



"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 N° 0950

BUENOS AIRES, 07 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021198-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país por INVESTI FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada XENICAL / ORLISTAT, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 120 mg, aprobada por Certificado N° 46.435.

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.

fp



"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 N° 0950

Que a fojas 169 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 XENICAL / ORLISTAT, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 120 mg, aprobada por Certificado N° 46.435 y Disposición N° 4446/97 propiedad de la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país por INVESTI FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 58 a 120.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4446/97 los prospectos autorizados por las fojas 58 a 78, 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



"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 N° 0950

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.435 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021198-12-1

DISPOSICIÓN N° 0950

js

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

fl

9



"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.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº..... **0950** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.435 y de acuerdo a lo solicitado ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país por la firma INVESTI FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XENICAL / ORLISTAT, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 120 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4446/97.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-004469-97-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4263/09.-	Prospectos de fs. 58 a 120, corresponde desglosar de fs. 58 a 78.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

53)
ff



"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.

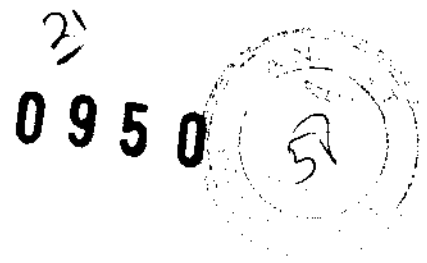
a la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país por la
firma INVESTI FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
46.435 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....^{07 FEB 2013}del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-021198-12-1

DISPOSICIÓN N° **0950**

js

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



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N°5904/96)

Xenical®
Orlistat
Roche

Cápsulas duras

Industria Italiana
Expendio bajo receta

Composición

Cada cápsula dura contiene 120 mg de orlistat, en un excipiente compuesto por celulosa microcristalina 93,60 mg, glicolato sódico de almidón 7,20 mg, povidona 12,00 mg, laurilsulfato sódico 7,20 mg, talco 0,24 mg, gelatina 75,202 mg, indigocarmin (E 132) 0,038 mg y dióxido de titanio (E 171) 0,76 mg.

Acción terapéutica

Agente antiobesidad de acción periférica.

Indicaciones

Adultos

Xenical está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes obesos ($IMC * \geq 30$) o con severo sobrepeso ($IMC *: \geq 28 \text{ kg/m}^2$) asociado con una dieta hipocalórica moderada, con factores de riesgo tales como diabetes tipo 2, hiperlipidemia e hipertensión.

En los pacientes que respondan en forma insuficiente a medidas adecuadas de reducción ponderal, orlistat puede ser utilizado como tratamiento complementario del sobrepeso debido a la alimentación, asociado con un régimen hipocalórico y un programa de actividad física.

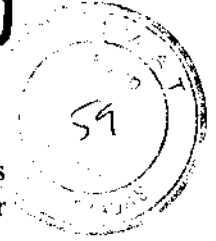
El tratamiento con orlistat de pacientes no diabéticos debe comenzarse únicamente si la dieta sola ha producido previamente un descenso de peso de por lo menos 2,5 kg en un período de 4 semanas consecutivas.

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

FP

0950



El tratamiento con orlistat debe ser discontinuado después de 12 semanas en los pacientes que no hayan perdido por lo menos 5% de su peso corporal respecto del registrado al iniciar la terapia con este fármaco.

*IMC = Índice de masa corporal = $\frac{\text{peso en kg}}{(\text{altura en m})^2}$

Adolescentes

El adolescente obeso sólo debe ser tratado con orlistat cuando las medidas tomadas en el marco de un programa terapéutico de 6 meses que comprenda un régimen alimentario equilibrado y adaptado a la edad del paciente, así como un programa de actividad física no permitan modificar con éxito el comportamiento del paciente. En el adolescente conviene encarar el tratamiento particularmente cuando la obesidad se presenta acompañada de complicaciones.

