

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

alli 60 mg cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 60 mg de orlistat.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

La cápsula tiene una banda central azul oscura y un cuerpo y tapa de color turquesa con la inscripción "alli".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

alli está indicado para la pérdida de peso en adultos con sobrepeso (índice de masa corporal, IMC, $\geq 28 \text{ kg/m}^2$) y debe tomarse en combinación con una dieta ligeramente hipocalórica y baja en grasa.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos

La dosis recomendada de alli es una cápsula de 60 mg tres veces al día. La cápsula debe tomarse con agua inmediatamente antes, durante o hasta 1 hora después de cada comida principal. Si una comida no se toma o no contiene grasa, no debe tomarse la dosis de orlistat. No deben tomarse más de tres cápsulas de 60 mg en 24 horas.

El tratamiento no debe superar los 6 meses.

Si los pacientes no son capaces de perder peso tras 12 semanas de tratamiento con alli, deben consultar con su médico o farmacéutico. Puede que sea necesario interrumpir el tratamiento.

La dieta y el ejercicio son partes importantes de un programa de pérdida de peso. Se recomienda iniciar una dieta y un programa de ejercicio antes de empezar el tratamiento con alli.

Mientras esté tomando orlistat, el paciente debe seguir una dieta nutricionalmente equilibrada y ligeramente hipocalórica, en la que aproximadamente un 30% de las calorías procedan de grasas (por ejemplo, en una dieta de 2.000 kcal/día esto equivale a $< 67 \text{ g}$ de grasa). La ingesta diaria de grasa, carbohidratos y proteínas debe distribuirse entre las tres comidas principales.

La dieta y el programa de ejercicio físico deben continuarse cuando cese el tratamiento con alli.

Poblaciones especiales

alli no está recomendado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Se dispone de datos limitados sobre el uso de orlistat en pacientes de edad avanzada.

No se ha estudiado el efecto de orlistat en individuos con insuficiencia hepática y/o renal.

Sin embargo, como el orlistat se absorbe minimamente, no se requieren ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada ni en los individuos con insuficiencia renal o hepática.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Síndrome de malabsorción crónica
- Colestasis
- Tratamiento simultáneo con ciclosporina (ver sección 4.5)
- Embarazo (ver sección 4.6)
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Tratamiento simultáneo con warfarina u otros anticoagulantes orales (ver secciones 4.5 y 4.8)

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Se debe aconsejar a los pacientes que sigan las recomendaciones dietéticas que les sean dadas (ver sección 4.2). La posibilidad de experimentar síntomas gastrointestinales (ver sección 4.8) puede aumentar cuando se toma orlistat en una comida aislada o con una dieta rica en grasas.

El tratamiento con orlistat puede potencialmente alterar la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) (ver sección 4.5). Por esta razón, debe tomarse un suplemento multivitamínico antes de dormir.

Como la pérdida de peso puede ir acompañada de una mejora del control metabólico en caso de la diabetes tipo 2, los pacientes diabéticos deben consultar a su médico antes de iniciar el tratamiento con alli, ya que podría ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

La pérdida de peso puede ir acompañada de una mejora de la tensión sanguínea y los niveles de colesterol. Los pacientes que estén tomando medicamentos para la hipertensión o la hipercolesterolemia deben consultar a un médico o farmacéutico mientras estén tomando alli, ya que podría ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos.

Los pacientes que están tomando amiodarona deben consultar a un médico antes de iniciar el tratamiento con alli (ver sección 4.5).

Se han notificado casos de sangrado rectal con alli. Si esto ocurre, el paciente debe consultar al médico.

Se recomienda la utilización de un método anticonceptivo adicional para prevenir un posible fallo de los anticonceptivos orales que puede producirse en casos de diarrea grave, (ver sección 4.5).

Los pacientes con enfermedad renal deben consultar al médico antes de empezar el tratamiento con alli, ya que el uso de orlistat puede asociarse raramente con hiperoxaluria y nefropatía por oxalato.

Puede darse hipotiroidismo y/o reducción del control del hipotiroidismo cuando se administran simultáneamente orlistat y levotiroxina (ver sección 4.5). Los pacientes en tratamiento con levotiroxina deben consultar con un médico antes de iniciar el tratamiento con alli, ya que puede ser necesario tomar a distintas horas orlistat y levotiroxina, y puede requerirse un ajuste de la dosis de levotiroxina.

Los pacientes en tratamiento con medicamentos antiepilépticos deben consultar a un médico antes de iniciar el tratamiento con alli, ya que deben ser monitorizados para detectar posibles cambios en la frecuencia y gravedad de las convulsiones. Si esto ocurre, debe considerarse la opción de administrar orlistat y los medicamentos antiepilépticos a diferentes horas (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ciclosporina

En un estudio de interacción farmacológica se ha observado un descenso de las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina que también ha sido notificado en varios casos tras la administración simultánea con orlistat. Este descenso podría dar lugar a una disminución de la eficacia inmunodepresora de la ciclosporina. Por ello, el uso concomitante de alli junto con ciclosporina está contraindicado (ver sección 4.3).

Anticoagulantes orales

Cuando se administra warfarina u otros anticoagulantes orales en combinación con orlistat, pueden verse afectados los valores del cociente internacional normalizado (INR) (ver sección 4.8.). Por ello, el uso concomitante de alli junto con warfarina u otros anticoagulantes orales está contraindicado (ver sección 4.3).

Anticonceptivos orales

En estudios específicos de interacción farmacológica se ha demostrado la ausencia de interacciones entre los anticonceptivos orales y orlistat. Sin embargo, el orlistat podría reducir indirectamente la disponibilidad de los anticonceptivos orales y dar lugar a embarazos imprevistos en algunos casos puntuales. En caso de diarrea grave se recomienda la utilización de un método anticonceptivo adicional (ver sección 4.4)

Levotiroxina

Puede darse hipertiroidismo y/o reducción del control de hipertiroidismo cuando se toman simultáneamente orlistat y levotiroxina (ver sección 4.4) Esto puede deberse a una reducción de la absorción de sales de yodo y/o levotiroxina.

Medicamentos antiepilépticos

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados simultáneamente con orlistat y medicamentos antiepilépticos, por ejemplo valproato y lamotrigina, para los cuales no puede excluirse una relación causal con una interacción. Orlistat podría disminuir la absorción de medicamentos antiepilépticos dando lugar a convulsiones.

Vitaminas liposolubles

El tratamiento con orlistat puede potencialmente alterar la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K). En la inmensa mayoría de los sujetos que recibieron hasta cuatro años de tratamiento con orlistat en ensayos clínicos, los niveles de las vitaminas A, D, E y K y beta-caroteno permanecieron dentro de los valores normales. Sin embargo, debe aconsejarse a los pacientes que tomen un suplemento multivitamínico antes de ir a dormir para ayudar a asegurar una ingesta adecuada de vitaminas (ver sección 4.4).

Acarbosa

Ante la ausencia de estudios sobre interacciones farmacocinéticas, no se recomienda el uso de alli en pacientes que estén recibiendo acarbosa.

Amiodarona

Tras la administración de amiodarona en dosis únicas, se ha observado un pequeño descenso de sus niveles plasmáticos en un número limitado de voluntarios sanos que recibieron orlistat simultáneamente. Aún no se conoce la relevancia clínica de este efecto en los pacientes que reciben amiodarona. Los pacientes que estén tomando amiodarona deben consultar a su médico antes de

comenzar el tratamiento con alli. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de amiodarona durante el tratamiento con alli.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre el empleo de orlistat en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

alli está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Como no se conoce si el medicamento se excreta en la leche humana, alli está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de alli sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas a orlistat son principalmente de naturaleza gastrointestinal y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento para prevenir la absorción de las grasas ingeridas.

Las reacciones adversas gastrointestinales identificadas en ensayos clínicos con orlistat 60 mg cuya duración fue de 18 meses hasta 2 años fueron generalmente leves y transitorias. Generalmente ocurrían al principio del tratamiento (durante los tres primeros meses) y la mayoría de los pacientes experimentaron tan sólo un episodio. El consumo de una dieta baja en grasa disminuirá la probabilidad de sufrir reacciones adversas gastrointestinales (ver sección 4.4).

A continuación se enumeran las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos ordenadas por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias de las reacciones adversas identificadas durante el uso post-comercialización de orlistat no se conocen, ya que estas reacciones fueron notificadas voluntariamente desde una población de tamaño incierto.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos y frecuencias	Acontecimientos/reacciones adversos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuencia no conocida:</i>	Disminución de la protrombina e incremento del INR (ver secciones 4.3 y 4.5)
Trastornos del sistema inmunológico <i>Frecuencia no conocida:</i>	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, broncoespasmo, angioedema, prurito, erupción y urticaria.
Trastornos psiquiátricos Frecuentes:	Ansiedad†

Sistema de clasificación de órganos y frecuencias	Acontecimientos/reacciones adversos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes:	Manchas oleosas Flatulencia con descarga Urgencia fecal Heces grasas u oleosas Evacuación oleosa Flatulencia Heces blandas
Frecuentes:	Dolor abdominal Incontinencia fecal Heces líquidas Aumento de la defecación
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Diverticulitis Pancreatitis Sangrado rectal leve (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Nefropatía por oxalato
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuencia no conocida :</i>	Hepatitis Colelitiasis Incremento de las transaminasas y la fosfatasa alcalina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Erupción bullosa

† Es plausible que el tratamiento con orlistat pueda producir ansiedad en anticipación o de manera secundaria a las reacciones adversas gastrointestinales.

4.9 Sobredosis

Dosis únicas de orlistat de 800 mg y múltiples de hasta 400 mg tres veces al día administradas durante 15 días han sido estudiadas en individuos con peso normal y en obesos, sin que hubiera hallazgos clínicos significativos. Además, se han administrado dosis de 240 mg tres veces al día durante 6 meses a pacientes obesos. En la mayoría de los casos de sobredosis con orlistat notificados tras la comercialización no hubo reacciones adversas o las observadas eran similares a las descritas con la dosis recomendada.

En caso de sobredosis se debe buscar asistencia médica. Si tiene lugar una sobredosis importante de orlistat, se recomienda observar al paciente durante 24 horas. Según los estudios realizados con humanos y animales, cualquier efecto sistémico atribuible a la capacidad del orlistat de inhibir las lipasas debe ser rápidamente reversible.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos contra la obesidad de acción periférica , código ATC: A08AB01.

Orlistat es un inhibidor potente, específico y de larga acción de las lipasas gastrointestinales. Ejerce su actividad terapéutica en el lumen del estómago y del intestino delgado mediante la formación de un enlace covalente con el sitio activo de la serina de las lipasas gástrica y pancreática. La enzima inactivada no está disponible para hidrolizar la grasa de la dieta, en forma de triglicéridos, ácidos grasos libres y monoglicéridos absorbibles. A partir de los datos de los ensayos clínicos se ha estimado que la administración de 60 mg de orlistat tres veces al día bloquea la absorción de aproximadamente el 25% de la grasa de la dieta. El efecto de orlistat se traduce en un aumento de la grasa fecal, que se aprecia ya a las 24-48 horas de la administración. Tras la interrupción del tratamiento el contenido de grasa fecal vuelve a los niveles previos al tratamiento en un intervalo que, generalmente, oscila entre 48 y 72 horas.

Dos ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo en adultos con un IMC >28 kg/m² respaldan la eficacia de orlistat 60 mg tomado tres veces al día junto con una dieta hipocalórica y baja en grasa. La variable principal de eficacia, cambio del peso corporal respecto al valor basal (momento de la aleatorización), se evaluó mediante el cambio del peso corporal a lo largo del tiempo (Tabla 1) y el porcentaje de sujetos que perdieron $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$ del peso corporal (Tabla 2). Aunque la pérdida de peso se evaluó durante 12 meses de tratamiento en ambos ensayos, la mayor parte de la pérdida de peso ocurrió durante los primeros 6 meses.

Tabla 1: Efecto de 6 meses de tratamiento sobre la medida del peso corporal al inicio del tratamiento				
	Grupo de tratamiento	N	Cambio medio relativo (%)	Cambio medio (kg)
Ensayo 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 ^a
Ensayo 2	Placebo	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 ^a
Datos combinados	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 ^a

^a p<0,001 frente a placebo.

Tabla 2: Análisis de los respondedores a los 6 meses				
	Pérdida $\geq 5\%$ del peso corporal al inicio del tratamiento (%)		Pérdida $\geq 10\%$ del peso corporal al inicio del tratamiento (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Ensayo 1	30,9	54,6 ^a	10,3	21,3 ^b
Ensayo 2	21,3	37,7 ^a	2,2	10,5 ^b
Datos combinados	26,4	46,7 ^a	6,5	16,2 ^a

Comparación frente a placebo.^a p<0,001 ^b p<0,01

La pérdida de peso inducida por orlistat 60 mg condujo a otros importantes beneficios tras 6 meses de tratamiento aparte de la pérdida de peso. El cambio medio en el colesterol total fue de -2,4% para orlistat 60 mg (valor basal de 5,20 mmol/l) y de +2,8% para placebo (valor basal de 5,26 mmol/l). El cambio relativo en el valor de colesterol LDL fue de -3,5% para orlistat 60 mg (valor basal de 3,30 mmol/l) y de +3,8% para placebo (valor basal de 3,41 mmol/l). Para la circunferencia de cintura, el cambio medio fue de -4,5 cm para orlistat 60 mg (valor basal de 130,7 cm) y de -3,6 cm para placebo (valor basal de 103,5 cm). Todas las comparaciones frente a placebo fueron estadísticamente significativas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los ensayos en voluntarios con peso normal y obesos han demostrado que el grado de absorción del orlistat es mínimo. Las concentraciones plasmáticas de orlistat intacto no eran detectables (< 5 ng/ml) a las 8 horas de la administración oral.

En general, administrado a dosis terapéuticas, sólo se detectaba esporádicamente orlistat intacto en el plasma y las concentraciones eran extremadamente bajas (< 10 ng/ml ó 0,02 µmol), sin signos de acumulación, lo que es consistente con el hecho de que la absorción es mínima.

Distribución

El volumen de distribución no ha podido determinarse, puesto que la cantidad absorbida del principio activo es mínima y la farmacocinética sistémica no está definida. *In vitro*, el orlistat se une en > 99% a las proteínas plasmáticas (las lipoproteínas y la albúmina son las principales proteínas de unión). La cantidad de orlistat presente en los eritrocitos es mínima.

Metabolismo

De acuerdo con los datos obtenidos con animales, es probable que el orlistat se metabolice principalmente en la pared gastrointestinal. Según los resultados de un ensayo en pacientes obesos, de la mínima fracción de dosis absorbida sistémicamente, dos metabolitos principales, M1 (hidrolización del anillo de lactona en la posición 4) y M3 (M1 con el radical N-formil leucina eliminado), representan aproximadamente el 42% de la concentración plasmática total.

M1 y M3 tienen un anillo de beta-lactona abierto y poseen una actividad inhibitoria de lipasa extremadamente baja (1.000 y 2.500 veces menor que la de orlistat, respectivamente). En vista de su baja actividad inhibitoria y de los bajos niveles plasmáticos a dosis terapéuticas (media de 26 ng/ml y 108 ng/ml, respectivamente), se considera que estos metabolitos carecen de importancia farmacológica.

Eliminación

Los estudios llevados a cabo en individuos con peso normal y en obesos han demostrado que la excreción fecal del medicamento no absorbido constituye la principal vía de eliminación. Aproximadamente el 97% de la dosis administrada se excreta en las heces, siendo el 83% de esta cantidad orlistat inalterado.

La excreción renal acumulada de todos los compuestos relacionados con orlistat fue < 2% de la dosis administrada. El tiempo de excreción completa (fecal más urinaria) fue de 3 a 5 días. La disponibilidad del orlistat parece ser similar entre los voluntarios con peso normal y los obesos. Tanto el orlistat como los metabolitos M1 y M3 se excretan por vía biliar.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
Celulosa microcristalina (E460)

Glicolato sódico de almidón
Povidona (E1201)
Laurilsulfato de sodio
Talco

Cuerpo de la cápsula
Gelatina
Índigo carmín (E132)
Dióxido de titanio (E171)
Laurilsulfato de sodio
Monolaurato de sorbitán

Tinta de impresión de la cápsula
Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol

Banda
Gelatina
Polisorbato 80
Índigo carmín (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Desechar cualquier cápsula que haya sido conservada en el pastillero durante más de un mes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente.

Frascos de HDPE con cierre a prueba de niños, que contienen 42, 60, 84 ó 90 cápsulas duras. El frasco también incluye dos recipientes sellados que contienen el desecante silica gel.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

En cada envase se incluye un pastillero de resina de poliestireno/poliuretano (Shuttle) con capacidad para 3 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue

Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/401/007-0010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de julio de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>