



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2060

BUENOS AIRES, 15 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020291-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GP PHARM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RODYMUS / ORLISTAT, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 120 mg, aprobada por Certificado N° 55.521.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 78 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 2060

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los  
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la  
Especialidad Medicinal denominada RODYMUS / ORLISTAT, Forma  
farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 120 mg, aprobada por  
Certificado Nº 55.521 y Disposición Nº 1973/10, propiedad de la firma GP  
PHARM S.A., cuyos textos constan de fojas 51 a 77.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante  
ANMAT Nº 1973/10 los prospectos autorizados por las fojas 51 a 59, de  
las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la  
presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de  
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente  
disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.521 en los  
términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al  
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2060

disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020291-12-5

DISPOSICIÓN Nº 2060

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2060** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.521 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GP PHARM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RODYMUS / ORLISTAT, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 120 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1973/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011763-07-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 1973/10.-	Prospectos de fs. 51 a 77, corresponde desglosar de fs. 51 a 59.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

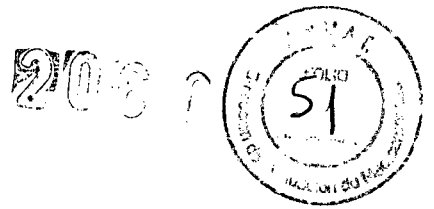
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GP PHARM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.521 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

**15 ABR 2013**

Expediente N° 1-0047-0000-020291-12-5

DISPOSICIÓN N° **2060**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



## PROYECTO DE PROSPECTO

### RODYMUS ORLISTAT Cápsulas

Venta bajo Receta

Industria Argentina

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene :

Orlistat	.....	120,00 mg
Carboximetil Almidón	.....	12,00 mg
Laurilsulfato de Sodio	.....	2,40 mg
Povidona	.....	4,80 mg
Talco	.....	4,80 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.....		240,00 mg

### FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

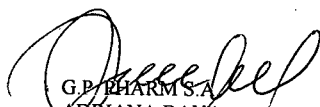
#### Acción terapéutica:

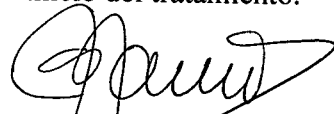
Orlistat es un inhibidor potente, específico y de larga acción de las lipasas gastrointestinales. Ejerce su actividad terapéutica en el lumen del estómago y del intestino delgado mediante la formación de un enlace covalente con el sitio activo de la serina de las lipasas gástrica y pancreática. La enzima inactivada no está disponible para hidrolizar la grasa de la dieta, en forma de triglicéridos, a ácidos grasos libres absorbibles y monoglicéridos.

#### Indicaciones:

Rodymus está indicado, junto con una dieta hipocalórica moderada, para el tratamiento de pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a  $30 \text{ kg/m}^2$ , o pacientes con sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) con factores de riesgo asociados.

El tratamiento con orlistat debe interrumpirse después de 12 semanas si los pacientes no han perdido al menos el 5 % del peso corporal determinado al inicio del tratamiento.

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAYA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MN 7.817

  
G.P. PHARM S.A.  
MA. DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL

20



## Posología y forma de administración

### Adultos

La dosis recomendada de orlistat es de una cápsula de 120 mg administrada con agua inmediatamente antes, durante o hasta una hora después de cada comida principal. Si una comida no se toma o no contiene grasa, debe omitirse la dosis de orlistat.

El paciente debe seguir una dieta nutricionalmente equilibrada, moderadamente hipocalórica, con aproximadamente el 30 % de las calorías provenientes de las grasas. Se recomienda que la dieta sea rica en frutas y verduras. La ingesta diaria de grasa, carbohidratos y proteínas debe distribuirse entre las tres comidas principales.

Las dosis de orlistat superiores a 120 mg tres veces al día no han demostrado un beneficio adicional. El efecto de orlistat se traduce en un aumento de la grasa fecal, que se aprecia 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 anteriores al tratamiento en un intervalo de 48 a 72 horas.

### Poblaciones especiales

No se ha estudiado el efecto de orlistat en pacientes con trastornos hepáticos y/o renales, niños ni ancianos.

No tiene indicaciones adecuadas para su uso en niños.

Embarazo: La pérdida de peso no ofrece ningún beneficio potencial para una mujer embarazada y puede resultar en daños al feto, por lo que está contraindicado en el embarazo.

## Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Síndrome de malabsorción crónica- Colestasis
- Lactancia
- Embarazo


## Advertencias

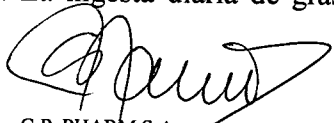
En ensayos clínicos, la disminución de peso producida por el tratamiento con orlistat fue menor en pacientes con diabetes tipo II que en pacientes no diabéticos. El tratamiento antidiabético debe estar estrechamente monitorizado cuando se administre orlistat.

No se recomienda la administración conjunta de orlistat con ciclosporina.

Se debe aconsejar a los pacientes que sigan las recomendaciones dietéticas que les sean dadas.

Si orlistat se toma con una dieta rica en grasas (p.ej., en una dieta de 2.000 kcal/día, >30 % de las calorías provenientes de grasas equivale a > 67 g de grasa) puede aumentar la posibilidad de sufrir reacciones adversas gastrointestinales . La ingesta diaria de grasa

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAVA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MN 7.817

  
G.P. PHARM S.A.  
MA. DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL

debe distribuirse entre las tres comidas principales. Si orlistat se toma con una comida muy rica en grasas, puede aumentar la posibilidad de reacciones adversas gastrointestinales.

Se han notificado casos de sangrado rectal con Rodymus. En casos de síntomas graves y/o persistentes, el médico deberá hacer un examen más exhaustivo.

### **Teratogénesis**

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo post-natal. La pérdida de peso no ofrece ningún beneficio potencial para una mujer embarazada y puede resultar en daños al feto, por lo que se contraindica su uso en el embarazo.

### **Precauciones**

Para prevenir posibles fallos de los anticonceptivos orales que podrían ocurrir en casos de diarrea grave, se recomienda la utilización adicional de un método anticonceptivo.

En los pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, se deben monitorizar los parámetros de coagulación.

El uso de orlistat puede estar asociado con hiperoxaluria y nefropatía por oxalato en pacientes con nefropatía crónica subyacente y/o hipovolemia..

De forma rara se pueden producir casos de hipotiroidismo y/o alteraciones del control del hipotiroidismo. El mecanismo, aunque no se ha comprobado, puede deberse a una disminución en la absorción de sales de yodo y/o levotiroxina.

Pacientes tratados con antiepilépticos: Orlistat puede alterar el tratamiento anticonvulsionante al disminuir la absorción de los fármacos antiepilépticos, lo que puede llevar a la aparición de convulsiones.

#### Poblaciones especiales

No se ha estudiado el efecto de orlistat en pacientes con trastornos hepáticos y/o renales, niños ni ancianos.


Embarazo: La pérdida de peso no ofrece ningún beneficio potencial para una mujer embarazada y puede resultar en daños al feto, por lo que está contraindicado en el embarazo.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### *Ciclosporinas*

En un estudio de interacciones farmacológicas se ha observado un descenso de las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina, el cual también ha sido notificado en varios casos tras la administración simultánea con orlistat. Este descenso puede dar lugar a una disminución de la eficacia inmunodepresora de las ciclosporinas. Por tanto, no se recomienda esta combinación (ver sección 4.4). No obstante, si el uso combinado es inevitable, en los pacientes tratados con ciclosporinas deben realizarse controles más frecuentes tanto cuando se agregue orlistat al tratamiento como cuando se retire de él. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina deben vigilarse hasta que se estabilicen.

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAYA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MN 7.817

  
G.P. PHARM S.A.  
MA. DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL

2060



### *Acarbosa*

Ante la ausencia de estudios sobre interacciones farmacocinéticas, debe evitarse la administración concomitante de orlistat con acarbosa.

### *Anticoagulantes orales*

Cuando se administre warfarina u otros anticoagulantes con orlistat, deberán monitorizarse los valores del índice internacional normalizado (INR).

### *Vitaminas liposolubles*

El tratamiento con orlistat puede alterar potencialmente la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K). En la inmensa mayoría de los pacientes que recibieron hasta cuatro años de tratamiento con orlistat en ensayos clínicos, los niveles de las vitaminas A, D, E y K y beta-caroteno permanecieron dentro de los valores normales. Con el fin de garantizar una nutrición adecuada, se debe aconsejar a los pacientes sometidos a un control del peso, que tomen una dieta rica en frutas y verduras, y se considerará la conveniencia de administrar un suplemento polivitamínico. Si se recomienda dicho suplemento, deberá tomarse por lo menos dos horas después de la administración de orlistat o a la hora de acostarse.

