

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xenical 120 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 120 mg de orlistato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

A cápsula é constituída por cabeça e corpo de cor azul-turquesa com a inscrição “XENICAL 120”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xenical é indicado, em associação com uma dieta moderadamente hipocalórica, no tratamento de doentes obesos com um Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior a 30 Kg/m² ou em doentes com excesso de peso (IMC \geq 28 Kg/m²) com fatores de risco associados.

O tratamento com orlistato deverá ser interrompido se, após 12 semanas, o doente não tiver perdido, pelo menos, 5 % do peso corporal determinado no início do tratamento.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos

A dose recomendada de orlistato é de uma cápsula de 120 mg tomada com água imediatamente antes, durante ou até uma hora após cada refeição principal. Se for omitida uma refeição ou se esta não contiver gordura, a dose de orlistato deve ser omitida.

O doente deve proceder a uma dieta equilibrada do ponto de vista nutricional, moderadamente hipocalórica e em que as gorduras contribuam, aproximadamente em 30 % para o valor calórico total. Recomenda-se que a dieta seja rica em frutas e vegetais. A ingestão diária de gorduras, de hidratos de carbono e de proteínas deve ser distribuída pelas três refeições principais.

Doses de orlistato superiores a 120 mg, 3 vezes por dia, não demonstraram produzir benefícios adicionais. O efeito do orlistato resulta num aumento do conteúdo em gordura nas fezes, 24 a 48 horas após a administração. Normalmente, o teor em gordura nas fezes retoma os valores anteriores ao tratamento, nas 48 a 72 horas após a interrupção do mesmo.

Populações especiais

Não foi estudado o efeito de orlistato em doentes com compromisso hepático e/ou renal, crianças e idosos.

Não existe indicação relevante para a utilização de Xenical em crianças.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- Síndrome de má absorção crónica.
- Colestase.
- Aleitamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nos ensaios clínicos, o tratamento com orlistato originou menor perda de peso nos doentes com diabetes do tipo 2 do que nos doentes não diabéticos. O tratamento com medicamentos antidiabéticos deverá ser cuidadosamente monitorizado durante a administração de orlistato.

Não é recomendada a administração concomitante de orlistato e ciclosporina (ver secção 4.5).

Os doentes devem ser aconselhados a respeitar as recomendações dietéticas (ver secção 4.2).

A possibilidade de ocorrerem reações adversas gastrointestinais (ver secção 4.8) pode aumentar quando orlistato for tomado com uma dieta de elevado teor em gordura (por exemplo: numa dieta de 2000 Kcal/dia, > 30 % das calorias provenientes da gordura equivalem a > 67 g de gordura). A ingestão diária de gordura deverá ser distribuída pelas três refeições principais. Se orlistato for tomado com uma refeição que apresente um teor muito elevado em gordura, a possibilidade da ocorrência de reações adversas gastrointestinais pode aumentar.

Foram notificados casos de hemorragia retal com Xenical. Os médicos prescritores devem procurar investigar, no caso de sintomas graves e ou persistentes.

A utilização de um método adicional de contraceção é recomendado para prevenir uma possível falha da contraceção oral que pode ocorrer, no caso de diarreia grave (ver secção 4.5).

Os parâmetros de coagulação devem ser monitorizados em doentes tratados concomitantemente com anticoagulantes orais (ver secções 4.5 e 4.8).

A utilização de orlistato pode estar associada a hiperoxalúria e a nefropatia por oxalato, levando, por vezes, a insuficiência renal. O risco está aumentado em doentes com doença subjacente crónica do rim e/ou depleção do volume (ver secção 4.8).

Pode acontecer a ocorrência rara de hipotireoidismo e/ou diminuição do controlo do hipotireoidismo. O mecanismo, embora não provado, pode envolver a diminuição da absorção de sais de iodo e/ou levotiroxina (ver secção 4.5).

Doentes a tomar antiepiléticos: o orlistato pode desequilibrar o tratamento anticonvulsivante, através da diminuição da absorção dos fármacos antiepiléticos, dando origem a convulsões (ver secção 4.5).

