МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003787 - 170816
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ОРЛИКСЕН 120

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Орликсен 120

Международное непатентованное наименование: орлистат

Лекарственная форма: капсулы

Состав на одну капсулу:

Действующее вещество: Орлистат субстанция-пеллеты 50 % - 240,00 мг, в пересчете на орлистат – 120,00 мг.

Вспомогательные вещества субстанции-пеллет: целлюлоза микрокристаллическая – 98,64 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 10,08 мг, натрия лаурилсульфат – 6,24 мг, повидон – К30 – 5,04 мг.

Капсулы твердые желатиновые № 0.

Состав корпуса капсулы: краситель синий патентованный - 0,2786 %, титана диоксид - 2,0 %, желатин до 100 %.

Состав крышечки капсулы: краситель синий патентованный - 0,2786 %, титана диоксид - 2,0 %, желатин до 100 %.

Описание: твердые желатиновые капсулы № 0. Корпус и крышечка капсулы синего цвета, непрозрачные.

Содержимое капсул – белые или почти белые пеллеты.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта.

Код АТХ: [A08AB01].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующее вещество препарата Орликсен 120 - орлистат является мощным, специфическим и обратимым ингибитором желудочно-кишечных липаз, обладающим 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

96007

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

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 орлистата осуществляется без всасывания в системный кровоток. Судя по результатам содержания жира в кале, действие орлистата начинается через 24-48 ч после приема. После отмены орлистата содержание жира в кале через 48-72 ч обычно возвращается к уровню, имевшему 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 мес 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 мес 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 дозы гипогликемических средств, концентрации инсулина, а также уменьшение инсулинорезистентности.

96007

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003787 - 170816
СОГЛАСОВАНО

Уменьшение риска развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением

В четырехлетнем 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.

Ожирение у детей пубертатного возраста

В клиническом исследовании длительностью 1 год у подростков с ожирением при приеме орлистата наблюдалось уменьшение индекса массы тела (ИМТ) по сравнению с группой плацебо, где отмечалось даже увеличение ИМТ. Кроме того, у пациентов группы применения 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 системное воздействие орлистата минимально. После однократного перорального приема препарата в дозе 360 мг неизмененный орлистат в плазме не определяется, 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 отсутствуют, что подтверждает, что всасывание орлистата минимально.

Распределение

Объем распределения определить нельзя, поскольку орлистат практически не всасывается и не имеет установленной системной фармакокинетики. *In vitro* орлистат более чем на 99% связывается с белками плазмы крови (в основном с липопротеинами и альбумином). В минимальных количествах орлистат может проникать в эритроциты.

96007

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003787 - 170816
СОГЛАСОВАНО

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 орлистата, 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 концентраций в плазме крови (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 выведения невсосавшегося орлистата является выведение через кишечник - около 97% принятой дозы, причем 83% - в виде неизмененного орлистата.

Совокупное выведение почками всех субстанций, структурно связанных с орлистатом, составляет менее 2% принятой дозы. Время до полного выведения орлистата из организма (через кишечник и почками) составляет 3-5 дня. Соотношение путей выведения орлистата у добровольцев с нормальной и избыточной массой тела является одинаковым.

Фармакокинетика в особых клинических группах

Концентрации орлистата и его метаболитов (M1 и M3) в плазме крови у детей не отличаются от таковых у взрослых при сравнении одинаковых доз препарата. Суточное выведение жира через кишечник составляет 27% от приема с пищей при применении орлистата и 7% — при приеме плацебо.

Показания к применению

Длительная терапия пациентов с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) или пациентов с избыточной массой тела (ИМТ >28 кг/м²), 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 низкокалорийной диетой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела или ожирением.