### *Amiodarona*

Tras la administración de amiodarona en dosis únicas, se ha observado un ligero descenso de sus niveles plasmáticos en un número limitado de voluntarios sanos que habían recibido orlistat simultáneamente. Se desconoce la importancia clínica de este descenso para los pacientes tratados con amiodarona aunque en algunos casos puede llegar a ser clínicamente relevante. En los pacientes tratados concomitantemente con amiodarona se recomienda acentuar la vigilancia clínica y la monitorización electrocardiográfica.


En pacientes tratados concomitantemente con orlistat y antiepilépticos, p. ej. valproato, lamotrigina, se han notificado convulsiones que no se puede descartar que sean debidas a una interacción. Por tanto, estos pacientes deben ser monitorizados ante la posibilidad de cambios en la frecuencia y/o gravedad de las convulsiones.


De forma rara se pueden producir casos de hipotiroidismo y/o alteraciones del control del hipotiroidismo. El mecanismo, aunque no se ha comprobado, puede deberse a una disminución en la absorción de sales de yodo y/o levotiroxina.

### *Ausencia de interacciones*

No se han observado interacciones con amitriptilina, atorvastatina, biguanidas, digoxina, fibratos, fluoxetina, losartan, fenitoína, fentermina, pravastatina, nifedipino Sistema Terapéutico Gastrointestinal (STGI), nifedipino de lenta liberación, sibutramina ni alcohol. La ausencia de interacciones se ha demostrado en estudios específicos de interacciones farmacológicas.

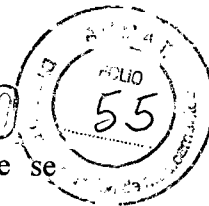
En estudios específicos de interacción fármaco-fármaco se ha demostrado la ausencia de interacciones entre los anticonceptivos orales y orlistat. Sin embargo, el orlistat podría reducir indirectamente la disponibilidad de los anticonceptivos orales y dar lugar a

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAYA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MN 7.817

  
G.P. PHARM S.A.  
MA. DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL



embarazos imprevistos en algunos casos puntuales. En caso de diarrea grave se recomienda un método anticonceptivo adicional.



### **Embarazo y lactancia**

Embarazo: La pérdida de peso no ofrece ningún beneficio potencial para una mujer embarazada y puede resultar en daños al feto, por lo que está contraindicado en el embarazo.

Orlistat está contraindicado durante el periodo de lactancia ya que se desconoce si pasa a la leche materna.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Rodymus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

### **Carcinogénesis**

Los estudios pre-clínicos llevados a cabo con Orlistat no evidenciaron potencial carcinogénico

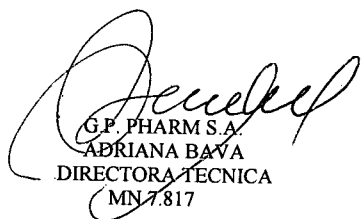
### **Reacciones adversas**

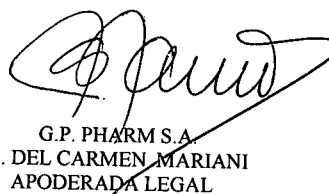
Las reacciones adversas al orlistat son principalmente de naturaleza gastrointestinal. La incidencia de efectos adversos se redujo con el uso prolongado de orlistat.

Los acontecimientos adversos se enumeran más abajo según el sistema de clasificación de órganos y según frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) y muy raro ( $< 1/10.000$ ) incluidas las notificaciones aisladas.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La siguiente tabla de reacciones adversas (durante el primer año de tratamiento) está basada en los acontecimientos adversos que ocurrieron con una frecuencia  $> 2\%$  y con una incidencia  $\geq 1\%$  sobre placebo en ensayos clínicos de 1 y 2 años de duración

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAVA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MN 7.817

  
G.P. PHARM S.A.  
MA. DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL

206057

En un ensayo clínico de 4 años de duración, el patrón general de la distribución de reacciones adversas fue similar al obtenido en los estudios de 1 y 2 años de duración con la incidencia total de reacciones adversas de tipo gastrointestinal ocurridas en el primer año, descendiendo año tras año durante el periodo de los cuatro años.

