

Lystate

orlistate
120 mg

Uso oral

Uso adulto

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Frascos contendo 30 e 60 cápsulas.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

orlistate 120 mg

Excipientes* q.s.p. 1 cápsula

*Excipientes: celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, talco.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE: leia cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

Lystate (orlistate) associado à dieta levemente menos calórica do que o habitual é eficaz no controle de peso a longo prazo (perda de peso e prevenção de novo ganho de peso). Além disso, Lystate (orlistate) proporciona melhora de certas doenças comumente associadas à obesidade, dentre elas a hipertensão, níveis elevados de colesterol no sangue e o *diabetes mellitus* não insulino-dependente (ou do tipo 2).

Ação esperada do medicamento: Lystate (orlistate) é um medicamento prescrito para reduzir o peso, sendo útil, portanto, para o tratamento da obesidade e do excesso de peso prejudicial à saúde. Sabe-se que o excesso de peso traz consigo uma série de riscos, como elevação da pressão arterial, aumento do açúcar no sangue e altos níveis de colesterol, os quais podem provocar hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, sabe-se também que a gordura é o principal nutriente responsável pelo excesso de peso e pela obesidade. Lystate (orlistate) age diretamente no sistema digestivo, impedindo que cerca de 30% da gordura ingerida com a alimentação seja absorvida em cada refeição, sendo este "excesso" eliminado com as fezes. Portanto, seu organismo deixará de armazenar uma boa quantidade de gorduras por refeição, ajudando-o a reduzir o peso, prevenir um novo ganho de peso e diminuir assim os riscos do diabetes, da hipertensão e do colesterol aumentado.

Lystate (orlistate) também está indicado em conjunto com uma dieta com menos calorias, para pacientes com diabetes e com sobrepeso ou obesidade, a fim de melhorar o controle do diabetes. A perda de peso e os benefícios decorrentes do uso de Lystate (orlistate) iniciam-se, normalmente, dentro das primeiras duas semanas de tratamento.

Cuidados de armazenamento: mantenha o produto em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C. proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: o prazo de validade é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação, e encontra-se impresso na embalagem do produto, juntamente com o número do lote. Não utilize medicamentos que estejam fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser obtido.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Em estudos de reprodução em animais, não foram observados efeitos

embriotóxicos ou teratogênicos com Lystate (orlistate). Na ausência de teratogenicidade em animais, nenhum efeito tipo malformação deve ser esperado em humanos. Todavia, pela inexistência de dados clínicos, o uso de Lystate (orlistate) não é recomendado durante a gravidez. Informe ao médico se está amamentando. Você não deverá amamentar durante o tratamento com Lystate (orlistate).

Cuidados de administração: siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento, caso contrário, você poderá não obter os benefícios máximos de Lystate (orlistate).

A dose diária recomendada de Lystate (orlistate) é de uma cápsula de 120 mg, tomada durante ou até uma hora após cada uma das três refeições principais. Tome cada cápsula com um pouco de água.

Lystate (orlistate) deverá ser associado a uma alimentação com leve redução de calorias. No máximo 30% destas calorias devem ser provenientes de gorduras. Distribua bem sua ingestão diária de gorduras, carboidratos e proteínas entre as três refeições. Siga as orientações do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Ações a serem adotadas em caso de superdose:

Caso venha a ingerir mais cápsulas do que a quantidade recomendada, ou se alguém ingerir seu medicamento acidentalmente, contate um médico ou um hospital, visto que poderá necessitar de atenção médica.

Ações a serem adotadas quando não foram administradas uma ou mais doses:

Caso tenha esquecido de tomar uma das doses de Lystate (orlistate), não tome uma dose duplicada na próxima tomada. Continue normalmente a tomar as próximas doses, nos horários normais. Se tiver esquecido diversas doses, solicitamos que informe ao seu médico e siga suas instruções.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: junto com os efeitos desejados, todos os medicamentos podem provocar reações adversas. Comunique ao seu médico, caso não se sinta bem tomando Lystate (orlistate).

Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

A maioria dos eventos adversos relacionados ao uso de Lystate (orlistate) decorre de sua própria ação no sistema digestivo. Caso surjam, tais sintomas são em geral leves, ocorrem no início do tratamento e desaparecem após um curto período de tempo. A intensidade pode aumentar após a ingestão de refeições com alto teor de gorduras, melhorando com a continuidade do tratamento e seguindo-se a alimentação recomendada. Geralmente, esses eventos incluem: perdas ou evacuações oleosas, flatulência com perdas oleosas, urgência para evacuar e aumento das evacuações. Caso esteja preocupado a respeito destas reações ou perceba outros efeitos não mencionados, solicitamos que informe seu médico a esse respeito.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. **Foi observada redução dos níveis sanguíneos de ciclosporina durante a administração concomitante com Lystate (orlistate), além de uma potencial redução no efeito terapêutico da amiodarona.**

Contraindicações e precauções: informe ao seu médico, antes de iniciar o tratamento com Lystate (orlistate), caso possua alergia prévia a outros medicamentos, alimentos, tinturas

ou se estiver tomando outros medicamentos, incluindo aqueles obtidos sem prescrição médica.

Você não deverá tomar Lystate (orlistate) se for alérgico ao orlistate ou a qualquer outra substância contida na fórmula. Tampouco deverá usar Lystate (orlistate) caso seja portador de problemas crônicos de absorção intestinal ou de problemas na vesícula biliar. Siga as orientações nutricionais de seu médico ou nutricionista.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Como a perda de peso possui diversos efeitos benéficos sobre o diabetes, pode ser que seu médico necessite modificar as doses de certos medicamentos que estejam sendo tomados concomitantemente. Uma redução nos níveis plasmáticos de ciclosporina foi observada durante a administração concomitante de Lystate (orlistate). Os parâmetros de coagulação devem ser monitorados em pacientes tratados concomitantemente com o uso de anticoagulante oral. Uma potencial redução do efeito terapêutico da amiodarona é possível. Para obter o máximo benefício de Lystate (orlistate), você deverá observar as orientações nutricionais que foram recomendadas pelo seu médico ou nutricionista.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Lystate (orlistate) não possui efeitos conhecidos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características químicas e farmacológicas

Lystate (orlistate) é um potente inibidor específico das lipases gastrintestinais, reversível, porém de longa atuação. Lystate (orlistate) exerce sua atividade terapêutica exclusivamente na luz do estômago e do intestino delgado, formando uma ligação covalente com a porção serina do sítio ativo das lipases gástricas e pancreáticas. A enzima inativada é incapaz de hidrolisar a gordura proveniente dos alimentos, na forma de triglicérides, em ácidos graxos livres e monoglicerídeos absorvíveis e cerca de 30% da gordura dos alimentos ingeridos são eliminadas nas fezes. Visto que os triglicérides não digeridos não são absorvidos, o déficit calórico resultante possui um efeito positivo sobre a redução do peso, não havendo necessidade de absorção sistêmica para a atividade do medicamento. Com base na dosagem da gordura fecal, o efeito de Lystate (orlistate) pode ser verificado em 24 a 48 horas após sua administração. Ao descontinuar o tratamento, o conteúdo de gordura nas fezes retorna aos níveis de pré-tratamento em 48 a 72 horas.

Resultados de eficácia

Obesidade em adultos: Estudos clínicos demonstram que orlistate promove maior perda de peso quando comparado a dieta isoladamente. A perda de peso foi evidente dentro de 2 semanas do início do tratamento e se mantém por 6 a 12 meses, mesmo em indivíduos com falência prévia a tratamento dietético. Orlistate é também efetivo na prevenção do reganho de peso, com aproximadamente 50% dos pacientes tratados com reganho menor que 25% do peso perdido. O uso de orlistate está associado a melhora das comorbidades relacionadas a obesidade tais como, hipercolesterolemia, hipertensão e diabetes tipo 2.

Obesidade em diabéticos tipo 2: O uso de orlistate em pacientes diabéticos tipo 2 com sobrepeso ou obesidade promove maior perda de peso comparado a dieta isoladamente. A perda de peso foi associada à redução na gordura corporal. O uso do orlistate em pacientes com

controle inadequado do diabetes, mesmo em uso de terapia anti-diabética, associou-se a melhora estatisticamente significativa do controle glicêmico com redução dos hipoglicemiantes, redução dos níveis de insulina e melhora da resistência a insulina.

Redução do risco de desenvolver diabetes tipo 2 em indivíduos obesos: Em estudo clínico com duração de 4 anos, o uso do orlistate promoveu redução significativa no risco de desenvolver diabetes, de aproximadamente 37% comparado ao grupo placebo. Nos indivíduos com intolerância a glicose houve maior redução do risco, de aproximadamente 45%. A perda de peso no período de 4 anos foi significativamente maior nos pacientes em uso de orlistate comparado ao grupo placebo. Houve redução significativa nos fatores de risco metabólicos nos pacientes em uso de orlistate.

Farmacocinética

Absorção

Os estudos realizados em voluntários normais e em voluntários obesos demonstraram que a absorção sistêmica do Lystate (orlistate) foi mínima. As concentrações plasmáticas de Lystate (orlistate), não modificado, foram não mensuráveis (< 5 ng/mL) após 8 horas de administração oral de uma dose única de 360 mg de Lystate (orlistate). Em geral, após tratamentos prolongados com doses terapêuticas, a detecção de Lystate (orlistate) não modificado no plasma foi esporádica e em concentrações extremamente baixas (< 10 ng/mL ou 0,02 µM), sem qualquer evidência acumulativa, o que é plenamente consistente com uma absorção desprezível.

Distribuição

Não foi possível determinar o volume de distribuição, em função da absorção mínima da droga. *In vitro*, o Lystate (orlistate) liga-se em mais de 99% às proteínas plasmáticas (lipoproteínas e albumina foram as principais proteínas de ligação). A afinidade do Lystate (orlistate) pelos eritrócitos é mínima.

Metabolismo

Com base em dados obtidos de estudos em animais, acredita-se que o metabolismo de Lystate (orlistate) seja principalmente pré-sistêmico, na parede gastrointestinal. Estudos em pacientes obesos mostraram que dois metabólitos principais (M1 e M3) foram responsáveis por aproximadamente 42% da radioatividade detectada no plasma após a mínima absorção de Lystate (orlistate). Esses dois metabólitos possuem uma atividade inibidora da lipase extremamente fraca (1.000 e 2.500 vezes menor que o Lystate (orlistate), respectivamente para o M1 e o M3). Em função dessa baixa atividade inibidora e dos baixíssimos níveis plasmáticos após doses terapêuticas (média de 26 ng/mL e 108 ng/mL, respectivamente), esses metabólitos não têm qualquer efeito farmacológico.

Eliminação

Estudos de excreção da droga, realizados em indivíduos normais ou obesos, demonstraram que a principal via de eliminação do Lystate (orlistate) é através das fezes. Aproximadamente 97% da dose administrada foi excretada nas fezes, sendo 83% na forma de Lystate (orlistate) não modificado. A excreção renal cumulativa do total das substâncias relacionadas ao Lystate (orlistate) foi < 2% da dose administrada. O tempo para atingir a excreção total (fecal e urinária) foi de 3 a 5 dias. O comportamento de Lystate (orlistate) pareceu ser semelhante entre voluntários com peso normal e obesos. Tanto o Lystate (orlistate) como o M1 e o M3 estão sujeitos à excreção biliar.

Farmacocinética em populações especiais

A concentração plasmática de orlistate e seus metabólitos M1 e M3 em pacientes pediátricos foram similares à população adulta para uma mesma posologia. A excreção diária de gordura fecal foi 27% e 7% da ingesta nos grupos orlistate e placebo, respectivamente.

Segurança

Dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade posológica, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução não revelaram potencial prejuízo ao homem. Não foi observado efeito teratogênico em estudos em animais. Na ausência de efeito teratogênico em animais, malformação fetal em humanos não é esperada.

INDICAÇÕES

Lystate (orlistate) está indicado para o tratamento a longo prazo de pacientes com sobrepeso ou obesidade, incluindo pacientes com fatores de risco associados à obesidade, em conjunto com uma dieta levemente hipocalórica. Lystate (orlistate) é eficaz no controle de peso a longo prazo (perda de peso, manutenção do peso e prevenção da recuperação do peso perdido). Lystate (orlistate) proporciona melhora dos fatores de risco associados ao excesso de peso, dentre eles: hipercolesterolemia, diabetes *mellitus* não insulino-dependente (do tipo 2), intolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipertensão, e proporciona também a redução da gordura visceral.

Tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 com sobrepeso ou obesidade: Lystate (orlistate), em conjunto com uma dieta levemente hipocalórica, promove controle glicêmico adicional quando utilizado em conjunto com agentes antidiabéticos orais e/ou insulina.

CONTRAINDICAÇÕES

Lystate (orlistate) é contraindicado em pacientes com síndrome de má-absorção crônica, colestase e em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Lystate (orlistate) ou a qualquer um dos componentes contidos na fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

A maioria dos pacientes em estudos com o uso de Lystate (orlistate) por até 4 anos manteve os níveis de vitaminas A, D, E, K e de beta-caroteno dentro de suas faixas de normalidade. Portanto, o uso suplementar de polivitamínico deve ficar a critério do médico a fim de assegurar uma nutrição adequada.

Os pacientes devem ser aconselhados a seguir as orientações nutricionais de seu médico ou nutricionista (vide “Posologia”); a possibilidade de aparecerem eventos gastrintestinais (vide “Reações adversas”) pode aumentar se Lystate (orlistate) for administrado com alimentos ricos em gorduras (por exemplo, em um plano de 2.000 Kcal/dia, a presença de mais de 30% de calorias provenientes de gordura equivale a mais de 67g de gordura a ser ingerida). A ingestão diária de gorduras deve ser sempre distribuída entre as três refeições principais. Se Lystate (orlistate) for administrado com uma refeição muito rica em gordura, a possibilidade de efeito gastrintestinal pode aumentar.

Como a perda de peso induzida por Lystate (orlistate) é acompanhada de um melhor controle metabólico do diabetes do tipo 2, pode ser que haja possibilidade ou mesmo necessidade de se reduzir as doses dos hipoglicemiantes.

Uma redução nos níveis plasmáticos de ciclosporina foi observada durante a administração concomitante de Lystate (orlistate). Portanto, nesses casos, recomenda-se uma monitoração mais freqüente dos níveis plasmáticos de ciclosporina.

Os parâmetros de coagulação devem ser monitorados em pacientes tratados concomitantemente com o uso de anticoagulante oral.

Em um estudo farmacocinético, a administração oral de amiodarona durante o tratamento com Lystate (orlistate) demonstrou uma redução de 25-30% na exposição sistêmica da amiodarona e desetilamiodarona. Devido à complexa farmacocinética da amiodarona, o efeito clínico não é claro. O efeito do início do tratamento com Lystate (orlistate) em pacientes sob terapia estável com amiodarona não foi estudado. Uma potencial redução do efeito terapêutico da amiodarona é possível.

Gravidez e lactação

Não foi estabelecida a segurança de Lystate (orlistate) para mulheres grávidas (categoria B). Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Em estudos de reprodução em animais, não foram observados efeitos embriotóxicos ou teratogênicos com Lystate (orlistate). Na ausência de teratogenicidade em animais, nenhum efeito tipo malformação deve ser esperado em humanos. Todavia, pela inexistência de dados clínicos, o uso de Lystate (orlistate) não é recomendado durante a gravidez. A secreção do Lystate (orlistate) no leite humano não foi investigada; portanto, Lystate (orlistate) não deve ser administrado a mulheres durante a fase de lactação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em estudos específicos de interação droga-droga nenhuma interação foi observada com substâncias ou drogas comumente utilizadas, como amitriptilina, atorvastatina, biguanidas, digoxina, fibratos, fluoxetina, losartan, fenitoína, contraceptivos orais, metformina, pravastatina, varfarina, nifedipina, sibutramina ou álcool. Contudo, quando a varfarina ou outros anticoagulantes são administrados em conjunto com Lystate (orlistate), o valor INR deve ser monitorado.

Diminuição da absorção da vitamina D, E e beta-caroteno foi observada quando administradas em conjunto com Lystate (orlistate). Se um suplemento multivitamínico for recomendado, deve ser tomado pelo menos 2 horas depois da administração de Lystate (orlistate) ou na hora de dormir.

Uma redução nos níveis plasmáticos de ciclosporina foi observada durante a administração concomitante de Lystate (orlistate). Portanto, nesses casos, recomenda-se uma monitoração mais freqüente dos níveis plasmáticos de ciclosporina.

Em um estudo farmacocinético, a administração oral de amiodarona durante o tratamento com Lystate (orlistate) demonstrou uma redução de 25-30% na exposição sistêmica da amiodarona e desetilamiodarona. Devido à complexa farmacocinética da amiodarona, o efeito clínico não é claro. O efeito do início do tratamento com Lystate (orlistate) em pacientes sob terapia estável com amiodarona não foi estudado. Uma potencial redução do efeito terapêutico da amiodarona é possível.

REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em estudos clínicos: As reações adversas de Lystate (orlistate) são, em sua absoluta maioria, de natureza gastrointestinal e relacionadas ao próprio efeito farmacológico da droga ao evitar a absorção de parte da gordura ingerida. Os eventos comumente observados são perdas oleosas, flatulência com perdas, urgência fecal, fezes/evacuações gordurosas, aumento das evacuações e incontinência fecal. Sua incidência aumenta à medida que for maior a proporção de gordura da alimentação.

Os pacientes devem ser informados sobre a possibilidade de ocorrerem esses eventos gastrointestinais e que podem controlá-los melhor através de uma alimentação adequada, particularmente controlando a quantidade de gordura ingerida. Um ponto a ser destacado é que a ingestão de alimentos com menos gordura diminuirá a incidência dos eventos gastrointestinais, alertando e ajudando o paciente a monitorar e regular sua própria ingestão de gorduras (efeito reeducador).

Os eventos gastrointestinais são geralmente leves e transitórios, ocorrendo no início do tratamento (dentro dos três primeiros meses). Nos estudos realizados, a maioria dos pacientes experimentou apenas um episódio.

Outros eventos comuns durante o tratamento foram desconforto/dor abdominal, flatulência, fezes amolecidas ou líquidas, desconforto/dor retal, distúrbios dentais ou gengivais. Houve também relatos de infecções respiratórias altas e baixas, gripe, cefaléia, irregularidades menstruais, ansiedade, fadiga e infecção urinária.

Em pacientes com diabetes tipo 2 obesos foram observados hipoglicemia e distensão abdominal. Como a perda de peso induzida por Lystate (orlistate) é acompanhada de um

melhor controle metabólico do diabetes do tipo 2, pode ser que haja possibilidade ou mesmo necessidade de se reduzir as doses dos hipoglicemiantes.

Em estudo clínico com duração de 4 anos, observou-se um padrão de reações adversas semelhante aos estudos com 1 e 2 anos, com redução ano-a-ano na incidência total de reações gastrointestinais ao longo de 4 anos.

Experiência após comercialização do produto: raros casos de hipersensibilidade foram relatados, sendo que os principais sintomas clínicos foram prurido, *rash*, urticária, angioedema, broncoespasmo e anafilaxia. Casos muito raros de erupção bolhosa, aumento das transaminases e fosfatase alcalina e, em casos excepcionais, hepatite podendo representar gravidade foram reportados após o lançamento. Nenhuma relação causal ou mecanismo fisiopatológico entre hepatite e terapia com Lystate (orlistate) foi estabelecido.

Relato de diminuição da protrombina, aumento do INR e descontrole do tratamento com anticoagulante, resultando em alteração dos parâmetros homeostáticos, foram reportados em pacientes tratados concomitantemente com Lystate (orlistate) e anticoagulantes.

POSOLOGIA

A dose recomendada de Lystate (orlistate) é de uma cápsula de 120mg, junto com cada uma das três refeições principais (durante ou até uma hora após cada refeição). Caso uma refeição seja omitida o Lystate (orlistate) pode não ser administrado. Os pacientes deverão respeitar uma alimentação levemente hipocalórica, nutricionalmente balanceada, que contenha aproximadamente 30% de calorias provenientes da gordura. Recomenda-se que as refeições sejam ricas em frutas e vegetais. A ingestão diária de gordura, carboidratos e proteínas deverá ser bem distribuída entre as três refeições principais. Doses acima de 120mg, três vezes ao dia, não demonstraram qualquer benefício adicional.

Não foram realizados estudos clínicos em pacientes com insuficiência hepática ou renal e crianças menores de 12 anos.

SUPERDOSAGEM

Doses únicas de 800 mg de Lystate (orlistate) e doses múltiplas de até 400 mg, três vezes ao dia, por 15 dias, foram estudadas em indivíduos com peso normal e em obesos, sem eventos adversos significantes. Além disso, doses de 240 mg, três vezes ao dia, foram administradas para pacientes obesos durante 6 meses, igualmente sem aumento significativo de qualquer adversidade.

Casos de overdose após o lançamento do produto não demonstraram eventos adversos ou apresentaram eventos adversos similares àqueles reportados na dose recomendada.

No caso de ocorrência de uma superdose significativa de Lystate (orlistate), recomenda-se que o paciente seja observado durante 24 horas. Com base nos estudos em humanos e em animais, quaisquer efeitos sistêmicos atribuíveis à inibição de lipase do Lystate (orlistate) seriam rapidamente reversíveis.

PACIENTES IDOSOS

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Farmacêutica Responsável
Luciana Righetto
CRF/SP 32.968
MS 1.1013.0268

Fabricado por:

Glenmark Pharmaceuticals Ltd.
Nasik, Maharashtra, Índia.

Importado e distribuído por:

Glenmark Farmacêutica Ltda.
Rua Frei Liberato de Gries, 548,
São Paulo - SP
CNPJ 44.363.661/0001-57
Indústria Brasileira

