

La decisión valiente,

Lysthin

Orlistat

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

1.DENOMINACIÓN DISTINTIVA: LYSTHIN®

2.DENOMINACIÓN GENÉRICA ORLISTAT

3.FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN CÁPSULAS

Cada cápsula contiene:

Orlistat	120 mg
Excipiente cbp	1 cápsula

4.INDICACIONES TERAPÉUTICAS: LYSTHIN® está indicado para el tratamiento en conjunción con un plan de alimentación hipocalórica en los pacientes obesos y/o con sobrepeso mayores de 16 años, incluidos los que presentan factores de riesgo asociados a la obesidad. Orlistat permite un control eficaz a largo plazo del peso (reducción, mantenimiento y prevención del aumento de peso). El tratamiento con LYSTHIN® conduce a una reducción de los factores de riesgo y los trastornos asociados a la obesidad, como hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hipertensión, así como una reducción de la grasa visceral. En pacientes con diabetes tipo 2 que tienen sobrepeso (IMC > 27 Kg/m²) o son obesos con (IMC > 30 Kg/m²). LYSTHIN® junto con un plan de alimentación hipocalórica, proporciona un control adicional de la glucemia cuando se utiliza en combinación con agentes antidiabéticos como metformina, sulfonilureas y/o insulina. **5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:** **Farmacocinética:** Absorción: En los voluntarios de peso normal y obesos la exposición sistémica a orlistat fue mínima. Las concentraciones plasmáticas de orlistat intacto fueron casi no detectables (< 5 ng/ml) después de la administración única de 360 mg de orlistat. En general, después de un tratamiento prolongado a dosis terapéuticas, la detección de orlistat intacto en plasma fue esporádico y las concentraciones fueron extremadamente bajas (< 10 ng/ml o 0.02 µM), sin evidencia de acumulación, mostrando consistencia con una absorción insignificante. **Distribución:** El volumen de distribución de orlistat no puede determinarse debido a que se absorbe en forma mínima. In vitro orlistat, está unido en 99% a las proteínas plasmáticas (principalmente a lipoproteínas y albúmina). Orlistat se fracciona en forma mínima dentro de los eritrocitos. **Metabolismo:** Estudios realizados en animales sugieren que el metabolismo de orlistat se presenta principalmente en forma pre-sistémica (lumen del estómago e intestino delgado) Basado sobre un estudio, en el cual se administró orlistat marcado con C14. Se observó que los dos metabolitos principales (M1 y M3) describen aproximadamente el 42% de la radioactividad en plasma resultante de la fracción de minuto de la dosis que fue absorbida sistémicamente en pacientes obesos. Estos dos metabolitos principales tienen una actividad inhibitoria de lipasa muy débil (1,000 y 2,500 veces menos que orlistat, respectivamente). En vista de esta baja actividad

inhibitoria y los bajos niveles plasmáticos en dosis terapéuticas (promedio de 26 ng/ml y 108 ng/ml), se considera que estos metabolitos son farmacológicamente inactivos. **Eliminación:** Estudios realizados en personas con peso normal y obesas se ha demostrado que la principal vía de eliminación es fecal. Aproximadamente el 97% de la dosis administrada se excreta en las heces, y el 83% de esa fue orlistat inalterado. La excreción renal acumulada del total de los compuestos relacionados a orlistat fue < 2% de la dosis administrada. El tiempo en alcanzar la excreción completa fue de 3 a 5 días. La eliminación de orlistat parece ser similar entre los voluntarios de peso normal y en los voluntarios obesos. El orlistat, y los metabolitos M1 y M3 pueden excretarse por vía biliar. **Farmacocinética en poblaciones especiales:** Las concentraciones plasmáticas de orlistat y sus metabolitos M1 y M3 fueron similares en pacientes pediátricos comparados con aquellos encontrados en los adultos al mismo nivel de dosificación. Las excreciones fecales diarias fueron 27 y 7% de la ingesta en la dieta en los grupos de orlistat y placebo, respectivamente. **Farmacodinamia:** Orlistat es un potente inhibidor, específico y reversible de acción prolongada de las lipasas gastrointestinales. Ejerce su actividad terapéutica en el lumen del estómago y del intestino delgado formando una unión covalente con la serina, en el sitio activo (catalítico) de las lipasas gástricas y pancreáticas. La enzimas inactivadas son por lo tanto incapaces de hidrolizar los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos libres y monoglicéridos absorbibles. Debido a que los triglicéridos no hidrolizados no son absorbidos, el déficit calórico, resultante tiene un efecto positivo sobre el control de peso. Así pues, no es necesaria la absorción sistémica del fármaco para ejercer su actividad. Basados en las mediciones de grasa fecal, el efecto del orlistat se puede obtener dentro de las primeras 24-48 horas después de la administración. Una vez suspendido el tratamiento con orlistat, los niveles de grasa fecal regresan a los niveles previos al inicio del tratamiento dentro de las primeras 48-72 horas. Eficacia en pacientes con diabetes tipo 2: Los datos conjuntos de 4 estudios de un año y 3 estudios de 6 meses en pacientes con diabetes tipo 2 mostraron que el porcentaje de respuesta (> 10% de pérdida de peso corporal) fue del 11.3% con orlistat y de 4.5% con placebo. La diferencia media de pérdida de peso con el fármaco comparado con placebo fue de 2.47 Kg en estos pacientes.

