

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Nombre del medicamento

Lorcaline comprimidos recubiertos 10 mg

Composición cualitativa y cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Lorcaserina clorhidrato (hemihidrato) 10.00 mg

Excipientes c.s.:

Según fórmula aprobada en Resolución de Registro Sanitario

Forma Farmacéutica

Comprimidos recubiertos

Datos Clínicos**Indicaciones terapéuticas**

Lorcaline está indicado como terapia auxiliar a una dieta baja en calorías y aumento de la actividad física para el manejo crónico del peso en adultos con un índice inicial de masa corporal (IMC) de:

- 30 kg/m² o mayor (obeso), o bien
- 27 kg/m² o mayor (sobrepeso) en presencia de al menos una condición de comorbilidad relacionada con el peso (por ej., hipertensión, dislipidemia, diabetes de tipo 2).

[Ver Dosificación y Administración]

Restricciones de uso:

- No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de Lorcaserina con otros productos usados para bajar de peso, donde se incluyen medicamentos con receta (por ej., fentermina), medicamentos de venta libre y productos herbarios.
- No se ha determinado el efecto de Lorcaserina sobre la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Dosificación y Administración

La dosis recomendada de Lorcaline es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día. No se debe sobrepasar la dosis recomendada [ver Advertencias y Precauciones e Información de Orientación al Paciente].

Lorcaline puede tomarse con o sin alimento.

A la semana 12 se debiera evaluar la respuesta a la terapia. Si un paciente no ha perdido al menos el 5% de su peso corporal basal, discontinuar el uso de Lorcaline, ya que es improbable que el paciente vaya a obtener y sostener una baja de peso clínicamente significativa con el tratamiento continuo [ver Estudios Clínicos].

El IMC se calcula dividiendo el peso (en kg) por el cuadrado de la estatura (en metros).

A continuación se proporciona un cuadro con el IMC para la estatura en pulgadas (y cm) y el peso en libras (y kg):

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Tabla 1. Cuadro de Conversión del IMC

Weight	(lb)	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215	220	225	
	(kg)	56.8	59.1	61.4	63.6	65.9	68.2	70.5	72.7	75.0	77.3	79.5	81.8	84.1	86.4	88.6	90.9	93.2	95.5	97.7	100.0	102.3	
Height	(in)																						
	(cm)																						
58	147.3	26	27	28	29	30	31	32	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	
59	148.9	26	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	43	44	45	46	46
60	152.4	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	44
61	154.9	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	43
62	157.5	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	39	40	41	41
63	160.0	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36	37	38	39	40	40
64	162.6	22	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	39	39
65	165.1	21	22	23	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38	38
66	167.6	20	21	22	23	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	32	33	34	35	36	36	36
67	170.2	20	20	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	31	31	32	33	34	35	36	36
68	172.7	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	34
69	175.3	18	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	33	33
70	177.8	18	19	19	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	32	32	32
71	180.3	17	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	31	31
72	182.9	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	31
73	185.4	17	17	18	19	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	29	30
74	188.0	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	29
75	190.5	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	28
76	193.0	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27	27

Contraindicaciones

- Embarazo [ver Uso en Poblaciones Específicas]

Advertencias y Precauciones**Síndrome Serotoninérgico o Reacciones tipo Síndrome Neuroléptico Maligno (NMS)**

Lorcaserina es un fármaco serotoninérgico. Se ha informado la presencia de un síndrome serotoninérgico potencialmente fatal o de reacciones tipo Síndrome Neuroléptico Maligno (NMS) durante el uso de medicamentos serotoninérgicos incluyendo, entre otros, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (TCA), bupropión, triptanos, suplementos dietarios como la Hierba de San Juan y triptófano, medicamentos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo los inhibidores de la monoamino oxidasa [MAO], dextrometorfano, litio, tramadol, antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina, especialmente cuando se usan en combinación [ver Interacciones Medicamentosas]).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ej. taquicardia, presión arterial voluble, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ej. hiperreflexia, descoordinación) o síntomas gastrointestinales (por ej. náuseas, vómitos, diarrea).

El síndrome serotoninérgico, en su forma más severa, puede asemejarse al síndrome neuroléptico, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible fluctuación rápida de los signos vitales, y cambios en el estado mental. Se debe

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

efectuar un seguimiento de la aparición de signos y síntomas de síndrome serotoninérgico o NMS.

No se ha evaluado de manera sistemática ni se ha determinado la seguridad de Lorcaserina cuando se administra concomitantemente con otros agentes serotoninérgicos o antidopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos, o medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina, incluyendo los IMAO.

Si resulta clínicamente justificada la administración concomitante de Lorcaserina con un agente que afecta el sistema serotoninérgico de neurotransmisores, se aconseja actuar con cautela y realizar una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y en los aumentos de dosis. El tratamiento con Lorcaserina y cualquier agente serotoninérgico o antidopaminérgico concomitante, incluyendo antipsicóticos, debiera discontinuarse inmediatamente si se presentan los eventos antes indicados, y se debiera iniciar un tratamiento sintomático [ver Reacciones Adversas e Interacciones Medicamentosas].

Enfermedad valvular cardíaca

Se ha informado enfermedad valvular cardíaca regurgitante, que afecta principalmente las válvulas mitral o aórtica, en pacientes que tomaron medicamentos serotoninérgicos con actividad agonista sobre el receptor 5-HT_{2B}. Se piensa que la etiología de la enfermedad valvular regurgitante corresponde a una activación de los receptores 5-HT_{2B} en las células cardíacas intersticiales. A concentraciones terapéuticas, Lorcaserina es selectivo por los receptores 5-HT_{2C} comparado con los receptores 5-HT_{2B}. En estudios clínicos de 1 año de duración, el 2,4 % de los pacientes que recibieron Lorcaserina y el 2,0 % de los pacientes que recibieron placebo exhibieron criterios ecocardiográficos de regurgitación valvular en el primer año (regurgitación aórtica leve o moderada, o regurgitación mitral moderada o mayor): ninguno de estos pacientes tenía síntomas [ver Reacciones Adversas y Farmacología Clínica].

No se ha estudiado el uso de Lorcaserina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad cardíaca valvular hemodinámicamente significativa. Los datos preliminares sugieren que los receptores 5-HT_{2B} pueden encontrarse sobreexpresados en la insuficiencia cardíaca congestiva. Por lo tanto, Lorcaserina debiera ser usado con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

No se debiera usar Lorcaserina en combinación con fármacos serotoninérgicos ni dopaminérgicos que son agonistas potentes del receptor 5-HT_{2B} y que es sabido que aumentan el riesgo de valvulopatía cardíaca (por ej., cabergolina).

Los pacientes que presentan signos o síntomas de enfermedad valvular cardíaca, incluyendo apnea, edema dependiente, insuficiencia cardíaca congestiva, o un nuevo murmullo cardíaco mientras está siendo tratado con Lorcaserina, debieran ser evaluados y considerar la posibilidad de discontinuar Lorcaserina.

Deterioro cognitivo

En estudios clínicos de al menos 1 año de duración se reportaron alteraciones en la atención y memoria, reacciones adversas asociadas al 1,9 % de los pacientes tratados con Lorcaserina y el 0,5 % de los pacientes tratados con placebo, y provocó la discontinuación del 0,3 % y 0,1 %

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

de estos pacientes, respectivamente. Otras reacciones adversas reportadas con Lorcaserina en estudios clínicos incluyeron confusión, somnolencia y fatiga [ver Reacciones Adversas].

Puesto que Lorcaserina tiene la posibilidad de afectar la función cognitiva, se debe indicar a los pacientes que tengan cuidado al momento de operar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que tengan una certeza razonable que la terapia con Lorcaserina no les afecta de manera negativa [ver Información de Orientación al Paciente].

