

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

alli 60 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 60 mg di orlistat.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

La capsula ha una banda centrale di colore blu scuro, e testa e corpo di colore turchese con impresso "alli".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

alli è indicato per la perdita di peso in adulti sovrappeso (indice di massa corporea, BMI, $\geq 28 \text{ kg/m}^2$) e deve essere assunto in associazione a una dieta moderatamente ipocalorica e a ridotto contenuto di grassi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Il dosaggio raccomandato per il trattamento è di una capsula da 60 mg da assumere tre volte al giorno. Non si devono assumere più di tre capsule da 60 mg nelle 24 ore.

La dieta e l'esercizio fisico sono componenti importanti di un programma per perdere peso. Si raccomanda di iniziare una dieta ed un programma di esercizio fisico prima di cominciare il trattamento con alli.

Durante il trattamento con orlistat, il paziente deve seguire una dieta bilanciata dal punto di vista nutrizionale e moderatamente ipocalorica, che contenga circa il 30% di calorie derivanti dai grassi (per es. in una dieta da 2.000 kcal al giorno, questo equivale ad un quantitativo $< 67 \text{ g}$ di grassi).

L'assunzione giornaliera di grassi, carboidrati e proteine deve essere distribuita nei tre pasti principali.

La dieta e il programma di esercizio fisico devono continuare anche quando il trattamento con alli viene sospeso.

Il trattamento non deve superare i 6 mesi.

I pazienti che non riescono a perdere peso dopo 12 settimane di trattamento con alli, devono consultare il loro medico o farmacista. Potrebbe essere necessario interrompere il trattamento.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Sono disponibili solo dati limitati sull'uso di orlistat negli anziani. Tuttavia, dal momento che orlistat è assorbito solo in minima parte, non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani.

Insufficienza epatica e renale

Gli effetti di orlistat nei soggetti con insufficienza epatica e/o renale non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, dal momento che orlistat è assorbito solo in minima parte, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti affetti da insufficienza epatica e/o renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di allì in bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La capsula deve essere assunta immediatamente prima, durante o entro un'ora dopo i pasti principali. Se un pasto viene saltato o se non contiene grassi, la dose di orlistat deve essere omessa.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Trattamento concomitante con ciclosporina (vedere paragrafo 4.5)
- Sindrome da malassorbimento cronico
- Colestasi
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Trattamento concomitante con warfarin o altri anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sintomi gastrointestinali

I pazienti devono essere invitati ad aderire alle raccomandazioni dietetiche ricevute (vedere paragrafo 4.2). La possibilità che insorgano sintomi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.8) può aumentare se orlistat viene assunto con un singolo pasto o con una dieta ricca di grassi.

Vitamine liposolubili

Il trattamento con orlistat potrebbe compromettere l'assorbimento di vitamine liposolubili (A, D, E e K) (vedere paragrafo 4.5). Per questo motivo, deve essere assunto un supplemento multivitaminico prima di coricarsi.

Medicinali anti-diabetici

Poiché la perdita di peso può associarsi a un miglioramento del controllo metabolico del diabete, i pazienti che assumono un farmaco per il diabete devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con allì, qualora si renda necessario aggiustare la dose del farmaco antidiabetico.

Medicinali per l'ipertensione o l'ipercolesterolemia

La perdita di peso può associarsi ad un miglioramento della pressione arteriosa e dei livelli di colesterolo. I pazienti che assumono un farmaco per l'ipertensione o l'ipercolesterolemia devono consultare il medico o il farmacista durante il trattamento con allì, qualora si renda necessario aggiustare la dose di questi farmaci.

Amiodarone

I pazienti che assumono amiodarone devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli (vedere paragrafo 4.5).

Sanguinamento rettale

Sono stati segnalati casi di sanguinamento rettale in pazienti in trattamento con orlistat. Nel caso questo si verifici, il paziente deve consultare un medico.

Contraccettivi orali

E' raccomandato l'impiego di un metodo contraccettivo addizionale per prevenire il possibile insuccesso dei contraccettivi orali che potrebbe verificarsi in caso di diarrea grave (vedere paragrafo 4.5).

Nefropatia

I pazienti affetti da nefropatia devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli, dal momento che l'uso di orlistat può risultare associato a iperossaluria e nefropatia da ossalati che determinano talvolta l'insufficienza renale. Questo rischio è aumentato in pazienti con sottostante malattia renale cronica e/o deplezione di volume.

Levotiroxina

Quando orlistat e levotiroxina vengono assunti contemporaneamente possono manifestarsi ipotiroidismo e/o un ridotto controllo dell'ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che assumono levotiroxina devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli, in quanto può rendersi necessario assumere orlistat e levotiroxina in orari diversi e correggere la dose di levotiroxina.

