

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xenical 120 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 120 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 turchese con impresso "XENICAL 120".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xenical 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/m², o di pazienti in sovrappeso (BMI ≥ 28 kg/m²) 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

Adulti

Il dosaggio raccomandato 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

Non è stato studiato l'effetto di orlistat in pazienti con ridotta funzionalità epatica e/o renale, bambini e pazienti anziani.

Non ci sono indicazioni relative all'uso di Xenical nei bambini.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- 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 potrebbe richiedere un attento controllo.

La co-somministrazione 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 Xenical sono stati segnalati casi di sanguinamento rettale. In caso di sintomatologia grave e/o prolungata i prescrittori devono fare ulteriori accertamenti.

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).

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 determina talvolta l'insufficienza renale. Il rischio è aumentato in pazienti con sottostante malattia renale cronica 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 trattati con antiepilettici: orlistat può sbilanciare il trattamento con anticonvulsivanti diminuendo l'assorbimento di farmaci antiepilettici e determinano quindi convulsioni (vedere paragrafo 4.5).

Antiretrovirali per l'HIV: Orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento di medicinali antiretrovirali per l'HIV e potrebbe influenzare negativamente la loro efficacia nel trattamento dell'HIV (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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 co-somministrazione 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 modificare 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 una integrazione multivitaminica. 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.

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.

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 4.4).

Vi sono alcune segnalazioni di ridotta efficacia di antiretrovirali per l'HIV, degli antidepressivi, antipsicotici (compreso litio) e benzodiazepine, che si verificano all'inizio del trattamento con orlistat nei pazienti precedentemente ben controllati. Pertanto, il trattamento orlistat deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione del possibile impatto in questi pazienti.

Assenza di interazioni

Non sono state osservate interazioni con amitriptilina, atorvastatina, biguanidi, digossina, fibrati, fluoxetina, losartan, fenitoina, fentermina, pravastatina, nifedipina Sistema Terapeutico Gastrointestinale (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. In ogni caso, orlistat può indirettamente ridurre la disponibilità dei contraccettivi orali e portare in alcuni casi ad una gravidanza indesiderata. Si raccomanda un metodo contraccettivo addizionale in caso di diarrea grave (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

Xenical non altera 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 secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$) incluse le segnalazioni isolate.

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

La seguente tabella di effetti indesiderati (primo anno di trattamento) si basa sulle reazioni avverse riscontrate con una frequenza > 2 % e con una incidenza ≥ 1 % rispetto al placebo in studi clinici della durata di 1 e 2 anni:

Classificazione per sistemi e organi	Reazione/evento avverso
Patologie del sistema nervoso Molto comune:	Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune:	Infezioni respiratorie del tratto superiore
	Comune: Infezioni respiratorie del tratto inferiore
Patologie gastrointestinali Molto comune:	Disturbi/fastidi addominali Perdita di piccole quantità di materiale oleoso dal retto Flatulenza con emissione di feci Stimolo impellente alla defecazione Feci di aspetto grasso/oleoso Flatulenza Feci liquide Evacuazione oleosa Aumento della frequenza dell'alvo
	Comune: Disturbi/fastidi rettali Feci soffici Incontinenza fecale Distensione addominale* Alterazioni dentarie Alterazioni gengivali
Patologie renali e urinarie Comune:	Infezioni del tratto urinario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune:	Ipoglicemia*
Infezioni e infestazioni Molto comune:	Influenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune:	Affaticamento
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	Irregolarità mestruale
Disturbi psichiatrici Comune:	Ansia

* unici eventi avversi riscontrati in corso di trattamento con una frequenza > 2 % e con una incidenza ≥ 1 % rispetto al placebo solo nei pazienti obesi con diabete di tipo 2.

In uno studio clinico durato 4 anni, lo schema generale di distribuzione degli eventi avversi è stato simile a quello riportato per gli studi di 1 e 2 anni con l'incidenza totale di eventi avversi di tipo gastrointestinale nel primo anno che si riduce di anno in anno nel corso dei quattro anni.

La seguente tabella di effetti indesiderati si basa sulle segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione e pertanto la frequenza rimane sconosciuta:

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
Esami diagnostici	Aumento delle transaminasi epatiche e della fosfatasi alcalina. Nei pazienti trattati con anticoagulanti in associazione a orlistat sono stati riportati diminuzione della protrombina, aumento dell'INR e trattamento anticoagulante sbilanciato con conseguenti variazioni dei parametri emostatici (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).
Patologie gastrointestinali	Sanguinamento rettale Diverticolite Pancreatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzioni bollose
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (ad es. prurito, eruzione cutanea, orticaria, angioedema, broncospasmo e anafilassi)
Patologie epatobiliari	Colelitiasi Epatite, che può essere grave Sono stati riportati alcuni casi fatali o casi che necessitano di trapianto di fegato
Patologie renali e urinarie	Nefropatia da ossalato che determina talvolta l'insufficienza renale

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 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: 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 liberi assorbibili e monogliceridi 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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 momento iniziale alla fine dello studio.

I risultati sono stati significativamente superiori nel gruppo trattato con orlistat (differenza nel BMI di 0,86 kg/m² a favore di orlistat). Il 9,5 % dei pazienti trattati con orlistat contro il 3,3 % dei pazienti trattati con placebo ha perso ≥ 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 ≥ 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 μ 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 valutabile.

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 (E460)
sodio amido glicolato (tipo A)
povidone (E1201)
sodio laurilsolfato
talco

Opercoli della capsula:

gelatina
indigotina (E132)
titanio diossido (E171)
inchiostro da stampa per uso alimentare (ossido di ferro nero, soluzione concentrata di ammonio, potassio idrossido, lacca, glicole propilenico)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare nella confezione originale mantenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Flaconi: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C. Tenere il contenitore ben chiuso per tenerlo al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC contenenti 21, 42 e 84 capsule rigide.

Flaconi in vetro con essiccante contenenti 21, 42 e 84 capsule rigide.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/071/001-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 luglio 1998

Data dell'ultimo rinnovo: 17 giugno 2008

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/>

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Germania

o

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

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 in 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).

Se la presentazione dello PSUR e del RMP aggiornato coincide, PSUR e RMP possono essere presentati allo stesso tempo.