

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: WEGLOSS-120

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Đề xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần dược chất: Orlistat (dưới dạng orlistat pellet 50%) 120mg

Thành phần tá dược: Tá dược trong pellet (Lactose monohydrate, Microcrystalline Cellulose (PH 101), Cross Carmellose Sodium, Sodium stearate, Sodium lauryl sulphate (SLS,) Poly Vinyl Pyrrolidone PVPK-30, Polyethylen Glycol 6000); vỏ nang cứng số 1 xanh-xanh (Titanium dioxide, Quinoline Yellow, FD&C Blue No.1, Iron Oxide Yellow, gelatin).

4. Dạng bào chế: Viên nang cứng.

Mô tả dạng bào chế: Viên nang cứng số 1 màu xanh-xanh, nang lạnh lặn, không móp méo, bên trong chứa các hạt pellet màu trắng đến trắng ngà.

5. Chỉ định:

Orlistat được chỉ định để hỗ trợ quản lý béo phì, bao gồm giảm cân và duy trì cân nặng khi sử dụng kết hợp với chế độ ăn giảm nhẹ calo. Orlistat cũng được chỉ định để giảm nguy cơ tái tăng cân sau khi đã giảm cân trước đó. Orlistat được chỉ định cho những bệnh nhân béo phì có chỉ số khối cơ thể (BMI) ban đầu $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ hoặc $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ có kèm theo các yếu tố nguy cơ khác (như tăng huyết áp, tiểu đường, rối loạn lipid máu).

6. Cách dùng, liều dùng:

6.1. Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Thuốc nên uống trong bữa ăn hoặc cho đến 1 giờ sau bữa ăn. Nếu bữa ăn bị nhớ hoặc không có chất béo thì có thể không cần dùng orlistat.

6.2. Liều dùng:

Liều khuyến cáo của orlistat là một viên nang 120mg x 3 lần/ngày.

Do orlistat đã được chứng minh là làm giảm hấp thu một số vitamin tan trong dầu và beta-caroten, bệnh nhân nên được tư vấn uống viên bổ sung các vitamin tan trong dầu để đảm bảo dinh dưỡng đầy đủ. Viên bổ sung vitamin nên được uống ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng orlistat.

Đối với bệnh nhân đang điều trị đồng thời orlistat và cyclosporin, nên dùng cyclosporin 3 giờ sau khi dùng orlistat.

Đối với bệnh nhân đang điều trị đồng thời orlistat và levothyroxin, nên dùng 2 thuốc cách nhau ít nhất 4 giờ và cần được theo dõi sự thay đổi chức năng tuyến giáp.

Liều dùng vượt quá 120mg x 3 lần/ngày không được chứng minh là tăng thêm lợi ích.

7. Chống chỉ định:

- Phụ nữ đang mang thai.
- Hội chứng kém hấp thu mạn tính.
- Bệnh ứ mật.



- Mẫn cảm với orlistat hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Tương tác thuốc và giảm hấp thu vitamin

Orlistat có thể tương tác với một số thuốc như cyclosporin, levothyronin, warfarin, amiodaron, thuốc chống động kinh và thuốc kháng retrovirus.

Khi sử dụng đồng thời orlistat và cyclosporin, nhận thấy orlistat có thể làm giảm nồng độ cyclosporin trong huyết tương, do đó hai thuốc không nên dùng đồng thời với nhau. Cyclosporin nên uống ít nhất 3 giờ trước hoặc sau khi dùng orlistat ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời 2 loại thuốc. Ngoài ra, ở những bệnh nhân đang được theo dõi nồng độ cyclosporin, nên cân nhắc việc theo dõi thường xuyên hơn.

Orlistat giảm hấp thu vitamin tan trong chất béo và beta-caroten, do đó, bệnh nhân nên bổ sung vitamin tổng hợp ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng thuốc.

Ở bệnh nhân đái tháo đường, giảm cân có thể ảnh hưởng đến việc kiểm soát đường huyết. Có thể cần điều chỉnh liều thuốc hạ đường huyết đường uống (ví dụ sulfonylureas) hoặc insulin ở một số bệnh nhân.

Tổn thương gan

Đã có những báo cáo hiếm gặp sau khi orlistat lưu hành về tổn thương gan nghiêm trọng kèm hoại tử tế bào gan hoặc suy gan cấp tính ở những bệnh nhân được điều trị bằng orlistat, với một số trường hợp có thể dẫn đến phải ghép gan hoặc tử vong.

