



Urufarma

**Crisplus® 60**  
Orlistat  
60 mg

Laboratorio  
**ELEA PHOENIX**  
LI-5723-03



#### Fórmula:

Cada cápsula contiene: Orlistat 60 mg y excipientes c.s.

#### Acción terapéutica:

Tratamiento a largo plazo, junto a una dieta hipocalórica moderada, de pacientes obesos o con sobrepeso, incluidos los que presentan factores de riesgo asociados con la obesidad. Control a largo plazo del peso (reducción, mantenimiento y prevención del aumento de peso). El tratamiento conduce a la mejoría de los factores y de los trastornos asociados con 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.

#### Indicaciones:

Crisplus® 60 está indicado para la pérdida de peso en adultos con sobrepeso (índice de masa corporal, IMC  $\geq 28$  Kg/m<sup>2</sup>) y debe tomarse en combinación con una dieta ligeramente hipocalórica y baja en grasa.

#### Acción farmacológica:

Orlistat es un inhibidor potente, reversible, 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 gástrica y pancreática. La inactividad enzimática impide la hidrólisis de las grasas, en forma de triglicéridos, 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.

#### Farmacocinética:

Los estudios realizados en voluntarios de peso normal y obesos han puesto en manifiesto que el grado de absorción de Orlistat es mínimo.

A las 8 horas de administrado por vía oral, la concentración plasmática de Orlistat intacto ya no es 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  $\mu$ m), sin signos de acumulación y compatible con una absorción insignificante. 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 con las heces, siendo el 83% de esta cantidad de Orlistat inalterado. La excreción renal acumulada de todos los compuestos relacionados con Orlistat fue < 2% de la dosis administrada. El tiempo hasta la excreción completa (fecal más urinaria) fue de 3 - 5 días. La disponibilidad de Orlistat parece ser similar en los voluntarios con un peso normal y en los obesos.

#### Posología y forma de administración:

##### Adultos

Una cápsula de 60 mg con cada comida principal (tomada durante la misma o hasta una hora después). Si se ingiere una comida que no tiene grasa, puede omitirse la dosis de Crisplus® 60. Los beneficios terapéuticos (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 nutricional 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 tres comidas principales. No se deben tomar más de 3 cápsulas por día y el tratamiento no debe superar los 6 meses.

Se debe recomendar a los pacientes que eviten el uso concomitante de suplementos vitamínicos con contenido de vitaminas solubles en grasas ya que Crisplus® 60 reduce la absorción de las mismas y del beta caroteno. En caso de ser necesario su uso, se deberá administrar con 2 horas de diferencia. En los ancianos no es necesario ajustar la dosis. En las determinaciones de la grasa fecal, el efecto de Crisplus® 60 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 la inocuidad y la eficiencia en los niños y los adolescentes menores de 18 años.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes. Síndrome de malabsorción, embarazo, lactancia, tratamiento simultáneo con ciclosporinas, Warfarina u otros anticoagulantes orales.

Los pacientes hipertensos y/o con hipercolesterolemia deberían ser controlados porque puede requerirse un ajuste de dosis de los medicamentos antihipertensivos e hipolipemiantes. Los pacientes en tratamiento con Amiodarona, Levotiroxina, antiepilépticos y antirretrovirales para el tratamiento del VIH, deben consultar a su médico antes de iniciar el tratamiento con Crisplus® 60. Los pacientes con enfermedad renal pueden sufrir hiperoxaluria y nefropatía por Oxalato, lo que puede conducir a una insuficiencia renal, por lo que es importante que consulten al médico antes de iniciar el tratamiento con Crisplus® 60.