Medicinali anti-epilettici

I pazienti che assumono un farmaco anti-epilettico devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli, in quanto tali soggetti devono essere monitorati per individuare eventuali variazioni nella frequenza e nell'intensità delle convulsioni. Se ciò accadesse, si deve prendere in considerazione la possibilità di somministrare orlistat e i farmaci anti-epilettici in orari diversi (vedere paragrafo 4.5).

Antiretrovirali per l'HIV

I pazienti devono consultare un medico prima di prendere alli in concomitanza con i medicinali antiretrovirali. Orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento di medicinali antiretrovirali per l'HIV e potrebbe influenzare negativamente l'efficacia dei medicinali antiretrovirali per l'HIV (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Ciclosporina

Una diminuzione nei livelli plasmatici di ciclosporina è stata osservata in uno studio di interazione farmacologica ed è stata anche riportata in molti casi di co-somministrazione con orlistat. Questo potrebbe comportare una diminuzione dell'efficacia immunosoppressiva della ciclosporina. La co-somministrazione di alli e ciclosporina è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Anticoagulanti orali

La co-somministrazione di warfarin o altri anticoagulanti orali con orlistat può influire sui valori di rapporto normalizzato internazionale (*International Normalised Ratio* INR) (vedere paragrafo 4.8). La co-somministrazione di alli e warfarin o altri anticoagulanti orali è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Contraccettivi orali

L'assenza di una interazione tra contraccettivi orali ed orlistat è stata dimostrata in specifici studi di interazione tra farmaci. Tuttavia, orlistat, può indirettamente ridurre la disponibilità dei contraccettivi orali e portare, in alcuni singoli casi, ad una gravidanza indesiderata. Si raccomanda un metodo contraccettivo addizionale in caso di diarrea grave (vedere paragrafo 4.4).

Levotiroxina

Quando orlistat e levotiroxina vengono assunti contemporaneamente possono manifestarsi ipotiroidismo e/o un ridotto controllo dell'ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.4). Tali effetti possono essere dovuti ad un ridotto assorbimento di sali di iodio e/o di levotiroxina.

Farmaci anti-epilettici

Sono stati riportati casi di convulsioni in pazienti trattati contemporaneamente con orlistat e farmaci anti-epilettici, come per es. valproato, lamotrigina; per tali casi non si può escludere una relazione causale dovuta ad un'interazione. Orlistat può diminuire l'assorbimento di farmaci anti-epilettici, portando a convulsioni.

Medicinali antiretrovirali

Sulla base delle segnalazioni derivanti dalla letteratura e dall'esperienza post-marketing orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento dei medicinali antiretrovirali per l'HIV e potrebbe influenzare negativamente l'efficacia dei medicinali antiretrovirali per l'HIV (vedere paragrafo 4.4).

Vitamine liposolubili

La terapia con orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento di vitamine liposolubili (A, D, E e K).

Nella maggior parte dei soggetti sottoposti a terapia con orlistat fino a 4 anni, negli studi clinici i livelli plasmatici delle vitamine A, D, E e K, e del beta-carotene si sono mantenuti nel range di normalità. Tuttavia, si devono invitare i pazienti ad assumere un supplemento multivitaminico prima di coricarsi, per assicurare un adeguato apporto vitaminico (vedere paragrafo 4.4).

Acarbosio

In mancanza di studi di interazione farmacocinetica, alli non è raccomandato nei pazienti trattati con acarbosio.

Amiodarone

Si è osservata una diminuzione nei livelli plasmatici di amiodarone, somministrato come dose singola, in un numero limitato di volontari sani trattati contemporaneamente con orlistat. La rilevanza clinica di questo effetto nei pazienti in terapia con amiodarone è tuttora non nota. I pazienti che assumono amiodarone devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di amiodarone durante il trattamento con alli.

Antidepressivi, antipsicotici (incluso il litio) e benzodiazepine

Vi sono state alcune segnalazioni di riduzione dell'efficacia di antidepressivi, antipsicotici (compresi litio) e benzodiazepine in concomitanza con l'inizio del trattamento con orlistat in pazienti precedentemente ben controllati. Pertanto il trattamento con orlistat deve essere iniziato solo dopo attenta valutazione dei possibili effetti in questi pazienti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo addizionale per prevenire la possibile inefficacia della contraccezione orale in caso di diarrea grave (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Gravidanza

Per orlistat non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

allì è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Dal momento che non è noto se orlistat sia escreto nel latte materno, allì è controindicato in corso di allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli studi sull'animale non evidenziano effetti dannosi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Orlistat non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse ad orlistat sono prevalentemente a carico dell'apparato gastrointestinale e sono correlate all'effetto farmacologico del medicinale sull'inibizione dell'assorbimento dei grassi ingeriti.