Eficacia en pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de orlistat se han evaluado en pacientes adolescentes obesos de 12-16 años de edad. El uso de orlistat en este grupo de edad está apoyado por evidencias de estudios adecuados y bien controlados de orlistat en adolescentes con datos adicionales de un estudio de 54 semanas de eficacia y seguridad, multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo en 539 adolescentes obesos (357 recibieron orlistat 120 mg 3 veces al día y 182 pacientes que recibieron placebo), de 12 a 16 años edad, en el que se evaluaron los efectos de orlistat sobre el índice de masa corporal (IMC) y pérdida de peso, así como con un estudio de equilibrio de minerales de 21 días en pacientes adolescentes obesos de 12-16 años. El índice de masa corporal fue el parámetro de eficacia primario debido a que toma en cuenta cambios en estatura y peso corporal, que ocurren en niños en etapa de crecimiento. Los pacientes tratados con orlistat tuvieron una reducción promedio en el IMC de 0.55 Kg/m² comparado con un incremento promedio de 0.31 Kg/m² en pacientes tratados con placebo (p=0.001). En ambos estudios de adolescentes, los efectos adversos fueron generalmente similares a aquellos descritos en adultos e incluyeron heces grasosas/aceitosas, manchado y evacuación aceitosa. En un subgrupo de 152 y 77 pacientes orlistat y placebo respectivamente del estudio de 54 semanas, los cambios en la composición corporal medidos por DEXA fueron similares en ambos grupos de tratamiento a excepción de masa de grasa, que disminuyó significativamente en pacientes orlistat comparado con los pacientes placebo (-2.5 Kg contra -0.6 Kg p= 0.033). Debido a que orlistat puede interferir con la absorción de vitaminas liposolubles, se dio instrucciones a todos los pacientes de tomar diariamente un multivitamínico que contenga vitaminas A, D, E, K y beta-caroteno. El suplemento deberá tomarse por lo menos 2 horas antes o después de orlistat. Además, todos los pacientes se mantuvieron bajo un programa de modificación de la conducta y se les ofrecieron recomendaciones de ejercicio, orlistat no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 16 años de edad. Aproximadamente el 65% de pacientes en cada grupo de tratamiento terminó el estudio. La siguiente tabla presenta los porcentajes de pacientes que alcanzaron una reducción en el IMC y peso corporal > 5 y > 10% después de 52 semanas de tratamiento para la población de intención de tratar:

Porcentaje de pacientes con una reducción > 5% en el índice de masa corporal y peso corporal después de un año de tratamiento (Protocolo NM-16189)

Población de intención de tratar				
				Reducción ≥ 5 %
	ORLISTAT	n	Placebo	n
IMC	26.5%	347	15.7%	178
Peso Corporal	19.0%	348	11.7%	180

Porcentaje de pacientes con una reducción > 10% en el índice de masa corporal y peso corporal después de un año de tratamiento (Protocolo NM-16189)

Población de intención de tratar				
				Reducción >_10 %
	ORLISTAT	n	Placebo	n
IMC	13.3%	347	4.5%	178
Peso Corporal	9.5%	348	3.3%	180

Adultos obesos: Los ensayos clínicos han demostrado que el orlistat promueve la pérdida de peso, duplicando los resultados alcanzados con la dieta sola. La pérdida de peso era evidente a un plazo de 2 semanas de iniciado el tratamiento y continuado durante 6 a 12 meses, incluso en individuos que no pudieron responder a dieta solamente. Después de 2 años se observaron mejoras significativas en los factores de riesgo metabólico asociados a obesidad. Además, las ventajas significativas en los niveles de grasa corporal se observaron en comparación con placebo. El orlistat es también eficaz en la prevención del recobro de peso, con aproximadamente la mitad de los pacientes que recuperaron no más de 25% de peso perdido y casi la mitad de éstos que no recuperaron ningún peso o aun que continuaron perdiendo peso. Pacientes obesos con diabetes tipo 2: Estudios clínicos que se realizaron en pacientes obesos por un período de 6 meses a 1 año mostraron que los pacientes obesos o con sobrepeso con diabetes tipo 2 tenían mayor pérdida de peso al comparar con dieta solamente. También fue demostrado que la pérdida de peso era sobre todo debido al decremento de la grasa corporal. Adicionalmente, a pesar de la administración de medicación antidiabética, el paciente promedio tenía control glicémico pobre antes del inicio del estudio, pero demostraron mejoras estadísticamente significativas (y clínicamente significativas) en el control glicémico después del tratamiento con orlistat. Además, fue evidente que el uso de medicación antidiabética disminuyó, niveles de la medicación de la insulina fueron más bajos así como la resistencia a la insulina. Retraso en el inicio de diabetes tipo 2 en pacientes obesos: En un ensayo clínico conducido en un período de cuatro años se demostró que el orlistat redujo significativamente el riesgo de inicio de diabetes tipo 2 en aproximadamente 37% comparado con el grupo de placebo. La disminución del riesgo para los pacientes con tolerancia a la glucosa en la línea basal fue aún más marcada, de aproximadamente 45%. Adicionalmente, la pérdida de peso fue significativamente mayor en el grupo de orlistat que en el grupo de placebo y se mantuvo durante del período de cuatro años del estudio. Además, los pacientes tratados con orlistat demostraron reducciones significativas en los factores de riesgo metabólicos comparados al grupo del placebo. Adolescentes obesos: En un ensayo clínico realizado con pacientes adolescentes obesos de 16 años de edad durante 1 año demostraron que los adolescentes obesos tratados con el orlistat lograron un IMC disminuido, comparado con el grupo del placebo, que tenía un IMC aumentado. Además, aquellos que en el grupo del orlistat habían disminuido significativamente la circunferencia de la cintura, la cantidad de grasa, índice cintura/cadera comparada con aquellos en el grupo del placebo. La presión arterial diastólica también fue reducida perceptiblemente en el grupo de orlistat comparado al placebo. Otros estudios clínicos: Algunos estudios epidemiológicos observacionales han demostrado una relación entre la obesidad y la grasa visceral con los riesgos de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, ciertas formas de cáncer, ciertos desórdenes respiratorios y un incremento en la mortalidad. Estos estudios sugieren que la pérdida de peso, si se mantiene, puede producir beneficios a la salud para pacientes obesos que tienen o están en riesgo de desarrollar comorbilidades relacionadas con el exceso de peso. Los efectos a largo plazo del orlistat en la morbilidad y mortalidad asociados con la obesidad no han sido establecidos. Los efectos de orlistat en la pérdida, mantenimiento y recobro de peso en un número de comorbilidades (por ejemplo diabetes tipo 2, lípidos o presión arterial) fueron evaluados en un estudio Xendos de 4 años y en 7 estudios clínicos a largo plazo, multicéntricos, doble-ciego, placebo-controlados. Durante el primer año de terapia, los estudios de 2 años de duración, evaluaron la pérdida y mantenimiento de peso. Durante el segundo año de terapia, algunos estudios evaluaron la continuidad de la pérdida y mantenimiento del peso y otros evaluaron el efecto de orlistat en el