Trastornos psiquiátricos

Se observaron eventos de euforia, alucinaciones y disociación con Lorcaserina en dosis supraterapéuticas en estudios de corto plazo [ver Reacciones Adversas (6.1), Abuso y Dependencia a Drogas (9.2) y Sobredosis (10)]. En estudios clínicos de al menos 1 año de duración, 6 pacientes (0,2 %) tratados con Lorcaserina desarrolló euforia, comparado con 1 paciente (<0,1 %) tratado con placebo. Las dosis de Lorcaserina no debieran sobrepasar 10 mg dos veces al día.

Algunos fármacos que tienen como blanco el sistema nervioso central han sido asociados con depresión o ideas suicidas. Se debiera hacer un seguimiento de los pacientes tratados con Lorcaserina en busca de la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conducta suicida, o cualquier cambio inusual en el ánimo o conducta. Discontinúe Lorcaserina en pacientes que presentan pensamientos o conductas suicidas [ver Reacciones Adversas].

Posible riesgo de hipoglicemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 o con terapia antidiabética

Una baja de peso puede aumentar el riesgo de hipoglicemia en pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con insulina o secretagogos de insulina (por ej., sulfonilureas); se observó hipoglicemia en estudios clínicos con Lorcaserina. No se ha estudiado el uso de Lorcaserina en combinación con insulina. Se recomienda la medición de los niveles de glucosa sanguínea antes de comenzar a usar Lorcaserina y durante el tratamiento con Lorcaserina en pacientes con diabetes de tipo 2. Para mitigar el riesgo de hipoglicemia se debiera considerar la posibilidad de disminuir las dosis de los medicamentos antidiabéticos que no dependen de la glucosa. Si un paciente presenta hipoglicemia después de iniciar el uso de Lorcaserina, se debieran efectuar los cambios que resulten adecuados al régimen de medicamentos antidiabéticos [ver Reacciones Adversas].

Priapismo

El priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración) es un posible efecto del agonismo del receptor 5-HT_{2C}.

Si no se trata rápidamente, el priapismo puede provocar un daño irreversible en el tejido eréctil. Los hombres que presentan una erección que persiste por más de 4 horas, sea o no dolorosa, debieran discontinuar inmediatamente el medicamento y buscar atención médica de urgencia.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Lorcaserina debiera ser usado con precaución en hombres que tienen enfermedades que pudieran predisponerlos al priapismo (por ej., anemia drepanocítica, mieloma múltiple o leucemia), o en hombres con deformación anatómica del pene (por ej., angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie). Existe una experiencia limitada con la combinación de Lorcaserina y medicamentos indicados para la disfunción eréctil (por ej., inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5). Por lo tanto, se debiera usar con precaución la combinación de Lorcaserina y estos medicamentos.

Disminución de la frecuencia cardíaca

En estudios clínicos de al menos 1 año de duración, el cambio promedio en la frecuencia cardíaca (HR) fue de -1,2 latidos por minuto (lpm) en los pacientes sin diabetes tratados con Lorcaserina y -0,4 lpm en los tratados con placebo, y -2,0 latidos por minuto (lpm) en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con Lorcaserina y -0,4 lpm en aquellos tratados con placebo. La incidencia de frecuencia cardíaca menor de 50 lpm fue de 5,3% en los pacientes sin diabetes tratados con Lorcaserina y 3,2% en aquellos tratados con placebo, y 3,6% en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con Lorcaserina y 2,0% en aquellos tratados con placebo. En la población combinada, reacciones adversas de bradicardia se presentaron en el 0,3% de los pacientes tratados con Lorcaserina y el 0,1% de aquellos tratados con placebo. Usar con cuidado en pacientes con bradicardia o con antecedentes de bloqueo cardíaco mayor que primer grado.

Cambios hematológicos

En estudios clínicos de al menos 1 año de duración, se reportaron reacciones adversas de disminución del recuento de leucocitos (incluyendo leucopenia, linfopenia, neutropenia y disminución del recuento de leucocitos) en el 0,4% de los pacientes tratados con Lorcaserina comparado con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo. Se reportaron reacciones adversas de disminuciones en el recuento de eritrocitos (incluyendo anemia y disminuciones de la hemoglobina y hematocrito) en el 1,3% de los pacientes tratados con Lorcaserina comparado con el 1,2% de aquellos tratados con placebo [ver Reacciones Adversas]. Se debe considerar la realización del seguimiento de un recuento sanguíneo completo durante el tratamiento con Lorcaserina.

Alza de la prolactina

La lorcaserina eleva de manera moderada los niveles de prolactina. En un subconjunto de estudios clínicos controlados con placebo, de al menos 1 año de duración, alzas de la prolactina por sobre el límite superior normal, dos veces el límite superior normal, y cinco veces por sobre el nivel normal, medidas antes y también 2 horas después de la administración, se observaron en el 6,7%, 1,7% y 0,1% de los pacientes tratados con Lorcaserina y en el 4,8%, 0,8% y 0,0% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente [ver Reacciones Adversas (6.1)]. Se debiera medir la prolactina cuando exista sospecha de la presencia de signos y síntomas de un exceso de prolactina (por ej., galactorrea, ginecomastia). Hubo 1 paciente tratado con Lorcaserina que presentó un prolactinoma durante el estudio. Se desconoce la relación entre Lorcaserina y el prolactinoma en este paciente.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Hipertensión pulmonar

Algunos productos para la baja de peso que tienen acción central, sobre el sistema serotoninérgico, han sido asociados con hipertensión pulmonar, una enfermedad muy poco frecuente pero mortal. Debido a la baja incidencia de esta enfermedad, la experiencia en estudios clínicos con Lorcaserina resulta inadecuada para determinar si Lorcaserina aumenta el riesgo de hipertensión pulmonar.

Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen a continuación y también en la ficha del producto:

- Síndrome serotoninérgico o reacciones tipo NMS [ver Advertencias y Precauciones]
- Enfermedad valvular cardíaca [ver Advertencias y Precauciones]
- Deterioro cognitivo [ver Advertencias y Precauciones]
- Trastornos psiquiátricos [ver Advertencias y Precauciones]
- Hipoglicemia [ver Advertencias y Precauciones]
- Disminución de la frecuencia cardíaca [ver Advertencias y Precauciones]
- Cambios hematológicos [ver Advertencias y Precauciones]
- **Alza de la prolactina [ver Advertencias y Precauciones]**

Experiencia en Estudios Clínicos

En la base de datos de estudios clínicos de Lorcaserina controlados con placebo y de al menos 1 año de duración, de 6888 pacientes (3451 con Lorcaserina vs. 3437 con placebo; rango etario 18-66 años, 79,3% mujeres, 66,6% caucásicos, 19,2% negros, 11,8% hispanos, 2,4% otros, 7,4% diabéticos de tipo 2), un total de 1969 pacientes fueron expuestos a Lorcaserina en dosis de 10 mg dos veces al día durante 1 año y 426 pacientes fueron expuestos durante 2 años.

En estudios clínicos de al menos 1 año de duración, el 8,6% de los pacientes tratados con Lorcaserina discontinuaron prematuramente el tratamiento debido a reacciones adversas, comparado con el 6,7% de los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación con más frecuencia entre los pacientes tratados con Lorcaserina que en aquellos tratados con placebo fueron dolor de cabeza (1,3% vs. 0,8%), depresión (0,9% vs. 0,5%) y mareos (0,7% vs. 0,2%).