Le reazioni avverse gastrointestinali identificate negli studi clinici con orlistat 60 mg della durata da 18 mesi a 2 anni sono state generalmente lievi e transitorie. Si sono manifestate generalmente in fase precoce di trattamento (entro 3 mesi) e la maggior parte dei pazienti ha manifestato solo un episodio. Il consumo di una dieta povera di grassi tende a diminuire la probabilità di sviluppare reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).

Tabella con elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le frequenze delle reazioni avverse identificate durante la fase post-marketing di orlistat non sono note in quanto queste reazioni sono state riportate volontariamente da una popolazione di dimensioni non definite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono state studiate dosi singole di 800 mg di orlistat e dosi multiple fino a 400 mg tre volte al giorno per 15 giorni in soggetti normopeso e obesi senza riscontro di evidenze cliniche significative. Inoltre dosi di 240 mg tre volte al giorno sono state somministrate a pazienti obesi per 6 mesi. La maggior parte dei casi di sovradosaggio con orlistat ricevuti successivamente alla commercializzazione non ha riportato reazioni avverse o ha riportato reazioni avverse simili a quelle riportate con la dose raccomandata.

In caso di sovradosaggio, è necessario rivolgersi al medico. Nel caso si dovesse verificare un sovradosaggio significativo di orlistat, si raccomanda di tenere il paziente sotto osservazione per 24 ore. Sulla base degli studi clinici e di quelli sull'animale, tutti gli effetti sistemici attribuibili alle proprietà di inibizione delle lipasi da parte di orlistat dovrebbero essere rapidamente reversibili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci contro l'obesità, esclusi i prodotti dietetici, farmaci contro l'obesità ad azione periferica, codice ATC A08AB01.

Orlistat è un inibitore potente, specifico e ad azione prolungata delle lipasi gastrointestinali. Esercita la sua attività terapeutica nel lume dello stomaco e dell'intestino tenue formando un legame covalente con il sito attivo della serina delle lipasi gastriche e pancreatiche. L'enzima inattivato non è pertanto disponibile per idrolizzare ad acidi grassi liberi assorbibili e monogliceridi i grassi assunti con la dieta sotto forma di trigliceridi. Sulla base degli studi clinici è stato stimato che orlistat 60 mg preso tre volte al giorno blocca l'assorbimento di circa il 25 % dei grassi introdotti con la dieta. L'effetto di orlistat dà luogo ad un aumento dei grassi fecali già da 24 a 48 ore dopo la somministrazione. Dopo l'interruzione del trattamento, il contenuto di grasso nelle feci ritorna generalmente ai livelli pre-trattamento entro 48-72 ore.

Due studi in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo, condotti in adulti con BMI ≥ 28 kg/m² supportano l'efficacia di orlistat 60 mg preso tre volte al giorno in associazione ad una dieta ipocalorica e a ridotto contenuto di grassi. Il parametro primario, la variazione del peso corporeo rispetto al basale (momento della randomizzazione), è stato valutato in termini di peso corporeo nel tempo (Tabella 1) e di percentuale di soggetti che hanno perso ≥ 5 % o ≥ 10 % del peso (Tabella 2). Anche se la perdita di peso è stata valutata per 12 mesi di trattamento in entrambi gli studi, la perdita maggiore si è verificata nei primi 6 mesi.

	Gruppo di trattamento	N	Variazione media relativa (%)	Variazione media (kg)
Studio 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 ^a
Studio 2	Placebo	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 ^a
Dati aggregati	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 ^a

^a p<0,001 verso placebo

Tabella 2: Analisi dei responder a 6 mesi				
	Soggetti che hanno perso ≥5% del peso corporeo basale (%)		Soggetti che hanno perso ≥10% del peso corporeo basale (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Studio 1	30,9	54,6 ^a	10,3	21,3 ^b
Studio 2	21,3	37,7 ^a	2,2	10,5 ^b
Dati aggregati	26,4	46,7 ^a	6,5	16,2 ^a
Confronti con placebo: ^a p<0,001; ^b p<0,01				

