ЛИСТАТА (LISTATA)

ORLISTAT

зарегистрировано и произведено ИЗВАРИНО ФАРМА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета с перламутровым эффектом, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и символом "f" – на другой; на поперечном срезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
орлистат	120 мг

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

Состав оболочки: опадрай II голубой (85F205040) – 34 мг, в т.ч. поливиниловый спирт – 40%, титана диоксид – 22.48%, макрогол 3350 – 20.20%, тальк – 14.8%, лак алюмининиевый голубой – 2.28%, краситель железа оксид желтый – 0.24%; опадрай серебристый (63F97546) – 6 мг, в т.ч. поливиниловый спирт – 47.03%, тальк – 27%, макрогол 3350 – 13.27%, перламутровый пигмент – 10%, полисорбат-80 – 2.7%.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Номер и дата регистрации: ЛП-002174 от 06.08.13

Код АТХ: A08AB01

Клинико-фармакологическая группа:
Препарат для лечения ожирения – ингибитор желудочно-кишечных липаз

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

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 ч после приема. После отмены орлистата содержание жира в кале через 48-72 ч обычно возвращается к уровню, имевшему место до начала терапии.

Клиническая эффективность

У пациентов, принимающих орлистат, наблюдается большая потеря массы тела по сравнению с пациентами, находящимися на диетотерапии. Снижение массы тела начинается уже в течение первых 2-х недель после начала лечения и продолжается от 6 до 12 мес даже у пациентов с отрицательным ответом на диетотерапию. На протяжении 2 лет наблюдается статистически значимое улучшение профиля метаболических факторов риска, сопутствующих ожирению. Кроме того, по сравнению с приемом плацебо отмечается значительное уменьшение количества жира в организме. Орлистат эффективен в отношении предотвращения повторной прибавки массы тела. Повторный набор массы тела, не более 25% от потерянной, наблюдается примерно у половины пациентов, а у половины из этих пациентов повторного набора массы тела не наблюдается или даже отмечается дальнейшее ее снижение.

У пациентов с избыточной массой тела или ожирением и сахарным диабетом 2 типа, принимающих орлистат в течение от 6 мес до 1 года, наблюдается большая потеря массы тела по сравнению с пациентами, получающими только диетотерапию. Потеря массы тела происходит в основном за счет уменьшения количества жира в организме. При проведении терапии орлистатом наблюдается статистически и клинически значимое улучшение контроля гликемии. Кроме того, на фоне терапии орлистатом наблюдается снижение дозы гипогликемических средств, концентрации инсулина, а также уменьшение инсулинорезистентности.

При применении орлистата в течение 4 лет значительно снижается риск развития сахарного диабета 2 типа (примерно на 37% по сравнению с плацебо). Степень уменьшения риска даже более значительна у пациентов с исходным нарушением толерантности к глюкозе (приблизительно на 45%).

Поддержание массы тела на новом уровне наблюдается в течение всего периода применения препарата.

При применении орлистата в течение 1 года у подростков с ожирением наблюдается уменьшение ИМТ, уменьшение жировой массы, а также окружности талии и бедер по сравнению с группой плацебо. Также у пациентов, получавших терапию орлистатом, отмечается значительное снижение диастолического АД по сравнению с группой плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

У добровольцев с нормальной массой тела и ожирением системное воздействие орлистата минимально. После однократного приема внутрь в дозе 360 мг неизмененный орлистат в плазме крови не определяется, что означает, что его концентрации находятся ниже предела количественного определения (менее 5 нг/мл).

В целом, после приема терапевтических доз выявить неизмененный орлистат в плазме крови удавалось лишь в редких случаях, при этом концентрации его были крайне малы (менее 10 нг/мл или 0.02 мкмоль). Признаки кумуляции отсутствуют, что подтверждает, что всасывание орлистата минимально.

Распределение

V_d определить нельзя, поскольку орлистат очень плохо всасывается. 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.

Метаболизм

Метаболизм орлистата осуществляется главным образом в стенке кишечника. У пациентов с ожирением 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 b-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

У лиц с нормальной и избыточной массой тела основным путем выведения является выведение не всосавшегося орлистата через кишечник. Через кишечник выводится около 97% принятой дозы, причем 83% – в виде неизмененного орлистата.

Совокупная почечная экскреция всех субстанций, структурно связанных с орлистатом, составляет менее 2% принятой дозы. Время до полного выведения орлистата из организма (через кишечник и почками) 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.

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 орлистата. Суточная экскреция жира с калом составляет 27% от приема с пищей при терапии орлистатом.

ПОКАЗАНИЯ

- длительная терапия пациентов с ожирением при ИМТ не менее 30 кг/м^2 или пациентов с избыточной массой тела при ИМТ не менее 28 кг/м^2, в т.ч. 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.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, запивая водой.

