

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Листора, 60 мг және 120 мг, капсулалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Орлистат пеллеттері 50% (орлистатқа баламалы)

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір капсуланың құрамында

белсенді зат - орлистат пеллеттері 50% 120 мг және 240 мг (60 мг және 120 мг орлистатқа баламалы),

қосымша заттар: натрий крахмалы гликоляты, натрий лаурилсульфаты, лактоза моногидраты,

капсуланың құрамы - индиготин (E132).

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Капсулалар.

Өлшемі №2 ашық-көк түсті корпусы мен қақпақшасы бар, мөлдір емес қатты желатинді капсулалар (60 мг доза үшін).

Өлшемі №0 ашық-көк түсті корпусы мен қақпақшасы бар, мөлдір емес қатты желатинді капсулалар (120 мг доза үшін).

Капсулалардың ішіндегісі - ақ немесе ақ дерлік түсті пеллеттер.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

60 мг Листора препараты артық дене салмағы бар (дене салмағының индексі (ДСИ) ≥ 28 кг/м²) пациенттерді емдеу үшін орташа гипокалориялық диетамен бірге көрсетілген. 12 апталық емнен кейін дене салмағының төмендеуі болмаған жағдайда, дәрігермен кеңескен жөн, мұндай жағдайларда препаратпен емдеуді тоқтату қажеттілігі туындауы мүмкін.

120 мг Листора препараты ДСИ ≥ 30 кг/м², семіздігі бар пациенттерді немесе астасқан қауіп факторлары бар артық дене салмағы бар (ДСИ ≥ 28 кг/м²) пациенттерді емдеу үшін орташа гипокалориялық диетамен бірге көрсетілген. Бастапқы дене салмағымен салыстырғанда дене салмағы кем дегенде 5%-ға төмендеген жағдайда, 12 аптаға созылған емнен кейін препаратпен емдеуді тоқтату керек.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Ересектер

Листора 60 мг: артық дене салмағы кезінде препараттың ұсынылатын дозасы тәулігіне 3 рет 1 капсуланы құрайды. 24 сағат ішінде препараттың 3-тен артық капсуласын қабылдауға болмайды. Диета мен дене жаттығулары салмақты төмендету бойынша бағдарламасының маңызды бөлігі болып табылады. Препаратты қабылдауды бастамас бұрын диета мен дене жаттығуларының бағдарламасын бастау және емдеу аяқталғаннан кейін жалғастыру ұсынылады. Емдеу ұзақтығы 6 айдан аспауы керек.

Листора 120 мг: артық дене салмағы немесе семіздік кезінде препараттың ұсынылатын дозасы тәулігіне 3 рет 1 капсуланы құрайды, тәулігіне 3 рет 120 мг асатын дозалар препараттың емдік әсерін күшейтпейді.

Пациент құрамында майлар түрінде 30% калориядан аспайтын теңдестірілген, орташа гипокалориялық диетаны ұстануы керек (мысалы, тәулігіне құрамында 2000 ккал бар рационда, бұл < 67 г майға сәйкес келеді). Жемістер мен көкөністерге бай диетаны ұстану ұсынылады. Майларды, көмірсулар мен ақуыздарды тәуліктік тұтынуды үш негізгі ас ішуге бөлу керек.

Орлистаттың әсері дозаны қабылдағаннан кейін 24-48 сағаттан соң нәжістегі май концентрациясының жоғарылауына әкеледі. Емді тоқтатқаннан кейін 48-72 сағат ішінде нәжістегі майдың мөлшері әдетте емдеу басталғанға дейінгі деңгейге оралады.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер (65 жастан асқан)

Егде жастағы пациенттерде орлистатты қолдану туралы деректер шектеулі. Алайда, орлистаттың сіңуі мейлінше аз болғандықтан, егде жастағы пациенттерде препараттың дозасын түзету қажет емес.

Бауыр және бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр және/немесе бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттерде орлистаттың әсері зерттелмеген. Орлистаттың сіңуі минималды болғандықтан, бауыр және/немесе бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттерде препараттың дозасын түзету қажет емес.

Балалар

Балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде препаратты қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ.

Қолдану тәсілі

Препаратты тікелей әрбір негізгі ас ішу алдында, кезінде немесе одан кейін бір сағаттан кешіктірмей, су іше отырып қабылдайды. Егер тамақ ішпесе немесе тағамның құрамында май болмаса, онда препарат қабылдауды өткізіп жіберу керек.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа (заттарға) немесе 6.1 бөлімінде тізбеленген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- циклоспоринмен бір мезгілде емдеу (4.5 бөлімін қараңыз)
- созылмалы мальабсорбция синдромы
- холестаз
- жүктілік және бала емізу кезеңі (4.6 бөлімін қараңыз)
- варфаринмен немесе басқа пероральді антикоагулянттармен бір мезгілде емдеу (4.5 және 4.8 бөлімдерін қараңыз)

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Орлистатпен емдеу кезіндегі клиникалық зерттеулерде қант диабеті жоқ пациенттерге қарағанда II типті қант диабетімен ауыратын пациенттерде дене салмағының төмендеуі аса айқын болмады. Гипогликемиялық дәрілермен ем алып жатқан пациенттер орлистатпен жүргізілетін емді бастамас бұрын дәрігермен кеңесуі тиіс, кейбір жағдайларда гипогликемиялық дәрілердің дозасын түзету қажет болуы мүмкін. Орлистатты қабылдау кезінде гипогликемиялық дәрілермен емдеуді мұқият бақылау керек.