Khi xuất hiện các triệu chứng rối loạn chức năng gan (như chán ăn, ngứa, vàng da, nước tiểu sẫm màu, phân nhạt màu, hoặc đau ở góc phần tư trên bên phải), bệnh nhân cần ngừng sử dụng orlistat hoặc các thuốc nghi ngờ khác và thực hiện xét nghiệm chức năng gan, bao gồm kiểm tra mức ALT và AST.

Tăng oxalat niệu và sỏi thận oxalat

Một số bệnh nhân có thể tăng oxalat niệu sau khi dùng orlistat. Đã có báo cáo về trường hợp sỏi thận oxalat và bệnh thận do oxalat dẫn đến suy thận.

Cần theo dõi chức năng thận khi kê đơn orlistat cho bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh thận do oxalat, bao gồm những bệnh nhân suy thận và bệnh nhân có tiền sử tăng oxalat niệu hoặc sỏi thận calci oxalat. Ngừng orlistat ở những bệnh nhân phát triển bệnh thận do oxalat.

Sỏi mật

Giảm cân đáng kể có thể làm tăng nguy cơ sỏi mật. Trong 1 thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ mắc sỏi mật ở nhóm dùng orlistat là 2,9%, so với 1,8% ở nhóm giả dược.

Các vấn đề khác

Cần loại trừ nguyên nhân bệnh lý gây béo phì trước khi kê đơn orlistat. Các phản ứng có hại liên quan đến hệ tiêu hóa có thể tăng lên khi orlistat được dùng với chế độ ăn nhiều chất béo (> 30% tổng lượng calo hàng ngày từ chất béo). Lượng chất béo hàng ngày nên được phân bố qua ba bữa ăn chính. Nếu orlistat được dùng với bất kỳ bữa ăn nào có hàm lượng chất béo rất cao, các phản ứng có hại liên quan đến hệ tiêu hóa có thể tăng lên.

Cảnh báo tá dược

- Thuốc chứa lactose: Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

- Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nang, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

- Quinoline Yellow, FD&C Blue No.1: Có thể gây ra các phản ứng dị ứng.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- Phụ nữ có thai:

Orlistat chống chỉ định trong thai kỳ vì việc giảm cân không mang lại lợi ích tiềm năng cho phụ nữ mang thai và có thể gây hại cho thai nhi. Hiện nay, khuyến cáo tăng cân tối thiểu, không giảm cân cho tất cả phụ nữ mang thai, kể cả những người thừa cân hoặc béo phì, do tăng cân là điều bắt buộc xảy ra trong thai kỳ.

Nghiên cứu trên động vật với liều cao hơn nhiều lần so với liều khuyến cáo ở người không cho thấy dấu hiệu độc tính đối với phôi/thai nhi hoặc dị tật.

Nếu sử dụng thuốc này trong thai kỳ hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc này, bệnh nhân nên được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn của việc giảm cân đối với thai nhi.

- Phụ nữ cho con bú:

Do không biết liệu orlistat có được tiết vào trong sữa mẹ hay không, cần thận trọng khi dùng orlistat cho phụ nữ đang cho con bú.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Orlistat không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

*** Tương tác của thuốc:**

Cyclosporin

Khi sử dụng đồng thời orlistat và cyclosporin, nồng độ cyclosporin trong huyết tương giảm, do đó hai thuốc không nên dùng đồng thời với nhau. Cyclosporin nên được dùng 3 giờ sau khi dùng orlistat.

Vitamin tan trong dầu và các chất tương tự

Điều trị đồng thời với orlistat làm giảm sự hấp thu của chất bổ sung beta-caroten. Orlistat ức chế hấp thu chất bổ sung vitamin E acetat. Tác động của orlistat đối với sự hấp thu vitamin D, vitamin A, và vitamin K từ chất bổ sung hoặc từ thực phẩm chưa được biết rõ.

Levothyroxin

Suy giáp đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời orlistat và levothyroxin trong nghiên cứu hậu mãi. Bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng orlistat và levothyroxin nên được theo dõi về những thay đổi trong chức năng tuyến giáp. Nên sử dụng levothyroxin và orlistat cách nhau ít nhất 4 giờ.

