МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер

Торговое наименование: ОРЛИСТАТ-ЛекТ

Международное непатентованное наименование: Орлистат

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

Действующее вещество: орлистат гранулы – 230,80 мг;

Состав гранул: орлистат – 120,00 мг, маннитол – 54,30 мг, сахароза – 34,04 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 10,58 мг, кроскармеллоза натрия – 8,44 мг, повидон К-30 – 3,44 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 39,20 мг.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид – 2 %, желатин до 100 %.

Описание

Твердые желатиновые капсулы с корпусом и крышечкой белого цвета. Содержимое капсул - гранулы или смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета. Допускается наличие слежавшихся агломератов, легко рассыпающихся при надавливании.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибитор липаз ЖКТ

Код АТХ: A08AB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Орлистат - 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 всасывающие свободные жирные кислоты и моноглицериды. Поскольку нерасщепленные триглицериды не всасываются, возникающее вследствие этого уменьшения 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, имеющему место до начала терапии.

Эффективность

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-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.

Фармакокинетика

Всасывание

У добровольцев с нормальной массой тела и ожирением установлено, что 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 определить нельзя, поскольку препарат очень плохо всасывается. *In vitro* орлистат более чем на 99 % связывается с белками плазмы (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 – М1 (четырехчленное гидролизированное 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 неактивные.

Выведение

Исследования у лиц с нормальной и избыточной массой тела показали, что основным путем является выведение не всосавшегося препарата с калом. С калом выводилось около 97 % принятой дозы препарата, причем 83 % - в виде неизменного 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 оказалась одинаковым. Как орлистат, так и метаболиты М1 и М3, могут подвергаться экскреции с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических группах

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

Показания к применению

Длительная терапия пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $\geq$30 кг/м^2) или пациентов с избыточной массой тела (ИМТ $\geq$28 кг/м^2), 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 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела или ожирением.

Противопоказания к применению

Синдром хронической мальабсорбции, холестаз, повышенная чувствительность к препарату или любым другим компонентам, содержащимся в капсуле.

Детский возраст до 12 лет.

Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Сопутствующая терапия циклоспорином, сопутствующая терпапия варфином или другими пероральными антикоагулянтами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В исследованиях репродуктивной токсичности на животных тератогенного и эмбриотоксического эффекта препарата не наблюдалась. В отсутствие тератогенного эффекта у животных ожидать подобного эффекта у человека не следует. Однако из-за отсутствия клинических данных ОРЛИСТАТ-ЛекТ не следует назначать беременным.

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

Способ применения и дозы

Длительная терапия пациентов с ожирением или пациентов с избыточной массой тела имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умерено гипокалорийной диетой:

у взрослых и детей старше 12 лет рекомендуемая 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 рекомендуемая 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).

Если прием пищи пропускают или если пища не содержит жира, то прием препарата ОРЛИСТАТ-ЛекТ 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 рекомендуемой (120 мг три раза в сутки) не приводит к усилению его терапевтического эффекта.

Эффективность и безопасность препарата ОРЛИСТАТ-ЛекТ у пациентов с нарушением функции печени и/или почек, а также у пациентов пожилого и детского возраста (младше 12 лет) не исследовались.

Передозировка

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 три раза в сутки в течение 15 дней не сопровождался появлением существенных нежелательных явлений. Кроме того, у пациентов с ожирением есть опыт применения орлистата по 240 мг 3 раза в сутки в течение 6 месяцев, что не сопровождалось достоверным увеличением частоты нежелательных явлений.

В случаях передозировки препарата ОРЛИСТАТ-ЛекТ сообщалось либо об отсутствии нежелательных явлений, либо нежелательные явления не отличались от тех которые наблюдаются при применении препарата в терапевтических дозах.

В случае выраженной передозировки препарата ОРЛИСТАТ-ЛекТ рекомендуется наблюдать пациента в течение 24 часов. По данным исследований у человека и животных, любые системные эффекты, которые можно связать с липазоингибирующими свойствами орлистата, должны быть быстро обратимы.

Побочное действие

Данные клинических исследований

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

Побочные реакции на орлистат 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.