Características farmacológicas -Propiedades

Código ATC: A08A B01.

Grupo farmacoterapéutico: Productos contra la obesidad de acción periférica.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Xenical es un inhibidor potente, específico y de larga acción de las lipasas gastrointestinales. Su efecto terapéutico lo ejerce en la cavidad gástrica y en la luz del intestino delgado mediante la formación de un enlace covalente en el sitio activo de la serina de las lipasas gástricas y pancreáticas. La inactivación enzimática impide la hidrólisis de las grasas, en forma de triglicéridos, a ácidos grasos libres y monoglicéridos fácilmente absorbibles. Dado que los triglicéridos no digeridos no pueden ser absorbidos, el déficit calórico resultante tiene un efecto positivo para el control del peso. Por lo tanto, no es necesaria la absorción sistémica del fármaco para que ejerza su actividad.

Eficacia clínica

En los estudios de 2 años y en el de 4 años, se utilizó una dieta hipocalórica en asociación con el tratamiento tanto en el grupo tratado con orlistat como en el tratado con placebo.

fp

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

Los datos almacenados procedentes de 5 estudios de dos años de duración, con orlistat y dieta hipocalórica, muestran que después de 12 semanas de tratamiento, el 37% de los pacientes tratados con orlistat frente al 19% de los tratados con placebo perdieron al menos un 5% de peso corporal. De estos pacientes, el 49% de los tratados con orlistat frente al 40% de los tratados con placebo continuaron perdiendo el 10% o más, de su peso corporal en un año. Por el contrario, de los pacientes que no pudieron perder el 5% de su peso corporal después de 12 semanas de tratamiento, solo el 5% de los tratados con orlistat y el 2% de los tratados con placebo continuaron perdiendo el 10% o más, de su peso en un año. En suma, después de un año de tratamiento el porcentaje de pacientes que han perdido el 10 % o más de su peso corporal fue del 20 % con 120 mg de orlistat y del 8 % con placebo. La diferencia media en pérdida de peso con el fármaco comparado con placebo fue de 3,2 kg.

Los datos obtenidos del ensayo clínico XENDOS de 4 años de duración, mostraron que el 60% de los pacientes tratados con orlistat frente al 35% de los tratados con placebo demostraron una pérdida del 5% de su peso corporal después de 12 semanas de tratamiento. De ellos, el 62% de los tratados con orlistat frente al 52% de los tratados con placebo continuaron perdiendo el 10% o más de su peso en un año. Por el contrario, los pacientes que no demostraron una pérdida del 5% de su peso corporal después de 12 semanas de tratamiento, únicamente el 5% de los tratados con orlistat y el 4% de los tratados con placebo continuaron perdiendo el 10% o más de su peso en un año. Después de un año de tratamiento, un 41 % de los pacientes tratados con orlistat, frente a un 21 % de los pacientes tratados con placebo tuvieron una pérdida de peso corporal de ≥ 10 %, con una diferencia media de 4,4 kg entre los dos grupos. Después de los 4 años de tratamiento, el porcentaje de pacientes que tuvieron una pérdida de peso corporal de ≥ 10 %, fue del 21 % en el grupo tratado con orlistat frente al 10 % en el grupo tratado con placebo, con una diferencia media de 2,7 kg.

En el estudio XENDOS se observaron más pacientes tratados con orlistat o con placebo que perdieron, al menos, un 5% de peso corporal en 12 semanas o un 10% en un año, en comparación con los 5 estudios de dos años de duración. El motivo de esta diferencia es que los 5 estudios de dos años incluían una dieta de 4 semanas y un período de introducción con placebo durante el cual los pacientes perdieron una media de 2,6 kg antes de iniciar el tratamiento.