La perdita di peso indotta da orlistat 60 mg ha determinato altri importanti benefici per la salute dopo 6 mesi di trattamento, oltre alla perdita di peso stessa. La variazione relativa media dei livelli di colesterolo totale è stata di -2,4 % per orlistat 60 mg (valore basale 5,20 mmol/l) e di +2,8 % per il placebo (valore basale 5,26 mmol/l). La variazione relativa media dei livelli di colesterolo LDL è stata di -3,5 % per orlistat 60 mg (valore basale 3,30 mmol/l) e di +3,8 % per il placebo (valore basale 3,41 mmol/l). Per la circonferenza vita, la variazione media è stata di -4,5 cm per orlistat 60 mg (valore basale 103,7 cm) e di -3,6 cm per il placebo (valore basale 103,5 cm). Tutti i confronti sono risultati statisticamente significativi verso placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Studi in volontari normopeso e obesi hanno dimostrato che l'assorbimento di orlistat è minimo. 8 ore dopo la somministrazione orale di 360 mg di orlistat, le concentrazioni plasmatiche di orlistat immutato non sono risultate misurabili (< 5 ng/ml).

In generale, ai dosaggi terapeutici, il riscontro di orlistat immutato nel plasma è stato occasionale ed in concentrazioni estremamente ridotte (< 10 ng/ml o 0,02 µmol), senza evidenza di accumulo, coerentemente con un assorbimento minimo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione non può essere determinato perchè il principio attivo viene assorbito in misura minima e non ha una farmacocinetica sistemica definita. *In vitro*, orlistat è legato per oltre il 99 % alle proteine plasmatiche (le principali proteine di legame sono le lipoproteine e l'albumina). Orlistat si distribuisce in misura irrilevante negli eritrociti.

Biotrasformazione

Sulla base dei risultati nell'animale, è probabile che orlistat venga metabolizzato prevalentemente all'interno della parete gastrointestinale. In uno studio su pazienti obesi, due metaboliti principali, M1 (anello lattonico a 4 atomi idrolizzato) e M3 (M1 privo del gruppo N-formil leucina), determinano circa il 42 % della concentrazione totale plasmatica, relativa alla minima frazione della dose che viene assorbita a livello sistemico.

M1 ed M3 presentano un anello beta-lattonico aperto ed un'attività di inibizione delle lipasi estremamente debole (rispettivamente 1.000 e 2.500 volte inferiore all'orlistat). In considerazione di questa ridotta capacità di inibizione e dei ridotti livelli plasmatici ai dosaggi terapeutici (in media rispettivamente 26 ng/ml e 108 ng/ml), si ritiene che questi metaboliti non abbiano attività farmacologica rilevante.

Eliminazione

Studi in soggetti normopeso ed obesi hanno dimostrato che l'escrezione nelle feci del principio attivo non assorbito è la principale via di eliminazione. Circa il 97 % della dose somministrata è risultato escreto nelle feci e l'83 % di essa sotto forma di orlistat immutato.

L'escrezione cumulativa renale di tutti i composti correlati ad orlistat è risultata inferiore al 2 % della dose somministrata. Il periodo necessario per raggiungere l'escrezione completa (fecale più urinaria) è stato di 3-5 giorni. L'eliminazione di orlistat sembra simile nei volontari normopeso ed obesi. Orlistat, M1 e M3 sono tutti soggetti ad escrezione biliare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità sulla fertilità, la riproduzione e lo sviluppo.

È improbabile che l'uso medicinale di orlistat costituisca un rischio per l'ambiente acquatico o terrestre. Comunque, ogni potenziale rischio deve essere evitato (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Povidone (E1201) (valore K 30)
Sodio laurilsolfato
Talco

Opercolo

Gelatina
Indigotina (E132)
Titanio diossido (E171)
Sodio laurilsolfato
Sorbitan monolaurato

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Ossido di ferro nero (E172)
Glicole propilenico

Banda della capsula

Gelatina
Polisorbato 80
Indigotina (E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Se conservato nell'astuccio portatile: 1 mese.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino, contenente 42, 60, 84, 90 o 120 capsule rigide. Il flacone contiene inoltre due cilindri sigillati, che a loro volta contengono gel di silice come essiccante.

Un astuccio in resina polistirenica/poliuretano (shuttle) che può contenere 3 capsule è incluso in ogni confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/401/007-011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2007

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questa specialità medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

alli 27 mg compresse masticabili.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene 27 mg di orlistat.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa masticabile contiene 86,79 mg di lattosio (come anidro) e 6,48 mg di saccarosio (come monopalmitato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compresse bianche o biancastre, sfaccettate, triangolari di 12 mm, con impresso "alli" sulla superficie

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

alli è indicato per la perdita di peso in adulti sovrappeso (indice di massa corporea, BMI, $\geq 28 \text{ kg/m}^2$) e deve essere assunto in associazione a una dieta moderatamente ipocalorica e a ridotto contenuto di grassi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Il dosaggio raccomandato per il trattamento è di una compressa da 27 mg da assumere tre volte al giorno. Non si devono assumere più di tre compresse da 27 mg nelle 24 ore.