Инфекционные и паразиторные заболевания: очень часто – грипп.

Нарушения со стороны обмена веществ: очень часто – гипогликемия*.

Нарушение психики: часто – тревога.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто - инфекции верхних дыхательных путей; часто - инфекции нижних дыхательных путей.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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 половых органов и молочной железы: часто – нерегулярные менструации.

Общие расстройства и нарушения 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 побочными явлениями у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа 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 побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и обучить, как устранить их путем лучшего соблюдения диеты, особенно в отношении количества содержащегося в ней жира. Применения диеты с низким содержанием жира уменьшает вероятность побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта 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 пациентов было не более одного эпизода таких реакций.

В 4-х летнем клиническим 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 летного периода приема препарата.

Постмаркетинговое наблюдение

Перечисленные ниже нежелательные явления выявлены при спонтанных пострегистрациооных сообщениях, частота развития неизвестна.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности главными клиническими симптомами которых были зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилаксия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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.

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей: буллезная сыпь.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящего тракта: оксалатная нефропатия, которая иногда может приводить к развитию почечной недостаточности.

Лабораторные нарушения: повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы., снижение концентрации протромбина, увеличение значений международного нормализованного отношения (МНО) им 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном приеме 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 применении 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 ОРЛИСТАТ-ЛекТ отмечалось уменьшение всасывание витаминов D, E и бета-каротина. Если рекомендованы поливитамины, их следует принимать не менее через 2 часа после приема препарата ОРЛИСТАТ-ЛекТ или перед сном.

При пероральном назначении амиодарона во время терапии препаратом ОРЛИСТАТ-ЛекТ отмечалось снижение системной экспозиции амиодарона и дезэтиламиодарона (на 25 -30 %), однако в связи со сложной фармакокинетикой амиодарона, клиническая значимость этого явления не ясна. Добавление препарата ОРЛИСТАТ-ЛекТ к длительной терапии амиодароном возможно приведет к снижению терапевтического эффекта амиодарона (исследований не проводилось).

Следует избегать одновременного приема препарата ОРЛИСТАТ-ЛекТ и акарбозы из-за отсутствия данных фармакологических 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 мониторить 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, лозатраном, 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 показателя МНО, что может привести к изменению гемостатических показателей.

Необходимо мониторить 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 и 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 ОРЛИСТАТ-ЛекТ 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.

ОРЛИСТАТ-ЛекТ эффективен в плане длительного контроля массы тела (снижение массы тела и ее поддержание на новом уровне, предотвращение повторной прибавки массы тела).

Лечение препаратом ОРЛИСТАТ-ЛекТ 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) $\geq$ 28 кг/м^2) или ожирением (ИМТ) $\geq$ 30 кг/м^2), ОРЛИСТАТ-ЛекТ в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой дает дополнительное улучшение компенсации углеводного обмена.

В клинических исследованиях у большинства пациентов концентрации витаминов A, D, E, K и бета-каротина 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.

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

Вероятность побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта может увеличиваться, если ОРЛИСТАТ-ЛекТ 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 ОРЛИСТАТ-ЛекТ принимают с пищей, очень богатой жиром, вероятность желудочно-кишечных реакций увеличивается.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа уменьшение массы тела при лечении препаратом ОРЛИСТАТ-ЛекТ сопровождается улучшением компенсации углеводного обмена, что может позволить или потребовать снижения дозы гипогликемических препаратов (например, производных сульфонилмочевины).

Необходимо мониторить 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 гипотиреоза и/или нарушения его контроля. Механизм развития данного явления неизвестен, но может быть обусловлен 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 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 и механизмами

Препарат ОРЛИСТАТ-ЛекТ не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Капсулы 120 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 2, 4 или 8 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/ Организация, принимающая претензии от потребителей

Открытое акционерное общество «Тюменский химико-фармацевтический завод» (ОАО «ТХФЗ»), Россия

625005, Тюменская обл., г. Тюмень, ул. Береговая, д. 24

Телефон/факс: (3452) 22-52-86

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Патент-Фарм», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, пр-кт Большой В.О., д. 75, литер Б, пом. 208

Телефон/факс: (812) 380-14-14