#### Precauciones y advertencias:

Antes de comenzar el tratamiento con Crisplus® 60 deberán excluirse todas las causas de obesidad orgánica (por ejemplo: Hipotiroidismo). El uso concomitante de Crisplus® 60 y Ciclosporina, da como resultado una reducción de la concentración plasmática de la Ciclosporina. Por lo tanto, no deben ser coadministrados. En aquellos pacientes que deban recibir ambos fármacos, se recomienda administrar la Ciclosporina dos horas antes del Crisplus® 60, y controlar periódicamente los niveles sanguíneos de la Ciclosporina. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no se han registrado efectos adversos graves o riesgos para la salud relacionados con el uso de Crisplus® 60. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan las directivas dietéticas indicadas por el médico. Puede aumentar la probabilidad de reacciones gastrointestinales si se toma Crisplus® 60 con una dieta rica en grasas (por ejemplo, en una dieta de 2.000 calorías/día, >30% de origen graso equivalente a > 67 g de grasa). La ingesta diaria de grasa debe distribuirse entre las tres comidas principales. Se debe recomendar a los pacientes que eviten el uso concomitante de suplementos vitamínicos con contenido de vitaminas solubles en grasas ya que Crisplus® 60 reduce la absorción de las mismas y del beta caroteno. En caso de ser necesario su uso, se deberá administrar con 2 horas de diferencia.

Los pacientes diabéticos deberán ser controlados con mucho cuidado ya que puede requerirse una reducción de las dosis de hipoglucemiantes orales e insulina. La coadministración con Warfarina u otros anticoagulantes orales puede afectar el cociente internacional normalizado (INR). La coadministración con Levotiroxina puede reducir el control del hipotiroidismo. Orlistat podría disminuir la absorción de medicamentos antiepilépticos (dando lugar a convulsiones) y antirretrovirales. Se deberá prestar especial atención para evitar el uso inadecuado de Crisplus® 60 en poblaciones inapropiadas (por ejemplo: Bulimia y Anorexia nerviosa). Se han notificado casos de sangrado rectal con Orlistat. 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 pueden 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 que, en ocasiones, puede conducir a una insuficiencia renal. Este riesgo se incrementa 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, se puede deber a una disminución en la absorción de sales de yodo y/o levotiroxina.

Pacientes tratados con antiepilépticos: Orlistat puede alterar el tratamiento anticonvulsivante al disminuir la absorción de los antiepilépticos, lo que puede llevar a la aparición de convulsiones. Antirretrovirales para el tratamiento del VIH : Orlistat potencialmente puede disminuir la absorción de los medicamentos antirretrovirales contra el VIH y podría afectar negativamente la eficacia de los medicamentos antirretrovirales contra el VIH.



Urufarma

**Crisplus® 60**  
Orlistat  
60 mg

Laboratorio  
**ELEA PHOENIX**

#### Embarazo y lactancia:

No se ha establecido la inocuidad de Orlistat en las mujeres embarazadas.

En los estudios de reproducción animal, no se han observado efectos embriotóxicos no teratogénicos asociados con el fármaco. Dado que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, no se debe utilizar Crisplus® 60 durante el embarazo.

Se desconoce si Crisplus® 60 se excreta por la leche materna, las mujeres lactantes no deben tomar este medicamento.

#### Uso Pediátrico:

Sólo existe alguna experiencia en pacientes adolescentes obesos entre 12 y 16 años. La incidencia de efectos adversos fue similar a la observada en la población adulta.

Crisplus® 60 no ha sido evaluado en pacientes menores de 12 años.

#### Población Geriátrica:

No existe evidencia suficiente acerca de la eficacia y seguridad de Crisplus® 60 en pacientes mayores de 65 años.

#### Interacciones medicamentosas:

No se producen interacciones con fármacos de uso frecuente como Nifedipina GITS, Nifedipina Retard, Gliburida, Furosemida, Captopril y Atenolol, ni con el alcohol. En el caso de los anticonceptivos orales, si bien no existe una interacción con Orlistat, su biodisponibilidad podría verse reducida indirectamente en casos de diarrea grave por lo que en estos casos se recomienda el uso de un método anticonceptivo adicional de barrera (por ejemplo: preservativo). La coadministración de Orlistat y Ciclosporina reduce el nivel plasmático de la Ciclosporina.

Se debe evitar la administración concomitante de Orlistat con Acarbosa, dada la ausencia de estudios sobre interacciones farmacocinéticas.