recobro de peso. Estos estudios incluyeron 2,800 pacientes tratados con orlistat y 1,400 pacientes tratados con placebo. La mayoría de estos pacientes tenían factores de riesgo y comorbilidades asociadas con la obesidad. En el estudio Xendos, que incluyó 3,304 pacientes, el tiempo de inicio de la diabetes tipo 2 fue evaluado además del mantenimiento del peso. En todos estos estudios, el tratamiento con orlistat y placebo designa un tratamiento con orlistat más dieta y placebo más dieta, respectivamente. Durante la pérdida de peso y el período de mantenimiento, se recomendó a todos los pacientes una dieta bien balanceada y reducida en calorías que representó aproximadamente 20% de decremento de la ingesta de calorías y 30% de calorías de la grasa. Adicionalmente, todos los pacientes recibieron orientación nutricional. Resultados a un año: Pérdida de peso, mantenimiento del peso y factores de riesgo: Se observó una pérdida de peso en las primeras 2 semanas de iniciación de la terapia, que continuó por 6 a 12 meses. Los datos de 5 estudios clínicos indicaron que la pérdida de peso general promedio a los 6 y 12 meses de tratamiento fue de 5.6 y 6.1 Kg en los pacientes tratados con orlistat, y 2.8 y 2.6 Kg en pacientes tratados con placebo, respectivamente. De los pacientes que completaron un año de tratamiento, el 57% de los tratados con orlistat (120 mg, 3 veces al día) y 31% de los pacientes tratados solo con placebo, perdieron al menos 5% de su peso corporal basal. Los cambios en los factores de riesgo de tipo metabólico, cardiovascular y antropométrico asociados con obesidad basados en los datos de 5 estudios clínicos, se presentan en la siguiente tabla.

Cambios promedio en los factores de riesgo después de 1 año de tratamiento de la población

Factor de riesgo	Orlistat 120 mg	Placebo
Metabólicos:		
Colesterol total	-2.0%	+5.0%
Colesterol-LDL	-4.0%	+5.0%
Colesterol-HDL	+9.3%	+12.8%
LDL/HDL	-0.37	-0.20
Triglicéridos	+1.34%	+2.9%
Glucosa (mmol/L)	-0.04	0.0
Insulina (pmol/L)	-0.67	+5.2
Cardiovasculares:		
Presión arterial		
Sistólica (mmHg)	-1.01	+0.58
Presión arterial		
Diastólica (mmHg)	-1.19	+0.46
Antropométricos:		
Circunferencia de la		
Cintura (cm)	-6.45	-4.04
Circunferencia de la		
Cadera (cm)	-5.31	-2.96

Efecto en el recobro de peso: Tres estudios fueron designados para evaluar los efectos de orlistat comparado con placebo para reducir el recobro de peso después de una pérdida previa de peso alcanzada siguiendo una dieta sola (estudio 14302) o tratamiento previo con orlistat (estudio 14119C y 14185). La dieta utilizada durante el primer año fue una dieta de mantenimiento más que una de pérdida de peso, y los pacientes recibieron menos orientación nutricional que los pacientes de los estudios de pérdida de peso. En el estudio 14119C, los pacientes tratados con placebo recuperaron 52% de su peso previo mientras que los pacientes tratados con orlistat 26% del peso previamente perdido.

En el estudio 14185, los pacientes tratados con placebo recuperaron 63% del peso perdido y los tratados con orlistat, 35%: En el estudio 14302, los pacientes del grupo de placebo recuperaron 53% y los del grupo de orlistat, 32%, respectivamente. Resultados a dos años: Control de peso a largo plazo y factores de riesgo. Los efectos del tratamiento con orlistat se examinaron por 2 años. Al final del año 1, las dietas de los pacientes se revisaron y modificaron como fue necesario. La dieta prescrita en el segundo año fue preparada para mantener el peso actual del paciente. Orlistat mostró ser más efectivo que el placebo en el control de peso a largo plazo en estudios multicéntricos, placebo-controlados, doble-ciego. Los datos de estos estudios revelan que el 40% de los pacientes tratados con 120 mg de orlistat 3 veces al día, y 24% de los pacientes tratados con placebo, quienes completaron el estudio de 2 años de la misma terapia, lograron > 5% de la pérdida de peso corporal, demostraron que la ventaja farmacológica de orlistat se mantuvo durante 2 años. Las diferencias relativas en factores de riesgo entre el grupo de tratamiento con orlistat y con placebo fueron similares a los resultados después de 1 año de terapia para el colesterol total, colesterol-LDL, el cociente de LDL/HDL, los triglicéridos, la glucosa, la insulina, la presión arterial diastólica, y las circunferencias de cintura y cadera. Las diferencias relativas entre los grupos del tratamiento para el colesterol-HDL y la presión arterial sistólica eran menores que las observadas en el primer año. Las diferencias relativas en factores de riesgo entre el grupo de tratamiento con orlistat y con placebo fueron similares a los resultados después de 1 año de terapia para colesterol-LDL y HDL, los triglicéridos, insulina, presión arterial diastólica y circunferencia de la cintura. Las diferencias relativas entre los grupos de tratamiento para el cociente de LDL/HDL y la presión arterial sistólica aislada eran menores que lo observado en el primer año. Resultados a cuatro años: Los factores de riesgo y del control de peso a largo plazo. En el estudio Xendos doble-ciego, placebo-controlado, a los cuatro años, los efectos del orlistat en retrasar el inicio de la diabetes tipo 2 y en peso corporal fueron comparados al placebo en 3,304 pacientes obesos que tenían tolerancia normal y deteriorada de la glucosa en la línea basal, 34% de los 1,655 pacientes que fueron seleccionados al azar para el grupo de placebo y el 52% de los 1,649 pacientes que fueron seleccionados al azar para el grupo de orlistat terminaron el estudio de cuatro años. Al final del estudio, el porcentaje de pérdida de peso en el grupo de placebo fue de -2.75% comparados con -5.17% en el grupo de orlistat. El 45% de los pacientes tratados con placebo y el 73% de los pacientes tratados con orlistat perdieron > 5% de su peso corporal en la línea basal, y el 21% de los pacientes con placebo y el 41% de los pacientes del orlistat perdieron > 10% de su peso corporal de la línea basal después del primer año del tratamiento. Después de 4 años del tratamiento, el 28% de los pacientes con placebo, y el 45% de los pacientes tratados con orlistat perdieron > 5% de su peso corporal en la línea basal y el 10% de los pacientes con placebo y el 21% de los pacientes con orlistat perdieron el > 10% de su peso corporal de la línea basal. Los cambios relativos de la línea basal para los factores de riesgo asociados con obesidad después de 4 años de terapia fueron evaluados en la población del estudio Xendos.

Factor de riesgo	Orlistat 120 mg	Placebo
Metabólicos:		
Colesterol total	-7.2%	-2.03%
Colesterol-LDL	-11.65%	-3.85%
Colesterol-HDL	+5.92%	+7.01%
LDL/HDL	-0.53	-0.33
Triglicéridos	+3.64%	+1.30%
Glucosa (mmol/L)	+0.12	0.23
Insulina (pmol/L)	-24.93	-15.71

Factor de riesgo	Orlistat 120 mg	Placebo
Cardiovasculares:		
Presión arterial		
Sistólica (mmHg)	-4.12	-2.60
Presión arterial		
Diastólica (mmHg)	-1.93	-0.87
Antropométricos:		
Circunferencia de la		
Cintura (cm)	-5.78	-3.99

Se realizó un estudio doble-ciego, placebo-controlado de un año en pacientes diabéticos tipo 2 (n=321) estabilizados con sulfonilureas 30% de los pacientes, tratados con orlistat alcanzaron por lo menos 5% o una mayor reducción en peso corporal comparado con el 13% de los pacientes tratados con placebo. Además, orlistat (n=162) comparado al placebo (n=159) fue asociado con la reducción significativa del colesterol total (-1.0% contra +9.0, $p < 0.05$), el cociente de LDL/HDL (-0.26 contra 0.02, $p < 0.05$) y los triglicéridos (+2.54% contra +16.2%, $p < 0.05$), respectivamente. Inicio de la diabetes tipo 2 en pacientes obesos: En el estudio Xendos, la población general, el orlistat retrasó el inicio de la diabetes tipo 2 de tal manera que al final de los 4 años de tratamiento, la incidencia acumulativa de diabetes fue del 8.3% para el grupo placebo comparado con el 5.5% del grupo orlistat. Este hallazgo fue consecuencia de una reducción significativa en la incidencia de desarrollar diabetes tipo 2 en aquellos pacientes con problemas de tolerancia a la glucosa en la línea basal. El efecto de orlistat para retrasar el inicio de la diabetes tipo 2 en pacientes obesos con intolerancia a la glucosa se debe presumiblemente a la pérdida de peso y no a ningún efecto independiente del fármaco sobre el metabolismo de la insulina o glucosa. El efecto de orlistat en la pérdida de peso depende también de la dieta y el ejercicio. **6. CONTRAINDICACIONES:** LYSTHIN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a orlistat o a cualquier componente de la fórmula, así como, en pacientes con síndrome crónico de mala absorción y colestasis. **7. PRECAUCIONES GENERALES:** La mayoría de los pacientes, hasta con cuatro años completos de tratamiento mantuvieron sus niveles de vitaminas A, D, E, K y de β -carotenos dentro del rango normal. Con la finalidad de asegurar una adecuada nutrición, podría considerarse el uso de suplemento multivitamínico el cual se debe tomar como mínimo dos horas después de la administración de orlistat o al dormirse. A los pacientes se les debe instruir para que se adhieran a los lineamientos de la dieta. Puede incrementarse la posibilidad de experimentar eventos gastrointestinales cuando orlistat se administra con una dieta alta en grasas (por ejemplo una dieta de 2,000 calorías al día, conteniendo más del 30% de las calorías provenientes de grasa; lo que equivale a más de 67 g de grasa). La ingesta diaria de grasa se debe distribuir en las tres comidas principales. Si orlistat se administra con cualquier alimento muy alto en grasa, la posibilidad de efectos gastrointestinales puede incrementarse. La pérdida de peso inducida por orlistat está acompañada por una mejoría en el control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2, lo que puede permitir o requerir de una reducción en la dosis de hipoglucemiantes orales (como sulfonilureas). Se ha observado una reducción en los niveles plasmáticos de ciclosporina con la coadministración de orlistat. Por lo tanto, se recomienda monitorear con mayor frecuencia de lo usual los niveles plasmáticos de ciclosporina. Los parámetros de coagulación deben monitorearse en los pacientes bajo tratamiento concomitante de anticoagulantes orales. **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Embarazo

zo categoría B. En estudios de reproducción animal, no se observaron efectos embriotóxicos o teratogénicos con orlistat. En ausencia de efectos teratogénicos en animales, no se espera ningún efecto de malformaciones en los seres humanos. Sin embargo, orlistat no se recomienda para usarse durante el embarazo en ausencia de datos clínicos. No se ha investigado la secreción de orlistat en la leche materna, por lo que orlistat no debe tomarse durante el período de lactancia. **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones adversas de orlistat son principalmente de naturaleza gastrointestinal y están relacionadas con el efecto farmacológico que impide la absorción de la grasa ingerida. Se observaron comúnmente manchas oleosas, esteatorrea, flatulencia con descarga fecal, urgencia fecal, evacuación oleosa, aumento de la defecación e incontinencia fecal. La incidencia de estos eventos crece a medida que aumenta el contenido de grasa en la dieta. Se deberá poner al tanto a los pacientes acerca de la posibilidad de que se presentes estos eventos gastrointestinales y sobre la mejor forma de manejarlos, por ejemplo, reforzando la dieta, sobre todo en la cantidad de grasa contenida. Además, dolor/malestar abdominal, dolor/malestar rectal, trastornos dentales y gingivales El consumo de una dieta baja en grasas disminuirá la posibilidad de presentar los eventos gastrointestinales, lo cual puede ayudar a los pacientes a regular su ingestión de grasas. Estos eventos adversos son generalmente transitorios. En los estudios clínicos se presentaron generalmente al principio del tratamiento (en los primeros 3 meses) y la mayoría de los pacientes experimentaron un solo episodio. Rara vez se han observado otros eventos como: infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, influenza, cefalea, alteraciones menstruales, ansiedad, fatiga e infecciones del tracto urinario. Experiencia postcomercialización: se han reportado casos raros de hipersensibilidad. Los principales síntomas clínicos son prurito, erupción cutánea, urticaria, angioedema y anafilaxia. También se han reportado casos muy raros de erupción bulosa, incremento en los niveles de transaminasas y fosfatasa alcalina y casos excepcionales de hepatitis. **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** No se observaron interacciones específicas entre medicamentos en los estudios realizados para tal efecto, con, atorvastatina, digoxina, fenitoína, anticonceptivos orales, pravastatina, ciclosporina, gliburida, warfarina, nifedipino incluyendo el de liberación lenta, alcohol. Sin embargo, cuando la warfarina y otros anticoagulantes se administraron en combinación con orlistat los valores del cociente internacional normalizado (INR) deben monitorearse estrechamente. Se ha observado un decremento en la absorción de la vitamina D, E y beta-carotenos cuando se administra orlistat, sin embargo, los niveles séricos de dichas vitaminas permanecieron dentro de los niveles normales. También se ha observado una reducción en los niveles plasmáticos de la ciclosporina cuando se administra conjuntamente con orlistat, por lo que se recomienda monitorear más frecuentemente los niveles plasmáticos de éste fármaco. **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** En las determinaciones de grasa fecal, el efecto de orlistat es observado a las 24 - 48 de la administración. Después de la suspensión del fármaco, el contenido de grasa fecal retorna generalmente a niveles basales en 48 -72 horas. **12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En los estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos embriotóxicos o teratogénicos con orlistat. En ausencia de un efecto teratogénico en los animales, no se espera ningún efecto de malformación en los seres humanos. Sin embargo, orlistat no se recomienda para usarse durante el embarazo en ausencia de datos clínicos. **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** ORAL Dosis Estándar: La dosis recomendada de orlistat es de 120 mg tres veces al día, deberá ser ingerida junto con los alimentos una cápsula con el primer bocado (del desayuno, la comida y la cena). Si se omite alguna comida, o no contiene grasa, puede prescindirse

de la dosis de orlistat correspondiente. Los beneficios terapéuticos de orlistat (incluidos el control de peso y mejoría de los factores de riesgo) se mantienen con la administración a largo plazo. El paciente debe seguir una dieta nutricionalmente equilibrada y moderadamente hipocalórica, aproximadamente el 30% de calorías provenientes de las grasas. La ingesta diaria de grasas, carbohidratos y de proteínas se debe distribuir en las 3 comidas principales. Se recomienda que la dieta diaria sea rica en frutas y verduras. Dosis superiores de 120 mg tres veces al día no mostraron proveer beneficios adicionales. En los ancianos, no es necesario ajustar la dosis. **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL (ANTÍDOTOS):** No se han reportado casos de sobredosis con orlistat. Se han estudiado dosis únicas de 800 mg de orlistat y dosis múltiples de hasta 400 mg tres veces al día por 15 días en individuos con peso normal y obesos sin que hubiera hallazgos adversos significativos.

En casos de sobredosis con orlistat, se recomienda observar al paciente durante 24 horas. Según los estudios realizados en humanos y en animales, cualquier efecto sistémico atribuible a las propiedades de orlistat para inhibir las lipasas debe ser rápidamente reversible.

15. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES: Venta al público: Caja con 30, 60 y 90 cápsulas de 120 mg. Exportación: Caja con 30, 60 y 90 cápsulas de 120 mg. **16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco. **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años. No se administre en pacientes con síndrome de mala absorción crónica y colestasis. Este producto contiene colorante azul FD&C No.1, el cual puede producir reacciones alérgicas. **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:** Hecho en México por: **PSICOFARMA, S. A. DE C. V.** Calz. de Tlalpan No. 4369 Col. Toriello Guerra, Deleg. Tlalpan, C. P. 14050 México, D. F. **19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SSA:** Reg. No. 200M2007 SSA IV

Clave IPP:CEAR 083300415K0044/RM 2009

