

# Enforma<sup>®</sup>

## Orlistat

### CAPSULAS

### TRATAMIENTO DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

#### COMPOSICION

Cada cápsula contiene:

Orlistat 120 mg

Excipientes, c.s.

#### PROPIEDADES

Es un inhibidor potente, específico y de larga duración de las lipasas gastrointestinales. Su efecto terapéutico lo ejerce en la cavidad gástrica y en la luz del intestino delgado mediante el formación de un enlace covalente con el sitio activo de la serina de las lipasas gástrica y pancreática. La inactivación enzimática impide la hidrólisis de las grasas, en forma de triglicéridos, a ácidos grasos libres y monoglicéridos absorbibles.

Y dado que los triglicéridos no digeridos no se absorben, el déficit calórico resultante tiene un efecto positivo para el control del peso. Así pues, no es necesaria la absorción sistémica del fármaco para que ejerza su actividad.

#### FARMACOCINETICA

**Absorción:** Los estudios realizados en voluntarios de peso normal y obesos han puesto de manifiesto que su grado de absorción es mínimo. A las 8 horas de administrado por vía oral, la concentración plasmática del fármaco intacto ya no era detectable (<5 ng/mL).

Tras la administración de dosis terapéuticas, la detección plasmática de orlistat intacto fue, en general, esporádica y la concentración era sumamente baja (<10 ng/mL ó 0.02 µM), sin signos de acumulación y compatible con una absorción insignificante.

**Distribución:** El volumen de distribución no ha podido determinarse, puesto que se absorbe en cantidad mínima y no tiene una farmacocinética sistémica definida. In vitro, se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas (principalmente a las lipoproteínas y a la albúmina). La cantidad presente en los eritrocitos es mínima.

**Metabolismo:** De acuerdo con los datos obtenidos en animales, parece que se metaboliza sobre todo en la pared gastrointestinal. Según un estudio realizado en pacientes obesos, de la fracción infima de la dosis absorbida sistémicamente, dos metabolitos principales, el M1 (anillo de lactona de 4 eslabones hidrolizado) y el M3 (M1 con el radical N-formil-leucina fragmentado), constituyen aproximadamente el 42% de la concentración plasmática total.

M1 y M3 tienen un anillo de β-lactona abierto y su actividad inhibitoria de las lipasas es sumamente baja (1,000 y 2,500 veces menor que la de orlistat, respectivamente). En vista de su reducida actividad inhibitoria y de las bajas concentraciones plasmáticas a dosis terapéuticas (media: 26 ng/mL y 108 ng/mL, respectivamente), se considera que estos metabolitos carecen de importancia farmacológica.

**Eliminación:** Los estudios llevados a cabo en individuos con un peso normal y en obesos han demostrado que la vía principal de eliminación es la excreción fecal del fármaco, no absorbido. Aproximadamente el 97% de la dosis administrada se excreta en las heces, siendo el 83% de esta cantidad orlistat inalterado.

La excreción renal acumulada de todos los compuestos relacionados con esta sustancia activa fue 2% menor de la dosis administrada. El tiempo hasta la excreción completa (fecal más urinaria) fue de 3-5 días. La disponibilidad parece ser similar en los voluntarios con un peso normal y en los obesos. Tanto el orlistat como el M1 y el M3 se excretan por vía biliar.

#### INFORMACION CLINICA

##### INDICACIONES

Está indicado para el tratamiento a largo plazo, junto con una dieta hipocalórica moderada, de pacientes obesos o con sobrepeso, incluidos los que presentan factores de riesgo asociados a la obesidad.

Permite un control eficaz a largo plazo del peso (reducción, mantenimiento y prevención del aumento de peso). El tratamiento conduce a una mejoría de los factores de riesgo y los trastornos asociados a la obesidad, como hipercolesterolemia, diabetes mellitus no insulino dependiente, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hipertensión, así como a una reducción de las grasas viscerales.

##### CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con el síndrome de malabsorción crónica, así como en los que presenten hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o algún otro componente de la fórmula.

##### EFFECTOS INDESEABLES

La mayor parte de las reacciones adversas son gastrointestinales y están relacionadas con su efecto farmacológico de impedir la absorción de las grasas ingeridas (ver FARMACOCINETICA). Las reacciones habitualmente observadas son manchas oleosas, flatulencia con descarga fecal, urgencia fecal, heces grasas u oleosas, evacuación oleosa, aumento de la defecación e incontinencia fecal. La incidencia de estas reacciones crece a medida que aumenta el contenido en grasa de la dieta y, por consiguiente, de las heces.

Los pacientes deben recibir consejo acerca de la posibilidad de que se presenten efectos secundarios gastrointestinales y sobre la mejor forma de proceder, por ejemplo reforzar la dieta, sobre todo en el porcentaje de grasas contenidas.

El consumo de una dieta baja en grasas disminuye la probabilidad de reacciones gastrointestinales, lo cual puede ayudar a los pacientes a vigilar y regular su ingesta de grasas.

En los ensayos clínicos, estos efectos farmacológicos no se consideraron un impedimento para continuar con la terapia.

Por lo general, estas reacciones adversas son leves y pasajeras. Las reacciones gastrointestinales se presentan al comienzo del tratamiento (en los 3 primeros meses), y la mayoría de los pacientes experimentan solamente un episodio, sólo el 3% han sufrido más de dos episodios de cualquiera de las reacciones adversas.

##### PRECAUCIONES

En los amplios ensayos clínicos a largo plazo realizados hasta la fecha (3,300 pacientes tratados con este producto hasta 2 años) no se han registrado efectos adversos graves o riesgos para la salud relacionados con su uso (ver EFECTOS INDESEABLES).

