

Инструкция по применению

О Р Л И П (ORLISTAT)

Международное непатентованное название: орлистат.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения ожирения (исключая диетические продукты), препараты для лечения ожирения периферического действия.
Код ATХ – A08AB01.

СОСТАВ

Одна капсула Орлипа содержит 60 мг активного вещества - орлистата.

Вспомогательные вещества: натрия крахмала гликолят, микрокристаллическая целлюлоза, натрия лаурилсульфат, поливинилпирролидон растворимый, тальк.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

ОПИСАНИЕ

Твердые желатиновые капсулы размера №2. Цвет капсул – крышка – зеленая, корпус – желтый. Содержимое капсул – белый или почти белый порошок, для приема внутрь.

ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Орлистат – мощный и специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз, имеет длительное действие. 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, и воздействовать на свободные жирные кислоты, которые всасываются, и на моноглицериды. По результатам клинических исследований, орлистат, принимаемый ежедневно в дозе 60 мг 3 раза в день, блокирует абсорбцию примерно 25% жиров, входящих в дневной рацион.

Учитывая увеличение концентрации жира в каловых массах, действие орлистата начинается через 24-48 часов после приема препарата. После прекращения приема препарата содержание жира в кале через 48-72 часа возвращается к уровню, имевшему место до начала терапии.

Два двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования у взрослых с ИМТ $\geq 28 \text{ кг}/\text{м}^2$ подтверждают эффективность орлистата 60 мг, принимаемых три раза в день в сочетании с гипокалорийной диетой с низким содержанием жиров. Первичный параметр, изменение массы тела от базовой линии (время рандомизации), оценивался по массе тела с течением времени (таб. 1) и процентное содержание испытуемых, потерявших $\geq 5\%$ или $\geq 10\%$ от массы тела (таб. 2). Хотя потеря веса была оценена в течение 12 месяцев лечения в обоих исследованиях, большая потеря веса произошла в течение первых 6 месяцев.

Таблица 1: Влияние 6-месячного лечения на массу тела, измеренное на исходном уровне

	Группа лечения	N	Относительное среднее изменение (%)	Среднее изменение (кг)	APPROVED BY SCOMTE ISC EXPERT/DATA 08.03.18
Исследование 1	Плацебо Орлистат 60 мг	204 216	-3.24 -5.55	-3.11 -5.20 ^a	
Исследование 2	Плацебо Орлистат 60 мг	183 191	-1.17 -3.66	-1.05 -3.59 ^a	APPLICANT/DATA - 6.2m 13.03.18
Объединенные данные	Плацебо Орлистат 60 мг	387 407	-2.20 -4.60	-2.09 -4.40 ^a	

^ap<0.001 в сравнении с плацебо

Таблица 2: Анализ ответчика через 6 месяцев

	Снижение массы тела ≥ 5% от исходной массы (%)	Снижение массы тела ≥ 10% от исходной массы (%)		
	Плацебо	Орлистат 60 мг	Плацебо	Орлистат 60 мг
Исследование 1	30.9	54.6 ^a	10.3	21.3 ^b
Исследование 2	21.3	37.7 ^a	2.2	10.5 ^b
Объединенные данные	26.4	46.7 ^a	6.5	16.2 ^a

в сравнении с плацебо ^ap<0.001; ^bp<0.01

Потеря веса, вызванная орлистатом 60 мг, приносила другие важные преимущества для здоровья после 6 месяцев лечения в дополнение к потере веса. Среднее относительное изменение общего холестерина составляло – 2.4% для орлистата 60 мг (исходный уровень 5.20 ммоль/л) и + 2,8% для плацебо (исходный уровень 5.26 ммоль/л). Среднее относительное изменение холестерина ЛПНП составляло - 3.5% для орлистата 60 мг (исходный 3.30 ммоль/л) и + 3.8% для плацебо (исходный 3.41 ммоль/л). Для окружности талии среднее изменение составляло – 4.5 см для орлистата 60 мг (исходный уровень 103.7 см) и – 3.6 см для плацебо (исходный уровень 103.5 см). Все сравнения с плацебо были статистически значимыми.

Фармакокинетика

У добровольцев с нормальной массой тела и ожирением системное воздействие препарата минимально. После приема внутрь 360 мг орлистата пик в плазме достигался примерно через 8 ч; концентрация неизмененного орлистата была близка к пределу определения (менее 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.

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.

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 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.

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. APPROVED BY SCINTLE JSC EXPIRED DATA 05.03.18
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.

ПОКАЗАНИЯ

Препарат применяется для снижения массы тела у взрослых с избыточной массой тела (индекс массы тела ИМТ $\geq 28 \text{ кг}/\text{м}^2$). Применяется только в сочетании с умеренной гипокалорийной диетой с низким содержанием жиров пищи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к орлистату или к любому из компонентов препарата;
- одновременное применение с циклоспорином;
- синдром хронической мальабсорбции;
- холестаз;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- одновременное применение с варфарином или другими пероральными антикоагулянтами.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Симптомы желудочно-кишечного тракта

Пациентам следует указать на необходимость придерживаться полученных ими рекомендаций по диете. Вероятность возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта выше в случае, если отдельный прием пищи или диета в целом характеризуются высоким содержанием жиров.

Жирорастворимые витамины

Лечение орлистатом может привести к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E и K). По этой причине поливитамины следует принимать перед сном.

Противодиабетические лекарственные средства

Поскольку снижение массы тела может сопровождаться улучшением метаболического контроля у пациентов с сахарным диабетом, тем лицам, которые получают гипогликемические препараты, перед началом применения препарата следует проконсультироваться с врачом и при необходимости провести коррекцию дозы гипогликемических средств.

Лекарственные средства для гипертензии или гиперхолестеринемии

Снижение массы тела может сопровождаться улучшением показателей артериального давления и снижением концентрации холестерина. Пациентам, принимающим лекарственные препараты по поводу артериальной гипертензии или гиперхолестеринемии, при применении препарата следует проконсультироваться с врачом и при необходимости провести коррекцию дозы этих лекарственных препаратов.

Амиодарон

Пациентам, принимающим амиодарон, перед началом терапии препаратом следует проконсультироваться с врачом.

Ректальное кровотечение

У пациентов, применяющих орлистат, описаны случаи ректальных кровотечений. Если возникает это явление, пациенту следует проконсультироваться с врачом.

Пероральные контрацептивы

Рекомендуется использование дополнительного метода контрацепции для предотвращения возможной неэффективности пероральных контрацептивов при возникновении тяжелой диареи.

Болезнь почек

Пациенты с заболеванием почек должны проконсультироваться с врачом перед началом терапии препаратом, поскольку использование орлистатата может сопровождаться с гипероксалурией и оксалатной нефропатией, ведущей иногда к почечной недостаточности. Этот риск увеличивается у пациентов с хроническими заболеваниями почек и/или уменьшением объема межклеточной жидкости.

Левотироксин

При совместном применении орлистатата и левотироксина может возникать гипотиреоз и/или быть снижен контроль гипотиреоза. Пациенты, принимающие левотироксин, должны проконсультироваться с врачом перед началом терапии препаратом, поскольку орлистат и

левотироксин, возможно, потребуется принимать в разное время, и, необходимо отрегулировать дозу левотироксина.

Противоэпилептические препараты

Пациенты, принимающие противоэпилептический препарат, должны проконсультироваться с врачом перед началом терапии препаратом, так как орлистат может уменьшить всасывание противоэпилептических средств, что может привести к развитию судорог. Если это произойдет, возможно, потребуется принимать орлистат и противоэпилептический препарат в разное время.

Антиретровирусные препараты для ВИЧ-инфекции

Пациенты должны проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать препарат одновременно с антиретровирусными препаратами. Орлистат может снизить всасывание антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ и может негативно повлиять на эффективность антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ.

Влияние на способность к рождению автотранспорта и управлению механизмами

Не выявлено какого-либо отрицательного влияния орлистата на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Беременность и лактация

Клинические данные о применении орлистата во время беременности отсутствуют. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на беременность, развитие эмбриона/плода, течение родов или постнатальное развитие.

Применение препарата во время беременности противопоказано.

Поскольку неизвестно, экскретируется ли орлистат в грудное молоко, он не должен применяться в период лактации.

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 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 рекомендуется 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.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАЙМОДЕЙСТВИЕ

Циклоспорин. При одновременном применении циклоспорина и орлистата наблюдается снижение концентрации циклоспорина в плазме крови, что может сопровождаться снижением его иммunoисупрессорной активности. Одновременное применение орлистата и циклоспорина противопоказано.

Пероральные антикоагулянты. При одновременном применении варфарина или других пероральных антикоагулянтов и орлистата может происходить изменение значения Международного нормализованного отношения (МНО). Одновременное применение орлистата и варфарина или других пероральных антикоагулянтов противопоказано.

Пероральные контрацептивы. Отсутствие взаимодействия между пероральными контрацептивами и орлистатом было продемонстрировано в специфических исследованиях взаимодействия лекарство-лекарство. Однако орлистат может опосредованно снижать доступность пероральных контрацептивов, что приводит, в отдельных случаях, к беременности. В случае тяжелой диареи рекомендуются дополнительные методы контрацепции.

APPROVED BY SCORTE JSC
EXPERT/DTA-5.03.18
APRIL 2018-5.03.18

Левотироксин. При одновременном применении орлистатата с левотироксином натрия может развиться гипотиреоз и/или снижение контроля гипотиреоза, что может быть связано с уменьшением всасывания неорганического йода и/или левотироксина натрия.

Противоэпилептические препараты. При одновременном применении орлистатата и противоэпилептических препаратов (валипроат, ламотриджин) 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.

Антиретровирусные препараты. Основываясь на отчетах литературы и постмаркетингового опыта, орлистат может снизить всасывание антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ и может негативно повлиять на эффективность антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ. **Жирорастворимые витамины.** Лечение орлистатом может привести к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E и K).

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 перед сном, чтобы обеспечить достаточное потребление витамина.

Акарбоза. Из-за отсутствия данных о фармакокинетических взаимодействиях не рекомендуется применять орлистат одновременно с акарбозой.

Амиодарон. При одновременном применении с орлистатом отмечено уменьшение концентрации амиодарона в плазме крови после однократного применения у ограниченного числа здоровых добровольцев. Клиническая значимость этого эффекта для пациентов, принимающих амиодарон, неясна. Пациенты, принимающие амиодарон, должны проконсультироваться с врачом перед началом терапии препаратом. Во время лечения препаратом может потребоваться регулировать дозу амиодарона.

Антидепрессанты, антипсихотические средства (включая препараты лития) и бензодиазепины. Отмечались случаи снижения эффективности антидепрессантов, антипсихотических препаратов (включая препараты лития) и бензодиазепинов, совпадающие с началом применения орлистатата у ранее контролируемых пациентов. Поэтому лечение орлистатом следует начинать только после тщательного рассмотрения возможного воздействия на пациентов.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Дозировка

Взрослые. Рекомендуемая доза препарата составляет одну капсулу 60 мг, которую нужно принимать три раза в день. В течение 24 ч можно принять не более трех капсул по 60 мг.

Диета и физические упражнения являются важным компонентом программы снижения массы тела. Рекомендуется начинать диетическую программу и физические упражнения до начала терапии.

Во время применения препарата пациент должен получать умеренно гипокалорийную диету со сбалансированным содержанием питательных веществ, в которой приблизительно 30% составляют жиры (например, при калорийности 2000 ккал в сутки пища должна содержать не более 67 граммов жира). Суточное потребление жиров, углеводов и белка должно быть распределено между тремя основными приемами пищи.

Программа диеты и физических упражнений должна быть продолжена и после того, как применение препарата будет прекращено.

Курс лечения не должен превышать 6 месяцев.

Если через 12 недель применения препарата снижение массы тела не происходит (не более 5% от первоначальной массы), пациенту следует проконсультироваться с врачом для решения вопроса о целесообразности дальнейшего применения.

EXPERT/DATA_05.03.18
APPLICANT/DATA_6.3.18

Особые популяции

Пожилой возраст (≥ 65 лет)

Данные о применении орлистата у пожилых людей ограничены. Однако учитывая, что всасывание орлистата минимально, коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Эффекты орлистата у лиц с нарушением функции печени и/или почек не изучены. Однако учитывая, что всасывание орлистата минимально, коррекции дозы у лиц с нарушением функции печени и/или почек не требуется.

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность орлистата у детей и подростков до 18 лет не установлена. Данных по применению нет.

Способ применения

Капсулу следует принимать запивая водой, непосредственно перед, во время или в течение 1 ч после каждого приема пищи.

Если прием пищи пропущен или пища не содержала жира, применение орлистата следует пропустить.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Побочные реакции на орлистат возникали главным образом со стороны желудочно-кишечного тракта и были обусловлены фармакологическим действием препарата, препятствующего всасыванию жиров пищи.

Желудочно-кишечные побочные реакции, выявленные в ходе клинических испытаний с орлистатом 60 мг продолжительностью от 18 месяцев до 2 лет, обычно были слабыми и кратковременными. Они обычно возникали на ранней стадии лечения (в течение 3 месяцев), и у большинства пациентов наблюдался только один эпизод. Соблюдение рациона питания с низким содержанием жиров уменьшает вероятность возникновения таких реакций.

Табличный список побочных реакций

Побочные реакции, перечисленные ниже, классифицированы по системноорганным классам и частоте. Частота определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (не может быть оценена по имеющимся данным).

Частота побочных реакций, выявленных во время постмаркетингового использования орлистата, не известны, поскольку эти реакции сообщаются добровольно от популяции неопределенного размера.

Внутри каждой частотной группировки, побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Системы организма, частота	Побочные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> Неизвестно	Снижение уровня протромбина и увеличение (МНО)
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> Неизвестно	Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, бронхоспазм, ангионевротический отёк, зуд, сыпь и крапивницу
<i>Психические расстройства</i> Часто	Тревожное состояние ⁺
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i> Очень часто	Маслянистые выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством

	выделений, императивные позывы на дефекацию, стеаторея, метеоризм, жидкие испражнения, учащение дефекации
Часто	Абдоминальная боль в прямой кишке, мягкие испражнения, недержание кала, вздутие живота
Неизвестно	Дивертикулит, панкреатит, ректальное кровотечение
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы</i>	
Неизвестно	Оксалатная нефропатия, которая может привести к почечной недостаточности
<i>Гепатобилиарные расстройства</i>	
Неизвестно	Гепатит (возможно в тяжелой степени). Сообщалось о некоторых фатальных случаях или случаях, требующих пересадки печени, желчнокаменная болезнь, повышение уровня печеночных трансаминаз и ЩФ
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Неизвестно	Буллезные высыпания

[†]Вероятно, что лечение орлистатом может привести к тревоге в ожидании побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

СРОК ГОДНОСТИ И ХРАНЕНИЕ

Хранить при температуре 10-20⁰C, в недоступном для детей месте.

Срок годности – 3 года. Препарат нельзя использовать после истечения срока годности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы по 60 мг, по 10 капсул в блистере, в картонной упаковке 3 блистера вместе с инструкцией по применению.

НАЗНАЧЕНИЕ

Без рецепта врача!

EXPERT/DATA 05.03.18
13.03.18

Производитель:
ООО «ДЖИ ЭМ Фармасьютикалс»
Поничала 65, 0165 Тбилиси, Грузия