Antirretrovirais para o VIH: o orlistato pode reduzir potencialmente a absorção de medicamentos antirretrovirais para o VIH e poderá afetar negativamente a eficácia de medicações antirretrovirais para o VIH (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ciclosporina

Observou-se uma diminuição nos níveis plasmáticos de ciclosporina num estudo de interação fármaco-fármaco, e foi também notificada, em vários casos, quando o orlistato foi administrado concomitantemente. Esta situação pode conduzir a uma diminuição da eficácia imunossupressora, pelo que não se recomenda esta associação (ver secção 4.4). No entanto, se a utilização concomitante for inevitável, os níveis plasmáticos de ciclosporina deverão ser monitorizados com maior frequência após

adição e até à interrupção de orlistato nos doentes tratados com ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina devem ser monitorizados até estabilização.

Acarbose

Na ausência de estudos de interação farmacocinética deve ser evitada a administração concomitante de orlistato com acarbose.

Anticoagulantes orais

Quando a varfarina ou outros anticoagulantes forem administrados em associação com orlistato, devem monitorizar-se os valores dos quocientes normalizados internacionais (INR) (ver secção 4.4).

Vitaminas lipossolúveis

O tratamento com orlistato pode diminuir a absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). Nos ensaios clínicos, a grande maioria dos doentes em tratamento com orlistato até 4 anos completos, apresentou níveis de vitaminas A, D, E, K e de beta-caroteno que se mantiveram dentro dos limites normais. De forma a assegurar uma nutrição adequada, os doentes em dieta para controlo de peso, devem ser aconselhados a praticar uma dieta rica em fruta e vegetais, podendo também ser considerada a administração de um suplemento multivitamínico. Se for recomendado um suplemento multivitamínico, este deve ser tomado pelo menos 2 horas após a administração de orlistato ou ao deitar.

Amiodarona

Observou-se uma ligeira diminuição dos níveis plasmáticos da amiodarona quando administrada em dose única a um número limitado de voluntários saudáveis e aos quais se administrou orlistato concomitantemente. Nos doentes em tratamento com amiodarona, a relevância clínica deste efeito permanece desconhecida, mas pode tornar-se clinicamente relevante em alguns casos. Nos doentes em tratamento concomitante com amiodarona, justifica-se um reforço da monitorização clínica e do ECG.

Foram notificadas convulsões em doentes tratados concomitantemente com orlistato e fármacos antiepiléticos, p. ex. valproato, lamotrigina, para as quais não pode ser excluída uma relação causal para a interação. Consequentemente, estes doentes devem ser monitorizados relativamente a possíveis alterações na frequência e/ou gravidade das convulsões.

Pode acontecer a ocorrência rara de hipotiroidismo e/ou diminuição do controlo do hipotiroidismo. O mecanismo, embora não provado, pode envolver a diminuição da absorção de sais de iodo e/ou levotiroxina (ver secção 4.4).

Foram notificados alguns casos de eficácia reduzida de medicamentos antirretrovirais para o VIH, antidepressivos, antipsicóticos (incluindo lítio) e benzodiazepinas coincidentes com o início de tratamento com orlistato, em doentes anteriormente bem controlados. Assim, o tratamento com orlistato deve apenas ser iniciado após ponderação cuidadosa do possível impacto nestes doentes.

Ausência de interações

Não foram observadas interações com amitriptilina, atorvastatina, biguanidas, digoxina, fibratos, fluoxetina, losartan, fenitoína, fentermina, pravastatina, Sistema Terapêutico Gastrointestinal (GITS) de nifedipina, nifedipina de libertação controlada, sibutramina ou álcool. A ausência destas interações foi demonstrada em estudos específicos de interação fármaco-fármaco.

A ausência de interação entre contraceptivos orais e o orlistato foi demonstrada num estudo específico de interação fármaco-fármaco. No entanto, o orlistato pode reduzir indiretamente a disponibilidade dos contraceptivos orais e conduzir a gravidezes inesperadas, em alguns casos individuais. É recomendado um método adicional de contraceção, no caso de diarreia grave (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

No que respeita ao orlistato, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Este medicamento só deve ser receitado a mulheres grávidas com muita precaução.

Como não se sabe se o orlistato é excretado no leite materno, o seu uso é contraindicado durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Xenical não tem efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas ao orlistato são essencialmente de natureza gastrointestinal. A incidência de acontecimentos adversos diminuiu com a utilização prolongada de orlistato.

Os acontecimentos adversos constam da lista abaixo, segundo as classes de sistemas de órgãos e a frequência. As frequências definem-se como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) e muito raros ($< 1/10,000$) incluindo notificações isoladas.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A tabela seguinte de efeitos indesejáveis (primeiro ano de tratamento) é baseada em acontecimentos adversos que ocorreram com uma frequência > 2 % e com uma incidência ≥ 1 % superior à do placebo em ensaios clínicos com 1 e 2 anos de duração:

Classes de Sistemas de Órgãos	Reação/acontecimento adverso
Doenças do sistema nervoso Muito frequentes:	Cefaleias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Muito frequentes:	Infeção respiratória superior
Frequentes:	Infeção respiratória inferior
Doenças gastrointestinais Muito frequentes:	Dor/mal-estar abdominal Mancha oleosa retal Flatulência com descarga fecal Urgência na defecação Fezes gordurosas/oleosas Flatulência Fezes líquidas Evacuação oleosa Aumento da defecação
Frequentes:	Dor/desconforto retal Fezes moles Incontinência fecal Distensão abdominal * Doenças dos dentes Doenças das gengivas
Doenças renais e urinárias Frequentes:	Infeção do trato urinário
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes:	Hipoglicemia*
Infeções e infestações Muito frequentes:	Gripe
Perturbações gerais e alterações no local de administração Frequentes:	Fadiga
Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes:	Irregularidades menstruais
Perturbações do foro psiquiátrico Frequentes:	Ansiedade

* os únicos acontecimentos adversos do tratamento que ocorreram com uma frequência > 2 % e com uma incidência ≥ 1 % superior à do placebo, em doentes obesos com diabetes tipo 2.

Num ensaio clínico com duração de quatro anos, o perfil de distribuição de acontecimentos adversos foi semelhante ao notificado nos ensaios com duração de 1 e 2 anos, com a incidência total de acontecimentos adversos relacionados com o foro gastrointestinal, notificada durante o ano 1, a diminuir de ano para ano, ao longo do período de quatro anos.

A tabela seguinte de efeitos indesejáveis é baseada em notificações espontâneas pós-comercialização, pelo que a frequência é desconhecida:

Classes de Sistemas de Órgãos	Reação adversa
Exames complementares de diagnóstico	Aumento do valor das transaminases hepáticas e da fosfatase alcalina. Foram notificados, em doentes em tratamento com anticoagulantes em associação com orlistato, diminuição do valor da protrombina, aumento do INR e desequilíbrio no tratamento com anticoagulantes, que se manifestou por alterações dos parâmetros hemostáticos (ver secções 4.4 e 4.5)
Doenças gastrointestinais	Hemorragia retal Diverticulite Pancreatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupções vesiculosas
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (ex. prurido, erupção cutânea, urticária, angioedema, broncospasmo e anafilaxia)
Doenças hepatobiliares	Colelitíase Hepatite que pode ser grave. Foram notificados alguns casos fatais ou casos em que foi necessário um transplante de fígado.
Doenças renais e urinárias	Nefropatia por oxalato que pode levar a insuficiência renal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#)*.

4.9 Sobredosagem

Estudaram-se os efeitos de doses únicas de 800 mg de orlistato e doses múltiplas até 400 mg, três vezes por dia durante 15 dias, em indivíduos com peso normal e em obesos, sem que se tenham detetado acontecimentos adversos significativos. Adicionalmente, administraram-se doses de 240 mg, três vezes por dia, em doentes obesos, durante 6 meses. A maioria dos casos de sobredosagem com orlistato notificados durante a comercialização, não revelou acontecimentos adversos ou revelou acontecimentos adversos semelhantes aos notificados com a dose recomendada.

No caso de ocorrer uma sobredosagem significativa com orlistato, recomenda-se que o doente seja mantido sob observação durante 24 horas. Com base nos estudos em seres humanos e em animais, quaisquer efeitos sistémicos atribuíveis à inibição das lipases pelo orlistato, deverão ser rapidamente reversíveis.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente antiobesidade de ação periférica, código ATC: A08AB01.