E' possibile che l'assorbimento sistemico dalle compresse masticabili da 27 mg sia superiore di quello della capsule rigide da 60 mg. Non assumere più di una compressa per volta.

La dieta e l'esercizio fisico sono componenti importanti di un programma per perdere peso. Si raccomanda di iniziare una dieta ed un programma di esercizio fisico prima di cominciare il trattamento con alli.

Durante il trattamento con orlistat, il paziente deve seguire una dieta bilanciata dal punto di vista nutrizionale e moderatamente ipocalorica, che contenga circa il 30 % di calorie derivanti dai grassi (per es. in una dieta da 2.000 kcal al giorno, questo equivale ad un quantitativo $< 67 \text{ g}$ di grassi). L'assunzione giornaliera di grassi, carboidrati e proteine deve essere distribuita nei tre pasti principali.

La dieta e il programma di esercizio fisico devono continuare anche quando il trattamento con alli viene sospeso.

Il trattamento non deve superare i 6 mesi.

I pazienti che non riescono a perdere peso dopo 12 settimane di trattamento con alli, devono consultare il loro medico o farmacista. Potrebbe essere necessario interrompere il trattamento.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Sono disponibili solo dati limitati sull'uso di orlistat negli anziani. Tuttavia, dal momento che orlistat è assorbito solo in minima parte, non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani.

Insufficienza epatica e renale

Gli effetti di orlistat nei soggetti con insufficienza epatica e/o renale non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, dal momento che orlistat è assorbito solo in minima parte, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti affetti da insufficienza epatica e/o renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di alli nei bambini sotto i 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La compressa masticabile deve essere assunta immediatamente prima, durante o entro un'ora dopo i pasti principali. Se un pasto viene saltato o se non contiene grassi, la dose di orlistat deve essere omessa.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Trattamento concomitante con ciclosporina (vedere paragrafo 4.5)
- Sindrome da malassorbimento cronico
- Colestasi
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Trattamento concomitante con warfarin o altri anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sintomi gastrointestinali

I pazienti devono essere invitati ad aderire alle raccomandazioni dietetiche ricevute (vedere paragrafo 4.2). La possibilità che insorgano sintomi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.8) può aumentare se orlistat viene assunto con un singolo pasto o con una dieta ricca di grassi.

Vitamine liposolubili

Il trattamento con orlistat potrebbe compromettere l'assorbimento di vitamine liposolubili (A, D, E e K) (vedere paragrafo 4.5). Per questo motivo, deve essere assunto un supplemento multivitaminico prima di coricarsi.

Medicinali anti-diabetici

Poiché la perdita di peso può associarsi a un miglioramento del controllo metabolico del diabete, i pazienti che assumono un farmaco per il diabete devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli, qualora si renda necessario aggiustare la dose del farmaco antidiabetico.

Medicinali per l'ipertensione o l'ipercolesterolemia

La perdita di peso può associarsi ad un miglioramento della pressione arteriosa e dei livelli di colesterolo. I pazienti che assumono un farmaco per l'ipertensione o l'ipercolesterolemia devono consultare il medico o il farmacista durante il trattamento con alli, qualora si renda necessario aggiustare la dose di questi farmaci.

Amiodarone

I pazienti che assumono amiodarone devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli (vedere paragrafo 4.5).

Sanguinamento rettale

Sono stati segnalati casi di sanguinamento rettale in pazienti in trattamento con orlistat. Nel caso questo si verifichi, il paziente deve consultare un medico.

Contraccettivi orali

E' raccomandato l'impiego di un metodo contraccettivo addizionale per prevenire il possibile insuccesso dei contraccettivi orali che potrebbe verificarsi in caso di diarrea grave (vedere paragrafo 4.5).

Nefropatia

I pazienti affetti da nefropatia devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli, dal momento che l'uso di orlistat può risultare associato a iperossaluria e nefropatia da ossalati che determina talvolta l'insufficienza renale. Questo rischio è aumentato in pazienti con sottostante malattia cronica renale e/o deplezione di volume.

Levotiroxina

Quando orlistat e levotiroxina vengono assunti contemporaneamente possono manifestarsi ipotiroidismo e/o un ridotto controllo dell'ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che assumono levotiroxina devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli, in quanto può rendersi necessario assumere orlistat e levotiroxina in orari diversi e correggere la dose di levotiroxina.

Medicinali anti-epilettici

I pazienti che assumono un farmaco anti-epilettico devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli, in quanto tali soggetti devono essere monitorati per individuare eventuali variazioni nella frequenza e nell'intensità delle convulsioni. Se ciò accadesse, si deve prendere in considerazione la possibilità di somministrare orlistat e i farmaci anti-epilettici in orari diversi (vedere paragrafo 4.5).

Antiretrovirali per l'HIV

I pazienti devono consultare un medico prima di prendere alli in concomitanza con i medicinali antiretrovirali. Orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento di medicinali antiretrovirali per l'HIV e potrebbe influenzare negativamente l'efficacia dei medicinali antiretrovirali per l'HIV (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

Le compresse masticabili contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp, malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

Saccarosio

Le compresse masticabili contengono anche saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di isomaltasi del saccarosio non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Ciclosporina

Una diminuzione nei livelli plasmatici di ciclosporina è stata osservata in uno studio di interazione farmacologica ed è stata anche riportata in molti casi di co-somministrazione con orlistat. Questo potrebbe comportare una diminuzione dell'efficacia immunosoppressiva della ciclosporina. La co-somministrazione di alli e ciclosporina è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Anticoagulanti orali

La somministrazione di warfarin o altri anticoagulanti orali in concomitanza con orlistat può influire sui valori di rapporto normalizzato internazionale (*International Normalised Ratio* INR) (vedere paragrafo 4.8). La co-somministrazione di alli e warfarin o altri anticoagulanti orali è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Contraccettivi orali

L'assenza di una interazione tra contraccettivi orali ed orlistat è stata dimostrata in specifici studi di interazione tra farmaci. Tuttavia, orlistat, può indirettamente ridurre la disponibilità dei contraccettivi orali e portare, in alcuni singoli casi, ad una gravidanza indesiderata. Si raccomanda un metodo contraccettivo addizionale in caso di diarrea grave (vedere paragrafo 4.4).

Levotiroxina

Quando orlistat e levotiroxina vengono assunti contemporaneamente possono manifestarsi ipotiroidismo e/o un ridotto controllo dell'ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.4). Tali effetti possono essere dovuti ad un ridotto assorbimento di sali di iodio e/o di levotiroxina.

Farmaci anti-epilettici

Sono stati riportati casi di convulsioni in pazienti trattati contemporaneamente con orlistat e farmaci anti-epilettici, come per es. valproato, lamotrigina; per tali casi non si può escludere una relazione causale dovuta ad un'interazione. Orlistat può diminuire l'assorbimento di farmaci anti-epilettici, portando a convulsioni.

Medicinali antiretrovirali

Sulla base delle segnalazioni derivanti dalla letteratura e dall'esperienza post-marketing orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento dei medicinali antiretrovirali per l'HIV e potrebbe influenzare negativamente l'efficacia dei medicinali antiretrovirali per l'HIV (vedere paragrafo 4.4).

Vitamine liposolubili

La terapia con orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento di vitamine liposolubili (A, D, E e K).

Negli studi clinici i livelli plasmatici delle vitamine A, D, E e K, e del beta-carotene si sono mantenuti nel range di normalità in un'ampia maggioranza di soggetti sottoposti a terapia con orlistat fino a 4 anni. Tuttavia, si devono invitare i pazienti ad assumere un supplemento multivitaminico prima di coricarsi, per aiutare ad assicurare un adeguato apporto vitaminico (vedere paragrafo 4.4).

Acarbose

In mancanza di studi di interazione farmacocinetica, alli non è raccomandato nei pazienti trattati con acarbose.

Amiodarone

Si è osservata una diminuzione nei livelli plasmatici di amiodarone, somministrato come dose singola, in un numero limitato di volontari sani trattati contemporaneamente con orlistat. La rilevanza clinica di questo effetto nei pazienti in terapia con amiodarone è tuttora non nota. I pazienti che assumono amiodarone devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di amiodarone durante il trattamento con alli.

Antidepressivi, antipsicotici (incluso il litio) e benzodiazepine

Sono stati segnalati alcuni casi di ridotta efficacia di antidepressivi, antipsicotici (incluso il litio) e benzodiazepine in concomitanza con l'inizio del trattamento con orlistat in pazienti precedentemente ben controllati. Dunque il trattamento con orlistat deve essere iniziato solo dopo un'attenta considerazione del possibile impatto in questi pazienti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo addizionale per prevenire la possibile inefficacia della contraccezione orale in caso di diarrea grave (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Gravidanza

Per orlistat non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze a rischio. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

alli è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Dal momento che non è noto se orlistat sia escreto nel latte materno, alli è controindicato in corso di allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli studi sull'animale non evidenziano effetti dannosi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Orlistat non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Classificazione per sistemi e organi e per frequenza	Reazione avversa
<i>Non nota</i>	Diverticolite Pancreatite Lieve sanguinamento rettale (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie <i>Non nota</i>	Nefropatia da ossalati che determina talvolta l'insufficienza renale
Patologie epatobiliari <i>Non nota</i>	Epatite che può essere grave. Sono stati riportati alcuni casi fatali o casi che necessitano di trapianto di fegato. Colelitiasi Aumento delle transaminasi e della fosfatasi alcalina
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <i>Non nota</i>	Eruzione bollosa

†E' plausibile che il trattamento con orlistat possa indurre ansia anticipatoria o secondaria alle reazioni avverse gastrointestinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono state studiate dosi singole di 800 mg di orlistat e dosi multiple fino a 400 mg tre volte al giorno per 15 giorni in soggetti normopeso e obesi senza riscontro di evidenze cliniche significative. Inoltre dosi di 240 mg tre volte al giorno sono state somministrate a pazienti obesi per 6 mesi. La maggioranza dei casi di sovradosaggio con orlistat ricevuti successivamente alla commercializzazione non ha riportato reazioni avverse o ha riportato reazioni avverse simili a quelle riportate con la dose raccomandata.

In caso di sovradosaggio, è necessario rivolgersi al medico. Nel caso si dovesse verificare un sovradosaggio significativo di orlistat, si raccomanda di tenere il paziente sotto osservazione per 24 ore. Sulla base degli studi clinici e di quelli sull'animale, tutti gli effetti sistemici attribuibili alle proprietà di inibizione delle lipasi da parte di orlistat dovrebbero essere rapidamente reversibili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci contro l'obesità, esclusi prodotti dietetici, farmaci contro l'obesità ad azione periferica, codice ATC A08AB01.

Orlistat è un inibitore potente, specifico e ad azione prolungata delle lipasi gastrointestinali. Esercita la sua attività terapeutica nel lume dello stomaco e dell'intestino tenue formando un legame covalente con il sito attivo della serina delle lipasi gastriche e pancreatiche. L'enzima inattivato non è pertanto disponibile per idrolizzare ad acidi grassi liberi assorbibili e monogliceridi i grassi assunti con la dieta sotto forma di trigliceridi.

L'equivalenza farmacodinamica di alli 27 mg compresse masticabili e alli 60 mg capsule rigide è stata accertata utilizzando un modello di escrezione fecale dei grassi.

Sulla base degli studi clinici è stato stimato che orlistat 60 mg preso tre volte al giorno blocca l'assorbimento di circa il 25 % dei grassi introdotti con la dieta. L'effetto di orlistat dà luogo ad un aumento dei grassi fecali già da 24 a 48 ore dopo la somministrazione. Dopo l'interruzione del trattamento, il contenuto di grasso nelle feci ritorna generalmente ai livelli pre-trattamento entro 48-72 ore.

Due studi in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo, condotti in adulti con BMI ≥ 28 kg/m² supportano l'efficacia di orlistat 60 mg preso tre volte al giorno in associazione ad una dieta ipocalorica e a ridotto contenuto di grassi. Il parametro primario, la variazione del peso corporeo rispetto al basale (momento della randomizzazione), è stato valutato in termini di peso corporeo nel tempo (Tabella 1) e di percentuale di soggetti che hanno perso ≥ 5 % o ≥ 10 % del peso (Tabella 2). Anche se la perdita di peso è stata valutata per 12 mesi di trattamento in entrambi gli studi, la perdita maggiore si è verificata nei primi 6 mesi.

Tabella 1: Effetto di 6 mesi di trattamento sul peso corporeo misurato al basale				
	Gruppo di trattamento	N	Variazione media relativa (%)	Variazione media (kg)
Studio 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 ^a
Studio 2	Placebo	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 ^a
Dati aggregati	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 ^a

^a p<0,001 verso placebo

Tabella 2: Analisi dei responder a 6 mesi				
	Soggetti che hanno perso $\geq 5\%$ del peso corporeo basale (%)		Soggetti che hanno perso $\geq 10\%$ del peso corporeo basale (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Studio 1	30,9	54,6 ^a	10,3	21,3 ^b
Studio 2	21,3	37,7 ^a	2,2	10,5 ^b
Dati aggregati	26,4	46,7 ^a	6,5	16,2 ^a

Confronti con placebo: ^a p<0,001; ^b p<0,01

La perdita di peso indotta da orlistat 60 mg ha determinato altri importanti benefici per la salute dopo 6 mesi di trattamento, oltre alla perdita di peso stessa. La variazione relativa media dei livelli di colesterolo totale è stata di -2,4 % per orlistat 60 mg (valore basale 5,20 mmol/l) e di +2,8 % per il placebo (valore basale 5,26 mmol/l). La variazione relativa media dei livelli di colesterolo LDL è stata di -3,5 % per orlistat 60 mg (valore basale 3,30 mmol/l) e di +3,8 % per il placebo (valore basale 3,41 mmol/l). Per la circonferenza vita, la variazione media è stata di -4,5 cm per orlistat 60 mg (valore basale 103,7 cm) e di -3,6 cm per il placebo (valore basale 103,5 cm). Tutti i confronti sono risultati statisticamente significativi verso placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Studi in volontari normopeso e obesi hanno dimostrato che l'assorbimento di orlistat è minimo. 8 ore dopo la somministrazione orale di 360 mg di orlistat, le concentrazioni plasmatiche di orlistat immutato non sono risultate misurabili (< 5 ng/ml).

In generale, ai dosaggi terapeutici, il riscontro di orlistat immodificato nel plasma è stato occasionale ed in concentrazioni estremamente ridotte (< 10 ng/ml o 0,02 µmol), senza evidenza di accumulo, coerentemente con un assorbimento minimo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione non può essere determinato perchè il principio attivo viene assorbito in misura minima e non ha una farmacocinetica sistemica definita. *In vitro*, orlistat è legato per oltre il 99 % alle proteine plasmatiche (le principali proteine di legame sono le lipoproteine e l'albumina). Orlistat si distribuisce in misura irrilevante negli eritrociti.

Biotrasformazione

Sulla base dei risultati nell'animale, è probabile che orlistat venga metabolizzato prevalentemente all'interno della parete gastrointestinale. In uno studio su pazienti obesi, due metaboliti principali, M1 (anello lattonico a 4 atomi idrolizzato) e M3 (M1 privo del gruppo N-formil leucina), determinano circa il 42 % della concentrazione totale plasmatica, relativa alla minima frazione della dose che viene assorbita a livello sistemico.

M1 ed M3 presentano un anello beta-lattonico aperto ed un'attività di inibizione delle lipasi estremamente debole (rispettivamente 1.000 e 2.500 volte inferiore all'orlistat). In considerazione di questa ridotta capacità di inibizione e dei ridotti livelli plasmatici ai dosaggi terapeutici (in media rispettivamente 26 ng/ml e 108 ng/ml), si ritiene che questi metaboliti non abbiano attività farmacologica rilevante.

Eliminazione

Studi in soggetti normopeso ed obesi hanno dimostrato che l'escrezione nelle feci del principio attivo non assorbito è la principale via di eliminazione. Circa il 97 % della dose somministrata è risultato escreto nelle feci e l'83 % di essa sotto forma di orlistat immodificato.

L'escrezione cumulativa renale di tutti i composti correlati ad orlistat è risultata inferiore al 2 % della dose somministrata. Il periodo necessario per raggiungere l'escrezione completa (fecale più urinaria) è stato di 3-5 giorni. L'eliminazione di orlistat sembra simile nei volontari normopeso ed obesi. Orlistat, M1 e M3 sono tutti soggetti ad escrezione biliare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità sulla fertilità, la riproduzione e lo sviluppo.

E improbabile che l'uso medicinale di orlistat costituisca un rischio per l'ambiente acquatico o terrestre. Comunque, ogni potenziale rischio deve essere evitato (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Xilitolo (E967)

Lattosio anidro

Sodio amido-glicolato (Tipo A)

Cellulosa microcristallina (E460)

Povidone (E1201) (Valore K 30)

Glicerolo dibeenato (E471)
Saccarosio monopalmitato (E473)
Sodio stearil fumarato
Macrogol stearato (E431)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Eliminare le compresse conservate per più di un mese nell'astuccio portatile.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino, contenente 42, 60, 84, 90 o 120 compresse. Il flacone contiene inoltre due cilindri sigillati, che a loro volta contengono gel di silice come essiccante.

Un astuccio in resina polistirenica/poliuretano (shuttle) che può contenere 3 compresse è incluso in ogni confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/401/012-016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2007

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

alli 60 mg capsule rigide:

Famar S.A., 48 KM Athens-Lamia, 190 11 Avlona, Grecia

alli 27 mg compresse masticabili:

Famar S.A., 49 KM Athens-Lamia, 190 11 Avlona, Grecia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

alli 60 mg capsule rigide: Medicinale non soggetto a prescrizione medica.

alli 27 mg compresse masticabili: Medicinale non soggetto a prescrizione medica

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali .

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).