Салмақтың төмендеуі артериялық қысымды көрсеткіштерінің мен қандағы холестерин деңгейінің жақсаруымен қатар жүруі мүмкін. Орлистатты артериялық гипертензияны немесе гиперхолестеринемияны емдеуге арналған препараттармен бірге қабылдайтын пациенттер дәрігермен кеңесу керек, кейбір жағдайларда аталған препараттардың дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Орлистатты циклоспоринмен бірге қолдануға болмайды (4.5 бөлімін қараңыз). Пациенттер диетаны ұстану бойынша алынған ұсынымдарды орындау қажеттілігі туралы хабардар болуы тиіс (4.2 бөлімін қараңыз).

Орлистатты май мөлшері жоғары (мысалы, тәулігіне 2000 ккал, оның ішінде > 30% майлар түрінде, бұл > 67 г майға сәйкес келеді) диета аясында қабылдаған кезде асқазан-ішек жолы (АІЖ) тарапынан жағымсыз реакциялардың даму ықтималдығы артуы мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз). Майларды тәуліктік тұтынуды үш негізгі ас ішуге бөлген жөн. Егер орлистатты құрамында май мөлшері жоғары тағаммен бірге қабылдаса, АІЖ тарапынан жағымсыз реакциялар даму қаупі артуы мүмкін.

Орлистатпен емдеу кезінде тік ішектен қан кетудің даму жағдайлары туралы хабарланды. Пациентте ауыр және/немесе персистирлейтін симптомдар дамыған жағдайда дәрігер қосымша қарап-тексеру тағайындауы керек.

Ауыр диарея дамыған жағдайда байқалуы мүмкін, пероральді контрацептивтермен емнің ықтимал тиімсіздігін болдырмау мақсатында контрацепцияның қосымша әдістерін қолдану ұсынылады (4.5 бөлімін қараңыз).

Орлистатпен жүргізілетін емді бастамас бұрын бүйрек ауруына шалдыққан пациенттер дәрігермен кеңесуі керек. Орлистатты қолдану гипероксалуриямен және оксалатты нефропатиямен байланысты болуы мүмкін, ол кейбір жағдайларда бүйрек жеткіліксіздігінің дамуына әкелуі мүмкін. Созылмалы бүйрек аурулары және/немесе сусыздануы бар пациенттерде қауіптің жоғарылауы байқалады (4.8 бөлімін қараңыз).

Кейбір жағдайларда орлистат пен левотироксинді бірге қолданғанда гипотиреоз және/немесе жеткіліксіз бақыланатын гипотиреоз байқалуы мүмкін. Өзара әрекеттесу механизмі йод және/немесе левотироксин тұздары сіңуінің төмендеуімен байланысты болуы мүмкін (4.5 бөлімін қараңыз). Левотироксинмен ем алып жүрген пациенттер орлистатпен жүргізілетін емді бастамас бұрын дәрігермен кеңескені жөн. Орлистат пен левотироксинді әр түрлі уақытта қабылдау туралы мәселе қарастырылып, сондай-ақ левотироксин дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Эпилепсияға қарсы дәрілермен ем алып жүрген пациенттерде орлистат эпилепсияға қарсы дәрілердің сіңуін төмендету арқылы құрысуға қарсы емнің тиімділігін төмендетіп, құрысулардың дамуымен бірге жүруі мүмкін (4.5 бөлімін қараңыз). Эпилепсияға қарсы дәрілермен ем алып жүрген пациенттер орлистатпен жүргізілетін емді бастамас бұрын дәрігермен кеңесуі керек. Орлистат пен эпилепсияға қарсы препараттарды әртүрлі уақытта қабылдау туралы мәселе қаралуы мүмкін.

Орлистатты қолданған кезде адамның иммунтапшылығы вирусынан (АИТВ) туындаған инфекцияны емдеу үшін антиретровирустық препараттардың сіңуін ықтимал төмендету және олардың тиімділігін төмендету қаупі бар (4.5 бөлімін қараңыз). Антиретровирустық препараттармен ем алып жүрген пациенттер орлистатпен емдеуді бастамас бұрын дәрігермен кеңесуі керек.

Орлистатпен емдеу кезінде майда еритін дәрумендер (А, D, Е және К) сіңуінің ықтимал бұзылу қаупі бар. Сондықтан полидәруменді препараттарды ұйықтар алдында қабылдау керек (4.5 бөлімін қараңыз).

Амиодаронмен ем алып жүрген пациенттер орлистатпен емдеуді бастамас бұрын дәрігермен кеңесуі керек (4.5 бөлімін қараңыз).

Қосымша заттар

Листора препаратының құрамында лактоза бар, сондықтан галактоза жақпаушылығымен, толық лактаза жеткіліксіздігімен немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясымен сипатталатын, сирек кездесетін тұқым қуалайтын аурулары бар пациенттерге бұл препаратты қабылдауға болмайды.

