

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

ORLISTAT

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra la obesidad, excluyendo productos dietéticos

Código ATC: A08AB.01

3.1. Farmacodinamia

El orlistat es un inhibidor reversible de las lipasas gastrointestinales (gástrica y pancreática). Actúa a nivel del tubo digestivo uniéndose covalentemente al residuo de serina del sitio activo de la enzima alterando su funcionalidad y, con ello, limitando su actividad hidrolítica sobre las grasas (triglicéridos) de la dieta y la consecuente formación de ácidos grasos libres y monoglicéridos absorbibles. Así, los triglicéridos al no ser digeridos no se absorben y terminan eliminándose con las heces.

En dosis terapéuticas el orlistat reduce la absorción de grasa se reduce en un 25-30%.

El fármaco no tiene actividad anorexígena.

La experiencia clínica con orlistat demuestra que su uso en individuos con sobrepeso u obesidad, en combinación con una dieta hipocalórica, ayuda a reducir el peso corporal y a disminuir el porcentaje de recaídas (recuperación del peso perdido) que suelen ocurrir con frecuencia en estos pacientes.

En estudios de largo plazo en sujetos obesos con co-morbilidades (hiperlipidemia, hipertensión, diabetes tipo 2) el tratamiento con orlistat, además de generar una importante reducción de peso sostenida en el tiempo y significativamente superior a la observada con placebo, produjo la mejoría de algunos factores de riesgo metabólicos (colesterol total, colesterol-LDL, relación LD/HDL, triglicéridos, glicemia en ayunas e insulinemia en ayunas), cardiovasculares (presión arterial) y antropomórficos (diámetro de la cintura) asociados con obesidad, así como una disminución en la incidencia de diabetes tipo 2 (retraso en su aparición).

En obesos diabéticos tipo 2 tratados con orlistat se han evidenciado, además, mejoras importantes en la tolerancia a la glucosa y el control glicémico, así como una reducción en las dosis del hipoglicemiante usado (sulfonilúrea) e, inclusive en algunos casos, la discontinuación del mismo.

3.2. Farmacocinética

Los estudios en voluntarios sanos y en pacientes obesos revelan que la absorción gastrointestinal de orlistat es mínima. Tras la administración de una dosis oral de orlistat marcado se genera una radioactividad plasmática pico en aproximadamente 8 horas y concentraciones séricas por debajo del límite de detección (<5 ng/ml). En tratamientos con dosis repetidas las concentraciones son también bajas (<10 ng/ml ó 0.02 µM) y no se observa acumulación del fármaco.

En ensayos *in vitro* se evidencia una unión a proteínas plasmática de orlistat superior a 99% y la presencia de cantidades mínimas en los eritrocitos.

Se presume que el orlistat es metabolizado en la pared intestinal. En pacientes obesos se han aislado 2 productos metabólicos (M₁ y M₃) que representan un 42% de la radioactividad plasmática total y que exhiben, en comparación con el precursor, una actividad farmacológica (inhibitoria de lipasa) insignificante.

El 97% de orlistat administrado es eliminado en las heces, 83% inalterado. La fracción absorbida es excretada principalmente por vía biliar y menos del 2% por la orina. La vida media de eliminación es de 1-2 horas y su eliminación es completa (fecal y renal) en 3-5 días.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

En los estudios con animales de experimentación no se evidenciaron efectos teratogénicos, mutagénicos ni carcinogenicidad asociada al orlistat.

4. INDICACIONES

Tratamiento a largo plazo del sobrepeso u obesidad, asociado a dieta hipocalórica.
Coadyuvante en la prevención de diabetes tipo II en pacientes obesos.
Tratamiento del sobrepeso u obesidad en adolescentes obesos mayores de 12 años.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Concentración de 60 mg:

Adultos y niños mayores de 12 años: 60 mg tres veces al día con cada comida o hasta una hora después.

Dosis máxima diaria

En adultos y niños mayores de 12 años: 180 mg/día.

Concentración de 120 mg

Adultos y niños mayores de 12 años: 120 mg 3 veces al día con cada comida o hasta una hora después.

5.2. Dosis máxima diaria

En adultos y niños mayores de 12 años: 360 mg/día.

5.3. Dosis en pacientes especiales

No sean descrito recomendaciones especiales para la dosificación de orlistat en ancianos (>65 años) o en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. Sin embargo, dado que la absorción sistémica del fármaco es muy escasa, no se consideran necesarios ajustes de dosificación en ellos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, inmediatamente antes, durante o hasta 1 hora después de cada comida principal. Si no se ingiere alguna de las comidas o si la comida a ingerir no contiene grasas en su composición o en su elaboración, se debe omitir la dosis de orlistat.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Hipoprotrombinemia; alteraciones del INR durante tratamientos con anticoagulantes.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Manchas oleosas; flatulencias con y sin descarga; urgencia fecal; heces oleosas.

Frecuentes: Dolor abdominal; aumento de la defecación; diarrea; gingivitis; incontinencia fecal; dolor rectal.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis; sangrado rectal leve; diverticulitis.

Trastornos hepato-biliares

Frecuencia no conocida: Hepatitis; colestasis; aumento de valores de función hepática; falla hepática.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Frecuentes: Ansiedad, fatiga

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Irregularidades menstruales.

Frecuencia no conocida: Nefropatía por oxalato.

Trastornos músculo-esqueléticos

Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias

Trastornos respiratorios

Muy frecuentes: Influenza, infección del tracto respiratorio superior.

