

ИНСТРУКЦИЯ**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****Листата**

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Листата

Международное непатентованное название: Орлистат

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: орлистат – 120,0 мг.

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 12,0 мг; акации камедь – 210,0 мг; маннитол – 580,0 мг; коповидон – 20,0 мг; кросповидон – 50,0 мг; магния стеарат – 8,0 мг.

Состав оболочки таблетки:

Композиция для оболочки – 40,0 мг (поливиниловый спирт – 40,00 %, титана диоксид – 22,48 %, макрогол 3350 – 20,20 %, тальк – 14,80 %, лак алюминиевый голубой – 2,28 %, краситель железа оксид желтый – 0,24 %).

Описание

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой от светло-голубого до голубого цвета, с риской на одной стороне и тиснением символа «f» на другой.

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения ожирения, кроме диетических продуктов: препараты для лечения ожирения периферического действия

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 всасывающиеся свободные жирные кислоты и моноглицериды. Поскольку нерасщепленные триглицериды не всасываются,

возникающее вследствие этого уменьшение поступления калорий в организм приводит к уменьшению массы тела. Таким образом, терапевтическое действие препарата осуществляется без всасывания в системный кровоток.

Судя по результатам содержания жира в кале, действие орлистата начинается через 24–48 часов после приема. После отмены орлистата содержание жира в кале через 48–72 часа обычно возвращается к уровню, имевшему место до начала терапии.

Клиническая эффективность и безопасность

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 потерянной, наблюдался примерно у половины пациентов, а у половины из этих пациентов повторного набора массы тела не наблюдалось или даже отмечалось дальнейшее ее 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-летнем клиническом исследовании было показано, что орлистат значительно снижает риск развития сахарного диабета 2 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 течение 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

Абсорбция

У добровольцев с нормальной массой тела и ожирением системное воздействие орлистата минимально. После однократного перорального приема орлистата 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 орлистата минимально.

Распределение

Объем распределения определить нельзя, поскольку орлистат 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.

Биотрансформация

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 орлистата, которая подвергается системному всасыванию, приходится на два основных метаболита – М1

(четырёхчленное гидролизованное лактоновое кольцо) и МЗ (М1 с отщепленным остатком N-формиллейцина).

Молекулы М1 и МЗ 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.

Элиминация

Исследования у лиц с нормальной и избыточной массой тела показали, что основным путем элиминации является выведение невсосавшегося орлистата с калом. С калом выводилось около 97 % принятой дозы орлистата, причем 83 % – в виде неизмененного орлистата. Совокупная почечная экскреция всех субстанций, структурно связанных с орлистатом, составляет менее 2 % принятой дозы. Время до полной элиминации орлистата 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 М1 и МЗ, могут подвергаться экскреции с желчью.

Дети

Плазменные концентрации орлистата и его метаболитов (М1 и МЗ) у детей не отличаются от таковых у взрослых при сравнении одинаковых доз орлистата. Суточная экскреция жира с калом составила 27 % от приема с пищей при терапии орлистатом и 7 % - при приеме плацебо.

Данные доклинической 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

Лекарственный препарат Листата показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет.

Длительная терапия пациентов с ожирением при индексе массы тела (ИМТ) не менее 30 кг/м^2 или пациентов с избыточной массой тела при ИМТ не менее 28 кг/м^2 , в том числе 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

Повышенная чувствительность к орлистату или любым другим компонентам препарата; синдром хронической мальабсорбции; холестаза; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 12 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Поскольку отсутствуют клинические данные о применении орлистата во время беременности, применение орлистата у беременных женщин противопоказано.

Лактация

В связи с тем, что отсутствуют данные о выделении орлистата с грудным молоком, применение орлистата в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

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

Взрослые и дети старше 12 лет

Рекомендованная доза препарата Листата – 1 таблетка (120 мг) с каждым основным приемом пищи (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

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Листата 1 таблетка (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 Листата также можно пропустить.

Препарат Листата 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 между 3 основными приемами пищи.

Увеличение дозы препарата Листата свыше рекомендованной (120 мг 3 раза в день) не приводит к усилению его терапевтического эффекта.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность препарата Листата у пациентов пожилого возраста не исследовались.

Пациенты с нарушением функции почек

Эффективность и безопасность препарата Листата у пациентов с нарушением функции почек не исследовались.

Пациенты с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность препарата Листата у пациентов с нарушением функции печени не исследовались.

Дети

Эффективность и безопасность препарата Листата у детей до 12 лет не исследовались.