Листора препаратының құрамында бір капсулада 1 ммольден аз (23 мг) натрий бар, яғни іс жүзінде «натрий жоқ».

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Циклоспорин

Қан плазмасындағы циклоспорин концентрациясының төмендеуі дәрілік өзара әрекеттесу зерттеулерінде байқалды, сондай-ақ орлистат пен циклоспоринді бірлесіп қолданудың бірнеше жағдайларында тіркелді. Бұл циклоспориннің иммуносупрессиялық тиімділігінің төмендеуімен қатар жүруі мүмкін. Сондықтан препараттардың осы біріктірілімін қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

Акарбоза

Орлистат пен акарбозаны бір мезгілде қолдануға болмайды (фармакокинетикалық өзара әрекеттесу бойынша зерттеулер жүргізілмеген).

Пероральді антикоагулянттар

Варфаринді немесе басқа антикоагулянттарды орлистатпен біріктірілімде қабылдаған кезде халықаралық қалыптасқан қатынас (ХҚК) көрсеткішін бақылау қажет (4.8 бөлімін қараңыз). Мұндай дәрілік біріктірілімдерді қолдануға қарсы көрсетілімді (4.3 бөлімін қараңыз).

Майда еритін дәрумендер

Орлистатпен емдеу кезінде майда еритін дәрумендер (А, D, Е және К) сіңуінің төмендеу қаупі бар. Клиникалық зерттеулерде толық төрт жыл бойы орлистатпен ем алған пациенттердің басым бөлігінде қандағы А, D, Е, К дәрумендері мен бета-каротин деңгейі қалыпты мәндер шегінде болған. Дене салмағын бақылау мақсатында диетаны ұстанатын пациенттерге толыққанды тамақтануды қамтамасыз ету үшін күнделікті рационға көкөністер мен жемістердің жеткілікті мөлшерін енгізу қажеттілігі туралы хабарлау қажет. Полидәруменді препараттарды тағайындау туралы мәселені де қарастырған жөн. Егер полидәруменді препараттарды қабылдау ұсынылса, онда оларды орлистатты қабылдағаннан кейін кемінде екі сағаттан соң немесе ұйықтар алдында қабылдау керек.

Амиодарон

Орлистатпен емделген дені сау еріктілердің шектеулі санында амиодаронның бір реттік дозасын қабылдағаннан кейін қан плазмасындағы амиодарон концентрациясының шамалы төмендеуін байқалды. Амиодаронмен ем алған пациенттерде берілген әсердің клиникалық мәні белгісіз, бірақ кейбір жағдайларда ол клиникалық түрде маңызды болуы мүмкін. Амиодарон мен орлистатты бір мезгілде қабылдайтын пациенттер клиникалық бақылауда болуы керек, сондай-ақ оларға электрокардиограмма (ЭКГ) мониторингін жүргізу керек.

Эпилепсияға қарсы дәрілер

Құрысулардың туындау жағдайлары орлистатпен және эпилепсияға қарсы дәрілермен, мысалы вальпроатпен, ламотриджинмен бір мезгілде ем қабылдаған пациенттерде байқалды; осы жағымсыз реакцияның дамуында дәрілік өзара әрекеттесумен себептік байланысты жоққа шығаруға болмайды (орлистат эпилепсияға қарсы дәрілердің сіңуін төмендетуі мүмкін). Жоғарыда аталған пациенттер даму жиілігіндегі және/немесе құрысулардың ауырлығындағы ықтимал өзгерістерді анықтау үшін клиникалық бақылауда болуы тиіс.

Левотироксин

Жекелеген жағдайларда орлистат пен левотироксинді бірге қолданғанда гипотиреоз және/немесе жеткіліксіз бақыланатын гипотиреоз байқалуы мүмкін. Өзара әрекеттесу механизмі йод және/немесе левотироксин тұздары сіңуінің төмендеуімен байланысты болуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

Антиретровирустық препараттар

Әдеби дереккөздер мен маркетингтен кейінгі зерттеу деректеріне сәйкес, орлистатты қолдану кезінде АИТВ-инфекциясын емдеуге арналған антиретровирустық препараттар

сіңуінің төмендеу және олардың тиімділігінің ықтимал төмендеу қаупі бар (4.4 бөлімін қараңыз).

Антидепрессанттар, психозға қарсы дәрілер (литий препараттарын қоса) және бензодиазепиндер

Тиісті ауруды талапқа сай бақылауға бұрын қол жеткізген пациенттерде орлистатпен емдеудің басталуымен сәйкес келетін антидепрессанттардың, психозға қарсы дәрілердің (литий препараттарын қоса) және бензодиазепиндер тиімділігінің бірнеше төмендеу жағдайлары туралы хабарламалар бар. Мұндай пациенттерде орлистатпен емдеуді дәрілік әсерлердің даму қаупі туралы мәселені мұқият қарастырғаннан кейін бастау керек.

Өзара әрекеттесудің болмауы

Амитриптилинмен, аторвастатинмен, бигуанидтермен, дигоксинмен, фибраттармен, флуоксетинмен, лозартанмен, фенитоинмен, фентерминмен, правастатинмен, нифедипинмен (гастроинтестинальді емдік жүйенің (ГИЕЖ) дәрілік түрі және босап шығуы баяулатылған дәрілік түрі), сибутраминмен немесе алкогольмен өзара әрекеттесулер байқалмады. Мұндай өзара әрекеттесудің болмауы дәрілік өзара әрекеттесудің арнайы зерттеулерінде белгіленді.