**Recopilación de reacciones adversas post-comercialización:**


La siguiente tabla de reacciones adversas está basada en notificaciones espontáneas durante el periodo postcomercialización y por tanto se desconoce la frecuencia:

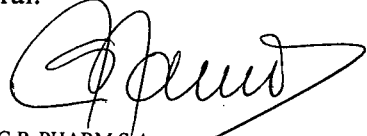
Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa
Exploraciones complementarias	Incremento de las transaminasas hepáticas y de la fosfatasa alcalina. Entre los pacientes tratados con anticoagulantes en asociación con orlistat se han notificado algunos casos de descenso de la protrombina, aumento del índice internacional normalizado (INR) y desequilibrio del tratamiento anticoagulante que han provocado variaciones de los parámetros hemostáticos (ver sección 4.4 y 4.5)
• Trastornos gastrointestinales	Sangrado rectal Diverticulitis Pancreatitis
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones bullosas
• Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p. ej. prurito, erupción, urticaria, angioedema, broncoespasmo y anafilaxis)
• Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis Hepatitis que puede ser grave
• Trastornos renales y urinarios	Nefropatía por oxalato

**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

*Absorción*

Los estudios en voluntarios con peso normal y obesos han demostrado que el grado de absorción del orlistat es mínimo. Las concentraciones plasmáticas de orlistat intacto no eran detectables (<5 ng/ml) a las 8 horas de la administración oral.

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAVA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MN 7.817

  
G.P. PHARM S.A.  
MA. DEL CARMEN MARTANI  
APODERADA LEGAL

9

2060



En general, administrado a dosis terapéuticas, sólo se detectaba esporádicamente orlistat intacto en el plasma y las concentraciones eran extremadamente bajas (<10 ng/ml ó 0,02 µmol), sin signos de acumulación, consecuencia de una absorción mínima.

#### *Distribución*

El volumen de distribución no ha podido determinarse, puesto que la cantidad absorbida del medicamento es mínima y no tiene farmacocinética sistémica definida. *In vitro*, el orlistat se une en > 99 % a las proteínas plasmáticas (las lipoproteínas y la albúmina son las principales proteínas de unión). La cantidad de orlistat presente en los eritrocitos es mínima.

#### *Metabolismo*

De acuerdo con los datos obtenidos con animales, es probable que el orlistat se metabolice principalmente en la pared gastrointestinal. Según un estudio con pacientes obesos, de la fracción mínima de la dosis absorbida sistémicamente, dos metabolitos principales, M1 (hidrolización del anillo de lactona en la posición 4) y M3 (M1 con el radical N-formil leucina eliminado), representan aproximadamente el 42 % de la concentración plasmática total.

M1 y M3 tienen un anillo de beta-lactona abierto y poseen una actividad inhibidora de lipasa extremadamente baja (1.000 y 2.500 veces menor que la de orlistat, respectivamente). En vista de su baja actividad inhibitoria y de los bajos niveles plasmáticos a dosis terapéuticas (media de 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 peso normal y en obesos han demostrado que la excreción fecal del medicamento no absorbido es la vía principal de eliminación. 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 orlistat fue < 2 % de la dosis administrada. El tiempo de excreción completa (fecal más urinaria) fue de 3 a 5 días. La disponibilidad del orlistat parece ser similar entre los voluntarios con peso normal y los obesos. Tanto el orlistat como el M1 y M3 se excretan por vía biliar.

#### **Sobredosis**

Se han estudiado en individuos con peso normal y obesos, dosis únicas de 800 mg y múltiples de hasta 400 mg tres veces al día durante 15 días, sin que hubiera hallazgos adversos significativos. Además, se han administrado dosis de 240 mg tres veces al día durante 6 meses a pacientes obesos. En la mayoría de los casos de sobredosis con orlistat notificados tras la comercialización no hubo reacciones adversas o las observadas eran similares a las descritas con la dosis recomendada.

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAVA  
DIRECTORA TÉCNICA  
(MN 7.817)

  
G.P. PHARM S.A.  
MA. DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL

2060  
59

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas - Tel.: (011) 4654- 6648 / 4658-7777

**Presentaciones:**

Envases con 21, 42 y 84 cápsulas duras de Rodymus 120 mg.

**Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar durante no más de 36 meses, a no más de 25 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

G. P. Pharm S.A. – Irala 1575 - CABA

Fecha de última revisión:

Dirección Técnica: Adriana Bava – Farmacéutica Bioquímica  
Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires

G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAVA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.  
MA. DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL