

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BEACITA 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 testa e corpo di colore azzurro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

BEACITA è indicato per la perdita di peso in adulti sovrappeso (indice di massa corporea, BMI,  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>) 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 di BEACITA 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 BEACITA.

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  $< 67$  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 BEACITA viene sospeso.

Il trattamento non deve essere più lungo di 6 mesi.

Qualora i pazienti non riescano a perdere peso dopo 12 settimane di trattamento con BEACITA, 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.

#### *Compromissione epatica e renale*

Gli effetti di orlistat nei soggetti con compromissione 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 compromissione epatica e/o renale.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di BEACITA nei bambini al di sotto dei 18 anni d'età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Metodo di somministrazione

La capsula deve essere assunta con acqua 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 può 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 antidiabetici

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 BEACITA, qualora si renda necessario aggiustare la dose del farmaco antidiabetico.

#### Medicinali per l'ipertensione e 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 BEACITA, qualora si renda necessario aggiustare la dose di questi farmaci

#### Amiodarone

I pazienti che assumono amiodarone devono consultare il medico o il farmacista prima di iniziare il trattamento con BEACITA (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

È 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 con problemi renali devono consultare un medico prima di iniziare il trattamento con BEACITA, poiché l'uso di orlistat può essere in rari casi associato a iperossaluria e nefropatia da ossalati che talvolta porta a insufficienza renale. Questo rischio è aumentato in pazienti con malattia renale cronica latente e/o con 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 BEACITA in quanto può rendersi necessario assumere orlistat e levotiroxina in orari diversi e correggere la dose di levotiroxina.

#### Medicinali antiepilettici

I pazienti che assumono un farmaco anti-epilettico devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con BEACITA, 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 orlistat in concomitanza con i farmaci antiretrovirali. Orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento di farmaci antiretrovirali per l'HIV e potrebbe influenzare negativamente l'efficacia dei farmaci 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 somministrazione concomitante con orlistat. Questo potrebbe comportare una diminuzione dell'efficacia immunosoppressiva della ciclosporina. L'uso concomitante di BEACITA e ciclosporina è pertanto controindicato (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). L'uso concomitante di BEACITA e warfarin o altri anticoagulanti orali è pertanto controindicato (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 aggiuntivo 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 (vedere paragrafo 4.4).

### Antiretrovirali per l'HIV

Sulla base dei dati di letteratura e dell'esperienza post-marketing, orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento dei farmaci antiretrovirali per l'HIV e potrebbe influenzare negativamente l'efficacia dei farmaci 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 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).

#### Acarbosio

In mancanza di studi di interazione farmacocinetica, Beacita 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 BEACITA. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di amiodarone durante il trattamento con BEACITA.

#### Antidepressivi, antipsicotici e benzodiazepine

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne potenzialmente fertili /Contracezione 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 all'esposizione in corso di gravidanza. 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).

BEACITA è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

#### Allattamento al seno

Dal momento che non è noto se orlistat sia escreto nel latte materno, BEACITA 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**

Beacita non influenza o influenza in modo trascurabile la 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).

#### Lista tabulare 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ), 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.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b> Molto comune:	Influenza
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> Non nota:	Diminuzione della protrombina e aumento dell'INR (vedere paragrafi 4.3 e 4.5)
<b>Disturbi del sistema immunitario</b> Non nota:	Reazioni di ipersensibilità, fra cui anafilassi, broncospasmo, angioedema, prurito, eritema e orticaria
<b>Patologie del metabolismo e della nutrizione</b> Molto comune:	Ipoglicemia <sup>1</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b> Comune:	Ansia <sup>2</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b> Molto comune:	Cefalea
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> Molto comune:	infezione delle vie aeree superiori
Comune:	infezione delle vie aeree inferiori
<b>Patologie gastrointestinali</b> Molto comune:	Perdite oleose Flatulenza con emissione di feci Defecazione urgente

Comune:	Feci grasse oleose Evacuazione oleosa Flatulenza Feci soffici
Non nota:	Dolore al retto/disagio Dolore addominale Incontinenza fecale Feci liquide Aumentata defecazione Distensione addominale <sup>1</sup> Patologie dentarie Patologie gengivali
<b>Patologie epatobiliari</b> Non nota:	Diverticolite Pancreatite Lieve sanguinamento rettale (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie epatobiliari</b> Non nota:	Epatite potenzialmente seria. Sono stati segnalati alcuni casi fatali o casi che hanno richiesto il trapianto di fegato. Colelitiasi Aumento delle transaminasi e della fosfatasi alcalina
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> Non nota:	Eruzione bollosa
<b>Patologie renali e urinarie</b> Comune:	Infezione del tratto urinario
Non nota:	Nefropatia da ossalati che può portare a insufficienza renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> Comune:	Affaticamento

<sup>1</sup> Esclusivamente gli eventi avversi correlate al trattamento che si sono verificati a una frequenza > 2% e con un'incidenza ≥ 1% rispetto al placebo in pazienti obesi con diabete di tipo 2.

<sup>2</sup> È plausibile che il trattamento con orlistat possa indurre ansia anticipatoria o secondaria alle reazioni avverse gastrointestinali.

#### Segnalazioni 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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Overdose

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 di orlistat.

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 blocchi 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  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 5$  % o  $\geq 10$  % 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**

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

<sup>a</sup> p<0,001 verso placebo

<b>Tabella 2: Analisi dei responder a 6 mesi</b>				
	<b>Soggetti che hanno perso <math>\geq 5\%</math> del peso corporeo basale (%)</b>		<b>Soggetti che hanno perso <math>\geq 10\%</math> del peso corporeo basale (%)</b>	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Studio 1	30,9	54,6 <sup>a</sup>	10,3	21,3 <sup>b</sup>
Studio 2	21,3	37,7 <sup>a</sup>	2,2	10,5 <sup>b</sup>
Dati aggregati	26,4	46,7 <sup>a</sup>	6,5	16,2 <sup>a</sup>
Confronti con placebo: <sup>a</sup> p<0,001; <sup>b</sup> 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 immodificato 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  $\mu$ mol), 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 non-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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

Cellulosa microcristallina PH112  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Silicio colloidale anidro  
Sodio laurilsolfato

#### Rivestimento della capsula:

Gelatina  
Indigo carmine (E132)  
Diossido di titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Capsule confezione in flacone in HDPE bottle: 2 anni  
Capsule confezione in blister: 2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in Al/PVC/PVDC contenente 42, 60, 84, 90 e 120 capsule rigide.

Blister in Al/PVC/PCTFE contenente 42, 60, 84, 90 e 120 capsule rigide.

Flacone con rivestimento Paper-Wax-Aluminium e rivestimento in polietilene tereftalato con tappo con ghiera antimanomissione con sistema PE “push-fit” contenente 42 e 84 capsule rigide.

Flacone con tappo con ghiera antimanomissione con sistema PE “push-fit” dotato di gel di silice, setacci molecolari essiccanti contenente 42 e 84 capsule rigide.

Flacone con tappo con ghiera antimanomissione con sistema PE push-fit dotato di gel di silice essiccante a pori larghi contenente 42 e 84 capsule rigide.

Flacone con tappo con ghiera antimanomissione con sistema PE push-fit dotato di gel di silice essiccante a pori stretti contenente 42 e 84 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aurobindo Pharma (Italia) Srl – Via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (VA)

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

“60 mg capsule rigide” 42 capsule in blister AL/PVC/PVDC AIC n. 042176014

“60 mg capsule rigide” 60 capsule in blister AL/PVC/PVDC AIC n. 042176026

“60 mg capsule rigide” 84 capsule in blister AL/PVC/PVDC AIC n. 042176038

“60 mg capsule rigide” 90 capsule in blister AL/PVC/PVDC AIC n. 042176040

“60 mg capsule rigide” 42 capsule in blister AL/PVC/PCTFE AIC n. 042176053

“60 mg capsule rigide” 60 capsule in blister AL/PVC/ PCTFE AIC n. 042176065

“60 mg capsule rigide” 84 capsule in blister AL/PVC/ PCTFE AIC n. 042176077

“60 mg capsule rigide” 90 capsule in blister AL/PVC/ PCTFE AIC n. 042176089

“60 mg capsule rigide” 42 capsule in flacone HDPE AIC n. 042176091

“60 mg capsule rigide” 84 capsule in flacone HDPE AIC n. 042176103

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 22/02/2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BEACITA 120 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 120 mg di orlistat.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

La capsula ha testa e corpo di colore blu.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

BEACITA è indicato in associazione ad una dieta moderatamente ipocalorica per il trattamento di pazienti obesi con indice di massa corporea (BMI) maggiore o uguale a 30 kg/m<sup>2</sup>, o di pazienti in sovrappeso (BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>) con fattori di rischio associati.

