدوى جهاز التنفس العلوي، عدوى جهاز التنفس السفلي.

اضطرابات معدية معوية:

كثيرا جدا: آلم واضطرابات البطن (21%)، انتفاخ البطن (24%)، غائط مانح أو رخو (16%).

كثيرا: تغوط لإرادي، آلم واضطرابات الشرج، اضطرابات في الأسنان وفي اللثة.

نادرا: غثيان، قيء.

نسبة التردد غير معروفة: إدماء شرجي، حصى صفراوي.

اضطرابات كبدية:

في حالات متعزلة: التهاب الكبد (بما في ذلك حالات شديدة)، ارتفاع نسب الترانساميناز والفوسفاتاز الكلوي.

اضطرابات الجلد/تفاعلات فرط الحساسية:

نادرا: تفاعلات فرط الحساسية: حكاك، طفح، شرى، وذمة كوينك، تشنج قصبي، تأق.

نادرا جدا: طفح فقاعي.

اضطرابات كلوية وبولية:

كثيرا: عدوى المجرى البولي.

اضطرابات أعضاء التناسل:

كثيرا: اضطرابات الطمث (دورات حيض غير منتظمة).

اضطرابات عامة:

كثيرا: خور (ارتخاء).

فيما يلي بعض التأثيرات غير المستحبة المرتبطة بالعلاج التي لوحظت لدى بعض المرضى المصابين بالسمنة الذين يعانون داء السكري من نوع 2: نقص سكر الدم (كثيرا جدا) وكندا وكندا البطن (كثيرا)، راجع "تحذيرات واحتياطات". إن التأثيرات غير المستحبة التي وقعت خلال دراسة دامت أربع سنوات كانت ذات خاصية عامة شبيهة بالتي سُجّلت خلال دراسات أجريت على مدى سنة إلى سنتين. في هذا السياق، كانت نسبة وقوع التأثيرات غير المستحبة على مستوى المجرى المعدي المعوي هي الأكبر في المجموع خلال السنة الأولى من الدراسة ثم انخفضت في مجرى السنوات الأربع.

تجربة ما بعد التسويق

أشير في مرحلة ما بعد التسويق لدى بعض المرضى الذين تلقوا أورليستات مع مضادات التخثر إلى وقوع انخفاضات في نسب البروثرومبين وإلى زيادات في النسبة المعيارية الدولية (INR). وكذا إلى اضطرابات في المعالجات المضادة للتخثر الجارية مع تغيرات في معالم زكود الدم (راجع "التفاعلات الدوائية").

ورد في حالات متعزلة حدوث إصابات كبدية شديدة. لقد احتاج بعض من المرضى المعنيين إلى تلقي طعم الكبد أو أدى بهم المرض إلى الوفاة.

أشير إلى حدوث نوبات اختلاجية لدى مرضى يتلقون أورليستات في نفس الوقت مع مضادات الصرع (راجع "التفاعلات الدوائية").

وردت حالات من فرط البيلة الأكسالية واعتلال الكلوة الناجم عن أوكسالات.

فرط الجرعة

إن حالات فرط الجرعة التي وقعت بعد تسويق كسينيكال إما لم يلاحظ فيها أي تأثير غير مستحب وإما لوحظت فقط تأثيرات غير مستحبة شبيهة بالتي تحدث مع الجرعات الموصى بها. إذا حدث فرط جرعة بالغ من كسينيكال، فيجب أن يظل المريض تحت المراقبة الطبية لمدة 24 ساعة. يستنتج من الدراسات السريرية ومن الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن التأثير الجهازى الراجع إلى تثبيط الليباز (الإنزيم الحال للدهون) ينعزل أورليستات يزول بسرعة.

الخواص، التأثيرات

كود ATC : A08AB01

ميكانيزم التأثير/التأثير الدوائي

أورليستات مستحضر يثبط الإنزيم الحال ل للدهون (ليباز)، وهو مُثبط قوي وخصوصي لهذا الإنزيم ومدة تأثيره طويلة. يمارس أورليستات تأثيره العلاجي في مجرى المعدة وفي أعلى المعى الدقيق حيث يكون ارتباطا متكامفا مع الموضع النشط سيرين للليبازات المعدة والبنكرياس (المحتكلة). وهكذا فهذا الإنزيم الذي تم تثبيطه فصار غير نشط يصبح غير قادر على أن يحل ماثيا الدهون الغذائية، الموجودة في شكل تريغليسريدات (ثلاثي الغليسيريدي)، إلى حوامض دهنية حرة ومونوغليسريدات قابلة للامتصاص بسهولة. بما أن التريغليسريدات غير المهضومة لا يمكن أن تمتص، فإن نقص الحريرات (الكالوريات) الذي ينتج من هذا يكون له أثر إيجابي على التحكم في وزن الجسم. ومن هنا فإن مفعول أورليستات لا يقتضي أن يتم امتصاصه جهازيا. يؤدي تأثير كسينيكال بعد 24-48 ساعة من تناوله إلى زيادة إسقاط الدهون في الغائط. ويعود عموما محتوى الغائط من الدهون إلى القيم التي كان عليها قبل بداية العلاج في ظرف 48 إلى 72 ساعة.

الفعالية السريرية

تبين من معطيات خمس دراسات أجريت على مدى سنتين أنه بعد سنة واحدة من العلاج ب 120 ملغ من أورليستات مع نظام غذائي (حمية) قليل الكالوريات، نقص وزن الجسم بنسبة 10 في المائة أو أكثر لدى 20% من المرضى، بينما لم يحدث ذلك إلا لدى 8% من المرضى الخاضعين للعلاج الوهمي (بلاسيبو). بلغ معدل نقص وزن الجسم بعد سنة من العلاج 8.9% (8.8 كلغ) في مجموعة المرضى المعالجين بأورليستات مقابل 5.6% (5.5 كلغ) في مجموعة المرضى الخاضعين للعلاج الوهمي.

وبعد سنتين من المعالجة، بلغت نسبة نقص وزن الجسم 6.7% (6.6 كلغ) تحت العلاج بأورليستات، مقابل 3.7% (3.6 كلغ) تحت العلاج الوهمي.

وأجريت دراسة سريرية دامت أربع سنوات أعطى فيها أورليستات مع نظام غذائي قليل الكالوريات (2000 عوض 2700 كيلوكالوري) ومع برنامج للأنشطة البدنية، فبتين من معطياتها أن نقص وزن الجسم الذي حصل مع أورليستات كان أكبر بكثير من الذي حصل في المجموعة الشاهدة التي خضعت فقط لإجراءات الحمية والأنشطة البدنية. بلغ معدل الفرق بين المجموعتين فيما يتعلق بنقد الوزن 4.4 كلغ بعد سنة واحدة من العلاج و 2.7 كلغ بعد 4 سنوات. وانخفض وزن الجسم بعد 4 سنوات من العلاج ب $\leq 10\%$ لدى 21% من المرضى المعالجين بأورليستات مقابل 10% من المرضى الخاضعين للعلاج الوهمي. وانخفض إضافة إلى ذلك عدد الوقائع المرتبطة بتكون داء السكري من نوع 2. كما لوحظ، مقارنة بمجموعة العلاج الوهمي، انخفاض مجموع نسبة الكوليسترول (من دون تأثير على نسبة LDL/HDL)، ونقص الضغط الشرياني، ونقص طول محيط الخصر، وكذا نقص الشحوم الحشوية. لم تنجز أي دراسة لمعرفة ما إذا كانت الفروق الملحوظة بالنسبة

86065616 EFA-CP 90001845/10