Reacciones adversas más frecuentes

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los estudios de otros fármacos y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Las reacciones adversas más frecuentes en el caso de pacientes no diabéticos (más del 5% y más frecuentes que con placebo) tratados con Lorcaserina comparado con aquellos tratados con placebo fueron dolor de cabeza, mareos, fatiga, náuseas, sequedad de la boca y estreñimiento. Las reacciones adversas más frecuentes en el caso de los pacientes diabéticos fueron hipoglicemia, dolor de cabeza, dolor de espalda, tos y fatiga. En la Tabla 2 (sujetos no diabéticos) y Tabla 3 (sujetos con diabetes mellitus de tipo 2) se resumen las reacciones adversas que fueron informadas por el 2% o más de pacientes y que fueron reportadas con mayor frecuencia por pacientes que tomaban Lorcaserina comparado con aquellos que tomaban placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas por el 2% o más de pacientes sin diabetes mellitus y que fueron reportadas con mayor frecuencia por pacientes que tomaban Lorcaserina comparado con aquellos que tomaban placebo

Reacción adversa	Número de pacientes (%)	
	Lorcaserina 10 mg BID N=3195	Placebo N=3185
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	264 (8,3)	170 (5,3)
Diarrea	207 (6,5)	179 (5,6)
Estreñimiento	186 (5,8)	125 (3,9)
Sequedad de la boca	169 (5,3)	74 (2,3)
Vómitos	122 (3,8)	83 (2,6)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Fatiga	229 (7,2)	114 (3,6)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	439 (13,7)	391 (12,3)
Nasofaringitis	414 (13,0)	381 (12,0)
Infección del tracto urinario	207 (6,5)	171 (5,4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	201 (6,3)	178 (5,6)
Dolor musculoesquelético	65 (2,0)	43 (1,4)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	537 (16,8)	321 (10,1)
Mareos	270 (8,5)	122 (3,8)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	136 (4,3)	109 (3,4)
Dolor orofaríngeo	111 (3,5)	80 (2,5)
Congestión sinusal	93 (2,9)	78 (2,4)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Erupción (Exantema)	67 (2,1)	58 (1,8)

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Tabla 3. Reacciones adversas informadas por el 2% o más de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tratados con Lorcaserina y con mayor frecuencia que aquellos tratados con placebo

Reacción adversa	Número de pacientes (%)	
	Lorcaserina 10 mg BID N=256	Placebo N=252
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	24 (9,4)	20 (7,9)
Dolor dental	7 (2,7)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Fatiga	19 (7,4)	10 (4,0)
Edema periférico	12 (4,7)	6 (2,4)
Trastornos del sistema inmunitario		
Alergia estacional	8 (3,1)	2 (0,8)
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	29 (11,3)	25 (9,9)
Infección del tracto urinario	23 (9,0)	15 (6,0)
Gastroenteritis	8 (3,1)	5 (2,0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipoglicemia	75 (29,3)	53 (21,0)
Agravamiento de la diabetes mellitus	7 (2,7)	2 (0,8)
Disminución del apetito	6 (2,3)	1 (0,4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	30 (11,7)	20 (7,9)
Espasmos musculares	12 (4,7)	9 (3,6)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	37 (14,5)	18 (7,1)
Mareos	18 (7,0)	16 (6,3)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	9 (3,5)	8 (3,2)
Insomnio	9 (3,5)	6 (2,4)
Estrés	7 (2,7)	3 (1,2)
Depresión	6 (2,3)	5 (2,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	21 (8,2)	11 (4,4)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13 (5,1)	8 (3,2)

Otras Reacciones Adversas

Reacciones adversas asociadas a la serotonina

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Los agentes ISRS, IRSN, bupropión, antidepresivos tricíclicos e IMAO fueron excluidos de los estudios clínicos con Lorcaserina. Se permitieron los triptanos y el dextrometorfano: 2% y 15%, respectivamente de los pacientes sin diabetes y el 1% y 12%, respectivamente de los pacientes con diabetes de tipo 2, experimentaron el uso concomitante en algún punto durante los estudios. Dos pacientes tratados con Lorcaserina en el programa clínico presentaron un conjunto de síntomas y signos concordantes con un exceso de serotonina, incluyendo un paciente que recibía concomitantemente dextrometorfano que informó un episodio de síndrome serotoninérgico. Algunos síntomas de posible etiología serotoninérgica que se incluyen en los criterios para el síndrome serotoninérgico fueron informados por pacientes tratados con Lorcaserina y placebo durante estudios clínicos de al menos 1 año de duración. En ambos grupos, los escalofríos fueron el evento más frecuente (1,0% vs. 0,2%, respectivamente), seguido por temblores (0,3% vs. 0,2%), estado de confusión (0,2% vs. menos de 0,1%), desorientación (0,1% vs. 0,1%) e hiperhidrosis (0,1% vs. 0,2%).

Debido a que el síndrome serotoninérgico tiene una incidencia muy baja, una asociación entre Lorcaserina y el síndrome serotoninérgico no se puede excluir sobre la base de los resultados del estudio clínico [ver Advertencias y Precauciones].

Hipoglicemia en pacientes con diabetes de tipo 2

En un estudio clínico de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, se observó la presencia de hipoglicemia que requirió la ayuda otra persona en 4 (1,6%) de los pacientes tratados con Lorcaserina y en 1 (0,4%) paciente tratado con placebo. De estos 4 pacientes tratados con Lorcaserina, todos se encontraban usando concomitantemente una sulfonilurea (con o sin metformina). No se ha estudiado el uso de Lorcaserina en pacientes que reciben insulina. En 19 (7,4%) de los pacientes tratados con Lorcaserina y 16 (6,3%) de los pacientes tratados con placebo se observó la presencia de hipoglicemia, definida como un nivel de azúcar en sangre menor o igual a 65 mg/dl y con síntomas ocurrió en 19 (7,4%) de los pacientes tratados con Lorcaserina y en 16 (6,3%) de los pacientes tratados con placebo.

Deterioro cognitivo

En estudios clínicos de al menos 1 año de duración, se observaron reacciones adversas relacionadas con deterioro cognitivo (por ej., problemas de concentración/atención, problemas de memoria, y confusión) en el 2,3% de pacientes que tomaban Lorcaserina y el 0,7% de pacientes que tomaban placebo.

Trastornos psiquiátricos

Trastornos psiquiátricos conducentes a hospitalización o a la discontinuación del medicamento se produjeron con más frecuencia en pacientes tratados con Lorcaserina (2,2%) comparado con placebo (1,1%) en pacientes no diabéticos.

Euforia. En estudios de corto plazo con sujetos sanos, la incidencia de un estado de ánimo eufórico luego de dosis supraterapéuticas de Lorcaserina (40 y 60 mg) aumentó comparado con placebo [ver Abuso y Dependencia a Drogas (9.2)]. En estudios clínicos de al menos 1 año de duración en pacientes obesos, se observó euforia en el 0,17% de los pacientes que tomaban Lorcaserina y en el 0,03% de aquellos que tomaban placebo.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Depresión y Tendencias Suicidas. En estudios de al menos 1 año de duración, se presentaron informes de depresión/problemas de ánimo en el 2,6% de los pacientes tratados con LORCASERINA vs. el 2,4% de los pacientes tratados con placebo, y se presentaron ideas suicidas en el 0,6% de los pacientes tratados con Lorcaserina comparado con el 0,4% de aquellos tratados con placebo. El 1,3% de los pacientes tratados con Lorcaserina comparado con el 0,6% de aquellos tratados con placebo discontinuaron el medicamento debido a eventos relacionados con depresión, estado de ánimo o ideas suicidas.

Anormalidades de laboratorio

Recuentos de linfocitos y neutrófilos. En estudios clínicos de al menos 1 año de duración, los recuentos de linfocitos estuvieron por debajo del límite inferior normal en el 12,2% de los pacientes que tomaban Lorcaserina y en el 9,9% de aquellos que tomaban placebo, y los recuentos de neutrófilos resultaron bajos en el 5,6% y 4,3%, respectivamente.

Hemoglobina. En estudios clínicos de al menos 1 año de duración, el 10,4% de los pacientes que tomaban Lorcaserina y el 9,3% que tomaba placebo tenían una hemoglobina por debajo del límite inferior normal en algún punto durante los estudios.

Prolactina. En estudios clínicos se observaron aumentos de la prolactina por sobre el límite superior normal, dos veces el límite superior normal, y cinco veces el límite superior normal, en el 6,7%, 1,7% y 0,1% de los pacientes tratados con Lorcaserina y en el 4,8%, 0,8% y 0,0% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

Trastornos oculares.