Il trattamento con orlistat deve essere interrotto dopo 12 settimane qualora il paziente non sia stato in grado di perdere almeno il 5 % del peso corporeo registrato all'inizio della terapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

La dose raccomandata di orlistat è di una capsula da 120 mg assunta con acqua immediatamente prima, durante o fino ad un'ora dopo ogni pasto principale. Se un pasto viene saltato o non contiene grassi, l'assunzione di orlistat deve essere omessa.

Il paziente deve seguire una dieta bilanciata dal punto di vista nutrizionale, moderatamente ipocalorica, contenente circa il 30 % di calorie derivante da grassi. Si raccomanda che la dieta sia ricca di frutta e verdura. L'assunzione giornaliera di grassi, carboidrati e proteine deve essere distribuita nei tre pasti principali.

Dosi di orlistat superiori a 120 mg tre volte al giorno non si sono dimostrate maggiormente efficaci. 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 grassi nelle feci ritorna generalmente ai livelli pre-trattamento entro 48-72 ore.

### Gruppi particolari di pazienti

#### *Popolazione pediatrica*

L'effetto di orlistat nei bambini non è stato studiato.

Non ci sono indicazioni rilevanti circa l'uso di BEACITA nei bambini.

#### *Anziani (al di sopra dei 65 anni d'età)*

L'effetto di orlistat nei pazienti anziani non è stato studiato.

#### *Pazienti con compromissione epatica e renale*

L'effetto di orlistat in pazienti con compromissione epatica e renale non è stato studiato.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sindrome da malassorbimento cronico.
- Colestasi.
- Allattamento.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Negli studi clinici, la diminuzione del peso corporeo da terapia con orlistat è stata inferiore in pazienti diabetici di tipo II rispetto a pazienti non diabetici. Durante l'assunzione di orlistat il trattamento con farmaci antidiabetici può richiedere un attento controllo.

La somministrazione concomitante di orlistat con ciclosporina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Si deve consigliare ai pazienti di osservare le raccomandazioni dietetiche ricevute (vedere paragrafo 4.2).

La possibilità del verificarsi di effetti indesiderati gastrointestinali (vedere paragrafo 4.8) può aumentare se orlistat viene assunto con una dieta ricca di grassi (ad es. in una dieta di 2000 kcal al giorno, un apporto superiore al 30 % di calorie derivante dai grassi equivale ad oltre 67 g di grassi). L'apporto giornaliero di grassi deve essere distribuito nei tre pasti principali. Se orlistat viene assunto con un pasto molto ricco di grassi, la probabilità che si manifestino reazioni avverse gastrointestinali può aumentare.

Con orlistat sono stati segnalati casi di sanguinamento rettale. In caso di sintomatologia grave e/o prolungata i medici che prescrivono il farmaco devono fare ulteriori accertamenti.

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

I parametri della coagulazione devono essere monitorati nei pazienti in trattamento concomitante con anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

L'utilizzo di orlistat può essere associato a iperossaluria e a nefropatia da ossalato che talvolta porta a insufficienza renale. Il rischio è aumentato in pazienti con malattia renale cronica latente e/o deplezione di volume (vedere paragrafo 4.8).

Raramente si possono verificare ipotiroidismo e/o un ridotto controllo dell'ipotiroidismo. Il meccanismo, benché non accertato, potrebbe coinvolgere un ridotto assorbimento di sali di iodio e/o di levotiroxina (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti epilettici: orlistat può sbilanciare il trattamento con anticonvulsivanti diminuendo l'assorbimento di farmaci antiepilettici e determinando quindi convulsioni (vedere paragrafo 4.5).

Orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento di farmaci antiretrovirali per l'HIV e può influenzare negativamente l'efficacia dei farmaci antiretrovirali per l'HIV (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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, quando orlistat è stato somministrato in contemporanea. Questo può comportare una diminuzione dell'efficacia immunosoppressiva. Perciò questa combinazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Tuttavia, se tale uso concomitante è inevitabile, è necessario controllare i livelli ematici di ciclosporina con frequenza maggiore sia dopo l'aggiunta di orlistat sia dopo l'interruzione del trattamento con orlistat nei pazienti trattati con ciclosporina. I livelli ematici di ciclosporina devono essere controllati fino a quando si stabilizzano.

##### Acarbose

La somministrazione concomitante di orlistat con acarbose deve essere evitata in quanto non sono disponibili studi di interazione farmacocinetica.

##### Anticoagulanti orali

Qualora warfarin o altri farmaci anticoagulanti siano somministrati in combinazione con orlistat, devono essere tenuti sotto controllo i valori dell'International Normalized Ratio (INR) (vedere paragrafo 4.4).

##### Vitamine liposolubili

La terapia con orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento delle 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 pazienti sottoposti a terapia con orlistat fino a quattro anni. Al fine di assicurare un adeguato apporto nutrizionale, ai pazienti che si attengono ad una dieta per il controllo del peso deve essere consigliata un'abbondante assunzione di frutta e verdura, e può essere presa in considerazione l'uso di integratori multivitaminici. Nel caso in cui sia raccomandata l'assunzione di un integratore multivitaminico esso deve essere assunto almeno due ore dopo la somministrazione di orlistat o prima di coricarsi.

##### Amiodarone

Si è osservata una lieve diminuzione nei livelli plasmatici di amiodarone, somministrato come dose singola, in un numero limitato di volontari sani trattati contemporaneamente con orlistat. Nei pazienti sottoposti a trattamento con amiodarone, il significato clinico di questo effetto rimane sconosciuto ma in alcuni casi può diventare clinicamente rilevante. Nei pazienti sottoposti a contemporaneo trattamento con amiodarone è richiesto un più attento controllo clinico e tramite ECG.

##### Farmaci antiepilettici

In pazienti trattati contemporaneamente con orlistat e farmaci antiepilettici, ad esempio valproato, lamotrigina, sono state riportate convulsioni per le quali non può essere esclusa come causa l'interazione. Pertanto, questi pazienti devono essere monitorati per possibili variazioni della frequenza e/o della gravità delle convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

##### Levotiroxina

Raramente si possono verificare ipotiroidismo e/o un ridotto controllo dell'ipotiroidismo quando orlistat e levotiroxina vengono assunti in concomitanza. Il meccanismo, benché non accertato, potrebbe coinvolgere un ridotto assorbimento di sali di iodio e/o di levotiroxina (vedere paragrafo 4.4).

#### Antiretrovirali per l'HIV, antidepressivi, antipsicotici e benzodiazepine

Sono stati segnalati casi di ridotta efficacia di medicinali antiretrovirali per l'HIV, antidepressivi, antipsicotici (incluso litio) e benzodiazepine in coincidenza con l'inizio del trattamento con orlistat in pazienti precedentemente ben controllati.

Pertanto il trattamento con orlistat deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione dei possibili impatti su questi pazienti.

#### Assenza di interazioni

Non sono state osservate interazioni con amitriptilina, atorvastatina, biguanidi, digossina, fibrati, fluoxetina, losartan, fenitoina, fentermina, pravastatina, nifedipina Sistema Terapeutico Gastroresistente (GTS), nifedipina a lento rilascio, sibutramina o alcool. L'assenza di queste interazioni è stata dimostrata in studi di interazione farmacologica specifici.

L'assenza di una interazione tra contraccettivi orali ed orlistat è stata dimostrata in specifici studi di interazione tra farmaci. Comunque, orlistat può indirettamente ridurre la disponibilità dei contraccettivi orali e portare a una gravidanza inattesa in alcuni casi particolari. È raccomandato un metodo contraccettivo aggiunto in caso di diarrea grave (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Per orlistat non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in corso di gravidanza.

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).

È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

### Allattamento

Dal momento che non è noto se orlistat sia escreto nel latte materno, orlistat è controindicato in corso di allattamento al seno.

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

Orlistat non influenza o influenza in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse ad orlistat sono prevalentemente di tipo gastrointestinale. L'incidenza di tali reazioni è diminuita con l'uso prolungato di orlistat.

Gli eventi avversi sono elencati di seguito per classificazione sistemica organica e frequenza. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) e molto rara ( $< 1/10000$ ) incluse le segnalazioni isolate.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.



<b>CLASSIFICAZIONE SISTEMICA ORGANICA</b>	<b>REAZIONE AVVERSA</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Ipersensibilità (ad es. prurito, eruzione cutanea, orticaria, angioedema, broncospasma e anafilassi)
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Sanguinamento rettale (vedere paragrafo 4.4) Diverticolite Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	Colelitiasi Epatite, che può essere grave. Sono stati segnalati alcuni casi fatali o casi che hanno richiesto il trapianto di fegato.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Eruzioni bollose
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Nefropatia da ossalato che può portare a insufficienza renale
<b>Esami diagnostici</b>	Aumento delle transaminasi epatiche e della fosfatasi alcalina. Nei pazienti trattati con anticoagulanti in associazione a orlistat sono stati segnalati diminuzione della protrombina, aumento dell'INR e trattamento anticoagulante sbilanciato con conseguenti variazioni dei parametri emostatici (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

#### 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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **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 la comparsa di effetti indesiderati significativi. 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 eventi avversi o ha riportato eventi avversi simili a quelli riportati con la dose raccomandata.

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 antiobesità escl. prodotti dietetici, farmaco 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 e monogliceridi liberi assorbibili i grassi assunti con la dieta sotto forma di trigliceridi.

Negli studi di 2 anni e nello studio di 4 anni, sia ai pazienti trattati con orlistat sia a quelli trattati con placebo è stata associata una dieta ipocalorica al trattamento.

L'insieme dei dati derivanti da cinque studi della durata di 2 anni con orlistat e una dieta ipocalorica ha mostrato che il 37 % dei pazienti trattati con orlistat e il 19 % dei pazienti trattati con placebo hanno avuto una perdita di almeno il 5 % del loro peso corporeo basale dopo 12 settimane di trattamento. Di questi, il 49 % dei pazienti trattati con orlistat e il 40 % dei pazienti trattati con placebo hanno proseguito fino a perdere il 10 % o più del loro peso corporeo basale dopo un anno. Viceversa, tra i pazienti che non sono riusciti a perdere il 5 % del loro peso corporeo basale dopo 12 settimane di trattamento, solo il 5 % dei pazienti trattati con orlistat e il 2 % dei pazienti trattati con placebo hanno proseguito fino a perdere il 10 % o più del loro peso corporeo basale dopo un anno. Complessivamente, dopo un anno di trattamento, la percentuale dei pazienti che hanno perso il 10 % o più del loro peso corporeo è stata del 20 % nei pazienti che assumevano orlistat 120 mg rispetto all'8 % nei pazienti che assumevano placebo. La differenza media in perdita di peso tra il farmaco e il placebo è stata di 3,2 kg.

I dati provenienti dallo studio clinico XENDOS di 4 anni hanno mostrato che il 60 % dei pazienti trattati con orlistat e il 35 % dei pazienti trattati con placebo hanno avuto una perdita di almeno il 5 % del loro peso corporeo basale dopo 12 settimane di trattamento. Di questi, il 62 % dei pazienti trattati con orlistat e il 52 % dei pazienti trattati con placebo hanno proseguito fino a perdere il 10 % o più del loro peso corporeo basale dopo un anno. Viceversa, tra i pazienti che non sono riusciti a perdere il 5 % del loro peso corporeo basale dopo 12 settimane di trattamento, solo il 5 % dei pazienti trattati con orlistat e il 4 % dei pazienti trattati con placebo hanno proseguito fino a perdere il 10 % o più del loro peso corporeo basale dopo un anno. Dopo 1 anno di trattamento, il 41 % dei pazienti trattati con orlistat rispetto al 21 % dei pazienti trattati con placebo ha avuto una perdita di peso  $\geq 10$  %, con una differenza media di 4,4 kg tra i due gruppi. Dopo 4 anni di trattamento il 21 % dei pazienti trattati con orlistat rispetto al 10 % dei pazienti trattati con placebo ha raggiunto una perdita di peso  $\geq 10$  %, con una differenza media di 2,7 kg.

Un numero maggiore di pazienti, sia trattati con orlistat sia con placebo, ha avuto una perdita di peso corporeo basale di almeno il 5 % dopo 12 settimane o almeno il 10 % dopo un anno nello studio XENDOS rispetto ai cinque studi della durata di 2 anni. Il motivo di questa differenza è che i cinque studi della durata di 2 anni hanno incluso un periodo iniziale di 4 settimane di dieta e placebo durante il quale i pazienti hanno perso in media 2,6 kg prima di iniziare il trattamento.

I dati provenienti dallo studio clinico di 4 anni hanno inoltre suggerito che la perdita di peso ottenuta con orlistat ha ritardato lo sviluppo del diabete di tipo 2 durante lo studio (incidenze dei casi complessivi di diabete: 3,4 % nel gruppo trattato con orlistat rispetto al 5,4 % nel gruppo trattato con placebo). La grande maggioranza dei casi di diabete si è riscontrata nel sottogruppo di pazienti con una ridotta tolleranza al glucosio al basale, che rappresentava il 21 % dei pazienti randomizzati. Non è noto se questi risultati si traducano in benefici clinici a lungo termine.

I dati derivanti da quattro studi clinici della durata di un anno in pazienti obesi con diabete di tipo 2 non sufficientemente controllato con farmaci antidiabetici, hanno mostrato che la percentuale di soggetti che ha risposto alla terapia ( $\geq 10$  % di perdita di peso corporeo) è stata dell'11,3 % con orlistat rispetto al 4,5 % con placebo. Nei pazienti trattati con orlistat la differenza media in perdita di peso rispetto al placebo è stata di 1,83 kg-3,06 kg e la differenza media nella riduzione dell'HbA1c rispetto al placebo è stata di 0,18 %-0,55 %. Non è stato dimostrato che l'effetto sull'HbA1c è indipendente dalla riduzione del peso.

In uno studio multicentrico (Stati Uniti, Canada), a gruppi paralleli, in doppio cieco e controllato con placebo, 539 pazienti adolescenti obesi sono stati randomizzati a ricevere 120 mg di orlistat (n=357) o placebo (n=182) tre volte al giorno in aggiunta ad una dieta ipocalorica ed esercizio fisico per 52 settimane. Entrambe le popolazioni hanno ricevuto supplementi multivitaminici. L'endpoint primario è stato il cambio dell'indice di massa corporea (BMI) dal basale alla fine dello studio.

I risultati sono stati significativamente superiori nel gruppo trattato con orlistat (differenza nel BMI di 0,86 kg/m<sup>2</sup> a favore di orlistat). Il 9,5 % dei pazienti trattati con orlistat contro il 3,3 % dei pazienti trattati con placebo ha perso  $\geq 10$  % del peso corporeo dopo 1 anno, con una differenza media di 2,6 kg tra i due gruppi. La differenza nasce soprattutto dal risultato ottenuto nel gruppo di pazienti con perdita di peso  $\geq 5$  % dopo 12 settimane di trattamento con orlistat, pari al 19 % della popolazione iniziale. Gli eventi avversi sono stati generalmente simili a quelli osservati negli adulti. Tuttavia, si è avuto un aumento inspiegabile nell'incidenza delle fratture ossee (6 % contro 2,8 %, rispettivamente nel gruppo orlistat e nel gruppo placebo).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Studi in volontari normopeso ed obesi hanno dimostrato che l'assorbimento di orlistat è minimo. Otto ore dopo la somministrazione orale di orlistat le concentrazioni plasmatiche di orlistat immodificato non sono state 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  $\mu$ mol), senza evidenza di accumulo, coerentemente con un assorbimento minimo.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione non può essere determinato poiché il farmaco 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.

### Metabolismo

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-lattamico aperto ed un'attività di inibizione delle lipasi estremamente debole (rispettivamente 1000 e 2500 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 di farmaco 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 essere simile nei volontari normopeso ed obesi. Orlistat, M1 ed M3 sono tutti soggetti ad escrezione biliare.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

In studi riproduttivi condotti sugli animali non è stato osservato nessun effetto teratogeno. In assenza di un effetto teratogeno negli animali, non è prevista alcuna malformazione nell'uomo. Finora i principi attivi che causano malformazioni nell'uomo sono risultati teratogeni negli animali quando sono stati condotti, in modo opportuno, studi nelle due specie.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

cellulosa microcristallina PH112  
sodio amido glicolato (tipo A)  
silice colloidale anidro  
sodio laurilsolfato

Rivestimento della capsula:

gelatina  
indigo carmine (E132)  
titanio biossido (E171)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C  
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/PVC/ PVDC contenenti 21, 42, 84 e 90 capsule rigide.  
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) – Via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (VA)

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

“120 mg capsule rigide” 21 capsule in blister AL/PVC/PVDC AIC n. 042176115

“120 mg capsule rigide” 42 capsule in blister AL/PVC/PVDC AIC n. 042176127

“120 mg capsule rigide” 84 capsule in blister AL/PVC/PVDC AIC n. 042176139

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 22/02/2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco