

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xenical 120 mg, gélule

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 120 mg d'orlistat.  
Pour tous les excipients, voir 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule  
La gélule est turquoise avec l'inscription « ROCHE XENICAL 120 »

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Xenical est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>), ou du surpoids (IMC supérieur ou égal à 28 kg/m<sup>2</sup>) associé à des facteurs de risques.

Le traitement par orlistat doit être arrêté après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids initial mesuré au début du traitement.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Adultes

La posologie recommandée pour orlistat est d'une gélule de 120 mg, prise avec de l'eau, immédiatement avant, pendant ou jusqu'à une heure après chacun des principaux repas. Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisses, la prise d'orlistat doit être supprimée.

Le patient doit suivre un régime modérément hypocalorique, bien équilibré sur le plan nutritionnel et contenant environ 30 % de l'apport calorique sous forme de graisses. Il est recommandé que le régime soit riche en fruits et légumes. L'apport journalier en lipides, glucides et protéines doit être réparti sur les trois repas principaux.

Des posologies supérieures à 120 mg trois fois par jour n'apportent pas de bénéfice supplémentaire.

Orlistat entraîne une augmentation de la quantité de graisse dans les selles 24 à 48 heures après la prise. A l'arrêt du traitement, le contenu des selles en graisses revient habituellement aux valeurs initiales en 48 à 72 heures.

### Population spéciale

Les effets d'orlistat n'ont pas été étudiés chez les insuffisants hépatiques et/ou rénaux, chez les enfants et les sujets âgés.

Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation de Xenical chez les enfants.

## 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Syndrome de malabsorption chronique.
- Cholestase.
- Allaitement.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La perte de poids sous orlistat observée au cours des études cliniques, était inférieure chez les patients présentant un diabète de type 2 à celle observée chez les patients non diabétiques. Les traitements médicaux antidiabétiques peuvent nécessiter une surveillance étroite lors de l'association à orlistat.

L'association à la ciclosporine est déconseillée (voir section 4.5).

Il est conseillé aux patients de suivre les recommandations diététiques qui leur sont données (voir section 4.2).

La possibilité de voir apparaître des effets indésirables gastro-intestinaux (voir section 4.8) peut augmenter si orlistat est pris avec un régime riche en graisses (exemple : dans le cas d'un régime de 2 000 kCal/jour, > 30 % de calories d'origine lipidique équivalent à > 67 g de graisses). L'apport quotidien en graisses doit être réparti sur les trois principaux repas. Si orlistat est pris avec un repas très riche en graisses, la possibilité d'effets indésirables gastro-intestinaux peut augmenter.

Des cas d'hémorragie rectale ont été rapportés avec Xenical. Les prescripteurs doivent faire des examens complémentaires approfondis en cas de symptômes sévères et/ou persistants.

Afin de prévenir l'échec possible de la contraception orale, qui pourrait survenir en cas de diarrhées sévères, l'utilisation d'une méthode de contraception complémentaire est recommandée (voir section 4.5).

Les paramètres de la coagulation doivent être surveillés chez les patients sous traitement concomitant par des anticoagulants (voir sections 4.5 et 4.8).

L'utilisation d'orlistat peut être associée à une hyperoxalurie et à une néphropathie à l'oxalate conduisant parfois à une insuffisance rénale. Le risque est accru chez les patients présentant une maladie rénale chronique sous jacente et/ou une déplétion du volume plasmatique (voir section 4.8).

De rares hypothyroïdies et/ou diminutions du contrôle d'une hypothyroïdie peuvent survenir. Le mécanisme, bien que non clairement établi, pourrait faire intervenir une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine (voir section 4.5).

Patients prenant des antiépileptiques : Orlistat peut déséquilibrer le traitement anticonvulsivant en diminuant l'absorption des médicaments antiépileptiques, conduisant à des convulsions (voir section 4.5).

Antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH : Orlistat est susceptible de réduire l'absorption des médicaments antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH et peut ainsi affecter négativement leur efficacité dans le traitement du VIH (voir rubrique 4.5).

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### *Ciclosporine*

Une diminution des taux plasmatiques de ciclosporine a été observée dans une étude d'interaction médicamenteuse et également rapportée dans plusieurs cas lorsque orlistat est administré en association à la ciclosporine. Cela peut conduire à une diminution de l'efficacité immunosuppressive. En conséquence, l'association est déconseillée (voir également section 4.4). Chez les patients traités par ciclosporine, une surveillance plus fréquente doit être réalisée à la fois après l'addition d'orlistat et jusqu'à l'arrêt de celui-ci. Le taux plasmatique de ciclosporine doit être surveillé jusqu'à stabilisation.

### *Acarbose*

En l'absence d'études d'interactions pharmacocinétiques, l'administration simultanée de l'orlistat avec l'acarbose doit être évitée.

### *Anticoagulants oraux*

Lorsque la warfarine ou d'autres anticoagulants sont associés à l'orlistat, un contrôle de l'INR (International Normalised Ratio) doit être réalisé (voir section 4.4).

### *Vitamines liposolubles*

Le traitement par orlistat peut potentiellement diminuer l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K). Au cours des essais cliniques, chez la plupart des patients traités par orlistat jusqu'à quatre ans, les concentrations plasmatiques des vitamines A, D, E et K et du bêta-carotène sont restées dans les limites de la normale. Afin d'obtenir un équilibre nutritionnel adéquat, une alimentation riche en fruits et en légumes doit être conseillée aux patients qui suivent un régime. Une supplémentation multivitaminique peut être envisagée. Si une supplémentation multivitaminique est recommandée, elle doit être prise au moins deux heures après l'administration d'orlistat ou au moment du coucher.

### *Amiodarone*

Une légère diminution de la concentration plasmatique d'amiodarone a été observée chez un nombre limité de volontaires sains après l'administration d'une dose unique d'amiodarone en association avec orlistat. Chez les patients traités par l'amiodarone, la pertinence clinique de cet effet n'est pas connue mais peut devenir cliniquement significative dans certains cas. Chez les patients traités par l'amiodarone en association avec orlistat, il est conseillé de renforcer la surveillance clinique et électrocardiographique (ECG).

Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités à la fois par orlistat et des antiépileptiques (ex : valproate, lamotrigine), pour lesquelles une relation potentielle de causalité avec une interaction médicamenteuse ne peut être exclue. De ce fait, ces patients doivent être surveillés quant à une possible modification de la fréquence et/ou de la sévérité des convulsions.

De rares hypothyroïdies et/ou diminutions du contrôle d'une hypothyroïdie peuvent survenir. Le mécanisme, bien que non clairement établi, pourrait faire intervenir une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine (voir section 4.4).

Il a été observé des cas de diminution de l'efficacité des antirétroviraux indiqués dans le traitement de l'infection par le VIH, des antidépresseurs, des antipsychotiques (incluant le lithium) et des benzodiazépines, concomitante à l'instauration d'un traitement par orlistat chez des patients préalablement bien stabilisés. Par conséquent, le traitement par orlistat doit être débuté seulement après avoir évalué attentivement l'impact possible chez ces patients.

### *Absence d'interaction*

Aucune interaction avec l'amitriptyline, l'atorvastatine, les biguanides, la digoxine, les fibrates, la fluoxétine, le losartan, la phénytoïne, la phentermine, la pravastatine, la nifédipine par dispositif de délivrance gastro-intestinal, la nifédipine retard, la sibutramine ou l'alcool n'a été observée. L'absence d'interaction a été démontrée au cours d'études d'interaction spécifiques.

L'absence d'interaction entre les contraceptifs oraux et l'orlistat a été démontrée lors d'études d'interaction médicamenteuse spécifiques. Toutefois, l'orlistat pourrait réduire indirectement la biodisponibilité des contraceptifs oraux et conduire à des grossesses non souhaitées dans certains cas. Une méthode de contraception complémentaire est recommandée en cas de diarrhées sévères (voir section 4.4).

## 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'orlistat chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation / et – ou / le développement embryonnaire ou fœtal / et – ou / l'accouchement / et – ou / le développement post – natal (voir section 5.3).

Xenical devrait être prescrit avec prudence chez la femme enceinte.

Le passage dans le lait maternel n'étant pas connu, orlistat est contre-indiqué en période d'allaitement.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xenical n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables de l'orlistat sont essentiellement d'ordre gastro-intestinal. L'incidence des effets indésirables diminue lors de l'utilisation prolongée d'orlistat.

Les événements indésirables sont classés ci-dessous par système classe organe et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ) qui inclut les cas isolés.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau des événements indésirables (première année de traitement) survenus avec une fréquence  $> 2\%$  et une incidence  $\geq 1\%$  par rapport au groupe placebo, au cours des études cliniques d'une durée de 1 et 2 ans :

Système classe organe	Événement/effet indésirable
Troubles du système nerveux Très fréquent :	Céphalée
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Très fréquent : Fréquent :	Infection respiratoire haute Infection respiratoire basse
Troubles gastro-intestinaux Très fréquent : Fréquent :	Douleur/gêne abdominale Trace de graisse au niveau anal Gaz avec suintement Selles impérieuses Selles grasses/huileuses Flatulence Selles liquides Emissions de graisse Selles abondantes Douleur/gêne rectale Selles molles Incontinence fécale Ballonnement abdominal* Problème dentaire Problème gingival
Troubles des reins et des voies urinaires Fréquent :	Infection des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent :	Hypoglycémie*
Infections et infestations Très fréquent :	Grippe
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent :	Fatigue
Troubles des organes de reproduction et du sein Fréquent :	Règles irrégulières
Troubles psychiatriques Fréquent :	Anxiété

\* seuls événements indésirables survenus avec une fréquence  $> 2\%$  et une incidence  $\geq 1\%$  par rapport au groupe placebo chez les patients obèses diabétiques de type 2.

Dans une étude clinique d'une durée de 4 ans, le profil général des événements indésirables était similaire à celui rapporté dans les études d'une durée de 1 et 2 ans. L'incidence des événements gastro-intestinaux rapportés durant la première année a diminué d'année en année au cours des quatre ans.

Tableau des effets indésirables rapportés spontanément depuis la commercialisation, dont la fréquence n'est par conséquent pas connue :

Système classe organe	Effet indésirable
Investigations	Augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines hépatiques. Diminution du taux de prothrombine, augmentation de l'INR et déséquilibre du traitement anticoagulant se manifestant par une variation des paramètres de l'hémostase, ont été rapportés chez les patients traités par des anticoagulants en association avec orlistat (voir sections 4.4 et 4.5).
Troubles gastro-intestinaux	Hémorragie rectale Diverticulites Pancréatites
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions bulleuses
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité (ex. : prurit, rash cutané, urticaire, angio-oedème, bronchospasme et réaction anaphylactique)
Troubles hépato-biliaires	Choléliithiase Hépatites potentiellement graves. Des cas d'évolution fatale ou des cas nécessitant une transplantation hépatique ont été rapportés.
Affections du rein et des voies urinaires	Néphropathie à l'oxalate pouvant conduire à une insuffisance rénale.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous).

#### Pour la Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance  
EUROSTATION II  
Place Victor Horta, 40/ 40  
B-1060 Bruxelles  
Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### Pour le Luxembourg

Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Villa Louvigny - Allée Marconi  
L-2120 Luxembourg  
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

## 4.9 Surdosage

Aucun événement indésirable significatif n'a été mis en évidence chez des sujets de poids normal et des sujets obèses exposés à des doses uniques de 800 mg d'orlistat et des doses multiples allant jusqu'à 400 mg trois fois par jour pendant 15 jours. De plus, des doses de 240 mg trois fois par jour ont été administrées à des patients obèses pendant 6 mois. Dans la majorité des cas de surdosage avec orlistat notifiés depuis la commercialisation, il n'a été rapporté soit aucun événement indésirable, soit des événements indésirables similaires à ceux observés à la posologie recommandée.

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pendant 24 heures. D'après les études réalisées chez l'animal et chez l'homme, tout effet systémique attribuable aux propriétés d'inhibition des lipases de l'orlistat devrait être rapidement réversible.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Agent anti-obésité d'action périphérique, code ATC A08A-B01.

Orlistat est un inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales. Il exerce son activité thérapeutique dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle en formant une liaison covalente avec le site sérine actif des lipases gastriques et pancréatiques. L'enzyme inactivée ne peut donc plus hydrolyser les triglycérides d'origine alimentaire en acides gras libres et monoglycérides absorbables.

Dans les études à 2 ans et dans l'étude à 4 ans, un régime hypocalorique était associé au traitement, à la fois dans les groupes orlistat et placebo.

Les résultats combinés de 5 études menées sur 2 ans avec orlistat et un régime hypocalorique ont montré que 37 % des patients traités par orlistat et 19 % des patients sous placebo ont présenté après 12 semaines de traitement une perte de poids d'au moins 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion. Parmi ces patients, à un an, 49 % des patients traités par orlistat et 40 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids  $\geq 10$  % par rapport à leur poids à l'inclusion. Inversement, parmi les patients n'ayant pas présenté une perte de poids de 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion après 12 semaines de traitement, seulement 5 % des patients traités par orlistat et 2 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids  $\geq 10$  % à un an par rapport à leur poids à l'inclusion. Globalement, après 1 an de traitement, 20 % des patients traités par orlistat 120 mg ont perdu au moins 10 % de leur poids, contre 8 % des patients sous placebo. La différence moyenne de perte de poids entre le groupe traité et le groupe placebo était de 3,2 kg.

Les résultats de l'étude à quatre ans XENDOS ont montré que 60 % des patients traités par orlistat et 35 % des patients sous placebo ont présenté après 12 semaines de traitement une perte de poids d'au moins 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion. Parmi ces patients, à un an, 62 % des patients traités par orlistat et 52 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids  $\geq 10$  % par rapport à leur poids à l'inclusion. Inversement, parmi les patients n'ayant pas présenté une perte de poids de 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion après 12 semaines de traitement, seulement 5 % des patients traités par orlistat et 4 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids  $\geq 10$  % à un an par rapport à leur poids à l'inclusion. Après 1 an de traitement, 41 % des patients traités par orlistat contre 21 % des patients sous placebo ont perdu  $\geq 10$  % de leurs poids avec une différence moyenne de 4,4 kg entre les deux groupes. Après 4 ans de traitement, 21 % des patients traités par orlistat contre 10 % des patients sous placebo ont perdu  $\geq 10$  % de leur poids, avec une différence moyenne de 2,7 kg.

Par rapport aux cinq études menées sur 2 ans, dans l'étude XENDOS, un plus grand nombre de patients traités par orlistat ou par placebo ont présenté une perte de poids d'au moins 5 % à 12 semaines ou de 10 % à un an par rapport à leur poids à l'inclusion. Cette différence s'explique par le fait que les cinq études menées sur 2 ans incluent la période de régime seul de 4 semaines au cours de laquelle les patients ont perdu en moyenne 2,6 kg avant de débiter le traitement.

Les résultats de l'étude à 4 ans ont également suggéré que la perte de poids obtenue avec orlistat avait retardé le développement du diabète de type 2 au cours de l'étude (incidence cumulée des cas de diabète : 3,4 % dans le groupe orlistat contre 5,4 % dans le groupe placebo). La grande majorité des cas de diabète provenait du sous-groupe de patients présentant une intolérance au glucose à l'inclusion, ce qui représentait 21 % des patients randomisés. Le bénéfice clinique à long terme de ces résultats n'est pas connu.

Chez les patients obèses diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un traitement antidiabétique, les données de quatre études cliniques d'une durée de un an ont montré que le pourcentage de patients répondeurs (perte de poids  $\geq 10$  %) était de 11,3 % avec orlistat comparé à 4,5 % avec le placebo. Chez les patients traités par orlistat, la différence moyenne de perte de poids par rapport au placebo était de 1,83 kg à 3,06 kg et la réduction moyenne de l'HbA1c par rapport au placebo était de 0,18 % à 0,55 %. Il n'a pas été démontré que l'effet sur l'HbA1c était indépendant de la perte de poids.

Dans une étude multicentrique (USA, Canada), en groupes parallèles, en double aveugle, versus placebo, 539 adolescents obèses ont été randomisés pour recevoir, soit 120 mg d'orlistat (n = 357) soit un placebo (n = 182), 3 fois par jour pendant 52 semaines, en association à un régime hypocalorique et à une activité physique. Les deux groupes de patients ont reçu une supplémentation en vitamines. Le critère principal d'évaluation était la variation de l'IMC entre la date d'inclusion et la fin de l'étude.

Les résultats étaient significativement supérieurs dans le groupe orlistat (différence d'IMC de 0,86 kg/m<sup>2</sup> en faveur d'orlistat). 9,5 % des patients traités par orlistat contre 3,3 % des patients sous placebo ont perdu  $\geq 10$  % de leur poids à 1 an avec une différence moyenne de 2,6 kg entre les deux groupes. La différence était principalement liée au résultat obtenu dans le groupe de patients ayant perdu  $\geq 5$  % de leur poids après 12 semaines de traitement par orlistat, qui représentait 19 % de la population initiale. Les événements indésirables étaient globalement similaires à ceux observés chez les adultes. Cependant, une augmentation inexplicite de l'incidence des fractures osseuses (6 % contre 2,8 % respectivement dans les groupes orlistat et placebo) a été observée.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Des études réalisées chez des volontaires sains et obèses ont montré que l'absorption de l'orlistat est très faible. Huit heures après l'administration orale d'orlistat, les concentrations plasmatiques d'orlistat sous forme inchangée ne sont pas mesurables (< 5 ng/ml).

En général, aux doses thérapeutiques, la détection plasmatique d'orlistat sous forme inchangée est sporadique et les concentrations extrêmement faibles (< 10 ng/ml ou 0,02 µmol), sans signe d'accumulation, ce qui est compatible avec une absorption très faible.

### Distribution

Le volume de distribution n'a pas été mesuré, le médicament étant très peu absorbé et n'ayant pas de pharmacocinétique systémique définie. *In vitro*, le pourcentage de fixation de l'orlistat aux protéines plasmatiques (les lipoprotéines et l'albumine sont les principales protéines de liaison) est supérieur à 99 %. La distribution de l'orlistat dans les érythrocytes est négligeable.

### Métabolisme

D'après les études effectuées chez l'animal, il semble que le métabolisme de l'orlistat ait lieu principalement dans la paroi gastro-intestinale. D'après une étude chez des patients obèses, pour la très faible fraction de la dose absorbée au niveau systémique, les deux métabolites principaux, M1 (hydrolysat du cycle lactone à 4 atomes) et M3 (M1 avec clivage de la fraction N-formyl de la leucine) représentent au total environ 42 % de la concentration plasmatique totale.

M1 et M3 ont un cycle bêta-lactone ouvert et une activité d'inhibition des lipases extrêmement faible (respectivement 1 000 à 2 500 fois inférieures à celle de l'orlistat). Compte-tenu de cette faible activité inhibitrice et des faibles concentrations plasmatiques aux doses thérapeutiques (en moyenne, 26 ng/ml et 108 ng/ml, respectivement), ces métabolites sont considérés comme dépourvus d'effet pharmacologique.

### Elimination

Les études réalisées chez des sujets de poids normal et obèses ont montré que la principale voie d'élimination du produit non absorbé se fait par voie fécale. Environ 97 % de la dose administrée est excrétée dans les selles, dont 83 % sous forme inchangée.

L'excrétion rénale totale de l'orlistat et de ses métabolites est inférieure à 2 % de la dose administrée. L'élimination totale (fécale et urinaire) se fait en 3 à 5 jours. L'élimination de l'orlistat semble similaire chez les volontaires sains et obèses. L'orlistat et ses métabolites M1 et M3 sont excrétés par voie biliaire.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme.

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de reproduction réalisées chez l'animal. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, aucune malformation n'est attendue chez l'homme.

En général, les principes actifs responsables de malformation chez l'homme se sont révélés être également tératogènes chez l'animal, dans des essais appropriés réalisés dans deux espèces animales.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Contenu des gélules :

cellulose microcristalline (E460)  
carboxyméthylamidon sodique (type A)  
povidone (E1201)  
laurylsulfate de sodium  
talc

#### Tunique des gélules :

gélatine  
indigotine (E132)  
dioxyde de titane (E171)  
encre pour impression alimentaire (oxyde de fer noir , solution ammoniacale concentrée, hydroxyde de potassium, gomme laque, propylène glycol)

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

3 ans.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes thermoformées : à conserver à une température ne dépassant pas +25 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Flacons : à conserver à une température ne dépassant pas +30 °C. Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC contenant 21, 42 et 84 gélules.  
Flacons en verre avec dessiccateur contenant 21, 42 et 84 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/071/001-006

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 juillet 1998  
Date du dernier renouvellement : 29 juillet 2008.

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

24/09/2015

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament  
<http://www.ema.europa.eu/>.