Дәрілік өзара әрекеттесудің арнайы зерттеулерінде пероральді контрацептивтер мен орлистат арасындағы өзара әрекеттесудің болмауы анықталды. Алайда, орлистат пероральді контрацептивтердің тиімділігін жанама түрде төмендетуі мүмкін, бұл жекелеген жағдайларда жоспарланбаған жүктілікке әкелуі мүмкін. Ауыр диарея жағдайында контрацепцияның қосымша әдістерін қолдану ұсынылады (4.4 бөлімін қараңыз).

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туу жасындағы әйелдер/ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Ауыр диарея дамыған жағдайда байқалуы мүмкін пероральді контрацептивтермен жүргізілетін емнің ықтимал тиімсіздігінің алдын алу үшін контрацепцияның қосымша әдістерін қолдану ұсынылады (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

Жүктілік

Жүктілік кезеңінде әйелдерде орлистатты қолдану туралы клиникалық деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде препараттың жүктілікке, эмбрионның/ұрықтың дамуына, тууға немесе туғаннан кейінгі дамуға тікелей немесе жанама теріс әсері анықталмаған (5.3 бөлімін қараңыз).

Препаратты жүктілік кезеңінде әйелдерде қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

Бала емізу

Орлистаттың адамда емшек сүтімен бөлінетіні-бөлінбейтіні белгісіз болғандықтан, препаратты қолдану бала емізу кезеңінде әйелдерде қарсы көрсетілімді (4.3 бөлімін қараңыз).

Фертильділік

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде препараттың фертильділікке теріс әсері анықталған жоқ.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Орлистат көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етпейді немесе шамалы әсер етеді.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қысқаша қауіпсіздік бейіні

Орлистатты қабылдауға байланысты жағымсыз реакциялар негізінен АІЖ тарапынан туындайды және АІЖ-ға түскен майлардың сіңуін төмендетуге негізделген препараттың

фармакологиялық әсеріне байланысты. Орлистатты ұзақ уақыт бойы қолданған кезде жағымсыз реакциялардың пайда болу жиілігі төмендейді.

60 мг дозада орлистатты қолданған кезде ұзақтығы 18 айдан 2 жылға дейін құраған клиникалық зерттеулер барысында байқалған АІЖ тарапынан жағымсыз реакциялар, әдетте, шамалы айқындалған және өтпелі сипатқа ие болды. Әдетте, олар емдеудің басында пайда болды (3 ай ішінде) және пациенттердің көбінде тек бір рет байқалды.

Егер орлистат май мөлшері төмен аспен бірге қабылданса, АІЖ тарапынан жағымсыз реакциялардың даму қаупі төмендеуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

Жағымсыз реакциялар төменде MedDRA жүйелік-ағзалық кластарына сәйкес келтірілген.

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін белгілеу келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ -ге дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

Келесі жағымсыз реакциялар емдеудің бірінші жылында клиникалық зерттеулерде ұзақтығы 1 жыл және 2 жыл $> 2\%$ жиілікпен (ем тобындағы кездесу жиілігі плацебо тобындағы кездесуден $\geq 1\%$ асып түсті) байқалды.

Жүйке жүйесінің тарапынан: өте жиі - бас ауыруы.

Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан: өте жиі - жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары; жиі - төменгі тыныс алу жолдарының инфекциялары.

Асқазан-ішек жолы тарапынан: өте жиі – іштің ауыруы/іштегі жайсыздық, тік ішектен майлы бөліністер, нәжістің белгілі бір мөлшерімен газдардың бөлінуі, дефекацияға деген императивті қысылу, стеаторея, метеоризм, сұйық нәжіс, майлы нәжіс, дефекацияның жиілеуі; жиі - тік ішектегі ауырсыну/жайсыздық, жұмсақ нәжіс, нәжісті ұстамау, іштің кебуі*, тіс тарапынан бұзылулар, қызыл иек тарапынан бұзылулар.

Бүйрек және несеп шығару жолдарының тарапынан: жиі - несеп шығару жолдарының инфекциясы.

Зат алмасу және тамақтану тарапынан: өте жиі - гипогликемия*.

Инфекциялар және инвазиялар: өте жиі - тұмау.

Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар: жиі – шаршау.

Жыныс мүшелері мен сүт безі тарапынан: жиі - тұрақсыз етеккір оралымы.

Психиканың бұзылуы: жиі - үрейлену (мүмкін, орлистатпен емдеу АІЖ тарапынан жағымсыз реакцияларды күтуге байланысты немесе осы жағымсыз реакциялармен салдарлы байланысты үрейдің дамуымен қатар жүруі мүмкін).

* Тек II типті қант диабеті бар пациенттерде $> 2\%$ жиілікпен туындаған емдеуге байланысты спецификалық жағымсыз реакциялар (ем тобында туындау жиілігі плацебо тобындағы кездесушіліктен $\geq 1\%$ асып түсті).