Orlistato é um inibidor específico, potente, de ação prolongada, das lipases gastrointestinais. Exerce a sua ação terapêutica no lúmen gástrico e no intestino delgado, estabelecendo uma ligação covalente com o local ativo da serina das lipases gástricas e pancreáticas. Assim, a enzima inativada fica indisponível para hidrolisar a gordura proveniente da alimentação sob a forma de triglicerídeos, em ácidos gordos livres e monoglicéridos absorvíveis.

Nos estudos com duração de 2 anos e no estudo com duração de 4 anos, foi utilizada uma dieta hipocalórica em associação com o tratamento, quer nos grupos tratados com orlistato quer nos grupos tratados com placebo.

Os dados recolhidos de cinco ensaios de 2 anos com orlistato e dieta hipocalórica mostraram que, 37% dos doentes tratados com orlistato e 19% dos doentes tratados com placebo demonstraram uma perda de peso de pelo menos 5% do seu peso corporal inicial após 12 semanas de tratamento. Destes, 49% dos doentes tratados com orlistato e 40% dos doentes tratados com placebo demonstraram uma perda de peso $\geq 10\%$ do seu peso corporal inicial, ao fim de um ano. Inversamente, dos doentes que não conseguiram demonstrar uma perda de peso de 5% do seu peso corporal inicial após 12 semanas de tratamento, apenas 5% dos doentes tratados com orlistato e 2% dos doentes tratados com placebo demonstraram uma perda de peso $\geq 10\%$ do seu peso corporal inicial, ao fim de um ano. No total, após um ano de tratamento, a percentagem de doentes a tomar 120 mg de orlistato que perderam 10 % ou mais do seu peso corporal foi de 20 % em comparação com 8 % para os doentes a tomar placebo. A diferença média de perda de peso com o fármaco em comparação com o placebo foi de 3,2 Kg.

Os dados do ensaio clínico XENDOS com duração de 4 anos mostraram que 60% dos doentes tratados com orlistato e 35% dos doentes tratados com placebo demonstraram uma perda de peso de pelo menos 5% do seu peso corporal inicial após 12 semanas de tratamento. Destes, 62% dos doentes tratados com orlistato e 52% dos doentes tratados com placebo demonstraram uma perda de peso $\geq 10\%$ do seu peso corporal inicial, ao fim de um ano. Inversamente, dos doentes que não conseguiram demonstrar uma perda de peso de 5% do seu peso corporal inicial após 12 semanas de tratamento, apenas 5% dos doentes tratados com orlistato e 4% dos doentes tratados com placebo demonstraram uma perda de peso $\geq 10\%$ do seu peso corporal inicial, ao fim de um ano. Após 1 ano de tratamento, 41 % dos doentes tratados com orlistato versus 21 % dos doentes tratados com placebo perderam $\geq 10\%$ do peso corporal, com uma diferença média de 4,4 Kg entre os dois grupos. Após 4 anos de tratamento, 21 % dos doentes tratados com orlistato, comparativamente com 10 % dos doentes tratados com placebo, tinha perdido $\geq 10\%$ do peso corporal, com uma diferença média de 2,7 Kg.

Comparativamente com os cinco estudos de 2 anos de duração, o estudo XENDOS, revelou que um maior número de doentes tratados com orlistato ou placebo, perdeu peso corporal inicial de pelo menos 5% às 12 semanas ou 10% ao fim de um ano. O motivo para esta diferença é que os cinco estudos de 2 anos de duração incluíram um período de introdução com uma dieta de 4 semanas e placebo, durante o qual os doentes perderam em média 2,6 Kg antes do início do tratamento.

Os dados do ensaio clínico com duração de 4 anos também sugeriram que a perda de peso conseguida com orlistato atrasou o desenvolvimento de diabetes tipo 2 durante o estudo (incidências cumulativas de casos de diabetes: 3,4 % no grupo tratado com orlistato comparativamente com 5,4 % no grupo tratado com placebo). A grande maioria dos casos de diabetes surgiu no subgrupo de doentes que apresentavam diminuição da tolerância à glucose no valor inicial, o qual representou 21 % dos doentes aleatorizados. Desconhece-se se estes resultados se traduzem em benefícios clínicos a longo prazo.