Los datos de un ensayo clínico de 4 años de duración también sugirieron que la pérdida de peso alcanzada con orlistat retrasaba el desarrollo de diabetes tipo 2 durante el estudio (incidencia de casos de diabetes acumulados: 3,4 % en el grupo de orlistat comparado con el 5,4 % en el grupo tratado con placebo). La mayor parte de los casos de diabetes procedían del subgrupo de pacientes con tolerancia a la glucosa alterada a nivel basal, lo que representa el 21 % de los pacientes aleatorizados. Se desconoce si estos hallazgos se traducen en beneficios clínicos a largo plazo.

FP

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

En pacientes obesos con diabetes tipo 2 insuficientemente controlados con fármacos antidiabéticos, los datos de 4 ensayos clínicos de un año de duración muestran que el porcentaje de respondedores ($\geq 10\%$ pérdida de peso corporal) fue del 11,3 % con orlistat y del 4,5 % con placebo. En los pacientes tratados con orlistat, la diferencia media de pérdida de peso comparada con placebo fue 1,83 kg a 3,06 kg y la diferencia media comparada con placebo en la reducción de la HbA_{1c} fue 0,18 % a 0,55 %. No se ha demostrado que el efecto sobre la HbA_{1c} sea independiente de la reducción de peso.

En un estudio multicéntrico (US, Canadá), de grupos paralelos, doble-ciego, con placebo de control, se aleatorizaron 539 pacientes adolescentes obesos para recibir 120 mg de orlistat (n = 357) o placebo (n = 182) tres veces por día como adyuvante a una dieta hipocalórica y ejercicio durante 52 semanas. Ambas poblaciones recibieron suplementos multivitamínicos. El objetivo principal era el cambio en el índice de masa corporal (IMC) desde los valores iniciales al final del estudio.

Los resultados fueron significativamente superiores en el grupo de orlistat (diferencia en el IMC de 0,86 kg/m² a favor de orlistat). El 9,5 % de los pacientes tratados con orlistat versus el 3,3 % de los pacientes tratados con placebo perdieron $\geq 10\%$ del peso corporal después de 1 año con una diferencia media de 2,6 kg entre los dos grupos. La diferencia fue conducida por el resultado en el grupo de pacientes con $\geq 5\%$ de pérdida de peso después de 12 semanas de tratamiento con orlistat representando el 19 % de la población inicial. Los posibles efectos adversos fueron generalmente similares a los observados en adultos. Sin embargo, hubo un incremento inexplicable en la incidencia de fracturas de hueso (6 % versus 2,8 % en los grupos de orlistat y placebo, respectivamente).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los estudios realizados en voluntarios de peso normal y con sobrepeso han puesto de manifiesto que el grado de absorción del orlistat y de sus metabolitos es mínimo (menor del 3%). A las 8 horas de administrarlo por vía oral, la concentración plasmática de fármaco intacto ya no se detectaba (menos de 5 ng/ml).

Después de la administración de dosis terapéuticas, la detección plasmática de orlistat intacto fue, en general, esporádica y las concentraciones sumamente bajas (menor de 10 ng/ml ó 0,02 μ mol), lo que es compatible con una absorción insignificante.

Distribución

El volumen de distribución de orlistat no ha podido determinarse, puesto que se absorbe en cantidad ínfima y la farmacocinética sistémica de la sustancia no ha sido estudiada. *In vitro*, el orlistat se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas (principalmente a las lipoproteínas y a la albúmina). La cantidad de orlistat presente en los eritrocitos es mínima.

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

0950



Biotransformación

De acuerdo con los datos obtenidos de la experimentación en animales, es probable que el orlistat se metabolice principalmente en la pared gastrointestinal. Según un estudio realizado en pacientes obesos, de la fracción ínfima 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 inhibidora de las lipasas es sumamente baja (1.000 y 2.500 veces menor que la de orlistat, respectivamente). Dada su reducida actividad inhibitoria y 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 con sobrepeso 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 con las heces, siendo el 83% de esta cantidad como orlistat inalterado.