Способ применения

Внутрь, запивая водой.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Данные клинических исследований

Для описания частоты побочных реакций используются следующие категории: 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 ($< 1/10000$), включая отдельные случаи.

Побочные реакции на орлистат возникали главным образом со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и были обусловлены фармакологическим действием орлистата, препятствующего всасыванию жиров пищи. Частота развития нежелательных явлений уменьшалась при длительном использовании орлистата.

Указанные ниже нежелательные явления возникали с частотой $> 2\%$ и инцидентностью $\geq 1\%$ по сравнению с плацебо.

Инфекции и инвазии: очень часто – грипп.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – гипогликемия*.

Психические нарушения: часто – тревога.

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

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

Желудочно-кишечные нарушения: 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 репродуктивной системы и молочных желез: часто – нерегулярные менструации.

Общие нарушения и реакции 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 были гипогликемические состояния (очень часто) и вздутие живота (часто), возникавшие с частотой $> 2 \%$ и инцидентностью $\geq 1 \%$ по сравнению с плацебо.

Частота нарушений со стороны ЖКТ увеличивается при повышении содержания жира в питании. Пациентов следует информировать о возможности возникновения побочных реакций со стороны ЖКТ и обучить, как устранять их путем лучшего соблюдения диеты, особенно в отношении количества содержащегося в ней жира. Применение диеты с низким содержанием жира уменьшает вероятность побочных действий со стороны ЖКТ и тем самым помогает пациентам контролировать и регулировать потребление жиров.

Как правило, указанные побочные реакции являются слабо выраженными и транзиторными. Они возникали на ранних этапах лечения (в первые 3 месяца), причем у большинства пациентов было не более одного эпизода таких реакций.

В 4-летнем клиническом исследовании общий профиль безопасности не отличался от такового, полученного в 1- и 2-летних исследованиях. При этом общая частота возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ ежегодно уменьшалась на протяжении 4-летнего периода приема препарата.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

Желудочно-кишечные нарушения: 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.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: буллезная сыпь.

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

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

Передозировка

В клинических исследованиях у лиц с нормальной массой тела и пациентов с ожирением прием разовых доз 800 мг или многократный прием орлистата по 400 мг 3 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.

Симптомы

В случаях передозировки орлистата сообщалось либо об отсутствии нежелательных явлений, либо нежелательные явления не отличались от тех, которые наблюдаются при приеме орлистата в терапевтических дозах.

Лечение

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

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 применение 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 орлистатом отмечалось уменьшение всасывания витаминов D, E и бета-каротина. Если рекомендованы поливитамины, их следует принимать не менее чем через 2 часа после приема орлистата или перед сном.

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

Следует избегать одновременного приема орлистата и акарбозы из-за отсутствия данных фармакокинетических исследований.

При одновременном приеме орлистата и противоэпилептических препаратов наблюдались случаи развития судорог. Причинно-следственная связь между развитием судорог и терапией орлистатом не установлена. Тем не менее, следует мониторировать состояние пациентов на предмет возможных изменений частоты и/или тяжести судорожного синдрома.

По данным клинических исследований, отсутствует взаимодействие орлистата с амитриптилином, аторвастатином, бигуанидами, дигоксином, фибратами, флуоксетином, лозартаном, фенитоином, пероральными контрацептивами, фентермином, правастатином, варфарином, нифедипином ГИТС (гастро-интестинальная терапевтическая система) и 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 мониторировать 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, 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 орлистата 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 эффективен в плане длительного контроля массы тела (снижение массы тела и ее поддержание, предотвращение повторной прибавки массы тела). Лечение орлистатом 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 ($\text{ИМТ} \geq 28 \text{ кг/м}^2$) или ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), орлистат в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой способствует дополнительному улучшению компенсации углеводного обмена.

В клинических исследованиях у большинства пациентов концентрации витаминов А, D, Е, К и бета-каротина в ходе четырех лет терапии орлистатом оставались в пределах нормы. Для обеспечения адекватного поступления всех минеральных 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 основных приема.

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

Вероятность побочных реакций со стороны ЖКТ может увеличиваться, если орлистат 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 принимают с пищей, очень богатой жиром, вероятность желудочно-кишечных реакций увеличивается.

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

Необходимо мониторировать 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 (вируса иммунодефицита человека) и снижать эффективность антиретровирусной терапии. Перед началом терапии орлистатом необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск 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 Листата не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 6, 8 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1

Претензии потребителей направлять в адрес производителя:

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54