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio bajo.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, que pueden incluir: anafilaxia, broncoespasmo, angioedema, prurito y urticaria.

Trastornos generales

Frecuencia no conocida: Hipotiroidismo

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

- Vitaminas liposolubles: El orlistat disminuye la absorción de vitamina E en un 60%, la de beta-carotenos en un 30% y podría potencialmente reducir también la de vitamina A, vitamina D y vitamina K, sobre todo en tratamientos prolongados.
- Ciclosporina: El orlistat puede disminuir la absorción de ciclosporina y, consecuentemente, sus niveles plasmáticos efectivos.
- Amiodarona: En un número limitado de voluntarios sanos que recibieron simultáneamente amiodarona y orlistat, se observó una reducción ligera de las concentraciones séricas del antiarrítmico.
- Anticoagulantes orales: El orlistat puede alterar los valores del Cociente Internacional Normalizado (INR) en pacientes que reciben warfarina u otros anticoagulantes orales, presumiblemente debido a una reducción de la absorción de vitamina K.
- Levotiroxina: En pacientes hipotiroideos que toman levotiroxina y orlistat pueden ocurrir alteraciones en el control de la condición, que se cree podrían

ser debidas a una reducción de la absorción de sales de iodo y/o de la levotiroxina.

- Anticonceptivos orales: En casos de diarrea inducida por el orlistat podría alterarse la absorción de los anticonceptivos orales y generar se una falla terapéutica.
- Pravastatina: El orlistat puede aumentar los niveles plasmáticos de la pravastatina.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Antes de iniciar el tratamiento con orlistat se debe determinar el origen de la obesidad y descartar causas orgánicas, como el hipotiroidismo.

El tratamiento con orlistat debe estar asociado a un programa integral para reducción de peso diseñado y supervisado por un médico experto, que incluya dieta hipocalórica baja en grasa y un régimen de ejercicios físicos, ajustados ambos (la dieta y el régimen) a las características, necesidades, limitaciones y posibilidades de cada paciente en particular.

No se conoce la eficacia y seguridad del orlistat en pacientes menores de 12 años.

Las comidas ricas en grasas (>30% calorías totales diarias) pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales

Como es común con los medicamentos para el control de peso, el orlistat podría ser objeto de abuso o de uso irracional por individuos con anorexia nerviosa o bulimia. Por ello, se debe evitar su empleo en estos pacientes.

Ante la posibilidad de una reducción de los niveles de vitaminas liposolubles generada por el orlistat, es recomendable el uso de suplementos vitamínicos durante el tratamiento y administrarlos preferiblemente por la noche antes de dormir, alejado de las tomas del orlistat.

Como la pérdida de peso asociada al tratamiento con orlistat puede ir acompañada de una mejora del control metabólico en el caso de la diabetes, en pacientes diabéticos podría ser necesario ajustar la dosis del medicamento usado para el control de su condición.

Como la pérdida de peso puede ir acompañada de una mejora de la tensión sanguínea y los niveles de colesterol, los pacientes que toman medicamentos para la hipertensión o la hipercolesterolemia podrían requerir ajustes en las dosis de estos medicamentos.

En algunos pacientes el orlistat podría incrementar los niveles de oxalato en orina. Se han descrito casos de nefrolitiasis y falla renal.

Dado que el orlistat reduce la cantidad de ácidos grasos libres en el intestino, podría en consecuencia disminuir la secreción de colecistocinina y su efecto estimulante de la contracción de la vesícula biliar, haciendo posible la formación de cálculos biliares. Por ello, se debe evitar su uso en pacientes con colestasis.

Se debe informar a los pacientes la importancia y necesidad de comunicar inmediatamente al médico tratante si durante la terapia se presenta alguna reacción o síntoma inusual; en especial: anorexia, prurito, ictericia, orina oscura, cambios de color de las heces o dolor en el cuadrante superior derecho, dado que podría constituir el pródromo de una hepatotoxicidad inducida por el medicamento.

Usar con precaución en pacientes con historia de nefrolitiasis por oxalato de calcio o con hiperoxaluria, terapia anticoagulante, diabetes, hipotiroidismo o disfunción hepática.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en ensayos experimentales con orlistat, no hay estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Adicionalmente, algunos especialistas consideran que las dietas y tratamientos para reducir de peso no representan un beneficio importante para la embarazada y, por el contrario, podrían afectar el desarrollo fetal debido a la restricción de nutrientes. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el orlistat se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre la seguridad de su empleo durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al orlistat o a cualquiera de los constituyentes de la formulación.
- Menores de 12 años.
- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.
- Síndrome de malabsorción.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Colestasis.
- Anorexia nerviosa o bulimia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se conocen casos graves de sobredosificación con orlistat. Se han reportado casos aislados de ingestión de dosis únicas de 800 mg y de dosis múltiples de 400 mg 3 veces al día por 15 días, sin consecuencias clínicas.

10.2. Tratamiento

En casos de sobredosis importante el paciente debe ser sometido a observación médica por 24 horas. Según los estudios realizados con humanos y animales, cualquier efecto sistémico atribuible a la capacidad del orlistat de inhibir las lipasas debe ser rápidamente reversible.

11.- TEXTOS DE EMPAQUES Y ETIQUETAS

Vía de administración: Oral

Indicación y Posología: A juicio del facultativo

Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

Contraindicaciones:

Alergia a los componentes de la fórmula

Menores de 12 años

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