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos provenientes de estudios clásicos sobre la tolerancia, la toxicidad en caso de administración repetida, la genotoxicidad, el potencial cancerígeno y la toxicidad sobre la reproducción no han demostrado ningún riesgo particular para el ser humano.

En los estudios de reproducción en el animal no se ha observado ningún efecto teratogénico. Dada la ausencia de estos efectos teratogénicos en los animales, no hay motivo para prever malformaciones en el ser humano. Hasta el momento, los medicamentos que ocasionan malformaciones en el ser humano se han revelado igualmente teratogénicos en el animal en los estudios controlados en forma exhaustiva que se han realizado en dos especies animales.

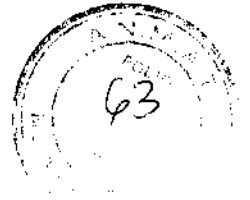
Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal. La pérdida de peso no ofrece ningún beneficio potencial para una mujer embarazada y puede resultar en daños para el feto, por lo que se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

FP

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

0950



Posología y formas de administración

Adultos

La dosis recomendada de Xenical es de una cápsula de 120 mg con cada comida principal (desayuno, almuerzo y cena), tomada inmediatamente antes, durante el transcurso de la misma o hasta una hora después. Si la comida no se ingiere o no contiene grasa, por ejemplo: colación tipo yogurt descremado o fruta) puede omitirse la dosis de Xenical.

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

Con dosis superiores a 120 mg tres veces por día no se han obtenido beneficios adicionales. En las determinaciones de la grasa fecal, el efecto de Xenical se observa ya a las 24-48 horas posteriores a la administración. Después de la discontinuación de la terapia, el contenido de grasa fecal retorna generalmente a los niveles basales en el espacio de 48-72 horas.

La seguridad y la eficacia de Xenical se han estudiado en el marco de estudios clínicos de una duración de hasta 4 años.

Adolescentes

En el adolescente, un tratamiento con orlistat sólo debe ser establecido cuando una dieta y un aumento de la actividad física no permiten obtener una reducción ponderal suficiente. El tratamiento debe estar acompañado siempre de controles sobre la proporción de vitaminas y un programa que abarque el entorno del paciente.

Orlistat sólo debe ser utilizado en el paciente obeso cuyo IMC sea superior al valor indicado en la Tabla 1.

ff

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA



Tabla 1. Definición internacional de la obesidad según Cole.

Edad (años)	IMC en el varón	IMC en la mujer
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84

En el adolescente, la duración del tratamiento no debe superar el año, dado que no se dispone de ninguna experiencia a largo plazo. Durante el tratamiento con orlistat, el adolescente debe tomar diariamente un producto polivitamínico a fin de prevenir una carencia de vitaminas durante la pubertad y el período de crecimiento. El suplemento vitamínico debe ser tomado por lo menos dos horas antes de la ingesta de orlistat, o antes de acostarse (*véase Precauciones y advertencias*).

Poblaciones especiales

La tolerancia y la eficacia de Xenical no han sido estudiadas en adolescentes menores de 12 años de edad, pacientes de edad avanzada, o pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. Orlistat no está destinado para el tratamiento de pacientes menores de 12 años.

HP

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

0950



Contraindicaciones

Xenical está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Síndrome de malabsorción crónica.
- Colestasis.
- Embarazo y lactancia (véase Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia).

Precauciones y advertencias

En ensayos clínicos, la disminución de peso producida por el tratamiento con orlistat fue menor en pacientes con diabetes tipo 2 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 (véase Interacciones).

Se debe aconsejar a los pacientes que sigan las recomendaciones dietéticas que les sean dadas (véase Posología y formas de administración).

Si orlistat se toma con una dieta rica en grasas (por ejemplo, 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 (véase Reacciones adversas). La ingesta diaria de grasa 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 Xenical. En casos de síntomas graves y/o persistentes el médico deberá hacer un examen más exhaustivo.

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

En los pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, se deben monitorizar los parámetros de coagulación (véanse Interacciones; y Reacciones adversas).

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

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 (véase Interacciones).

fl

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEÚTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

0950

64

En los pacientes tratados con antiepilépticos, Orlistat puede alterar el tratamiento anticonvulsivante al disminuir la absorción de los medicamentos antiepilépticos, lo que puede llevar a la aparición de convulsiones (véase Interacciones).

En el adolescente, debe efectuarse un examen médico después de establecer el tratamiento, así como al cabo de 6 semanas, luego cada 3 meses. Debe controlarse la pérdida de peso, dado que una pérdida de peso masiva durante la adolescencia es susceptible de influir en forma negativa sobre el crecimiento.

Conviene suspender el tratamiento al cabo de 3 meses si no se observa ninguna disminución en el IMC o si aparecieran efectos adversos significativos. Durante una pérdida de peso rápida, el médico tratante debe verificar la presencia de eventuales efectos adversos sobre el crecimiento o el desarrollo puberal, así como la eventual formación de cálculos biliares, con el fin de determinar si debe interrumpirse el tratamiento.

Un tratamiento con orlistat no está indicado en el adolescente no obeso (véase Tabla 1).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

Interacciones

Ciclosporinas

En un estudio de interacciones farmacológicas se ha observado un descenso de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, el cual también ha sido notificado en varios casos después de la administración simultánea con orlistat. Este descenso puede ocasionar una disminución de la eficacia inmunosupresora de las ciclosporinas. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación (véase Precauciones y advertencias). 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.

fl

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA

0950



Acarbosa

En ausencia de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos sobre las interacciones, la administración simultánea de orlistat y acarbosa, de tiazolidinediones (glitazonas), de glinidas y de anorexígenos no está recomendada.

Anticoagulantes orales

Durante la administración de warfarina y de otros anticoagulantes en asociación con orlistat (a una posología elevada o en el marco de un tratamiento prolongado), será necesario controlar los valores INR (Relación Normalizada Internacional, valor de Quick) (véase Precauciones y advertencias).

Vitaminas liposolubles

Orlistat puede comprometer la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K). En la mayoría de los pacientes tratados durante un máximo de 4 años durante los estudios clínicos con orlistat, las concentraciones de vitaminas A, D, E y K, así como el betacaroteno permanecieron dentro de los valores normales. Con el fin de garantizar una nutrición adecuada, se debe aconsejar a los pacientes sometidos a un control de peso, que sigan 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 antes de acostarse.

Amiodarona

Después de 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.

Antiepilépticos

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

ff

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

0950



Hipotiroidismo

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 (véase Precauciones y advertencias).

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, orlistat podría reducir indirectamente la disponibilidad de los anticonceptivos orales y dar lugar a embarazos imprevistos en algunos casos puntuales. En caso de diarrea grave se recomienda un método anticonceptivo adicional (véase Precauciones y advertencias).

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

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

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y según frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), 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.

HP

INVESTI-FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

11

Tabla 2. Reacciones adversas durante el primer año de tratamiento en ensayos clínicos de 1 y 2 años de duración.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas</u>	
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Cefalea	
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Infección de las vías respiratorias altas</u>	<u>Infección de las vías respiratorias bajas</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Dolor o molestias abdominales, manchas oleosas procedentes del recto, flatulencia con descarga fecal, urgencia fecal, heces grasas/oleosas, flatulencia, heces líquidas, evacuación oleosa, aumento de la defecación</u>	<u>Dolor o molestias rectales, heces blandas, incontinencia fecal, distensión abdominal*, alteraciones en los dientes, alteraciones en las encías</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		<u>Infección de las vías urinarias</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	<u>Hipoglucemia*</u>	
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Gripe</u>	
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		<u>Fatiga</u>
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>		<u>Irregularidad menstrual</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		<u>Ansiedad</u>

* Únicamente reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia > 2% y con una incidencia ≥ 1% sobre placebo en pacientes obesos con diabetes tipo 2.

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 período de los cuatro años.

fp

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA

0950



Experiencia poscomercialización

La siguiente tabla de reacciones adversas está basada en notificaciones espontáneas durante el período poscomercialización y por lo tanto se desconoce la frecuencia.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas espontáneamente en el período poscomercialización.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	<p><u>Incremento de las transaminasas hepáticas y de la fosfatasa alcalina.</u></p> <p><u>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 (véanse Precauciones y advertencias; e Interacciones).</u></p>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<p><u>Sangrado rectal</u></p> <p><u>Diverticulitis</u></p> <p><u>Pancreatitis</u></p>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Erupciones bullosas</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Hipersensibilidad (por ejemplo, prurito, erupción, urticaria, angioedema, broncoespasmo y anafilaxis)</u>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<p><u>Colelitiasis</u></p> <p><u>Hepatitis que puede ser grave</u></p>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	<u>Nefropatía por oxalato</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Convulsiones</u>

Sobredosificación

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

fl

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

0950



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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Período de validez

36 meses.

Precauciones especiales de conservación

Los blisters deben conservarse a temperatura inferior a 25° C.

Conservar el blíster en el embalaje exterior para proteger su contenido de la humedad.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Cápsulas con 120 mg envase con 20, 42, 50, 84, 100

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46.435

FP

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

0950



Elaborado por: Roche S. p. A. Milán
Segrate, Italia

Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

Importado por: Investi Farma S. A.
Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW
Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Viviana S. Rivas
Farmacéutica y Bioquímica

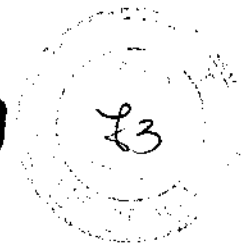
Fecha de la última revisión: Octubre 2012.
RI + CDS: 2.0C.

fp

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

0950



INFORMACION PARA EL PACIENTE
Xenical 120 mg cápsulas duras
Orlistat

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve esta Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta Información para el paciente.

Contenido de la Información para el paciente:

1. Qué es Xenical y para qué se utiliza.
2. Antes de tomar Xenical.
3. Cómo tomar Xenical.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Xenical.
6. Información adicional.

1. QUÉ ES XENICAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Xenical es un medicamento utilizado para tratar la obesidad. Actúa sobre su sistema digestivo evitando que se digiera alrededor de un tercio de la grasa contenida en la comida que ingiere.

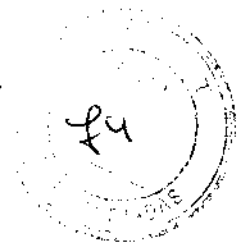
Xenical se une a enzimas de su sistema digestivo (lipasas) evitando que hidrolicen parte de las grasas que ha ingerido durante la comida. La grasa no digerida no puede absorberse y su cuerpo la elimina.

Xenical está indicado para el tratamiento de la obesidad, junto con una dieta con bajo contenido en calorías.

fl

INVESTI-FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA



2. ANTES DE TOMAR XENICAL

No tome Xenical:

- Si es alérgico (hipersensible) a orlistat o a cualquiera de los demás componentes de Xenical.
- Si tiene síndrome de malabsorción crónica (absorción insuficiente de nutrientes a través del tracto digestivo).
- Si tiene colestasis (trastorno del hígado).
- Si está embarazada o en período de lactancia.

Tenga especial cuidado con Xenical:

La pérdida de peso puede también afectar a la dosis de los medicamentos que tome para otras situaciones (por ejemplo, colesterol alto o diabetes). Asegúrese de informar a su médico si está tomando éstos u otros medicamentos. La pérdida de peso puede significar que usted necesite un ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Para obtener el máximo beneficio de Xenical debe seguir el programa de nutrición recomendado por su médico. Como ocurre con cualquier otro programa de control de peso, el consumo excesivo de grasa y calorías puede reducir el efecto en la pérdida de peso.