Лечение пациентов с ожирением при ИМТ не менее 30 кг/м^2 или пациентов с избыточной массой тела при ИМТ не менее 28 кг/м^2, в т.ч. имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно низкокалорийной диетой

Взрослые и дети старше 12 лет

Рекомендованная доза препарата Листата – 1 таб. (120 мг) с каждым основным приемом пищи (во время еды или не позднее чем через 1 ч 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 таб. (120 мг) с каждым основным приемом пищи (во время еды или не позднее чем через 1 ч 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/сут) не приводит к усилению его терапевтического эффекта.
Эффективность и безопасность препарата Листата **у пациентов с нарушением функции печени и/или почек, а также у пациентов пожилого возраста и детей до 12 лет** не исследовались.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Данные клинических исследований
Побочные действия препарата систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации: очень часто (более 1/10); часто (более 1/100, менее 1/10); нечасто (более 1/1000, менее 1/100); редко (более 1/10 000, менее 1/1000); очень редко, включая единичные сообщения (менее 1/10 000). Побочные реакции при применении орлистата возникали, главным образом, со стороны ЖКТ и были обусловлены фармакологическим действием орлистата, препятствующего всасыванию жиров пищи. Очень часто отмечались такие явления, как маслянистые выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, стеаторея, учащение дефекации, жидкий стул, метеоризм, боль или дискомфорт в животе. Их частота увеличивается при повышении содержания жира в пище. Пациентов следует информировать о возможности возникновения побочных реакций со стороны ЖКТ и обучить, как устранять их соблюдением 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 возникают на ранних этапах лечения (в первые 3 мес), причем у большинства пациентов было не более одного эпизода таких реакций.
При лечении орлистатом часто возникают следующие нежелательные явления со стороны ЖКТ: "мягкий" стул, боль или дискомфорт в прямой кишке, недержание кала, вздутие живота, поражение зубов, поражение десен. Отмечались также очень часто – головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, грипп; часто – инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, дисменорея, тревога, 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 более 2% и инцидентностью не менее 1% по сравнению с плацебо (которые могли возникать в результате улучшения компенсации углеводного обмена), и часто – вздутие живота.
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.
Постмаркетинговое наблюдение
Описаны редкие случаи аллергических реакций, главными клиническими проявлениями которых были кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилаксия.
Описаны очень редкие случаи буллезной сыпи, повышения активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, а также отдельные, возможно серьезные, случаи развития гепатита (причинно-следственная связь с приемом орлистата или патофизиологические механизмы развития не установлены).
При одновременном применении орлистата с антикоагулянтами непрямого действия зарегистрированы случаи снижения протромбина, увеличение значений международного нормализованного отношения (МНО) и несбалансированной терапии антикоагулянтами, что приводило к изменению гемостатических параметров.
Зарегистрированы случаи ректального кровотечения, дивертикулита, панкреатита, холелитиаза и оксалатной нефропатии (частота возникновения не известна).
При одновременном приеме орлистата и противоэпилептических препаратов наблюдались случаи развития судорог (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами")

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В исследованиях репродуктивной токсичности на животных тератогенного и эмбриотоксического эффекта препарата орлистата не наблюдалось. В отсутствие тератогенного эффекта у животных подобный эффект у человека не ожидается. Поскольку отсутствуют клинические данные о применении орлистата во время беременности, применение препарата Листата у беременных женщин противопоказано.
В связи с тем, что отсутствуют данные о выделении орлистата с грудным молоком, применение препарата Листата в период грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Листата эффективен в плане длительного контроля массы тела (снижение массы тела и ее поддержание, предотвращение повторной прибавки массы тела). Лечение препаратом Листата 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 (ИМТ не менее 28 кг/м^2) или ожирением (ИМТ не менее 30 кг/м^2), препарат Листата в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой способствует дополнительному улучшению компенсации углеводного обмена.

В клинических исследованиях у большинства пациентов концентрации витаминов A, D, E, K и бета-каротина в ходе 4 лет терапии орлистатом оставались в пределах нормы. Для обеспечения адекватного поступления всех минеральных веществ можно применять 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. Вероятность побочных реакций со стороны ЖКТ может увеличиваться, если препарат Листата принимают на фоне питания, богатого жирами (например, 2000 ккал/сут, из них более 30% в виде жиров, что равняется примерно 67 г жира). Если препарат Листата принимают с пищей, очень богатой жиром, вероятность желудочно-кишечных реакций увеличивается.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Листата не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, применяющие препарат Листата в комбинации с гипогликемическими препаратами, должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами в связи с возможным развитием гипогликемии, сопровождающейся головокружением, нарушением зрения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

У лиц с нормальной массой тела и пациентов с ожирением прием разовых доз 800 мг или многократный прием орлистата по 400 мг 3 раза/сут 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/сут в течение 6 мес, что не сопровождалось 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 орлистата в терапевтических дозах.

В случае выраженной передозировки орлистата 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 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не выявлено взаимодействия орлистата с амитриптилином, аторвастатином, бигуанидами, дигоксином, фибратами, флуоксетином, лозартаном, фенитоином, пероральными контрацептивами, фентерминoм, правастатином, варфарином, нифедипином ГИТС (гастро-интестинальная терапевтическая система) и нифедипином с медленным высвобождением, сибутрамином или этанолом (на основании исследований взаимодействий между лекарственными средствами). Однако необходимо следить за показателями МНО при одновременной терапии варфарином или другими антикоагулянтами непрямого действия.

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 ч после приема орлистата или перед сном.

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

При приеме внутрь 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.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.
Срок годности – 2 года.
Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ИЗВАРИНО ФАРМА ООО
142750 Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1
Тел./факс: (495) 232-56-55, 232-56-54