96007

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003787 - 170816
СОГЛАСОВАНО

Противопоказания

- повышенная чувствительность к орлистату или любому из компонентов препарата;
- синдром хронической мальабсорбции;
- холестаз;
- период беременности и грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью

Одновременное применение с циклоспорином, варфарином или другими пероральными антикоагулянтами, возраст до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Доклинические исследования не выявили тератогенного и эмбриотоксического эффекта орлистата. Однако, в связи с отсутствием клинических данных о применении у беременных, орлистат противопоказан при беременности. Поскольку неизвестно, проникает ли орлистат в грудное молоко, его применение противопоказано в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

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

у взрослых и детей старше 12 лет рекомендованная доза препарата Орликсен 120 составляет одну капсулу 120 мг с каждым основным приемом пищи (во время еды или не позднее чем через 1 ч после еды), запивая водой.

В комбинации с гипогликемическими препаратами (метформин, производные сульфонилмочевины и/или инсулин) или умеренно гипокалорийной диетой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела или ожирением:

у взрослых рекомендованная доза препарата Орликсен 120 составляет одну капсулу 120 мг с каждым основным приемом пищи (во время еды или не позднее чем через 1 ч после еды), запивая водой.

Если прием пищи пропускают или если пища не содержит жира, то прием препарата также можно пропустить.

96007

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003787 - 170816
СОГЛАСОВАНО

Препарат Ориксен 120 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 препарата свыше рекомендованной (120 мг 3 раза в сутки) не приводит к усилению его терапевтического эффекта.

Применение у особых групп пациентов

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

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных реакций представлена следующим образом: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100, <1/10), *нечасто* (≥1/1000, <1/100), *редко* (≥1/10000, <1/1000) и *очень редко* (<1/10000), *включая отдельные случаи.*

Инфекционные и паразитарные заболевания: *очень часто* – грипп.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *очень часто* – гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом 2 типа).

Нарушения 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* – маслянистые выделения из прямой кишки, отхождение газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, стеаторея, учащение дефекации, жидкий стул, метеоризм, боли и дискомфорт в животе.

Как правило, указанные нежелательные реакции являются слабовыраженными и транзиторными, возникают в первые три месяца. Частота этих нежелательных реакций увеличивается при повышении содержания жира в питании. Пациентов следует информировать о возможности возникновения указанных нежелательных реакций и обучить, как устранять их путем лучшего соблюдения диеты, особенно в отношении количества содержащегося в ней жира.

96007

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005787 17.06.10
СОГЛАСОВАНО

Часто – вздутие живота, «мягкий» стул, боли и дискомфорт в прямой кишке, недержание кала, поражение зубов, поражение десен.

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 сахарным диабетом 2 типа были гипогликемические состояния, возникавшие с частотой >2% и инцидентностью ≥1% по сравнению с плацебо (которые могли возникать в результате улучшения компенсации углеводного обмена), и *часто* - вздутие живота.

В четырехлетнем клиническом исследовании общий профиль безопасности не отличался от такового, полученного в одно- и двухлетних исследованиях. При этом общая частота возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта ежегодно уменьшалась на протяжении четырехлетнего периода приема орлистата.

Постмаркетинговое наблюдение

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

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (зуд, крапивница, сыпь, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: ректальное кровотечение, дивертикулит, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: холелитиаз, 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: гипероксалурия; оксалатная нефропатия, которая иногда может приводить к развитию почечной недостаточности.

Лабораторные данные: *очень редко* – повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы; снижение протромбина; увеличение международного нормализованного отношения (МНО) при одновременном применении с антикоагулянтами.

96007

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003787 - 170816
СОГЛАСОВАНО

Передозировка

В клинических исследованиях у лиц с нормальной массой тела и ожирением прием орлистата однократно в дозе 800 мг или многократный прием орлистата по 400 мг 3 раза в сутки в течение 15 дней не сопровождался развитием существенных нежелательных явлений. Кроме того, у пациентов с ожирением прием орлистата в дозе 240 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес не сопровождался достоверным увеличением частоты нежелательных явлений.

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

В случае значительной передозировки препарата рекомендуется наблюдение пациента на протяжении 24 ч. По данным доклинических и клинических исследований, системные эффекты, связанные с липазингибирующими свойствами орлистата, должны быть быстро обратимыми.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не выявлено взаимодействия с амитриптилином, аторвастатином, бигуанидами, дигоксином, фибратами, флуоксетином, лозартаном, фенитоином, фентермином, правастатином, нифедипином ГИТС (гастро-интестинальная терапевтическая система) и нифедипином с медленным высвобождением, сибутрамином или этанолом (на основании исследований взаимодействий между лекарственными средствами).

При одновременном приеме орлистата и варфарина или других пероральных антикоагулянтов может наблюдаться снижение концентрации протромбина и повышение МНО, что приводит к изменению гемостатических показателей, поэтому необходимо следить за показателями МНО при сопутствующей терапии варфарином или другими пероральными антикоагулянтами.

При одновременном приеме с орлистатом отмечалось уменьшение всасывания жирорастворимых витаминов D, E и бета-каротина. Если рекомендованы поливитамины, их следует принимать не менее чем через 2 ч после приема препарата или перед сном.

При одновременном приеме орлистата и циклоспорина отмечалось снижение концентрации циклоспорина в плазме крови, поэтому при одновременном приеме циклоспорина и орлистата рекомендуется более частое определение концентрации циклоспорина в плазме крови.

96007

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛИ 005787 - 170816
СОГЛАСОВАНО

При пероральном применении 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 орлистатаи 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 в частоте и/или тяжести судорожного синдрома.

В отдельных случаях орлистат может непрямым путем снижать биодоступность пероральных контрацептивов. В случае тяжелой диареи рекомендуется применение дополнительного метода контрацепции.

При одновременном приеме с левотироксином натрия, в связи с уменьшением всасывания неорганического йода и/или левотироксина натрия, может развиться гипотиреоз и/или снижение контроля гипотиреоза.

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.

Особые указания

Применение препарата Орликсен 120 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.

Препарат Орликсен 120 эффективен в плане длительного контроля массы тела (снижение массы тела, поддержание ее на соответствующем уровне и предотвращение повторного прибавления массы тела).

Лечение препаратом приводит к улучшению профиля факторов риска и заболеваний, сопутствующих ожирению, включая гиперхолестеринемию, сахарный диабет 2 типа,

96007

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003787 - 170816
СОГЛАСОВАНО

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 (ИМТ) ≥ 28 кг/м2) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м2), препарат 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 4-х лет терапии орлистатом оставались в пределах нормы. Для обеспечения адекватного поступления всех питательных веществ можно назначить поливитамины.

Пациент должен находиться на сбалансированной, умеренно гипокалорийной диете, содержащей не более 30% калоража в виде жиров. Рекомендуется питание, богатое фруктами и овощами. Суточное потребление жиров, углеводов и белков необходимо распределить на 3 основных приема. Вероятность побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта может увеличиваться, если препарат принимают на фоне питания, богатого жирами (например, 2000 ккал/сутки, из них более 30% в виде жиров, что равняется примерно 67 г жира).

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

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

Необходимо мониторировать коагуляционные параметры (например, 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.

96007

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003787 - 170816
СОГЛАСОВАНО

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

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

Форма выпуска

Капсулы 120 мг.

По 5, 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50, 100 или 120 капсул в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, укупоренные крышками навинчиваемыми с контролем первого вскрытия или системой «нажать-повернуть» из полипропилена или полиэтилена или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 или 16 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Допускается комплектация по 2 или 3 картонные упаковки (пачки) в групповую упаковку (транспортную тару) из картона для потребительской тары.

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, указанного на упаковке.

96007

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003787-170816
СОГЛАСОВАНО

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Озон»

Юридический адрес:445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11

Адрес места производства (адрес для переписки, в том числе для приема претензий): 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6

Тел./факс: (84862) 3-41-09

Директор ООО «Атолл» Е.В. Совенкова

05.07.2016

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 4

96007