Em doentes obesos com diabetes tipo 2 controlados de forma insuficiente por fármacos antidiabéticos, os dados obtidos em quatro ensaios clínicos de um ano revelaram que a percentagem de doentes que responderam ao tratamento ($\geq 10\%$ de perda do peso corporal) foi de 11,3 % com orlistato em

comparação com 4,5 % com o placebo. Nos doentes tratados com orlistato, a diferença média comparativamente ao placebo, relativamente à perda de peso foi de 1,83 Kg para 3,06 Kg e a diferença média comparativamente ao placebo, na redução da HbA1c foi de 0,18 % para 0,55 %. Não foi demonstrado que o efeito na HbA1c é independente da redução de peso.

Num estudo multicêntrico (EUA, Canadá), com grupos paralelos, dupla ocultação e controlado por placebo, 539 adolescentes obesos foram aleatorizados para receber tratamento durante 52 semanas ou com 120 mg de orlistato (n=357) ou com placebo (n=182) três vezes ao dia em associação com uma dieta hipocalórica e exercício. Ambos os grupos receberam suplementos vitamínicos. O objetivo principal do estudo foi a alteração do índice de massa corporal (IMC) desde o valor inicial até ao fim do estudo.

Os resultados foram significativamente superiores no grupo tratado com orlistato (diferença no IMC de 0,86 Kg/m² a favor do orlistato). 9,5% dos doentes tratados com orlistato versus 3,3% dos doentes tratados com placebo perderam ≥10 % do peso corporal após 1 ano, com uma diferença média entre os dois grupos de 2,6 kg. A diferença foi influenciada pelos resultados do grupo de doentes que tiveram uma perda de peso ≥5% após 12 semanas de tratamento com orlistato, que representou 19% da população inicial. Os efeitos secundários foram geralmente semelhantes aos observados em adultos. No entanto, observou-se um aumento inexplicado na incidência de fraturas ósseas (6% versus 2,8% nos grupos tratados com orlistato e placebo, respetivamente).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os estudos realizados em voluntários com peso normal e em voluntários obesos mostraram que o grau de absorção de orlistato foi mínimo. As concentrações plasmáticas de orlistato não metabolizado não foram mensuráveis (< 5 ng/ml), 8 horas após a administração oral do mesmo.

De um modo geral, nas doses terapêuticas, a deteção de orlistato não metabolizado no plasma foi esporádica e em concentrações extremamente baixas (< 10 ng/ml ou 0,02 µmol), sem sinais de acumulação, o que é consistente com uma absorção mínima.

Distribuição

O volume de distribuição não pode ser determinado, uma vez que a absorção do fármaco é mínima e não apresenta farmacocinética sistémica definida. *In vitro*, orlistato liga-se > 99 % às proteínas plasmáticas (as principais proteínas de ligação foram lipoproteínas e albumina). Orlistato distribui-se nos eritrócitos em quantidades mínimas.

Metabolismo

Com base nos dados recolhidos em estudos em animais, é provável que o metabolismo de orlistato ocorra principalmente na parede gastrointestinal. Com base num estudo realizado em doentes obesos, da fração mínima da dose absorvida por via sistémica, os dois metabolitos principais, M1 (anel de lactona de 4 membros hidrolisado) e M3 (M1 hidrolisado com N-formil leucina), contribuíram em aproximadamente 42 % para a concentração plasmática total.

M1 e M3 apresentam o anel da beta-lactona aberto e uma atividade inibitória das lipases extremamente fraca (1000 e 2500 vezes inferior à do orlistato, respetivamente). Face a esta reduzida atividade inibitória e aos baixos níveis plasmáticos alcançados com as doses terapêuticas (uma média de 26 ng/ml e de 108 ng/ml, respetivamente), considera-se que estes metabolitos não têm atividade farmacológica.

Eliminação

Os estudos realizados em indivíduos com peso normal e em obesos revelaram que a excreção fecal do fármaco não absorvido constituía a principal via de eliminação. Aproximadamente 97 % da dose administrada foi excretada nas fezes tendo sido 83 % desta excretada sob a forma de orlistato não metabolizado.