Este medicamento puede causar un cambio no perjudicial en sus hábitos de evacuación intestinal, tal como puede ser la presencia de heces grasas o aceitosas, debido a la eliminación por las heces de grasa sin digerir. La posibilidad de que esto ocurra puede aumentar si Xenical se toma con una dieta rica en grasa. Además, su ingesta diaria de grasa debe ser distribuida equitativamente entre las tres principales comidas ya que si Xenical se toma con una comida muy alta en grasa se puede incrementar la posibilidad de que se den efectos gastrointestinales.

En caso de diarrea grave podría haber un fallo de los anticonceptivos orales, por lo que se recomienda el uso de un método anticonceptivo adicional.

En pacientes con enfermedad renal crónica, el uso de Orlistat puede estar asociado a cálculos renales. Informe a su médico si tiene problemas de riñón.

Uso en Niños

Xenical no está indicado para su uso en niños.

ff

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

0950



Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Esto es importante ya que al utilizar más de un medicamento al mismo tiempo puede aumentar o disminuir su efecto.

Xenical puede modificar la acción de:

- Anticoagulantes (por ejemplo, warfarina): Por ello, su médico puede necesitar monitorizar su coagulación sanguínea.
- Ciclosporina: No se recomienda la administración conjunta con ciclosporina. Su médico puede necesitar monitorizar sus niveles plasmáticos de ciclosporina con mayor frecuencia de lo habitual.
- Sales de yodo y/o levotiroxina: Pueden producir casos de hipotiroidismo y/o alteraciones del control del hipotiroidismo.
- Amiodarona: Consulte con su médico.

Xenical reduce la absorción de suplementos de algunos nutrientes solubles en grasa, especialmente de β -caroteno y vitamina E. Por lo tanto, deberá seguir el consejo de su médico y tomar una dieta equilibrada rica en fruta y verduras. Puede que su médico le recomiende un suplemento polivitamínico.

Orlistat puede alterar el tratamiento anticonvulsivo al disminuir la absorción de los medicamentos antiepilépticos, lo que puede llevar a la aparición de convulsiones. Consulte con su médico si considera que la frecuencia o gravedad de las convulsiones ha cambiado al tomar Xenical junto con medicamentos antiepilépticos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se recomienda tomar Xenical durante el embarazo.

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

No debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con Xenical, ya que se desconoce si Xenical pasa a la leche materna.

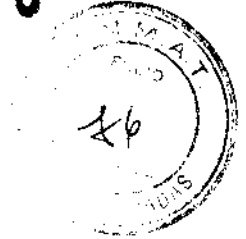
Conducción y uso de máquinas

Xenical no tiene ningún efecto conocido sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

fr

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA



3. CÓMO TOMAR XENICAL

Siga exactamente las instrucciones de administración de Xenical indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. La dosis normal de Xenical es de una cápsula de 120 mg tomada con cada una de las tres comidas principales del día. Se puede tomar inmediatamente antes, durante o hasta una hora después de la comida. La cápsula debe ser ingerida con agua.

Xenical debe ser tomado con una dieta con control de calorías, bien equilibrada, rica en frutas y verduras y que contenga una media del 30 % de las calorías provenientes de la grasa. Su ingesta diaria de grasas, hidratos de carbono y proteínas debe ser distribuida en tres comidas. Esto quiere decir que habitualmente tomará una cápsula en el desayuno, otra en la comida y otra en la cena. Para lograr beneficios óptimos, evite la ingesta de alimentos que contengan grasa entre las comidas, tales como galletas, chocolate o aperitivos salados.

Xenical actúa solamente en presencia de la grasas de la dieta. Por lo tanto, no necesita tomar Xenical si no toma alguna comida principal o si toma una comida que no contenga grasa.