Se debe aconsejar a los pacientes que sigan las directrices dietéticas (ver USO Y DOSIS).

Puede aumentar la probabilidad de reacciones gastrointestinales (ver EFECTOS INDESEABLES) si se toma este producto con una dieta rica en grasas (p. ej.: en una dieta de 2,000 calorías/día, >30% de las calorías de origen graso equivale a >67 g de grasas). La ingesta diaria debe distribuirse entre las tres comidas principales.

Si se toma con una comida muy rica en grasas, puede elevarse la probabilidad de reacciones gastrointestinales.

##### USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

No se ha establecido su inocuidad en las mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción animal no se han observado efectos embriotóxicos ni teratógenos asociados a este producto.

Ahora bien, puesto que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en

humanos, no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado supere los posibles riesgos.

Dado que se desconoce si se excreta por la leche materna, las mujeres lactantes no deben tomarlo, salvo que el beneficio esperado sea mayor que los posibles riesgos.

##### INTERACCIONES

No se producen interacciones con fármacos de uso frecuente como digoxina, fenitoína, warfarina, anticonceptivos orales, nifedipina GITS, nifedipina retard, gliburida, furosemda, captopril y atenolol, no con el alcohol.

Sin embargo, incrementa la biodisponibilidad de la pravastatina (aumento de las concentraciones plasmáticas en aproximadamente un 30%, así como su efecto hipolipemiante).

En los ensayos clínicos se han utilizado concomitantemente muy diversos medicamentos, sin que se observaran interacciones adversas clínicamente significativas.

En los estudios de interacciones farmacocinéticas, inhibía la absorción de los suplementos orales de algunos nutrientes liposolubles, como el β-caroteno (alrededor de un tercio) y el acetato de vitamina E (alrededor de la mitad), pero no los de acetato de vitamina A, y tampoco reducía las concentraciones de vitamina K ingerida con los alimentos. En los ensayos clínicos, disminuyeron las concentraciones de algunas vitaminas liposolubles y análogos.

En la inmensa mayoría de los pacientes que siguieron el tratamiento hasta 2 años, las concentraciones de vitaminas permanecieron dentro de los niveles normales, sin que se detectaran secuelas clínicas.

En los pacientes diabéticos, la pérdida de peso inducida por este producto se acompaña de una mejoría del control metabólico, lo cual puede permitir o requerir una disminución de la dosis de hipoglucemiante oral (p.ej.: sulfonilureas).

##### SOBREDOSIS

No se ha establecido aún, se han estudiado dosis únicas de 800 mg y dosis múltiples de hasta 400 mg tres veces al día durante 15 días en individuos con peso normal y en obesos, sin que hubiera hallazgos adversos significativos.

Además, se han administrado dosis de 240 mg tres veces al día durante 6 meses a pacientes obesos. Las dosis superiores a la recomendada de 120 mg tres veces al día no han mejorado apreciablemente la eficacia, pero sí pueden incrementar las reacciones gastrointestinales.

En caso de sobredosis importante, se recomienda observar al paciente durante 24 horas.

Según los estudios realizados en humanos y animales, cualquier efecto sistémico atribuible a las propiedades de esta sustancia para inhibir las lipasas debería ser rápidamente reversible.

##### USO Y DOSIS

**Adultos:** La dosis recomendada es de una cápsula de 120 mg con cada comida principal (tomada durante la misma o hasta una hora después). Si no se toma o no contiene grasa una comida, puede omitirse la dosis. Los beneficios terapéuticos de este producto (incluidos el control de peso y la 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, con aproximadamente el 30% de las calorías proveniente de las grasas. Se recomienda que la dieta sea rica en frutas y verduras. La cantidad ingerida diariamente de grasas, carbohidratos y proteínas debe distribuirse entre las comidas principales.

Con dosis superiores a 120 mg tres veces al día no han obtenido mejores resultados. En los ancianos no es necesario ajustar la dosis.

En las determinaciones de la grasa fecal, el efecto se observa ya a las 24-48 horas de la administración. Tras la discontinuación de la terapia, el contenido de grasa fecal retorna generalmente a los niveles basales en el espacio de 48-72 horas.

**Insuficiencia hepática o renal:** No es preciso ajustar la dosis.

**Niños y adolescentes menores de 18 años:** No se ha establecido su inocuidad y su eficacia en los niños y los adolescentes menores de 18 años.

##### VIA DE ADMINISTRACION

Oral.

**Antes de consumir este o cualquier otro medicamento, debe siempre consultar a su médico.**

**En caso de un marcado efecto secundario, sea este por sobredosis o reacción particular, acuda inmediatamente a su médico.**

##### INFORMACION FARMACEUTICA

##### DURACION DE ESTABILIDAD

Verificar fecha de vencimiento señalada en el envase.

##### PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU CONSERVACION

Conservar a una temperatura menor o igual a los 30°C.

##### PRESENTACION

Caja conteniendo 5 tirillas de 6 cápsulas.

Caja conteniendo 15 tirillas de 6 cápsulas.

##### NOTA IMPORTANTE

Este producto se encuentra envasado y protegido en una adecuada y rigurosa laminación, especialmente diseñada para evitar su exposición con la luz y humedad, descartando además que por descuidos involuntarios los niños puedan acceder al mismo.

Registro Sanitario No. 2003-1189

Venta por receta médica.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Producto fabricado por

Ethical Pharmaceutical, S.R.L.

de República Dominicana

Registro Industrial 14109

Doc. No.: YDP344

Rev.: F

Aprob. por: Gte. Desarrollo de Productos / Gte. Mercadeo

**FLUTER<sup>®</sup> DOMULL**

**PI000210**