4 жылға созылған клиникалық зерттеулерде жағымсыз реакциялар таралуының жалпы құрылымы ұзақтығы 1 жыл және 2 жыл болған зерттеулерге ұқсас болды, бұл ретте емдеудің бірінші жылында байқалған АІЖ тарапынан жағымсыз реакцияларының жалпы жиілігі 4 жылдық кезең ішінде жыл сайын азайды.

Келесі жағымсыз реакциялар туралы ақпарат маркетингтен кейінгі кезеңдегі өздігінен келіп түскен хабарламалардан алынған, сондықтан олардың кездесушілік жиілігі белгісіз.

Зертханалық және аспаптық зерттеулердің нәтижелеріне әсері: қандағы бауыр трансаминазалары мен сілтілі фосфатаза белсенділігінің жоғарылауы, қандағы протромбин деңгейінің төмендеуі, ХҚҚ көрсеткішінің жоғарылауы (4.3 және 4.5 бөлімдерді қараңыз).

Асқазан-ішек жолы тарапынан: тік ішектен қан кету, дивертикулит, панкреатит.

Тері және теріасты тіндері тарапынан: буллезді бөртпе.

Иммундық жүйе тарапынан: аса жоғары сезімталдық реакциялары (мысалы, қышыну, бөртпе, есекжем, ангионевроздық ісіну, бронх түйілуі және анафилаксия).

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан: өт-тас ауруы, гепатит (оның ішінде ауыр дәрежеде).

Бауырдың трансплантациясын талап ететін немесе өліммен аяқталған жағдайдың дамуымен гепатиттің бірнеше жағдайы туралы хабарланған.

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан: бүйрек жеткіліксіздігінің дамуымен қатар жүретін оксалатты нефропатия.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың (ДП) «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

сондай-ақ, «РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай даңғ., 222Б

Ұялы телефон: +7 701 786 33 98

Электрондық пошта: rvpharma@worldmedicine.kz

4.9 Артық дозалану

Дене салмағы қалыпты еріктілерде және семіздікке шалдыққан еріктілерде 800 мг дозада орлистатты бір рет қабылдау және 15 күн бойы тәулігіне 3 рет 400 мг дейін орлистатты қабылдау айқындалған жағымсыз реакциялар байқалмады (одан басқа, семіздікке шалдыққан пациенттер орлистатты 6 ай бойы тәулігіне 3 рет 240 мг дозада қабылдады). Маркетингтен кейінгі кезеңде хабарланған орлистатпен артық дозаланудың көп жағдайларында жағымсыз реакциялар тіркелмеген немесе препаратты ұсынылған дозада қолданған кезде тіркелгендерге ұқсас жағымсыз реакциялар байқалған.

Орлистатпен айтарлықтай артық дозаланған жағдайда пациенттің жағдайын 24 сағат бойы бақылауды қамтамасыз ету ұсынылады. Жануарларға жүргізілген зерттеу деректеріне сәйкес адамда орлистаттың липаза тежейтін қасиеттеріне байланысты кез-келген жүйелік жағымсыз реакция тез қайтымды болып табылады.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Семіздікті емдеуге арналған препараттар (диеталық тағамдарды қоспағанда). Семіздікті емдеуге арналған шеткері әсер ететін препараттар. Орлистат.

АТХ коды А08АВ01

Әсер ету механизмі

Орлистат ұзақ әсер ететін ас қорыту липазаларының күшті әсер ететін спецификалық тежегіші болып табылады. Оның емдік әсері асқазан мен аш ішектің саңылауында асқазан мен панкреатиндік липазалардың белсенді серин учаскесімен коваленттік байланысты қалыптастыру есебінен жүзеге асырылады. Бұл ретте белсенділігі жойылған фермент триглицеридтер түрінде тамақпен бірге сіңірілетін бос май қышқылдары мен моноглицеридтерге келіп түсетін майларды гидролиздеу қабілетін жоғалтады.

Клиникалық зерттеулердің нәтижелеріне сүйене отырып, орлистат тәулігіне үш рет 60 мг дозада қабылдағанда тағамдық майлардың шамамен 25%-ы сіңуін тежейтіні анықталды. Бұл әсер қабылдағаннан кейін 24-48 сағаттан соң нәжістегі май мөлшерінің ұлғаюына әкеледі. Препаратпен емдеуді тоқтатқаннан кейін нәжістегі май мөлшері бастапқы деңгейге оралады, әдетте 48-72 сағат ішінде.

ДСИ ≥ 28 кг/м² ересек пациенттердің қатысуымен салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған, плацебо-бақыланатын сынақтардың нәтижелері орлистатты тәулігіне үш рет 60 мг дозада қабылдау тиімділігін май мөлшері төмен гипокалориялық диетамен бірге растайды. Бастапқы параметр, дене салмағының бастапқы деңгеймен салыстырғанда өзгеруі (рандомизация уақыты) зерттеу барысында пациенттердің дене салмағының көрсеткіштері (1-кесте) және дене салмағының 5%-ға немесе 10%-ға төмендеуі бар пациенттердің пайызы (2-кесте) негізінде бағаланды. Екі зерттеуде емдеудің 12 айында дене салмағының төмендеуі бағаланды, бұл ретте дене салмағының төмендеуі негізінен алғашқы 6 ай ішінде байқалды.

1-кесте. 6 айлық емнің дене салмағына әсері (бастапқы деңгеймен салыстыру)

	Ем тобы	Пациентте р саны	Салыстырмалы орташа өзгеріс (%)	Орташа өзгеріс (кг)
1-зерттеу	Плацебо	204	-3,24	-3,11
	Орлистат 60 мг	216	-5,55	-5,20*
2-зерттеу	Плацебо	183	-1,17	-1,05
	Орлистат 60 мг	191	-3,66	-3,59*
Біріктірілген деректер	Плацебо	387	-2,20	-2,09
	Орлистат 60 мг	407	-4,60	-4,40*

* плацебомен салыстырғанда $p < 0,001$

2-кесте. 6 айлық емге жауап берген пациенттер саны

	Бастапқы деңгеймен (%) салыстырғанда дене салмағының $\geq 5\%$ -ға төмендеуі		Бастапқы деңгеймен (%) салыстырғанда дене салмағының $\geq 10\%$ -ға төмендеуі	
	Плацебо	Орлистат 60 мг	Плацебо	Орлистат 60 мг
1-зерттеу	30,9	54,6*	10,3	21,3^
2-зерттеу	21,3	37,7*	2,2	10,5^
Біріктірілген деректер	26,4	46,7*	6,5	16,2*

* плацебомен салыстырғанда $p < 0,001$

^ плацебомен салыстырғанда $p < 0,01$

60 мг дозада орлистатты қабылдаумен байланысты дене салмағының төмендеуінен басқа, 6 айлық емдеуден кейін пациенттердің денсаулығы үшін басқа да маңызды артықшылықтар атап өтілді. Қандағы жалпы холестерин концентрациясының орташа салыстырмалы өзгерісі орлистатты 60 мг дозада қабылдаған пациенттер тобы үшін -2,4%-ды (бастапқы деңгейі 5,20 ммоль/л) және плацебо қабылдаған пациенттер тобы үшін +2,8%-ды (бастапқы деңгейі 5,26 ммоль/л) құрады. Қандағы тығыздығы төмен липопротеиндердің (ТТЛП) холестерин концентрациясының орташа салыстырмалы өзгеруі 60 мг орлистат (бастапқы деңгейі 3,30 ммоль/л) қабылдаған пациенттер тобы үшін -3,5%-ды және плацебо қабылдаған пациенттер тобы үшін +3,8%-ды (бастапқы деңгейі 3,41 ммоль/л) құрады. Мықын шеңберінің орташа өзгеруі орлистатты 60 мг дозада қабылдаған пациенттер тобы үшін -4,5 см (бастапқы көрсеткіш 103,7 см) және плацебо қабылдаған пациенттер тобы үшін -3,6 см (бастапқы көрсеткіш 103,5 см) болды. Орлистатпен ем алған пациенттер тобындағы жоғарыда аталған барлық өзгерістер

плацебо қабылдаған пациенттер тобымен салыстырғанда статистикалық маңызды болды.

2 жылға созылған зерттеуде және 4 жылға созылған зерттеуде орлистат қабылдаған пациенттер тобында және плацебо алған пациенттер тобында гипокалориялық диетаны қолданды.

Орлистат пен гипокалориялық диетаны қолдану бойынша 2 жылдық бес зерттеудің біріктірілген деректерін талдау 12 апталық емдеуден кейін орлистатпен ем алған пациенттердің 37%-ында және плацебомен ем алған пациенттердің 19%-ында дене салмағының бастапқы деңгейден кемінде 5%-ға төмендегенін көрсетті. Олардың ішінде орлистатпен емделген пациенттердің 49%-ында және плацебо қабылдаған пациенттердің 40%-ында емдеудің бірінші жылында дене салмағының бастапқы деңгейден $\geq 10\%$ -ға төмендеуі байқалды. Сонымен қатар, 12 апталық емдеуден кейін дене салмағын бастапқы көрсеткіштен 5%-ға төмендете алмаған пациенттер қатарынан тек орлистатпен ем алған пациенттердің 5%-ында және плацебомен ем алған пациенттердің 2%-ында бірінші емдеу жылында дене салмағының бастапқы деңгейден $\geq 10\%$ -ға төмендеуі байқалды. Жалпы алғанда, бір жылдық емдеуден кейін орлистатты 120 мг дозада қабылдаған және дене салмағының 10%-ын немесе одан да көп жоғалтқан пациенттердің үлесі плацебо қабылдаған пациенттердің 8%-ымен салыстырғанда 20%-ды құрады. Препаратты қабылдаған пациенттер мен плацебо қабылдаған пациенттер арасындағы дене салмағының төмендеуіндегі орташа айырма 3,2 кг құрады.

4 жылға созылған XENDOS клиникалық зерттеуінде алынған деректер 12 апталық емнен кейін орлистат қабылдаған пациенттердің 60%-ында және плацебо қабылдаған пациенттердің 35%-ында дене салмағының бастапқы деңгейден кемінде 5%-ға төмендеуі байқалғанын айғақтайды. Олардың ішінде орлистатпен емделген пациенттердің 62%-ында және плацебомен ем алған пациенттердің 52%-ында емнің бірінші жылында дене салмағының бастапқы деңгейден $\geq 10\%$ -ға төмендеуі байқалды. Сонымен қатар, 12 апталық емдеуден кейін дене салмағын бастапқы деңгейден 5%-ға төмендете алмаған пациенттер қатарынан тек орлистатпен ем алған пациенттердің 5%-ында және плацебомен ем алған пациенттердің 4%-ында бірінші емдеу жылында дене салмағының бастапқы деңгейден $\geq 10\%$ -ға төмендеуі байқалды. 1 жылдық емдеуден кейін орлистатпен емделген пациенттердің 41%-ында және плацебомен ем алған пациенттердің 21%-ында дене салмағының $\geq 10\%$ -ға төмендеуі байқалды, екі топ арасындағы орташа айырмашылық 4,4 кг құрады. 4 жылдық емдеуден кейін орлистатпен емделген пациенттердің 21%-ында және плацебомен ем алған пациенттердің 10%-ында дене салмағының $\geq 10\%$ -ға төмендеуі байқалды, топтар арасындағы орташа айырмашылық 2,7 кг құрады.

XENDOS зерттеуінде орлистат немесе плацебо қабылдаған және 12 апталық емдеуден кейін дене салмағын кемінде 5%-ға немесе бірінші емдеу жылында кемінде 10%-ға төмендеткен пациенттер бес 2 жылдық зерттеуден көп болды. Бұл айырмашылықтардың себебі, 2 жылға созылатын 5 зерттеу 4 апталық диета мен плацебомен алдын-ала емдеу кезеңін қамтыды, бұл кезеңде пациенттер емдеуді бастамас бұрын орта есеппен 2,6 кг жоғалтты.

4 жылдық клиникалық зерттеуде алынған деректер сондай-ақ орлистатпен емдеу кезінде қол жеткізілген дене салмағының жоғалуы 2 типті қант диабетінің дамуын бәсеңдеткен деген болжам бар (плацебомен ем алған пациенттер тобындағы 5,4%-бен салыстырғанда орлистатпен ем алған пациенттер тобында қант диабеті жағдайларының жиынтық жиілігі 3,4%). Қант диабетінің даму жағдайларының басым көбі бастапқыда глюкозаға төзімділігі бұзылған пациенттердің қосалқы тобында байқалды, мұндай пациенттердің үлесі рандомизацияланған пациенттердің 21% құрады. Бұл деректер ұзақ мерзімді клиникалық артықшылықты көрсететіні-көрсетпейтіні белгісіз.

Төрт жылдық клиникалық зерттеулердің деректеріне сәйкес семіздігі және гипогликемиялық агенттермен жеткіліксіз бақыланатын 2 типті қант диабеті бар

пациенттерде дене салмағының $\geq 10\%$ -ға төмендеуі орлистатпен ем алған пациенттердің 11,3%-ында байқалды және плацебомен ем алған пациенттер тобында 4,5% болды. Плацебомен ем алған пациенттер тобымен салыстырғанда орлистатпен еммен алған пациенттер тобында дене салмағының төмендеуіндегі орташа айырмашылық 1,83-3,06 кг, ал қандағы гликозилденген гемоглобин HbA1c деңгейінің төмендеуіндегі орташа айырмашылық 0,18-0,55 % құрады. Қандағы гликозилденген гемоглобин деңгейін төмендетудің әсері дене салмағының төмендеуіне байланысты емес екендігі анықталған жоқ.

Параллельді топтары бар көп орталықты (АҚШ, Канада), салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын рандомизацияланған зерттеуде 52 апта бойы семіздігі бар 539 жасөспірім гипокалориялық диета мен жаттығуларға қосымша ретінде 120 мг дозада орлистат ($n = 357$) немесе тәулігіне үш рет плацебо ($n = 182$) қабылдаған. Екі топқа да полидәруменді препараттармен ем алған. Бастапқы көрсеткішпен салыстырғанда зерттеу соңында ДСИ өзгеруі бастапқы соңғы нүкте болып табылады.

Зерттеу нәтижелері орлистатпен ем алған пациенттер тобында ДСИ анағұрлым маңызды төмендеуі (айырмашылықтар 0,86 кг/м² құрады) туралы айғақтайды. Орлистатпен ем алған пациенттердің 9,5%-ында және плацебомен ем алған пациенттердің 3,3%-ында 1 жылдық емдеуден кейін дене салмағының $\geq 10\%$ -ға төмендеуі байқалды, екі топ арасындағы орташа айырмашылық 2,6 кг құрады. Орлистатпен жүргізілген 12 апталық емнен кейін дене салмағының $\geq 5\%$ төмендеуі бар пациенттер тобында жоғары көрсеткіштер байқалды, бұл бастапқы популяцияның 19% құрады. Жалпы, тіркелген жағымсыз реакциялар ересектерде байқалған реакцияларға ұқсас болды. Алайда, сүйек сыну жиілігінің түсініксіз жоғарылауы байқалды (орлистатпен және плацебомен ем алған пациенттер тобында 6% және сәйкесінше 2,8%).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңірілуі

Дене салмағы қалыпты еріктілер мен семіздікке шалдыққан пациенттерді қамтитын зерттеулерде орлистаттың АІЖ-ға сіңуі мейлінше аз екендігі анықталды. Пероральді қабылдағаннан кейін сегіз сағаттан соң қан плазмасындағы орлистаттың өзгермеген түріндегі концентрациясы сандық анықталатын деңгейге (< 5 нг/мл) жеткен жоқ.