Un número mayor de pacientes tratados con Lorcaserina informó un trastorno ocular comparado con pacientes tratados con placebo en estudios clínicos de pacientes sin diabetes (4,5% vs. 3,0%) y con diabetes de tipo 2 (6,3% vs. 1,6%). En la población sin diabetes se observaron eventos de visión borrosa, sequedad ocular y alteración visual en los pacientes tratados con Lorcaserina, con una incidencia mayor que aquella observada con placebo. En la población con diabetes de tipo 2 se observaron alteraciones visuales, infecciones conjuntivales, irritaciones, inflamaciones, trastornos de sensibilidad ocular, y cuadros clínicos de catarata con una incidencia mayor en pacientes tratados con Lorcaserina que en aquellos tratados con placebo.

Evaluaciones ecocardiográficas de seguridad

La posible aparición de enfermedad valvular cardíaca regurgitante se evaluó de manera prospectiva en 7794 pacientes en tres estudios clínicos de al menos 1 año de duración, 3451 de los cuales tomaron 10 mg de Lorcaserina dos veces al día. El principal parámetro ecocardiográfico de seguridad fue la proporción de pacientes que desarrollaron criterios ecocardiográficos de insuficiencia aórtica leve o mayor, o bien insuficiencia mitral moderada o mayor en el período entre el inicio (basal) y 1 año. Al primer año, el 2,4% de los pacientes que recibieron Lorcaserina y el 2,0% de los pacientes que recibieron placebo presentaron regurgitación valvular. En la Tabla 4 se resume el riesgo relativo de valvulopatía con Lorcaserina. No se estudió el uso de Lorcaserina en pacientes con insuficiencia cardíaca

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

congestiva o enfermedad valvular cardíaca hemodinámicamente significativa [ver Advertencias y Precauciones].

Tabla 4. Incidencia de valvulopatía según lo definido por la FDA en la Semana 52 por grupo de tratamiento¹

	Estudio 1		Estudio 2		Estudio 3	
	Lorcaserina N=1278	Placebo N=1191	Lorcaserina N=1208	Placebo N=1153	Lorcaserina N=210	Placebo N=209
Valvulopatía según lo definido por la FDA, n (%)	34 (2,7)	28 (2,4)	24 (2,0)	23 (2,0)	6 (2,9)	1 (0,5)
Riesgo relativo (IC del 95%)	1,13 (0,69; 1,85)		1,00 (0,57; 1,75)		5,97 (0,73; 49,17)	
RR combinado (IC del 95%)	1,16 (0,81; 1,67)					

¹ Los pacientes sin valvulopatía al inicio (basal) que recibieron el medicamento del estudio y tenían un ecocardiograma postbasal.; ITT = intención de tratar; LOCF = imputación de la última observación realizada.

Interacciones Medicamentosas

Uso con otros agentes que afectan las vías de la serotonina

Sobre la base del mecanismo de acción del Lorcaserina y el potencial teórico de presentar el síndrome serotoninérgico, usar con extremo cuidado en combinación con otros medicamentos que pueden afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos que incluyen, entre otros, a los triptanos, inhibidores de monoamina oxidasa (IMA, incluyendo el linezolid, un antibiótico que es un IMAO no selectivo, reversible), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), dextrometorfano, antidepresivos tricíclicos (TCA), bupropión, litio, tramadol, triptófano y hierba de San Juan [ver Advertencias y Precauciones].

Sustratos del citocromo P450 (2D6)

Tenga cuidado al momento de administrar Lorcaserina junto con medicamentos que son sustratos de la CYP2D6, ya que Lorcaserina puede aumentar la exposición de estos medicamentos [ver Farmacología Clínica].

Uso En Poblaciones Específicas

Embarazo

Embarazo Categoría X.

Resumen del riesgo

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Lorcaserina está contraindicado durante el embarazo debido a que la baja de peso no ofrece un beneficio potencial a la mujer embarazada y puede provocar daño fetal. La exposición materna a lorcaserina en la fase final de preñez en ratas resultó en un menor peso corporal de las crías, que se mantuvo hasta la adultez. Si se usa este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el medicamento, se debiera informar a la paciente acerca del peligro potencial para el feto en caso de baja de peso de la madre.

Consideraciones Clínicas

Un aumento mínimo de peso, y no una baja de peso, es lo que actualmente se recomienda a todas las mujeres embarazadas, incluyendo aquellas que ya se encuentran con sobre peso u obesas, debido al aumento obligatorio de peso que ocurre en los tejidos maternos durante el embarazo.

Datos en Animales

Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejas preñadas que recibieron lorcaserina durante el período de organogénesis embrionaria. Exposiciones plasmáticas de hasta 44 y 19 veces la exposición humana en ratas y conejas, respectivamente, no revelaron evidencia de teratogenicidad o mortalidad embrionaria con lorcaserina clorhidrato.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal, ratas madres recibieron desde la gestación hasta el 21 día posnatal 5, 15 y 50 mg/kg de lorcaserina; las crías fueron expuestas indirectamente in utero y a través de la lactancia. La dosis más alta (~ 44 veces la exposición en seres humanos) resultó en mortinatos y una menor viabilidad de las crías. Todas las dosis disminuyeron el peso corporal de las crías de manera similar al nacer, lo que se mantuvo hasta la adultez; sin embargo, no se observaron anomalías en el desarrollo y el desempeño reproductivo no se vio afectado con ninguna dosis.

Madres Nodrizas

Se desconoce si Lorcaserina se excreta en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana, la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el medicamento se debe tomar considerando la importancia del fármaco para la madre.

Uso Pediátrico

No se ha determinado la seguridad y eficacia de Lorcaserina en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, por lo que no se recomienda el uso de Lorcaserina en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

En los estudios clínicos de Lorcaserina, un total de 135 (2,5%) pacientes tenían 65 o más años de edad. Los estudios clínicos de Lorcaserina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 o más años de edad para determinar si ellos responden de manera diferente o no comparado con los sujetos más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos sujetos de edad avanzada.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Puesto que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor incidencia de deterioro renal, el uso de Lorcaserina en personas de edad avanzada debiera efectuarse sobre la base de la función renal [ver Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica]. Los pacientes de edad avanzada con su función renal normal no debieran necesitar un ajuste de la dosis.

Deterioro renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Lorcaserina en pacientes con deterioro renal leve. Use Lorcaserina con precaución en pacientes con deterioro renal moderado. No se recomienda el uso de Lorcaserina en pacientes con deterioro renal severo o enfermedad renal en fase terminal [ver Farmacología Clínica].

Deterioro hepático

No es necesario un ajuste de la dosis en el caso de pacientes con deterioro hepático leve (un puntaje Child-Pugh de 5-6) a moderado (puntaje Child-Pugh de 7-9). No se evaluó el efecto de un deterioro hepático severo sobre la lorcaserina.

Use lorcaserina con precaución en pacientes con deterioro hepático severo [ver Farmacología Clínica].

Abuso y Dependencia a Drogas

Abuso

En un estudio de abuso potencial en seres humanos realizado con consumidores frecuentes de drogas recreativas, dosis orales supraterapéuticas de lorcaserina (40 y 60 mg) provocaron aumentos de 2 hasta seis veces en las mediciones de "Colocado", "Buenos efectos de la droga", "Alucinaciones" y "Sedación" comparado con placebo. Estas respuestas fueron similares a aquellas producidas por la administración oral de las drogas control positivas, zolpidem (15 y 30 mg) y ketamina (100 mg). En este estudio, la incidencia de la reacción adversa 'euforia' luego de la administración de lorcaserina (40 y 60 mg; 19%) es similar a la incidencia observada después de la administración de zolpidem (13-16%), aunque menor que la incidencia observada luego de la administración de ketamina (50%). La duración de la euforia luego de la administración de lorcaserina persistió por más tiempo (> 9 horas) que luego de la administración de zolpidem (1,5 horas) o ketamina (2,5 horas)

En total, en los estudios de corto plazo con individuos sanos, la tasa de euforia luego de la administración oral de lorcaserina fue de 16% luego de 40 mg (n = 11 de 70) y 19% luego de 60 mg (n = 6 de 31). Sin embargo, en estudios clínicos con pacientes obesos que tenían una duración entre 4 semanas y 2 años, la incidencia de euforia y alucinaciones luego de dosis orales de lorcaserina de hasta 40 mg fue baja (< 1,0%).

Dependencia

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

No existen datos provenientes de estudios bien realizados en animales o seres humanos que evalúen si la lorcaserina puede o no inducir dependencia física, como quedaría demostrado a través de un síndrome de abstinencia. No obstante, la capacidad de la lorcaserina para provocar alucinaciones, euforia y respuestas subjetivas positivas con dosis supraterapéuticas sugiere que la lorcaserina podría producir dependencia psíquica.

Sobredosis

No existe experiencia con sobredosis de Lorcaserina. En estudios clínicos que usaron dosis más altas que la recomendada, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con Lorcaserina fueron dolor de cabeza, náuseas, malestar abdominal y mareos. Dosis únicas de 40 y 60 mg de Lorcaserina provocaron euforia, alteración del estado de ánimo y alucinaciones en algunos sujetos. El tratamiento de una sobredosis debiera consistir en la discontinuación de Lorcaserina y medidas generales de apoyo para el manejo de la sobredosis. La hemodiálisis no elimina Lorcaserina en un grado terapéuticamente significativo.

Farmacología Clínica

Mecanismo de acción

Se cree que la lorcaserina disminuye el consumo de alimento y promueve la saciedad mediante la activación selectiva de los receptores HT_{2C} en las neuronas anorexígenas de pro-opiomelancortina ubicadas en el hipotálamo. Se desconoce el mecanismo exacto de acción.

A la dosis diaria recomendada, la lorcaserina interactúa selectivamente con los receptores 5-HT_{2C} comparado con los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} (ver la Tabla 5), otros subtipos de receptores 5-HT, el transportador del receptor 5-HT y los sitios de recaptación de 5-HT.

Tabla 5. Potencia (EC₅₀) y Afinidad de Unión (K_i) de la Lorcaserina a los Subtipos de Receptor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} Humanos

Subtipo de Receptor de Serotonina	EC₅₀, nM	K_i, nM
5HT _{2C}	39	13
5HT _{2B}	2380	147
5HT _{2A}	553	92

Farmacodinamia

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Electrofisiología Cardíaca. Se evaluó el efecto de dosis orales múltiples de 15 mg y 40 mg de lorcaserina una vez al día sobre el intervalo QTc en un estudio de QT, aleatorizado, controlado con placebo y agente activo (400 mg de moxifloxacina), con cuatro grupos paralelos de tratamiento, en 244 sujetos sanos. En un estudio con capacidad demostrada para detectar efectos pequeños, el límite superior del intervalo de confianza monolateral del 95% para el más grande QTc corregido según el valor basal, ajustado con placebo, basado en un método de corrección individual (QTcI) estuvo por debajo de 10 ms, el límite para comenzar a preocuparse desde un punto de vista regulatorio.

Farmacocinética

Absorción

La lorcaserina se absorbe desde el tracto gastrointestinal, observándose una concentración plasmática máxima a las 1,5 - 2 horas después de la administración oral. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de la lorcaserina. La lorcaserina tiene una vida media plasmática de ~ 11 horas; el estado estacionario se alcanza dentro de los 3 días posteriores a dos administraciones diarias, y la acumulación se estima en un valor aproximado de 70%.

Efecto del alimento. A doce voluntarios adultos sanos (6 hombres y 6 mujeres) se les administró una dosis oral única de 10 mg de Lorcaserina en ayunas y después de la administración de una comida rica en grasas (aproximadamente el 50% del contenido calórico total del alimento) y alta en calorías (aproximadamente 800-1000 calorías. La Cmax aumentó aproximadamente un 9% y la exposición (AUC) aumentó aproximadamente un 5% bajo condiciones de alimentación permitida. La Tmax se vio retrasada aproximadamente 1 hora en condiciones de alimentación permitida. Lorcaserina se puede administrar con o sin alimento.

Distribución

La lorcaserina se distribuye en el líquido cefalorraquídeo y en el sistema nervioso central de los seres humanos. La lorcaserina clorhidrato se une moderadamente (~70%) a las proteínas plasmáticas de seres humanos.

Metabolismo

La lorcaserina se metaboliza en gran medida en el hígado a través de múltiples vías enzimáticas. Después de la administración oral de Lorcaserina, el principal metabolito circulante es la lorcaserina sulfamato (M1), con una Cmax plasmática que supera aquella de la lorcaserina en 1 a 5 veces. La N-carbamoil glucuronido lorcaserina (M5) es el principal metabolito en la orina; M es un metabolito menor en la orina, representando aproximadamente el 3% de la dosis. Otros metabolitos menores excretados en la orina fueron identificados como conjugados glucuronido o sulfato de metabolitos oxidativos. Los metabolitos principales no ejercen actividad farmacológica en los receptores de serotonina

Eliminación

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

La lorcaserina se metaboliza en gran medida en el hígado y los metabolitos se excretan en la orina. En un estudio de balance de masa en seres humanos en el que sujetos sanos ingirieron lorcaserina radiomarcada, se recuperó un 94,5% del material radiomarcado, con un 92,3% y 2,2% recuperado desde la orina y las heces, respectivamente.

Poblaciones especiales

Deterioro renal. Se estudió la eliminación de lorcaserina en pacientes con diferentes grados de función renal. El clearance de creatinina (CLcr) se calculó usando la ecuación de Cockcroft-Gault basada en el peso corporal ideal (IBW). Una función renal deteriorada disminuyó la C_{max} de la lorcaserina, sin cambios en el AUC.

La exposición del metabolito lorcaserina sulfamato (M1) en pacientes con su función renal deteriorada se vio aumentada en aproximadamente 1,7 veces en caso de deterioro renal leve (CLcr = 50-80 ml/min), 2,3 veces en caso de deterioro renal moderado (CLcr = 30-50 ml/min) y 10,5 veces en caso de deterioro renal severo (CLcr = < 30 ml/min) comparado con sujetos normales (CLcr = > 80 ml/min).

La exposición del metabolito N-carbamoil-glucuronido (M5) en pacientes con su función renal deteriorada se vio aumentada en aproximadamente 1,5 veces en caso de deterioro renal leve (CLcr = 50-80 ml/min), 2,5 veces en caso de deterioro renal moderado (CLcr = 30-50 ml/min) y 5,1 veces en caso de deterioro renal severo (CLcr = < 30 ml/min) comparado con sujetos normales (CLcr = > 80 ml/min).

La vida media terminal de M1 se prolonga en un 26%, 98% y 508%, en caso de deterioro renal leve, moderado y severo, respectivamente. La vida media terminal de M5 se prolonga en un 0%, 26% y 22%, en caso de deterioro renal leve, moderado y severo, respectivamente. Los metabolitos M1 y M5 se acumulan en pacientes con su función renal severamente deteriorada.

Aproximadamente el 18% del metabolito M5 en el organismo fue eliminado del mismo durante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas. La lorcaserina y M1 no son eliminados mediante una hemodiálisis. No se recomienda el uso de lorcaserina en el caso de pacientes con deterioro renal severo (CLcr <30 ml/min) o en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal [ver Uso en Poblaciones Específicas (8.6)].

Cálculo del Peso Corporal Ideal (IBW) en (kg)

Hombres: IBW = 50 kg + 2,3 kg por cada 2,5 cm por sobre los 152 cm.

Mujeres: IBW = 45,5 kg + 2,3 kg por cada 2,5 cm por sobre los 152 cm.

Cálculo según Cockcroft-Gault usando el IBW:

Mujer:

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

GFR (ml/min) = $0,85 \times (140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal ideal (kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$

Hombre:

GFR (ml/min) = $(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal ideal (kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$

Deterioro hepático. Se evaluó la eliminación de la lorcaserina en pacientes con deterioro hepático y sujetos con función hepática normal. La Cmax de la lorcaserina fue un 7,8% y 14,3% más baja en sujetos con deterioro hepático leve (5-6 de puntaje Child-Pugh) y moderado (7-9 de puntaje Child-Pugh), respectivamente, que la observada en sujetos con su función hepática normal. La vida media de la lorcaserina se alarga en un 59% a 19 horas en pacientes con deterioro hepático moderado. La exposición a la lorcaserina (AUC) es aproximadamente 22% y 30% más alta en pacientes con deterioro hepático leve y moderado, respectivamente. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. No se evaluó el efecto del deterioro hepático severo sobre la lorcaserina [ver Uso en Poblaciones Específicas (8.7)].

Género. No resulta necesario un ajuste en la dosificación sobre la base del género. El género no afectó de manera significativa la farmacocinética de la lorcaserina.

Geriátrica. No se requiere ningún ajuste en la dosis basado sólo en la edad. En un estudio clínico de 12 sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años) y 12 pacientes adultos equivalentes, la exposición a la lorcaserina (AUC y Cmax) fue equivalente en los dos grupos. La Cmax fue aproximadamente un 18% más baja en el grupo de edad avanzada, y la Tmax aumentó de 2 horas a 2,5 horas en el grupo de edad avanzada comparado con el grupo de adultos no ancianos.

Raza. No resulta necesario efectuar un ajuste en la dosificación basado en la raza. La raza no afectó de manera significativa la farmacocinética de la lorcaserina.

Interacciones Medicamentosas

La lorcaserina inhibe el metabolismo mediado por la CYP 2D6. En un estudio clínico realizado en 21 metabolizadores rápidos mediante CYP 2D6, la administración concomitante de lorcaserina (10 mg BID por 4 días) aumentó las concentraciones máximas (Cmax) de dextrometorfano en aproximadamente un 76% y la exposición (AUC) aumento aproximadamente al doble [ver Interacciones Medicamentosas (7.2)].

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Mutagénesis

La lorcaserina clorhidrato no resultó mutagénica en el ensayo in vitro de mutación bacteriana (prueba de Ames), no resultó clastogénica en un ensayo in vitro de aberración cromosómica en

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

cultivos de células ováricas de hámster chino ni resultó genotóxica en un ensayo de micronúcleo in vivo en médula ósea de rata.

Carcinogénesis

Se determinó el potencial carcinogénico de la lorcaserina clorhidrato en estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratones y ratas. Ratones CD-1 recibieron dosis de 5, 25 y 50 mg/kg. No se observaron aumentos relacionados con el tratamiento en la incidencia de cualquier tumor en ratones a dosis que produjeron exposiciones plasmáticas en machos y hembras de 8 y 14 veces la dosis clínica diaria en seres humanos, respectivamente,

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, ejemplares machos y hembras Sprague-Dawley recibieron 10, 30 y 100 mg/kg de lorcaserina clorhidrato. En hembras, aumentó el adenocarcinoma mamario con 100 mg/kg, lo que se asoció con exposiciones plasmáticas que eran 87 veces la dosis clínica diaria en seres humanos. La incidencia de fibroadenoma mamario aumentó en ratas hembras con todas las dosis, sin un margen de seguridad respecto de la dosis clínica. Los aumentos en adenocarcinomas y fibroadenomas podrían estar asociados con los cambios, inducidos por la lorcaserina clorhidrato, en la homeostasis de la prolactina en ratas. Se desconoce la relevancia que posee para los seres humanos el aumento en la incidencia de adenocarcinomas y fibroadenomas mamaros en ratas.

En ratas machos se observaron cambios neoplásicos, relacionados con el tratamiento, en el subcutis (fibroadenoma, Schwannoma), piel (carcinoma epidermoide), glándula mamaria (adenocarcinoma y fibroadenoma) y cerebro (astrocitoma) con una dosis mayor o igual a 30 mg/kg (exposición plasmática de 17 veces la dosis clínica en seres humanos). A una exposición mayor se observó un aumento de adenoma hepático y adenoma folicular de tiroides, pero fueron considerados secundarios a una inducción de las enzimas hepáticas en ratas y no se considera relevante para los seres humanos. La exposición cerebral en seres humanos (AUC_{24h,ss}) de lorcaserina a la dosis clínica se estima que es 70 veces más baja que la exposición cerebral en ratas a la dosis en la que no se observó incidencia alguna de astrocitoma. Excluyendo los tumores hepáticos y de tiroides, se desconoce la relevancia para los seres humanos de estos hallazgos neoplásicos en ratas machos.

Deterioro de la Fertilidad

Se evaluaron los posibles efectos sobre la fertilidad en ratas Sprague-Dawley en las que los machos recibieron lorcaserina clorhidrato durante 4 semanas antes y durante el período de apareamiento, y las hembras recibieron el producto por 2 semanas antes del apareamiento y hasta el día 7 de gestación. La lorcaserina clorhidrato no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas a exposiciones de hasta 29 veces la dosis clínica en seres humanos.

Estudios Clínicos

Se evaluó la seguridad y eficacia de Lorcaserina en el manejo crónico del peso junto con una reducción en la ingesta de calorías y un aumento de la actividad física en 3 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con duraciones que iban entre las 52 a las

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

104 semanas. Dos estudios en adultos sin diabetes mellitus de tipo 2 (Estudio 1 y Estudio 2) y un estudio en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (Estudio 3) evaluaron el efecto de Lorcaserina en dosis de 10 mg dos veces al día. El principal parámetro de eficacia en estos estudios fue la baja de peso al primer año, la que se evaluó mediante el porcentaje de pacientes que alcanzó una baja de peso mayor o igual al 5%, el porcentaje de pacientes que alcanzó una baja de peso mayor o igual al 10%, y el cambio promedio en el peso.

Todos los pacientes recibieron una instrucción personalizada sobre una dieta baja en calorías y asesoramiento de ejercicios que comenzó con la primera dosis del medicamento del estudio y continuó cada cuatro semanas durante todo el estudio.

El estudio 1 correspondió a un ensayo de 2 años de duración donde se incorporaron 3182 pacientes que eran obesos (IMC 30-45 kg/m²) o tenían sobrepeso (IMC 27-29,9 kg/m²) y presentaban al menos una condición comórbida relacionada con el peso, tal como hipertensión o dislipidemia. En el Año 2, los pacientes con placebo continuaron recibiendo placebo y los pacientes con Lorcaserina nuevamente aleatorizados en una proporción 2:1 para continuar con Lorcaserina o cambiarse a placebo. La edad promedio fue 44 años (rango 18-65); un 83,5% eran mujeres. Un 67% eran caucásicos, 19% eran afroamericanos y 12% eran hispanos. El peso corporal promedio basal fue 100,0 kg y el IMC promedio fue 36,2 kg/m².

El estudio 2 correspondió a un ensayo de 1 año de duración donde se incorporaron 4008 pacientes que eran obesos (IMC 30-45 kg/m²) o tenían sobrepeso (IMC 27-29,9 kg/m²) y presentaban al menos una condición comórbida relacionada con el peso, tal como hipertensión o dislipidemia. La edad promedio fue 44 años (rango 18-65); un 80% eran mujeres. Un 67% eran caucásicos, 20% eran afroamericanos y 11% eran hispanos. El peso corporal promedio basal fue 100,2 kg y el IMC promedio fue 35,9 kg/m².

El Estudio 3 fue un ensayo de 1 año de duración que incorporó 604 pacientes adultos con un IMC mayor o igual a 27 kg/m² y con una diabetes de tipo 2 inadecuadamente controlados (rango de HbA1c 7-10%) que estaban siendo tratados con metformina y/o una sulfonilurea. La edad promedio fue 53 años (rango 21-65); un 54% eran mujeres. Un 61% eran caucásicos, 21% eran afroamericanos y 14% eran hispanos. El IMC promedio fue 36 kg/m² y la HbA1c promedio fue 8,1%.

Un porcentaje importante de sujetos aleatorizados se retiró de cada estudio antes de la semana 52: 50% en el Estudio 1, 45% en el Estudio 2 y 36% en el Estudio 3.

Manejo del Peso al Primer Año en Pacientes sin Diabetes Mellitus

En la Tabla 6 se presenta la baja de peso transcurrido el primer año en los Estudios 1 y 2. Los datos combinados reflejan los resultados individuales de los estudios.

Una baja de peso significativamente mayor, desde un punto de vista estadístico, se logró con Lorcaserina comparado con placebo en la semana 52. La baja de peso ajustada según placebo para el Año 1 obtenida en pacientes tratados con Lorcaserina fue de 3,3 kg según un análisis ITT/LOCF. En la Figura 1 se muestra la cronología de baja de peso con Lorcaserina y placebo hasta la semana 52.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

A los pacientes que no habían perdido al menos el 5% del peso corporal basal al llegar a la semana 12 les resultó improbable obtener una baja de peso de al menos 5% al llegar a la semana 52.

Tabla 6. Baja de peso al Primer Año en los Estudios 1 y 2 combinados

	Lorcaserina 10 mg BID N=3098	Placebo N=3038
Peso (kg)		
Promedio basal (SD)	100,4 (15,7)	100,2 (15,9)
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado ¹) (SE)	-5,8 (0,1)	-2,5 (0,1)
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado ¹) (IC del 95%)	-3,3 ^{**} (-3,6, -2,9)	
Cambio porcentual respecto del valor basal (promedio ajustado ¹)	-5,8 (0,1)	-2,5 (0,1)
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado ¹) (IC del 95%)	-3,3 ^{**} (-3,6, -3,0)	
% de pacientes con una baja del peso corporal mayor o igual al	47,1	22,6
Diferencia respecto del placebo (IC del 95%)	24,5 ^{**} (22,2, 26,8)	
% de pacientes con una baja del peso corporal mayor o igual al	22,4	8,7
Diferencia respecto del placebo (IC del 95%)	13,8 ^{**} (12,0, 15,5)	

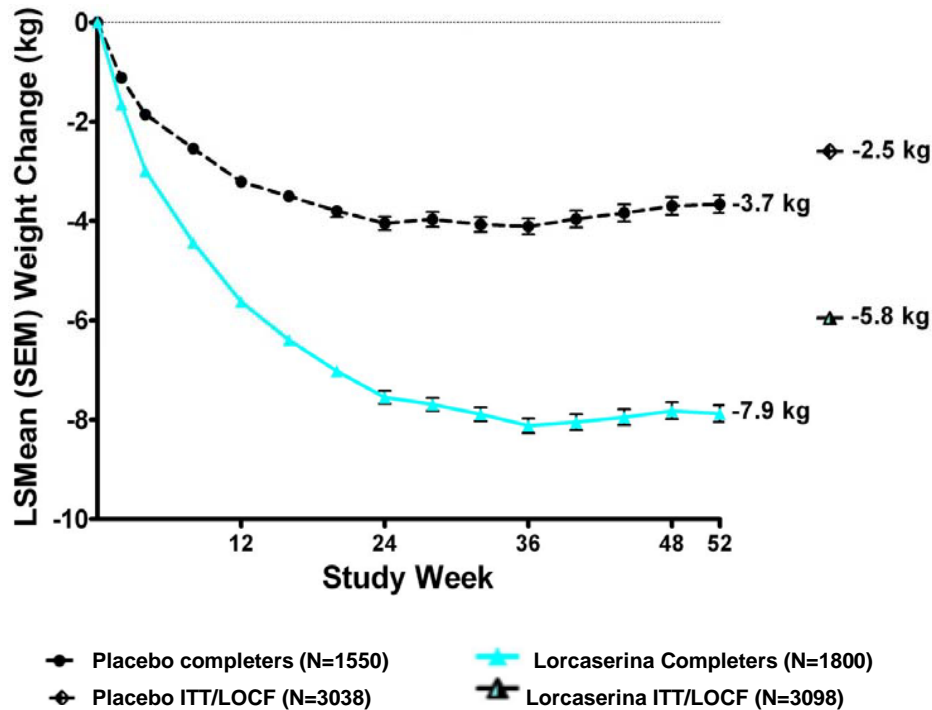
SD=Desviación estándar; SE=Error estándar; IC=Intervalo de confianza
 Población con Intención de Tratar usando el método de imputación de la última observación realizada. Todos los pacientes que recibieron el medicamento del estudio y que contaban con valores postbasales del peso. Un 44% de los pacientes con lorcaserina y el 51% con placebo abandonaron antes de llegar a la semana 52.

¹Mínimos cuadrados promedios para el valor basal, tratamiento, estudio y tratamiento por interacción del estudio.

^{**}p<0,001 comparado con placebo. El error tipo 1 estuvo controlado en los tres puntos de valoración.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Figura 1. Cambio longitudinal del eso (kg) en la Población que completó el ensayo: Estudios 1 y 2

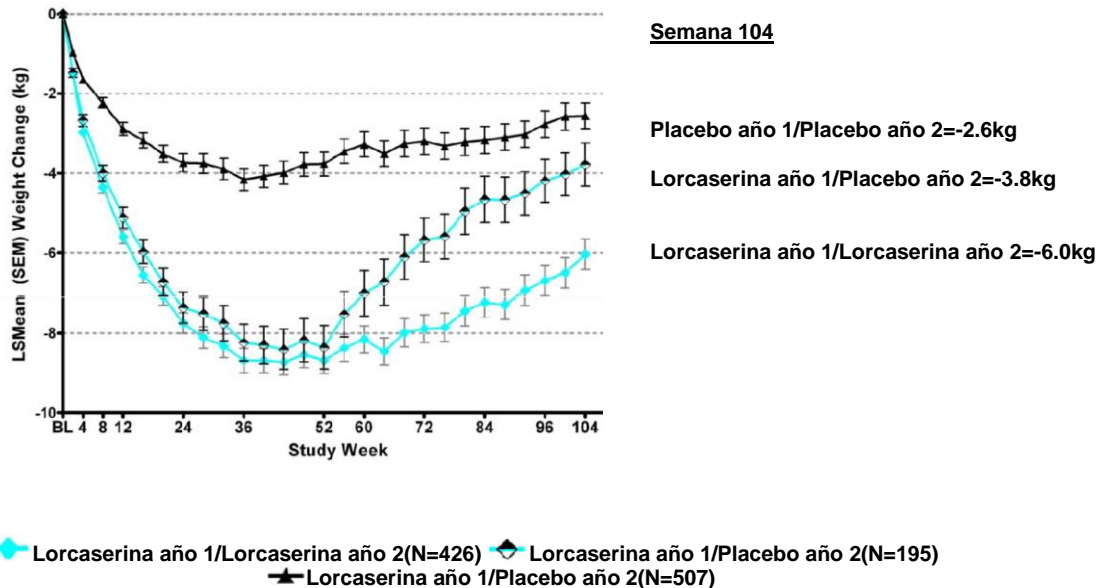


Manejo del Peso al Segundo Año en Pacientes sin Diabetes Mellitus

Se evaluó en el Estudio 1 la seguridad y eficacia de Lorcaserina para el manejo del peso durante 2 años. De los 3182 pacientes que fueron aleatorizados el Año 1, 1553 (48,8%) fueron aleatorizados en Año 2. Los integrantes de los tres grupos de pacientes del Año 2 (Lorcaserina Año 1/Lorcaserina Año2, Lorcaserina Año 1/placebo Año 2, y placebo Año1/placebo Año2) volvieron a subir de peso en el Año 2 pero permanecieron por debajo de su peso basal promedio del Año 1 (Figura 2).

Figura 2. Cambios en el peso corporal durante el Estudio 1 en la Población que completó el ensayo

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)



Año 1 aleatorizado: Lorcaserina N=1595; Placebo N=1587

Año 2 aleatorizado: Lorcaserina año 1/Lorcaserina año 2, N=573; Lorcaserina año 1/Placebo año 2, N=283
 Placebo año 1/Placebo año 2, N=697

Efecto de Lorcaserina sobre los Parámetros Cardiometabólicos y Antropométricos

En la Tabla 7 se muestran los cambios en los lípidos, glucosa en ayunas, insulina en ayunas, perímetro de la cintura, frecuencia cardíaca y presión arterial con Lorcaserina.

En un subestudio de 154 pacientes realizado como parte del Estudio 2, un análisis DEXA mostró una reducción de 9,9% en la masa grasa respecto de un valor inicial de 45,0 kg en pacientes tratados con Lorcaserina comparado con una reducción de 4,6% respecto de un valor inicial de 44,5 kg en pacientes tratados con placebo. La reducción, ajustada por placebo, en la masa grasa alcanzada con Lorcaserina fue de -5,3%. Las reducciones de masa corporal magra fueron de 1,9% y 0,3% respecto de los valores basales de 48.0 kg y 51,0 kg, respectivamente, para los pacientes tratados con Lorcaserina y aquellos tratados con placebo.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Tabla 7. Cambios promedios en los Parámetros Cardiometa bólicos y Perímetro de Cintura al Año 1 en los Estudios 1 y 2

	Lorcaserina N=3096		Placebo N=3039		Lorcaserina menos Placebo (Mínimos Cuadrados Promedios)
	Basal mg/dl	Cambio porcentual respecto del valor basal (Mínimos Cuadrados Promedios ¹)	Basal mg/dl	Cambio porcentual respecto del valor basal (Mínimos Cuadrados Promedios ¹)	
Colesterol total	194,4	-0,9	194,8	0,4	-1,2*
LDL Colesterol	114,3	1,6	114,1	2,9	-1,3*
HDL Colesterol	53,2	1,8	53,5	0,6	1,2*
Triglicéridos	135,4	-5,3	137,0	-0,5	-4,8*
	Basal	Cambio respecto del valor basal (Mínimos Cuadrados Promedios)	Basal	Cambio respecto del valor basal (Mínimos Cuadrados Promedios)	Lorcaserina menos Placebo (Mínimos Cuadrados Promedios)
Presión arterial sistólica (mmHg)	121,4	-1,8	121,5	-1,0	-0,7*
Presión arterial diastólica (mmHg)	77,4	-1,6	77,7	-1,0	-0,6*
Frecuencia cardíaca (lpm)	69,5	-1,2	69,5	-0,4	-0,8
Glucosa en ayunas (mg/dl)	92,1	-0,2	92,4	0,6	-0,8
Insulina en ayunas ² (μUI/ml)	15,9	-3,3	15,8	-1,3	-2,1*
Perímetro de cintura (cm)	109,3	-6,6	109,6	-4,0	-2,5

1 Mínimos cuadrados promedios para el valor basal, tratamiento, estudio y tratamiento por interacción del estudio

2 Medido sólo en el Estudio 1 (n=1538)

* Estadísticamente significativo versus placebo sobre la base del método de filtro (“gatekeeping”) preespecificado para controlar el error de Tipo I en variables secundarias claves.

Manejo del Peso al Primer Año en Pacientes con Diabetes Mellitus de Tipo 2

La baja de peso entre pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que fueron tratados con Lorcaserina resultó significativamente mayor, desde un punto de vista estadístico, que aquella observada entre los pacientes tratados con placebo (Tabla 8).

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

Tabla 8. Baja de peso al primer año en el Estudio 3 (Diabetes Mellitus de Tipo 2)

	Lorcaserin 10 mg BID N=251	Placebo N=248
Baja de peso (kg)		
Promedio basal (SD)	103,5 (17,2)	102,3 (18,0)
Cambio respecto del valor inicial (promedio ajustado ¹) (SE)	-4,7 (0,4)	-1,6 (0,4)
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado ¹) (IC del 95%)	-3,1** (-4,0, -2,2)	
Cambio respecto del valor inicial (promedio ajustado ¹) (SE)	-4,5 (0,4)	-1,5 (0,4)
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado ¹) (IC del 95%)	-3,1** (-3,9, -2,2)	
% de pacientes con una baja del peso corporal mayor o igual al 5%	37,5	16,1
Diferencia respecto del placebo (IC del 95%)	21,3** (13,8, 28,9)	
% de pacientes con una baja del peso corporal mayor o igual al 10%	16,3	4,4
Diferencia respecto del placebo (IC del 95%)	11,9** (6,7, 17,1)	

SD=Desviación estándar; SE=Error estándar; IC=Intervalo de confianza

Población con Intención de Tratar usando el método de imputación de la última observación realizada. Todos los pacientes que recibieron el medicamento del estudio y que contaban con valores postbasales del peso. El 34% de los pacientes con Lorcaserina y el 51% con placebo abandonaron antes de llegar al punto de valoración en la semana 52.

¹Mínimos cuadrados promedios ajustados para el valor basal, estrato de HbA1c basal y estrato de medicación antihiper glucémica previa.

**p<0,001 comparado con placebo. El error tipo 1 estuvo controlado en los tres puntos de valoración.

Efecto de Lorcaserina sobre los Parámetros Cardiometabólicos y Antropométricos en Pacientes con Diabetes Mellitus de Tipo 2

Los pacientes en el Estudio 3 estaban tomando metformina y/o una sulfonilurea al comienzo del estudio, y presentaban un inapropiado control de su glicemia (rango de HbA1c 7-10%). En la Tabla 9 se muestran los cambios en la HbA1c y glucosa en ayunas con el uso de Lorcaserina

Tabla 9. Cambios promedios en los Parámetros Cardiometabólicos y Perímetro de Cintura en Pacientes con Diabetes Mellitus de Tipo 2.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LORCALINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(LORCASERINA CLORHIDRATO)

	Lorcaserina N=256		Placebo N=252		Lorcaserina menos Placebo (Mínimos cuadrados promedio)
	Basal	Cambio respecto del valor basal (Mínimos cuadrados promedio ¹)	Basal	Cambio respecto del valor basal (Mínimos cuadrados promedio)	
HbA1C (%)	8,1	-0,9	8,0	-0,4	-0,5*
Glucosa en ayunas (mg/dl)	163,3	-27,4	160,0	-11,9	-15,5*
Presión arterial sistólica (mmHg)	126,6	-0,8	126,5	-0,9	0,1
Presión arterial diastólica (mmHg)	77,9	-1,1	78,7	-0,7	-0,4
Frecuencia cardíaca (lpm)	72,3	-2,0	72,7	-0,4	-1,6
	Basal	Cambio porcentual respecto del valor basal (Mínimos cuadrados promedio)	Basal	Cambio porcentual respecto del valor basal (Mínimos cuadrados promedio)	Lorcaserina menos Placebo (Mínimos cuadrados promedio)
Colesterol total (mg/dl)	173,5	-0,7	172,0	-0,1	-0,5
LDL Colesterol (mg/dl)	95,0	4,2	94,6	5,0	-0,8
HDL Colesterol (mg/dl)	45,3	5,2	45,7	1,6	3,6
Triglicéridos (mg/dl)	172,1	-10,7	163,5	-4,8	-5,9
Perímetro de cintura (cm)	115,8	-5,5	113,5	-3,3	-2,2

Población con Intención de Tratar usando el método de imputación de la última observación realizada. Todos los pacientes que recibieron el medicamento del estudio y que contaban con una medición postbasal.

* Estadísticamente significativo versus placebo sobre la base del método de filtro ("gatekeeping") preespecificado para controlar el error de Tipo I en variables secundarias claves.

¹Mínimos cuadrados promedios ajustados para el valor basal, estrato de HbA1c basal y estrato de medicación antihiper glucémica previa.