Si por cualquier motivo no ha tomado su medicina exactamente como se la han prescrito, dígaselo a su médico. De lo contrario, su médico puede pensar que éste medicamento no fue eficaz o bien tolerado y puede cambiar su tratamiento sin necesidad de ello.

Su médico interrumpirá el tratamiento con Xenical si después de 12 semanas no ha perdido al menos el 5 % de su peso al inicio del tratamiento.

Xenical ha sido estudiado en ensayos clínicos de hasta 4 años de duración.

Si toma más Xenical del que debiera

Si toma más cápsulas de las que le ha indicado su médico, o si alguna otra persona ingiere su medicamento accidentalmente, contacte a su médico u hospital ya que puede precisar atención médica.

Si olvidó tomar Xenical

Si olvida tomar su medicamento en cualquier momento, tómelo tan pronto como se acuerde a condición de que sea hasta una hora después de ingerir su comida y a continuación continúe tomándolo a los intervalos habituales. No tome una dosis doble. Si ha dejado de tomar varias dosis, por favor, informe a su médico y siga el consejo que éste le dé.

No cambie por sí mismo la dosis prescrita a menos que se lo diga su médico.

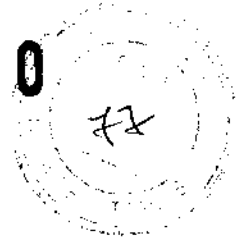
Si tiene cualquier duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

fp

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

0950



4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Xenical puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si no se encuentra bien mientras está tomando Xenical, coménteselo a su médico lo antes posible.

La mayoría de los efectos no deseados relacionados con el uso de Xenical son resultado de su acción local sobre el sistema digestivo. Estos síntomas son generalmente moderados, ocurren al comienzo del tratamiento, y se presentan sobre todo después de comidas que tienen altos niveles de grasa. Normalmente, estos síntomas desaparecen si continúa con el tratamiento y sigue la dieta recomendada.

Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

Cefalea, dolor o molestias abdominales, urgencia o aumento de la necesidad de defecar, flatulencia (gases) con incontinencia fecal, incontinencia fecal aceitosa, heces aceitosa o grasas, heces líquidas, bajos niveles de azúcar en sangre (experimentado por algunos pacientes con diabetes tipo 2).

Efectos adversos frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

Dolor o molestias rectales, heces blandas, incontinencia (fecal), hinchazón (experimentado por algunos pacientes con diabetes tipo 2), alteraciones en los dientes y las encías, irregularidad del ciclo menstrual, fatiga.

También se han comunicado los siguientes efectos adversos pero no se pueden estimar sus frecuencias a partir de los datos disponibles:

Reacciones alérgicas. Los síntomas principales son: picor, erupción cutánea, ronchas (zonas de piel ligeramente elevadas que pican y que están más pálidas o enrojecidas que la piel de alrededor), gran dificultad para respirar, náuseas, vómitos y malestar. Sangrado rectal. Pueden detectarse incrementos en los niveles de enzimas del hígado en los análisis de sangre, diverticulitis, cálculos biliares, hepatitis (inflamación del hígado), pancreatitis (inflamación del páncreas), erupción bullosa (ampollas), interacciones con anticoagulantes.

Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta Información para el paciente.

ff

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

0950



5. CONSERVACIÓN DE XENICAL

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Los blisters deben conservarse a temperatura inferior a 25° C.

Conservar el blíster en el embalaje exterior para proteger su contenido de la humedad.

No utilice Xenical después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de "VEN". La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Xenical

- El principio activo es orlistat. Cada cápsula dura contiene 120 mg de orlistat.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, povidona, laurilsulfato sódico, talco, gelatina, indigocarmin (E 132) y dióxido de titanio (E 171).

Fecha de la última revisión: Octubre 2012.

RI + CDS: 2.0C.

RP

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA BIQUIMICA
DIRECTORA TECNICA