A excreção renal cumulativa de todas as substâncias relacionadas com orlistato foi < 2 % da dose administrada. O tempo necessário para alcançar a excreção completa (fecal mais urinária) foi de 3 - 5 dias. A eliminação de orlistato pareceu ser semelhante entre os voluntários de peso normal e os obesos. Orlistato, M1 e M3 sofrem excreção biliar.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva realizados em animais, não foram observados efeitos teratogénicos. Na ausência de efeitos teratogénicos em animais, não se espera a ocorrência de malformações no homem. Até à data, as substâncias ativas responsáveis por malformações no homem revelaram ser teratogénicos em animais quando se realizaram estudos rigorosos em duas espécies.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Enchimento da cápsula:

celulose microcristalina (E 460)
carboximetilamido sódico (tipo A)
povidona (E 1201)
laurilsulfato de sódio
talco

Invólucro capsular:

gelatina
indigotina (E132)
dióxido de titânio (E171)
tinta de impressão comestível (óxido de ferro negro, solução concentrada de amónia, hidróxido de potássio, goma laca, propilenoglicol)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Blisters: Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem e manter os blisters na embalagem exterior para proteger da luz e da humidade.

Frascos: Não conservar acima de 30 °C. Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC contendo 21, 42 e 84 cápsulas.
Frascos de vidro com excicante contendo 21, 42 e 84 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/071/001-006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de julho de 1998

Data da última renovação: 17 de junho de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Alemanha

ou

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM COM BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xenical 120 mg cápsulas
Orlistato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 120 mg de orlistato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas
42 cápsulas
84 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C

Conservar na embalagem de origem e manter os blisters na embalagem exterior para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/071/001 21 cápsulas
EU/1/98/071/002 42 cápsulas
EU/1/98/071/003 84 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xenical

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xenical 120 mg cápsulas
Orlistato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xenical 120 mg cápsulas
Orlistato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 120 mg de orlistato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas
42 cápsulas
84 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C
Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/071/004 21 cápsulas
EU/1/98/071/005 42 cápsulas
EU/1/98/071/006 84 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xenical

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Xenical 120 mg cápsulas

Orlistato

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xenical e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xenical
3. Como tomar Xenical
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xenical
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é XENICAL e para que é utilizado

Xenical é um medicamento utilizado para tratar a obesidade. Atua no seu sistema digestivo, impedindo que cerca de um terço da gordura proveniente da comida ingerida seja digerida.

Xenical liga-se às enzimas do seu sistema digestivo (lipases) e impede-as de decompor parte da gordura que ingeriu na sua refeição. A gordura não digerida não pode ser absorvida, sendo eliminada pelo seu corpo.

Xenical é indicado no tratamento da obesidade, em conjunto com uma dieta com baixa ingestão de calorias.

2. O que precisa de saber antes de tomar XENICAL

Não tome XENICAL

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao orlistato ou a qualquer outro componente de Xenical,
- se tem síndrome de má absorção crónica (absorção insuficiente dos nutrientes no trato gastrointestinal),
- se tem colestase (doença do fígado),
- se se encontra a amamentar.

Advertências e precauções

A perda de peso pode também obrigar a alterar a dose de medicamentos que esteja a tomar para outras doenças (p. ex. colesterol elevado ou diabetes). Não se esqueça de falar com o seu médico sobre estes ou outros medicamentos que possa estar a tomar. Perder peso pode implicar o ajuste das doses desses medicamentos.

Para obter o máximo benefício com Xenical, deve seguir o programa nutricional que lhe foi recomendado pelo seu médico. Tal como acontece com qualquer programa de controlo de peso, o consumo excessivo de gorduras e calorias pode diminuir o efeito de perda de peso.

Este medicamento pode causar alterações inofensivas nos seus hábitos intestinais, tais como fezes gordurosas ou oleosas devido à eliminação da gordura não digerida nas fezes. A possibilidade destes

efeitos ocorrerem pode aumentar quando Xenical é ingerido com uma dieta de elevado teor em gordura. Além disso, a ingestão diária de gorduras deve ser equitativamente distribuída por três refeições principais, uma vez que se Xenical for tomado com uma refeição com um teor em gordura muito elevado, pode aumentar a possibilidade de ocorrerem efeitos gastrointestinais.

A utilização de um método de contraceção adicional é recomendada para prevenir uma possível falha da contraceção oral, que pode ocorrer no caso de diarreia grave.

A utilização de orlistato pode ser associada a cálculos renais em doentes com doença crónica do rim. Informe o seu médico se sofre de problemas nos rins.

Crianças

O Xenical não se destina a ser usado em crianças.

Outros medicamentos e Xenical

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Tal facto é importante uma vez que tomar mais do que um medicamento ao mesmo tempo pode potenciar ou diminuir os efeitos dos medicamentos.

O Xenical pode modificar a atividade de:

- Fármacos anticoagulantes (p. ex. varfarina). O seu médico pode considerar necessário monitorizar a coagulação sanguínea.
- Ciclosporina. A administração concomitante com ciclosporina não é recomendada. O seu médico pode necessitar monitorizar os seus níveis de ciclosporina no sangue com mais frequência do que o habitual.
- Sais de iodo e/ou levotiroxina. Podem ocorrer casos de hipotiroidismo e/ou diminuição do controlo do hipotiroidismo.
- Amiodarona. Aconselhe-se com o seu médico.
- Medicamentos para o tratamento do VIH.
- Medicamentos para a depressão, perturbações psiquiátricas e ansiedade.

O Xenical reduz a absorção de alguns nutrientes lipossolúveis, especialmente do beta-caroteno e da vitamina E. Portanto, deve seguir as indicações do seu médico relativamente à ingestão de uma dieta equilibrada, rica em frutas e vegetais. O seu médico pode sugerir-lhe que tome um suplemento multivitamínico.

O orlistato pode desequilibrar um tratamento anticonvulsivante, através da diminuição da absorção dos fármacos antiepiléticos, dando origem a convulsões. Contacte o seu médico se julgar que a frequência e/ou gravidade das convulsões é alterada quando toma Xenical em conjunto com medicamentos antiepiléticos.

Não se recomenda o tratamento com Xenical para pessoas a tomar acarbose (um medicamento antidiabético utilizado para tratar a diabetes mellitus tipo 2).

Xenical com alimentos e bebidas

Xenical pode ser tomado imediatamente antes ou durante uma refeição, ou até uma hora após uma refeição. A cápsula deve ser engolida com água.

Gravidez e amamentação

Não se recomenda o tratamento com Xenical durante a gravidez.

Não deve amamentar durante o tratamento com Xenical uma vez que não se sabe se Xenical passa ou não para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Xenical não tem efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

3. Como tomar XENICAL

Tome Xenical sempre de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose habitual de Xenical é uma cápsula de 120 mg, ingerida a cada uma das 3 refeições principais, por dia. Pode ser tomada imediatamente antes, durante ou até uma hora após a refeição. A cápsula deve ser engolida com água.

O tratamento com Xenical deve ser acompanhado por uma dieta equilibrada, de teor calórico controlado, rica em fruta e vegetais e com uma média de 30 % das calorias totais proveniente das gorduras. A ingestão diária de gorduras, hidratos de carbono e proteínas deverá ser distribuída pelas 3 refeições. Isto significa que habitualmente irá tomar uma cápsula ao pequeno-almoço, uma cápsula ao almoço e uma cápsula ao jantar. Para obter o benefício máximo, evite a ingestão de alimentos contendo gordura, tais como biscoitos, chocolate e aperitivos, entre as refeições.

O Xenical só atua em presença de gordura proveniente dos alimentos. Portanto, se não tiver tomado uma refeição ou se tomar uma refeição que não contenha gorduras, não precisa de tomar o Xenical.

Se, por alguma razão, não estiver a tomar o medicamento exatamente como lhe foi prescrito, deve avisar o seu médico. De outra forma, este pode pensar que o medicamento não é eficaz ou não é bem tolerado, alterando o tratamento desnecessariamente.

O seu médico poderá interromper o tratamento com Xenical após 12 semanas caso não tenha perdido, pelo menos, 5 % do seu peso corporal determinado no início do tratamento com Xenical.

