

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

alli 60 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 60 mg orlistat.  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Το καψάκιο φέρει μία σκούρα μπλε λωρίδα στο κέντρο και ένα τυρκουάζ περίβλημα και σώμα που φέρει το αποτύπωμα “alli”.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το alli ενδείκνυται για απώλεια βάρους σε ενήλικα άτομα που είναι υπέρβαρα (δείκτης μάζας σώματος,  $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) και πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με ήπια υποθερμιδική διαίτα μειωμένων λιπαρών.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση του alli είναι ένα καψάκιο 60 mg τρεις φορές ημερησίως. Το καψάκιο πρέπει να λαμβάνεται με νερό αμέσως πριν, κατά τη διάρκεια ή έως και 1 ώρα μετά από κάθε κύριο γεύμα. Αν παραλειφθεί ένα γεύμα ή κάποιο γεύμα δεν περιέχει καθόλου λίπος, η δόση του orlistat θα πρέπει να παραλειφθεί. Δεν πρέπει να λαμβάνονται περισσότερα από τρία καψάκια των 60 mg σε 24 ώρες.

Η θεραπεία πρέπει να μην υπερβαίνει τους 6 μήνες.

Εάν οι ασθενείς δεν έχουν χάσει βάρος έπειτα από 12 εβδομάδες θεραπείας με το alli, θα πρέπει να ζητούν τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού. Μπορεί να απαιτείται η διακοπή της θεραπείας.

Η διαίτα και η άσκηση είναι σημαντικά μέρη ενός προγράμματος απώλειας βάρους. Συνιστάται η έναρξη ενός προγράμματος διαίτας και άσκησης πριν από την έναρξη της θεραπείας με alli.

Κατά τη λήψη orlistat, ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθεί μία θρεπτικά ισορροπημένη, ήπια υποθερμιδική διαίτα η οποία περιέχει λίπος θερμιδικής αξίας περίπου 30 % επί του συνόλου των θερμίδων (π.χ. σε μία διαίτα 2.000 kcal/ημέρα, αυτό ισοδυναμεί με <67 g λίπους). Η ημερήσια λήψη λίπους, υδατανθράκων και πρωτεϊνών θα πρέπει να κατανέμεται σε τρία κύρια γεύματα.

Η τήρηση του προγράμματος της διατροφής και της άσκησης θα πρέπει να συνεχίζεται όταν σταματήσει η θεραπεία με alli.

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

Το alli δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών

στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Τα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του orlistat στους ηλικιωμένους είναι περιορισμένα.

Το αποτέλεσμα του orlistat σε άτομα με διαταραχή της ηπατικής και / ή της νεφρικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί.

Ωστόσο, επειδή το orlistat απορροφάται ελάχιστα, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους και σε άτομα με διαταραχή της ηπατικής ή / και της νεφρικής λειτουργίας.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5)

Σύνδρομο χρόνιας δυσαπορρόφησης

Χολόσταση

Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6)

Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)

Ταυτόχρονη θεραπεία με βαρφαρίνη ή άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να τηρούν τις διατροφικές συστάσεις που τους δίνονται (βλ. παράγραφο 4.2). Η πιθανότητα εμφάνισης γαστρεντερικών συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8) μπορεί να αυξηθεί όταν το orlistat λαμβάνεται με ένα μεμονωμένο γεύμα ή με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά.

Η θεραπεία με orlistat μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E και K) (βλ. παράγραφο 4.5). Γι' αυτό το λόγο, πρέπει να λαμβάνεται ένα πολυβιταμινούχο συμπλήρωμα προ του ύπνου.

Καθώς η απώλεια βάρους μπορεί να συνοδεύεται από βελτιωμένο μεταβολικό έλεγχο στον διαβήτη, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικό προϊόν για τον διαβήτη πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό πριν από την έναρξη θεραπείας με alli, καθώς μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Η απώλεια βάρους μπορεί να συνοδεύεται από βελτίωση της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων της χοληστερόλης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικό προϊόν για την υπέρταση ή την υπερχοληστεριναιμία, θα πρέπει να συμβουλευονται τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό κατά τη λήψη alli, καθώς μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη, θα πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό πριν από την έναρξη της θεραπείας με alli (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αιμορραγίας από το ορθό με το alli. Εάν συμβεί αυτό, ο ασθενής πρέπει να συμβουλευθεί τον γιατρό.

Συνιστάται η χρήση μιας επιπρόσθετης αντισυλληπτικής μεθόδου για την αποφυγή πιθανής αποτυχίας δράσης από στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών η οποία θα μπορούσε να συμβεί σε περίπτωση σοβαρής διάρροιας (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς με νεφρική νόσο πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό πριν την έναρξη της θεραπείας με alli, επειδή η χρήση orlistat μπορεί σπανίως να σχετίζεται με υπεροξαλουρία και οξαλική νεφροπάθεια.

Υποθυρεοειδισμός και/ή μειωμένος έλεγχος του υποθυρεοειδισμού μπορεί να συμβεί όταν

συγχορηγούνται ορλιστάτη και λεβοθυροξίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς που παίρνουν λεβοθυροξίνη πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό πριν την έναρξη της θεραπείας με allí, επειδή η ορλιστάτη και η λεβοθυροξίνη μπορεί να χρειάζεται να λαμβάνονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και η δόση της λεβοθυροξίνης μπορεί να χρειάζεται αναπροσαρμογή.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό πριν την έναρξη της θεραπείας με allí καθώς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές αλλαγές στη συχνότητα και τη σοβαρότητα των σπασμών. Εάν αυτό συμβεί, θα πρέπει να εξετασθεί η περίπτωση να χορηγούνται η ορλιστάτη και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (βλ. παράγραφο 4.5).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### *Κυκλοσπορίνη*

Έχει παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα σε μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης και έχει επίσης αναφερθεί σε διάφορα περιστατικά, όταν το orlistat συγχορηγήθηκε. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια μείωση της ανοσοκατασταλτικής αποτελεσματικότητας. Η ταυτόχρονη χρήση allí και κυκλοσπορίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

##### *Από στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά*

Όταν χορηγείται βαρφαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά σε συνδυασμό με orlistat, οι τιμές INR (International Normalised Ratio) μπορεί να επηρεαστούν (βλ. παράγραφο 4.8). Η ταυτόχρονη χρήση allí και βαρφαρίνης ή άλλων από τους στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

##### *Από του στόματος αντισυλληπτικά*

Η απουσία αλληλεπίδρασης μεταξύ από στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών και orlistat έχει καταδειχθεί σε ειδικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Ωστόσο, το orlistat μπορεί έμμεσα να μειώσει τη διαθεσιμότητα των από στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών και να έχει σαν αποτέλεσμα ανεπιθύμητες κυήσεις σε μερικά μεμονωμένα περιστατικά. Συνιστάται η χρήση μιας επιπρόσθετης αντισυλληπτικής μεθόδου σε περίπτωση σοβαρής διάρροιας (βλ. παράγραφο 4.4)

##### *Λεβοθυροξίνη*

Υποθυρεοειδισμός και/ή μειωμένος έλεγχος του υποθυρεοειδισμού μπορεί να συμβεί όταν η ορλιστάτη και η λεβοθυροξίνη λαμβάνονται την ίδια χρονική στιγμή (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω μειωμένης απορρόφησης των αλάτων ιωδίου και/ή της λεβοθυροξίνης.

##### *Αντιεπιληπτικά φάρμακα*

Έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται ορλιστάτη και αντιεπιληπτικά φάρμακα π.χ. βαλπροϊκό, λαμοτριγίνη, για τους οποίους δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιολογική συσχέτιση με μία αλληλεπίδραση. Η ορλιστάτη μπορεί να μειώσει την απορρόφηση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων οδηγώντας σε σπασμούς.

##### *Λιποδιαλυτές βιταμίνες*

Η αγωγή με orlistat μπορεί δυνητικά να δυσχεράνει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E και K). Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν έως και 4 ολόκληρα χρόνια αγωγή με orlistat σε κλινικές μελέτες, είχε επίπεδα βιταμινών A, D, E και K και βήτα-καροτενίου που παρέμειναν στα φυσιολογικά όρια. Ωστόσο, στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν ένα πολυβιταμινούχο συμπλήρωμα προ του ύπνου, ώστε να συντελεί στη διασφάλιση της επαρκούς πρόσληψης βιταμινών (βλ. παράγραφο 4.4).

## Ακαρβόζη

Λόγω απουσίας μελετών αλληλεπιδράσεων φαρμακοκινητικής, η χρήση του allii δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ακαρβόζη.

## Αμιωδαρόνη

Παρατηρήθηκε πτώση των επιπέδων της αμιωδαρόνης στο πλάσμα σε ένα περιορισμένο αριθμό υγιών εθελοντών που λάμβαναν ταυτόχρονα orlistat, όταν η αμιωδαρόνη χορηγήθηκε σε μια εφάπαξ δόση. Η κλινική σημασία της επίδρασης σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αμιωδαρόνη παραμένει άγνωστη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη, θα πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό πριν από την έναρξη της θεραπείας με allii. Η δοσολογία της αμιωδαρόνης μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με allii

## 4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στο orlistat.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Το allii αντενδείκνυται στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

Καθώς δεν είναι γνωστό αν το orlistat εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, το orlistat αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.3).

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το orlistat δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του orlistat είναι κατά κύριο λόγο γαστρεντερικής φύσεως και σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση του φαρμακευτικού προϊόντος, δηλ. με την παρεμπόδιση της απορρόφησης των προσλαμβανόμενων λιπαρών ουσιών.

Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από κλινικές μελέτες με orlistat 60 mg διάρκειας 18 μηνών έως 2 έτη ήταν γενικώς ήπιες και παροδικές. Εκδηλώθηκαν εν γένει στην αρχή της περιόδου θεραπείας (εντός 3 μηνών) και οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν μόνο ένα επεισόδιο. Η λήψη μιας δίαιτας χαμηλών λιπαρών μειώνει τις πιθανότητες εκδήλωσης ανεπιθύμητων γαστρεντερικών ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και ανά συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $\leq 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), άγνωστης συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν βάσει των διαθέσιμων στοιχείων).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που έγιναν γνωστές κατά τη χρήση μετά από την εμπορική κυκλοφορία του orlistat δεν είναι γνωστή, καθώς αυτές οι αντιδράσεις αναφέρθηκαν εθελοντικά από έναν πληθυσμό απροσδιοριστού μεγέθους.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.



χορηγήθηκαν σε παχύσαρκους ασθενείς για 6 μήνες. Στην πλειοψηφία των περιστατικών υπερδοσολογίας που ελήφθησαν μετά την έγκριση της κυκλοφορίας του προϊόντος, αναφέρθηκε είτε απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών ή ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με αυτές που αναφέρθηκαν με τη συνιστώμενη δόση του orlistat.

Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας πρέπει να ζητηθεί ιατρική συμβουλή. Στην περίπτωση σημαντικής υπέρβασης της δοσολογίας του orlistat, συνιστάται παρακολούθηση του ασθενούς για 24 ώρες. Σύμφωνα με μελέτες σε ανθρώπους και μελέτες σε πειραματόζωα, οποιαδήποτε συστηματική δράση που είναι δυνατόν να αποδοθεί στις ιδιότητες του orlistat να αναστέλλει τη λιπάση, θα πρέπει να είναι ταχέως αναστρέψιμη.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Περιφερικώς δρώντα προϊόντα κατά της παχυσαρκίας, κωδικός ATC: A08AB01.

Το orlistat είναι ένας ισχυρός, ειδικός και μακράς διάρκειας δράσης αναστολέας των γαστρεντερικών λιπασών. Ασκει τη θεραπευτική του δράση στον αυλό του στομάχου και στο λεπτό έντερο σχηματίζοντας ένα ομοιοπολικό δεσμό με το ενεργό κέντρο σερίνης των γαστρικών και παγκρεατικών λιπασών. Έτσι, το απενεργοποιημένο ένζυμο δεν είναι διαθέσιμο για να υδρολύσει το διατροφικό λίπος στη μορφή τριγλυκεριδίων, προς απορροφούμενα ελεύθερα λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια. Από κλινικές μελέτες, έχει εκτιμηθεί ότι το orlistat 60 mg λαμβανόμενο τρεις φορές την ημέρα, αναστέλλει την απορρόφηση ποσοστού περίπου 25 % του διατροφικού λίπους. Η δράση του orlistat έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση του λίπους στα κόπρανα, 24 με 48 ώρες ήδη, μετά τη χορήγηση δόσης. Αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας, το περιεχόμενο στα κόπρανα λίπος επανέρχεται στα προ θεραπείας επίπεδα, συνήθως μέσα σε 48-72 ώρες.

Δύο διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες με BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του orlistat 60 mg λαμβανομένης τρεις φορές την ημέρα σε συνδυασμό με μία υποθερμιδική διαίτα χαμηλή σε λιπαρά. Η κύρια παράμετρος, η μεταβολή του σωματικού βάρους σε σχέση με το αρχικό (στιγμή τυχαιοποίησης), εκτιμήθηκε μέσα στο χρόνο (Πίνακας 1) καθώς και το ποσοστό των ασθενών που έχασαν  $\geq 5$  % ή  $\geq 10$  % του σωματικού βάρους (Πίνακας 2). Αν και η απώλεια βάρους αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια 12 μηνών θεραπείας και στις δύο μελέτες, η μεγαλύτερη απώλεια βάρους παρουσιάστηκε μέσα στους πρώτους 6 μήνες.

Πίνακας 1: Επίδραση της θεραπείας 6 μηνών στο σωματικό βάρος που μετρήθηκε στην έναρξη της μελέτης

	Ομάδα θεραπείας	N	Σχετική μέση μεταβολή (%)	Μέση μεταβολή (kg)
Μελέτη 1	Εικονικό φάρμακο	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 <sup>a</sup>
Μελέτη 2	Εικονικό φάρμακο	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 <sup>a</sup>
Συγκεντρωτικά δεδομένα	Εικονικό φάρμακο	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p<0,001 έναντι εικονικού φαρμάκου

Πίνακας 2: Ανάλυση ανταπόκρισης ασθενών στους 6 μήνες

	Απώλεια $\geq 5$ % του αρχικού σωματικού βάρους (%)		Απώλεια $\geq 10$ % του αρχικού σωματικού βάρους (%)	
	Εικονικό φάρμακο	Orlistat 60 mg	Εικονικό φάρμακο	Orlistat 60 mg

Μελέτη 1	30,9	54,6 <sup>a</sup>	10,3	21,3 <sup>b</sup>
Μελέτη 2	21,3	37,7 <sup>a</sup>	2,2	10,5 <sup>b</sup>
Συγκεντρωτικά δεδομένα	26,4	46,7 <sup>a</sup>	6,5	16,2 <sup>a</sup>
Σύγκριση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο: <sup>a</sup> p<0,001, <sup>b</sup> p<0,01				

Η απώλεια βάρους που επιτεύχθηκε από το orlistat 60 mg απέδωσε κι άλλα σημαντικά οφέλη για την υγεία μετά από 6 μήνες θεραπείας εκτός της απώλειας βάρους. Η μέση σχετική μεταβολή της ολικής χοληστερόλης ήταν - 2,4 % για το orlistat 60 mg (τιμή αναφοράς 5,20 mmol/l) και + 2,8 % για το εικονικό φάρμακο (τιμή αναφοράς 5,26 mmol/l). Η μέση σχετική μεταβολή στην LDL χοληστερόλη ήταν - 3,5 % για το orlistat 60 mg (τιμή αναφοράς 3,30 mmol/l) και + 3,8 % για το εικονικό φάρμακο (τιμή αναφοράς 3,41 mmol/l). Για την περίμετρο της μέσης, η μέση μεταβολή ήταν - 4,5 cm για το orlistat 60 mg (τιμή αναφοράς 103,7 cm) και - 3,6 cm για το εικονικό φάρμακο (τιμή αναφοράς 103,5 cm). Όλες οι συγκρίσεις σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν στατιστικά σημαντικές.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μελέτες σε εθελοντές με κανονικό βάρος και σε παχύσαρκους εθελοντές έδειξαν ότι ο βαθμός απορρόφησης του orlistat ήταν ελάχιστος. Οι συγκεντρώσεις αμετάβλητου orlistat στο πλάσμα δεν ήταν μετρήσιμες (< 5 ng/ml) 8 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση orlistat 360 mg.

Σε γενικές γραμμές, η ανίχνευση αμετάβλητου orlistat στο πλάσμα ήταν σποραδική και οι συγκεντρώσεις του εξαιρετικά χαμηλές (< 10 ng/ml ή 0,02 μmol) σε θεραπευτικές δόσεις, χωρίς ένδειξη συσσώρευσης, γεγονός που βρίσκεται σε συμφωνία με το ότι η απορρόφηση είναι ελάχιστη.

### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής δεν μπορεί να προσδιοριστεί επειδή η δραστική ουσία απορροφάται ελάχιστα και δεν έχει καθορισμένη συστηματική φαρμακοκινητική. Το orlistat συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (οι λιποπρωτεΐνες και η λευκωματίνη ήταν οι κυριότερες πρωτεΐνες σύνδεσης), σε ποσοστό > 99 % *in vitro*. Το orlistat διαμερίζεται ελάχιστα μέσα στα ερυθροκύτταρα.

### Μεταβολισμός

Με βάση στοιχεία σε πειραματόζωα, είναι πιθανό ο μεταβολισμός του orlistat να γίνεται κυρίως μέσα στο γαστρεντερικό τοίχωμα. Σύμφωνα με μια μελέτη σε παχύσαρκους ασθενείς, από το ελάχιστο κλάσμα της δόσης που απορροφήθηκε συστηματικά, δύο σημαντικοί μεταβολίτες, ο M1 (4-μελής υδρολυμένος δακτύλιος λακτόνης) και ο M3 (M1 με διασπασμένο τμήμα N-φορμυλο λευκίνης) αντιστοιχούσαν σε ποσοστό περίπου 42 % της συνολικής συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Οι M1 και M3 έχουν ένα ανοικτό δακτύλιο βήτα-λακτόνης και εξαιρετικά ασθενή δράση αναστολής της λιπάσης (1.000 και 2.500 φορές λιγότερο από το orlistat αντίστοιχα). Δεδομένης αυτής της χαμηλής ανασταλτικής δράσης και των χαμηλών επιπέδων στο πλάσμα σε θεραπευτικές δόσεις (26 ng/ml και 108 ng/ml κατά μέσο όρο αντίστοιχα), αυτοί οι μεταβολίτες θεωρούνται φαρμακολογικά δευτερεύοντες.

### Αποβολή

Μελέτες σε άτομα κανονικού βάρους και σε παχύσαρκα άτομα έδειξαν ότι η κυριότερη οδός απέκκρισης της μη απορροφούμενης δραστικής ουσίας ήταν η αποβολή μέσω των κοπράνων. Ποσοστό περίπου 97 % της χορηγούμενης δόσης αποβλήθηκε με τα κόπρανα, ενώ 83 % αυτής βρέθηκε ότι ήταν αμετάβλητο orlistat.

Η αθροιστική νεφρική αποβολή του συνόλου των σχετιζόμενων με το orlistat ουσιών ήταν < 2 % της χορηγούμενης δόσης. Ο απαιτούμενος χρόνος για την πλήρη αποβολή (δια των κοπράνων και δια των ούρων) ήταν 3-5 ημέρες. Η διάθεση του αποβαλλόμενου orlistat εμφανίστηκε να είναι παρόμοια τόσο σε άτομα κανονικού βάρους όσο και σε παχύσαρκα άτομα. Το orlistat, ο M1 και ο M3 απεκκρίνονται

μέσω της χολής.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη-κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Περιεχόμενο καψακίου:*

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E 460),  
Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο,  
Ποβιδόνη (E 1201),  
Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Τάλκης

*Περίβλημα καψακίου:*

Ζελατίνη,  
Ινδικοκαρμίνιο (E132),  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Λαουρυλοθειικό νάτριο  
Μονολαουρική σορβιτάνη

Μελάνι εκτύπωσης καψακίου  
Κόμμεα λάκκας  
Οξείδιο σιδήρου μαύρο (E172)  
Προπυλενογλυκόλη

Λωρίδα  
Ζελατίνη  
Πολυσορβάτη 80  
Ινδικοκαρμίνιο (E132)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Απορρίψτε τα καψάκια που αποθηκεύθηκαν στη θήκη μεταφοράς περισσότερο από έναν μήνα

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη HDPE με πόμα ασφάλειας για παιδιά, το οποίο περιέχει 42, 60, 84 ή 90 σκληρά καψάκια. Η

φιάλη επίσης περιέχει δύο σφραγισμένα φυσίγγια που περιέχουν ξηραντικό γέλη πυριτίου.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Σε κάθε συσκευασία περιλαμβάνεται μία θήκη μεταφοράς από ρητίνη πολυστυρενίου / πολυουραιθάνη (Shuttle), η οποία χωράει 3 καψάκια.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Glaxo Group Limited  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Ηνωμένο Βασίλειο

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/401/007-0010

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Ιουλίου 2007  
Ανανέωση της άδειας:

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>