Thuốc chống đông máu bao gồm warfarin

Sự hấp thu vitamin K có thể bị giảm khi dùng đồng thời với orlistat. Đã có báo cáo về việc giảm prothrombin, tăng INR và điều trị chống đông máu mất cân bằng dẫn đến thay đổi các thông số đông máu ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời 2 thuốc. Bệnh nhân đang dùng warfarin hoặc các thuốc chống đông máu khác ở liều ổn định được kê đơn orlistat cần được theo dõi chặt chẽ các thay đổi về các thông số đông máu.

Amiodaron

Trong một nghiên cứu dược động học, điều trị đồng thời amiodaron với orlistat làm giảm nồng độ của amiodaron và chất chuyển hóa của nó, desethyl amiodaron, dẫn đến khả năng

làm giảm tác dụng điều trị của amiodaron. Tác động của việc sử dụng orlistat ở những bệnh nhân đang điều trị bằng amiodaron ổn định chưa được nghiên cứu.

Thuốc chống động kinh

Đã có báo cáo về cơn động kinh ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng orlistat và thuốc chống động kinh. Bệnh nhân cần được theo dõi về những thay đổi có thể xảy ra về tần suất và/hoặc mức độ nghiêm trọng của cơn động kinh.

Thuốc kháng retrovirus

Đã có báo cáo về việc mất kiểm soát virus ở bệnh nhân nhiễm HIV khi dùng orlistat đồng thời với các thuốc kháng retrovirus như atazanavir, ritonavir, tenofovir disoproxil fumarat, emtricitabin và với các kết hợp lopinavir/ritonavir và emtricitabin/efavirenz/tenofovir disoproxil fumarat. Cơ chế chính xác của việc này chưa rõ ràng, nhưng có thể bao gồm tương tác thuốc-thuốc ức chế sự hấp thu toàn thân của thuốc kháng retrovirus. Nên thường xuyên theo dõi mức RNA HIV ở những bệnh nhân dùng orlistat trong khi được điều trị nhiễm HIV. Nếu có sự gia tăng trong tải lượng virus HIV, nên ngừng sử dụng orlistat.

** Tương kỵ của thuốc:*

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Các tác dụng không mong muốn của orlistat chủ yếu thuộc về hệ tiêu hóa và liên quan đến tác dụng dược lý của thuốc. Triệu chứng này bao gồm: vết mỡ trong phân, xì hơi có tiết dịch, cảm giác gấp đi đại tiện, phân có dầu/mỡ, đại tiện có tiết dầu, tăng tần suất đại tiện và không tự chủ đại tiện. Những triệu chứng này thường xuất hiện trong vòng 3 tháng đầu điều trị. Khoảng 50% trường hợp kéo dài dưới 1 tuần, và phần lớn kéo dài không quá 4 tuần. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, các triệu chứng này có thể kéo dài đến 6 tháng hoặc hơn.

Các tác dụng không mong muốn khác

Rối loạn hệ tiêu hóa

Rất thường gặp: Đau/khó chịu bụng.

Thường gặp: Buồn nôn, tiêu chảy nhiễm trùng, đau/khó chịu trực tràng, rối loạn răng, rối loạn nước, nôn.

Rối loạn hô hấp

Rất thường gặp: Cúm, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường hô hấp dưới.

Thường gặp: Triệu chứng tai, mũi và họng.

Rối loạn hệ cơ xương khớp

Rất thường gặp: Đau lưng.

Thường gặp: Đau chi dưới, viêm khớp, đau cơ, rối loạn khớp, viêm gân.

Rối loạn hệ thần kinh trung ương

Rất thường gặp: Đau đầu.

Thường gặp: Chóng mặt

Rối loạn chung

Thường gặp: Mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Phát ban, da khô

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Thường gặp: Rối loạn kinh nguyệt, viêm âm đạo.

Rối loạn thận và hệ tiết niệu

Thường gặp: Nhiễm trùng đường tiết niệu.

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: Lo âu, trầm cảm.

Rối loạn thính giác và tiền đình

Thường gặp: Viêm tai

Rối loạn tim mạch

Thường gặp: Phù chân

Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng việc sử dụng orlistat làm tăng nguy cơ thiếu hụt vitamin tan trong dầu như vitamin D, E và beta-caroten, đặc biệt ở người lớn.

Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 4 năm, các tác dụng không mong muốn tương tự như được ghi nhận trong các nghiên cứu 1 và 2 năm với tỉ lệ toàn bộ các tác dụng không mong muốn liên quan đến hệ tiêu hóa xảy ra trong năm đầu tiên giảm dần mỗi năm trong suốt 4 năm.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân béo phì bị tiểu đường, quan sát thấy tình trạng hạ đường huyết và chứng bụng.

Các tác dụng không mong muốn dựa trên báo cáo sau lưu hành, tần suất không rõ

Kết quả xét nghiệm: Tăng transaminases, alkaline phosphatase.

Rối loạn gan mật: Viêm gan, suy gan (có thể dẫn đến ghép gan hoặc tử vong).

Rối loạn hệ miễn dịch: Phát ban, nổi mề đay, phù mạch, co thắt phế quản, sốc phản vệ, viêm mạch bạch cầu (triệu chứng lâm sàng: ban xuất huyết sờ thấy được, phát ban dạng dát sần, hoặc nổi bóng nước).

Rối loạn da và mô dưới da: Nổi bóng nước

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: Viêm thận cấp do sỏi oxalat (ở bệnh nhân mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh thận).

Rối loạn tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa dưới, viêm tụy.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

13. Quá liều và cách xử trí:

- *Quá liều:*

Đơn liều 800mg orlistat và đa liều đến 400mg x 3 lần/ngày trong 15 ngày được thử nghiệm trên người có thể trọng bình thường và người béo phì đều không thấy tác dụng bất lợi đáng kể.

- *Cách xử trí:* Trường hợp xảy ra quá liều orlistat, bệnh nhân nên được theo dõi trong 24 giờ. Dựa trên các nghiên cứu trên người và động vật, tác dụng toàn thân có liên quan đến tính chất ức chế men lipase của orlistat sẽ được hồi phục nhanh chóng



14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm ATC: A08AB01

Nhóm dược lý: Thuốc chống béo phì.

Orlistat là một chất ức chế mạnh, đặc hiệu, lâu dài các men lipase ở đường tiêu hóa. Thuốc thể hiện hoạt tính trị liệu ở lòng dạ dày và ruột non bằng cách tạo liên kết cộng hóa trị bền vững với phần serin của men lipase của dạ dày và tuyến tụy. Lipase bị bất hoạt nên mất khả năng thủy phân chất béo trong thức ăn ở dạng triglycerid thành các acid béo tự do và các monoglycerid hấp thu được. Các triglycerid không tiêu hoá không được hấp thu, kết quả là làm thiếu hụt calo, có hiệu quả trong việc kiểm soát thể trọng.

Với liều điều trị khuyến cáo 120mg x 3 lần/ngày, orlistat ức chế khoảng 30% sự hấp thu chất béo trong thức ăn.

Ethanol không ảnh hưởng đến tác dụng của orlistat trong việc ngăn chặn hấp thu chất béo.

Các nghiên cứu ngắn hạn khác

Người lớn

Trong một số nghiên cứu kéo dài tới 6 tuần, tác động của liều điều trị orlistat trên các quá trình sinh lý của hệ tiêu hóa và toàn thân đã được đánh giá ở các đối tượng có cân nặng bình thường và béo phì. Nồng độ cholecystokinin huyết tương sau bữa ăn giảm sau khi dùng nhiều liều orlistat trong hai nghiên cứu, nhưng không khác biệt đáng kể so với giả dược trong hai thử nghiệm khác. Không có thay đổi lâm sàng đáng kể nào được quan sát thấy về hoạt động túi mật, thành phần mật hoặc khả năng tạo sỏi, hoặc tốc độ tăng sinh tế bào đại tràng, và không làm giảm thời gian làm rỗng dạ dày hoặc độ acid dạ dày. Ngoài ra, không quan sát thấy tác động nào lên mức triglycerid huyết tương hoặc lipase toàn thân khi sử dụng orlistat trong các nghiên cứu này. Trong một nghiên cứu 3 tuần trên 28 tình nguyện viên nam khỏe mạnh, orlistat (120mg x 3 lần/ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến cân bằng calci, magiê, photpho, kẽm, đồng và sắt.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu kéo dài 3 tuần trên 32 trẻ béo phì từ 12 đến 16 tuổi, orlistat (120mg x 3 lần/ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến cân bằng calci, magiê, photpho, kẽm hoặc đồng. Cân bằng sắt giảm 64,7 $\mu\text{mol}/24$ giờ và 40,4 $\mu\text{mol}/24$ giờ lần lượt ở nhóm điều trị bằng orlistat và giả dược.

15. Đặc tính dược động học:

+ Hấp thu

Sự phơi nhiễm toàn thân với orlistat là tối thiểu. Sau khi uống liều 360mg ^{14}C -orlistat, nồng độ của orlistat trong huyết tương đạt đỉnh sau khoảng 8 giờ; nồng độ orlistat trong huyết tương gần với giới hạn phát hiện ($< 5\text{ng/mL}$) và không đo được.

Nói chung, ở liều điều trị rất khó phát hiện orlistat trong huyết tương và nồng độ cũng rất thấp ($< 10\text{ng/ml}$ hoặc $0,02\mu\text{mol}$), không có bằng chứng về sự tích lũy, điều này cũng phù hợp với sự hấp thu không đáng kể.

+ Phân bố

Trên *in vitro*, orlistat liên kết $> 99\%$ với protein huyết tương (gắn chủ yếu vào lipoprotein và albumin). Một lượng nhỏ orlistat gắn vào hồng cầu.

+ Chuyển hóa

Trên bệnh nhân béo phì, phần nhỏ của liều được hấp thu vào cơ thể, và được chuyển hóa thành hai chất chuyển hóa là M1 (thủy phân ở vòng lacton 4 nhánh) và M3 (chất chuyển hóa sau khi M1 bị tách phần N - formyl leucin), chiếm khoảng 42% tổng nồng độ thuốc trong huyết tương. Hai chất chuyển hóa M1 và M3 có vòng beta-lacton mở và hoạt tính ức chế men lipase rất yếu, kém hơn hoạt tính của orlistat 1000 lần (với M1) và 2500 lần (với M3). Xét về mặt hoạt tính ức chế yếu và nồng độ huyết tương thấp ở liều điều trị (M1 có nồng độ trung bình 26ng/ml và M3 có nồng độ trung bình 108ng/ml), có thể xem các chất chuyển hóa này không có tác dụng dược lý quan trọng. Chất chuyển hóa chính M1 có thời gian bán thải ngắn (khoảng 3 giờ) trong khi chất chuyển hóa thứ cấp M3 có thời gian bán thải dài hơn (khoảng 13,5 giờ).

+ Thải trừ

Các nghiên cứu ở người có thể trọng bình thường và bệnh nhân béo phì cho thấy phần lớn thuốc không được hấp thu và được thải trừ qua phân. Khoảng 97% lượng thuốc uống vào được thải trừ qua phân và trong số đó khoảng 83% dưới dạng chưa chuyển hóa. Toàn bộ lượng orlistat tích lũy lại cũng chỉ thải qua thận < 2% liều dùng. Thời gian để đạt được sự thải trừ hoàn toàn (qua phân và nước tiểu) là 3 - 5 ngày. Sự phân bố của orlistat ở người có thể trọng bình thường và béo phì là tương đương. Orlistat, M1 và M3 đều bài tiết qua mật. Dựa trên dữ liệu hạn chế, thời gian bán thải của orlistat được hấp thu nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ.

+ Đối tượng đặc biệt

Không có nghiên cứu dược động học nào được tiến hành ở các đối tượng đặc biệt như người cao tuổi, các chủng tộc khác nhau, bệnh nhân suy thận và bệnh nhân suy gan.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.

17. Điều kiện bảo quản và hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.
- Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Tên cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

Địa chỉ: Tổ dân phố số 4, P. La Khê, Q. Hà Đông, TP. Hà Nội

ĐT: 024.33522203 FAX: 024.33522203

ĐT: 024.33824685 FAX: 024.33829054

Hotline: 024.33522525

19. Tên và địa chỉ của cơ sở phân phối

Tên cơ sở phân phối: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM DAVINCI - PHÁP

Địa chỉ: Số 405-D1 Thanh Xuân Bắc, Phường Thanh Xuân Bắc, Quận Thanh Xuân, Thành phố Hà Nội.

Website: <http://www.davincipharma.com>

Email: contact@davincipharma.com

SĐT: 024. 22420168 - 024. 85852670