O Xenical foi estudado em ensaios clínicos de longo prazo com duração até 4 anos.

Se tomar mais XENICAL do que deveria

Se tomar mais cápsulas do que as que lhe foram recomendadas, ou se outra pessoa tomar acidentalmente o seu medicamento, contacte um médico, farmacêutico ou dirija-se a um hospital, uma vez que pode precisar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar XENICAL

Se se esquecer de tomar o medicamento, tome-o assim que se lembrar até uma hora após a última refeição e depois continue a tomá-lo como habitualmente. Não tome uma dose dupla. Se se tiver esquecido de várias tomas, por favor informe o seu médico e siga as instruções que este lhe der. Não altere a dose prescrita a não ser por indicação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Xenical pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o mais rapidamente possível o seu médico ou farmacêutico no caso de não se sentir bem enquanto está a tomar Xenical.

A maioria dos efeitos indesejáveis associados ao uso de Xenical resulta da sua ação local no aparelho digestivo. Estes sintomas são geralmente de grau ligeiro, ocorrendo no início do tratamento, sendo particularmente sentidos após refeições com elevado teor em gordura. Normalmente, estes sintomas desaparecem com a continuação do tratamento e com o cumprimento da dieta recomendada.

Efeitos secundários muito frequentes (afetam mais que 1 utilizador em cada 10)

Dor de cabeça, dor/mal-estar abdominal, necessidade urgente ou mais frequente de defecar, flatulência (gases) com descarga fecal, evacuação oleosa, fezes gordurosas ou oleosas, fezes líquidas, níveis baixos de açúcar no sangue (em alguns doentes com diabetes do tipo 2).

Efeitos secundários frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100)

Desconforto/dor retal, fezes moles, incontinência (fezes), inchaço (em alguns doentes com diabetes do tipo 2), doenças dos dentes/das gengivas, irregularidades do ciclo menstrual, fadiga.

Também foram comunicados os efeitos secundários seguintes, mas a sua frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis:

Reações alérgicas. Os principais sintomas são comichão, erupções na pele, pápulas (pequenas elevações dérmicas que originam comichão, sendo mais pálidas ou mais avermelhadas do que a pele envolvente), dificuldade respiratória grave, náuseas, vômitos e mal-estar. Formação de bolhas na pele (incluindo bolhas que rebentam). Diverticulite. Hemorragia retal (do reto). Pode ser detetado um aumento dos níveis de algumas enzimas hepáticas em análises ao sangue. Hepatite (inflamação do fígado). Os sintomas podem incluir amarelecimento da pele e dos olhos, prurido (comichão), urina escura, dor de estômago e hipersensibilidade (alergia) dolorosa do fígado (manifestada por dor na parte inferior da caixa torácica, no seu lado direito), por vezes com perda de apetite. Pare de tomar Xenical se lhe surgirem tais sintomas e informe o seu médico. Cálculos biliares. Pancreatite (inflamação no pâncreas). Nefropatia por oxalato (acumulação de oxalato de cálcio que pode conduzir a cálculos renais). Ver a secção 2, Tome especial cuidado com Xenical. Efeitos na coagulação com anticoagulantes.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar XENICAL

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Embalagens em blister

Não utilize Xenical após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Não conservar acima de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem e manter os blisters na embalagem exterior para proteger da luz e da humidade.

Frascos de vidro

Não utilize Xenical após o prazo de validade impresso no frasco.

Não conservar acima de 30 °C.

Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de XENICAL

- A substância ativa é o orlistato. Cada cápsula contém 120 mg de orlistato.
- Os outros componentes são celulose microcristalina (E460), carboximetilamido sódico (tipo A), povidona (E1201), laurilsulfato de sódio e talco. O invólucro capsular é composto por gelatina, indigotina (E132), dióxido de titânio (E171) e tinta de impressão comestível.

Qual o aspeto de XENICAL e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Xenical são de cor azul-turquesa com inscrição “XENICAL 120” e são embaladas em blisters ou em frascos de vidro contendo 21, 42 e 84 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemanha

Fabricante

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Alemanha

ou

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em<{ MM/AAAA }> <{mês de AAAA}.>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.