Жалпы, емдік дозаларда қабылдағаннан кейін орлистат қан плазмасындағы өзгермеген түрінде тек жекелеген жағдайларда ғана анықталды, бұл ретте оның қан плазмасындағы концентрациясы аса төмен болды (< 10 нг/мл немесе 0,02 мкмоль); препараттың кумуляциясы байқалмады, бұл АІЖ ең аз сіңуін көрсетеді.

Таралуы

Препараттың таралу көлемін анықтау мүмкін емес, себебі оның АІЖ-ға сіңуі мейлінше аз және оның жүйелік фармакокинетикасы жоқ. *In vitro* орлистат $> 99\%$ -ға қан плазмасының ақуыздарымен байланысады (липопротеидтер мен альбумин негізгі байланыстырушы ақуыздар болып табылады). Мейлінше аз мөлшерде орлистат эритроциттерге енеді.

Биотрансформациясы

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде алынған деректерге сүйене отырып, орлистат метаболизмі негізінен ішек жақтауында жүреді. Семіздігі бар пациенттерді қамтитын зерттеу деректеріне сәйкес препарат дозасының ең аз бөлігі жүйелі қан ағымына түседі, бұл ретте қан плазмасындағы препараттың жалпы концентрациясының шамамен 42%-ы екі негізгі метаболитке - М1 (4-буынды гидролизденген лактон сақинасы) мен М3 (N-формиллейцин қалдығы бөлінгеннен кейін М1) тиесілі.

М1 және М3 метаболиттері ашық бета-лактон сақинасына ие және липазаны өте әлсіз тежейді (орлистатқа қарағанда 1000 есе және сәйкесінше 2500 есе әлсіз). Емдік дозаларда орлистат қабылдағаннан кейін төмен тежегіштік белсенділікті және қан плазмасындағы төмен концентрацияны (орта есеппен 26 нг/мл және сәйкесінше 108 нг/мл) ескере отырып, бұл метаболиттер фармакологиялық белсенді емес болып саналады.

Элиминациясы

Дене салмағы қалыпты еріктілер мен семіздігі бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеулерде АІЖ-ға сіңбеген препарат негізінен нәжіспен шығарылғаны анықталды. Нәжіспен препараттың енгізілген дозасының шамамен 97%-ы шығарылды, бұл ретте препараттың енгізілген дозасының 83%-ы өзгермеген түрінде орлистанты құрады.

Орлистантымен байланысқан субстанциялардың жиынтық бүйрек экскрециясы препараттың енгізілген дозасының < 2% құрады. Препаратты организмнен толық шығарылуға дейінгі уақыт (нәжіспен және несеппен) 3-5 күн болды. Дене салмағы қалыпты еріктілерде және семіздігі бар пациенттерде орлистантының шығарылу жолдарының арақатынасы ұқсас болды. Орлистанты және М1 мен М3 метаболиттері өтпен шығарылуы мүмкін.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Фармакологиялық қауіпсіздік, көп рет енгізген кездегі уыттылық, гендік уыттылық, канцерогендік қуаты және репродуктивті уыттылық стандартты клиникаға дейінгі зерттеулер адам үшін қауіптілікті анықтаған жоқ.

Жануарларға жүргізілген репродуктивті уыттылық зерттеулерінде препараттың тератогендік қуаты анықталған жоқ. Препараттың жануарларға тератогендік әсерінің болмауына байланысты препаратты адамда қабылдаған кезде ол даму ақауларын туындатады деп күтілмейді. Қазіргі уақытта адамда туа біткен даму ақауларының дамуын анықтайтын субстанциялар жануарлардың екі түріне қатаң бақыланатын зерттеулерде тератогендік әсерге ие болуы керек.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

Лактоза моногидраты

Повидон К30

Натрий крахмалы гликоляты

Натрий лаурилсульфаты

Тазартылған су**

Капсуланың құрамы:

Титанның қостотығы (Е 171)

Индигодин (Е 132)

Желатин

** - дайын өнімде жоқ

6.2 Үйлесімсіздік

Деректер жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

14 капсуладан (60 және 120 мг дозалармен) мөлдір ПВХ/ПВДХ үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада.

3 немесе 6 пішінді ұяшықты қаптамадан қазақ және орыс тілдеріндегі медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары

Арнайы талаптар жоқ.

Кез келген пайдаланылмаған өнім немесе қалдықтар жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД.»

Бербути көш., 10/ Алмасиани көш., 19-21, 26 кеңсе (корп. II), Тбилиси қ., Грузия

Тел.: + 995 32 2 21 28 12, факс: + 995 32 2 21 28 13

Электрондық пошта: worldmedicine.llc.geo@gmail.com

7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберу керек:

«РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай даңғ., 222Б

Тел./факс: 8 (7272) 529090, электрондық пошта: rin_pharma@mail.ru

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№025826

ҚР-ДЗ-5№025827

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 25 мамыр 2022

Тіркеу (қайта тіркеуді) соңғы рет расталған күн:

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы ресми сайттан қарауға болады:

<http://www.ndda.kz>