Cuando se administre warfarina u otros anticoagulantes orales en combinación con Orlistat, se deben monitorizar los valores del índice internacional normalizado (INR).

El tratamiento con Orlistat puede potencialmente alterar 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, se debe tomar por lo menos dos horas después de la administración de Orlistat o a la hora de acostarse.

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 recibieron 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.

Existen algunos casos notificados de disminución de la eficacia de medicamentos antirretrovirales contra el VIH, antidepressivos, antipsicóticos (incluido el litio) y benzodiazepinas coincidentes con el inicio del tratamiento con Orlistat en pacientes que previamente estaban controlados. Por lo tanto, el tratamiento con Orlistat sólo debe iniciarse tras una cuidadosa consideración de las posibles repercusiones en estos pacientes.

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.

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

En los pacientes diabéticos, la pérdida de peso inducida por Crisplus® 60 se acompaña de una mejora del control metabólico, lo cual puede permitir o requerir una disminución de la dosis del hipoglucemiante oral (por ejemplo: sulfonilureas). La coadministración de Warfarina u otros anticoagulantes orales puede afectar el cociente internacional normalizado (INR). La coadministración con Levotiroxina puede reducir el control del hipotiroidismo. Orlistat podría disminuir la absorción de medicamentos antiepilépticos (dando lugar a convulsiones) y antirretrovirales.

#### Reacciones adversas:

La mayor parte de las reacciones adversas son gastrointestinales y están relacionadas con su efecto farmacológico de impedir la absorción de las grasas ingeridas. Las reacciones habitualmente observadas son manchas oleosas, flatulencia con descarga fecal, heces grasas u oleosas, evacuación oleosa, aumento de la defecación o incontinencia fecal, dolor o molestias abdominales o rectales, urgencia fecal, flatulencia, heces blandas o líquidas, distensión abdominal, alteraciones en los dientes o en las encías.

La incidencia de estas reacciones crece a medida que aumenta el contenido en grasas 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 ajustar la dieta, sobre todo en el porcentaje de grasas contenidas. El consumo de la dieta baja en grasas disminuye la probabilidad de reacciones gastrointestinales, lo cual ayuda a los pacientes a vigilar y regular su ingesta de grasas.

Se han reportado también gripe, hipoglucemia, ansiedad, cefalea, infección en las vías respiratorias altas y bajas, infección de las vías urinarias, irregularidad menstrual, fatiga.

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 tres 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.

Alrededor de un 9% de los pacientes tratados, abandonan el tratamiento debido a efectos adversos.

La incidencia de los efectos adversos observados en los estudios controlados, no difiere de los observados con el uso de placebo.

Se han observado casos raros de hipersensibilidad con prurito, urticaria, rash, angioedema, broncoespasmo y anafilaxia. Se han informado casos muy raros de erupción balboa, incremento de la fosfatasa alcalina y las transaminasas, y algún caso de hepatitis. En algunos pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales se ha observado incremento de la Razón Internacional Normalizada (INR) y un descenso de la protrombina.

En pacientes obesos se ha observado en ocasiones hipoglucemia y distensión abdominal. El uso concomitante de Ciclosporina puede reducir el tenor plasmático de ésta.

#### Sobredosificación:

No se ha establecido aún la sobredosis de Orlistat.

Las dosis superiores a la recomendada no han mejorado apreciablemente la eficacia, pero si pueden incrementar las reacciones gastrointestinales.

En caso de sobredosis importante se recomienda observar al paciente durante 24 horas. Según los estudios realizados en seres humanos y en animales, cualquier efecto sistémico atribuible a las propiedades de Orlistat por inhibir las lipasas debería ser rápidamente reversible.

En caso de intoxicación comunicarse con el CIAT. Tel. (02) 1722

#### Presentaciones:

Envases conteniendo 30 y 60 cápsulas.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente, (15- 30)°C.

#### URUFARMA S. A.

Monte Caseros 3260 - Montevideo - Teléfono: 2487 24 24

Representante de Laboratorio Elea Phoenix S.A.

e-mail: depto\_medico@urufarma.com.uy

Pág. Web: www.urufarma.com.uy