

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xenical 120 mg harde capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule Xenical bevat 120 mg orlistat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

De boven- en onderkant van de capsule zijn turquoise en de capsule is bedrukt met "ROCHE XENICAL 120".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xenical wordt in combinatie met een matig hypocalorisch dieet toegepast bij de behandeling van patiënten met obesitas met een "body mass index" (BMI) groter dan of gelijk aan 30 kg/m² en van patiënten met overgewicht (BMI ≥ 28 kg/m²) en met daarmee gepaard gaande risicofactoren.

De behandeling met orlistat dient na 12 weken therapie gestopt te worden als patiënten niet in staat zijn geweest tenminste 5 % van hun lichaamsgewicht, zoals werd gemeten bij het begin van de therapie, te verliezen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

De aanbevolen dosering orlistat bedraagt één capsule van 120 mg die direct vóór, tijdens of binnen 1 uur na elke hoofdmaaltijd dient te worden ingenomen met water. Als een maaltijd wordt overgeslagen of als een maaltijd zonder vet wordt gebruikt, dient de dosis orlistat achterwege te worden gelaten.

De patiënt dient daarbij een qua voedingswaarde uitgebalanceerd, matig hypocalorisch dieet te volgen, waarin ongeveer 30 % van de calorieën afkomstig is van vetten. Het aanbevolen dieet dient rijk aan groenten en fruit te zijn. De dagelijkse opname van vet, koolhydraten en eiwitten dient over drie hoofdmaaltijden per dag verdeeld te worden.

Het is niet aangetoond dat doses orlistat hoger dan driemaal daags 120 mg bijkomend voordeel opleveren. Het effect van orlistat leidt reeds 24 tot 48 uur na het toedienen van de doses tot een toename van vet in de feces. Na het staken van de behandeling keert de hoeveelheid vet in de feces gewoonlijk binnen 48 tot 72 uur terug tot het niveau van voor de behandeling.

Speciale populaties

Het effect van orlistat bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie, kinderen en bejaarde patiënten is niet onderzocht.

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Xenical bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Chronisch malabsorptiesyndroom
- Cholestasis
- Borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In klinische studies was met orlistatbehandeling de vermindering van het lichaamsgewicht bij type II diabetici minder dan bij niet diabetische patiënten. Tijdens de behandeling met orlistat kan het noodzakelijk zijn een behandeling met een antidiabeticum nauwgezet te controleren.

Gelijktijdige toediening van orlistat met ciclosporine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

De patiënten dient aangeraden te worden zich te houden aan de gegeven dieetrichtlijnen (zie rubriek 4.2).

De kans op gastro-intestinale bijwerkingen (zie rubriek 4.8) kan toenemen, wanneer orlistat wordt gebruikt bij een zeer vetrijk dieet (b.v. bij een 2000 kcal/dag dieet met meer dan 30 % van de calorieën afkomstig van vet, overeenkomend met meer dan 67 gram vet). De dagelijkse opname van vet dient over drie hoofdmaaltijden per dag verdeeld te worden. De kans op gastro-intestinale bijwerkingen kan toenemen als orlistat wordt gebruikt bij een zeer vetrijke maaltijd.

Er zijn gevallen van rectale bloeding gemeld bij gebruik van Xenical. Voorschrijvers moeten nader onderzoek instellen in geval van ernstige en/of aanhoudende symptomen.

Het gebruik van een aanvullende anticonceptiemethode is aanbevolen om mogelijk falen van orale anticonceptie te voorkomen dat zou kunnen optreden bij ernstige diarree (zie rubriek 4.5).

Coagulantia paramenters dienen te worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met orale anticoagulantia (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Het gebruik van orlistat kan gepaard gaan met hyperoxalurie en oxalaatnephropathie soms met nierfalen tot gevolg. Dit risico is verhoogd bij patiënten met onderliggende chronische nierziekte en/of volumedepletie (zie rubriek 4.8).

Hypothyreoïdie en/of verminderde controle van hypothyreoïdie kan in zeldzame gevallen voorkomen. Hoewel het mechanisme niet is aangetoond, zou hierbij een verminderde absorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine betrokken kunnen zijn (zie rubriek 4.5).

Anti-epileptica gebruikende patiënt: orlistat kan de anticonvulsieve behandeling verstoren door de absorptie van anti-epileptica te verminderen, wat kan leiden tot convulsies (zie rubriek 4.5)

Anti-retrovirale middelen voor hiv: orlistat kan mogelijk de absorptie van anti-retrovirale middelen voor hiv verminderen en kan de werkzaamheid van de anti-retrovirale middelen voor hiv negatief beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ciclosporine

In een geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudie is een afname van de ciclosporine plasmaspiegels waargenomen. Een dergelijke afname werd ook in verschillende gevallen gemeld wanneer orlistat gelijktijdig werd toegediend. Dit kan leiden tot een verlaging van de immunosuppressieve effectiviteit. Daarom wordt de combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Wanneer een dergelijke combinatie echter niet te vermijden is, moeten de ciclosporine plasmaspiegels vaker gecontroleerd worden, zowel na toevoeging van orlistat als na het staken van orlistat bij patiënten die met ciclosporine behandeld worden. De ciclosporine plasmaspiegels moeten gecontroleerd worden tot zij gestabiliseerd zijn.

Acarbose

Wegens het ontbreken van farmacokinetische interactiestudies dient de gecombineerde toediening van orlistat met acarbose te worden vermeden.

Orale anticoagulantia

Als warfarine of andere anticoagulantia in combinatie met orlistat worden toegediend, dienen de internationale genormaliseerde verhoudings (INR)-waarden gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Vetoplosbare vitamines

Behandeling met orlistat kan mogelijk de absorptie van vetoplosbare vitamines (ADEK) remmen. De spiegels van vitamine A, D, E en K en bètacaroteen bleven bij de grote meerderheid van de patiënten, die tot vier volledige jaren in klinische studies met orlistat werden behandeld, binnen de normale grenzen. Teneinde een adequate voeding te verzekeren, wordt patiënten op een gewichtsbepkend dieet gewoonlijk aangeraden een fruit- en groentenrijk dieet te volgen en het gebruik van een multivitaminensupplement kan in overweging worden genomen. Als een multivitaminensupplement wordt aanbevolen dient het tenminste twee uur na de toediening van orlistat of rond bedtijd te worden ingenomen.

Amiodaron

Bij een beperkt aantal gezonde vrijwilligers die orlistat kregen naast amiodaron, is een geringe daling van de plasmaspiegels van amiodaron, indien gegeven als enkelvoudige dosis, waargenomen. Bij patiënten die amiodaron behandeling kregen is de klinische relevantie van dit effect nog onbekend, maar het kan klinisch relevant worden in sommige patiënten. Bij patiënten die gelijktijdige behandeling met amiodaron krijgen is verscherping van de klinische en ECG controles gerechtvaardigd.

Convulsies werden gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met orlistat en anti-epileptica, bijvoorbeeld valproaat, lamotrigine, waarbij een causaal verband met een interactie niet uitgesloten kan worden. Deze patiënten dienen daarom gecontroleerd te worden op mogelijke veranderingen in de frequentie en/of de ernst van de convulsies.

Hypothyreoïdie en/of verminderde controle van de hypothyreoïdie kan in zeldzame gevallen voorkomen. Hoewel het mechanisme niet is aangetoond, zou hierbij een verminderde absorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine betrokken kunnen zijn (zie rubriek 4.4).

Er is een aantal gevallen gemeld van verminderde werkzaamheid van anti-retrovirale hiv-middelen, antidepressiva, antipsychotica (waaronder lithium) en benzodiazepines samenvallend met het starten van een behandeling met orlistat bij patiënten die eerder goed waren ingesteld. Daarom moet behandeling met orlistat alleen gestart worden na zorgvuldige overweging van de mogelijke effecten in deze patiënten.

Gebrek aan interacties

Er zijn geen interacties waargenomen met amitriptyline, atorvastatin, biguaniden, digoxine, fibraten, fluoxetine, losartan, fenytoïne, fentermine, pravastatine, nifedipine Gastro-Intestinaal Therapeutisch Systeem (GITS), nifedipine met vertraagde afgifte, sibutramine of alcohol. De afwezigheid van deze interacties werd aangetoond in specifieke geneesmiddel-geneesmiddel-interactie studies.

Het ontbreken van een interactie tussen orale anticonceptiva en orlistat is aangetoond in specifieke geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies. Orlistat kan echter indirect de beschikbaarheid van orale anticonceptiva doen afnemen en in sommige individuele gevallen leiden tot onverwachte zwangerschap. Het gebruik van een aanvullende anticonceptiemethode wordt aanbevolen bij ernstige diarree (zie rubriek 4.4)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling aan orlistat tijdens de zwangerschap.

Dierproeven tonen geen direct of indirect schadelijk effect aan met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Omdat niet bekend is of orlistat in de moedermelk wordt uitgescheiden, is orlistat gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Xenical heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen van orlistat zijn grotendeels gastro-intestinaal van aard. De incidentie van bijwerkingen daalde bij langer gebruik van orlistat.

In de volgende tabellen zijn de bijwerkingen vermeld op klasse systeemorgaan en frequentie. De mogelijke frequenties zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), waaronder op zichzelf staande meldingen.

Binnen elke frequentiegroep worden de verschillende bijwerkingen vermeld in aflopende volgorde van frequentie.

De volgende tabel met bijwerkingen (eerste jaar van behandeling) is gebaseerd op bijwerkingen die voorkwamen met een frequentie van $> 2\%$ en met een incidentie $\geq 1\%$ hoger dan placebo in klinische studies met een duur van 1 en 2 jaar:

Stysteem/ orgaanklasse	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak:	Hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Infectie van de bovenste luchtweg Infectie van de onderste luchtweg
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Pijn/onaangenaam gevoel in de buik Olieachtige vlekjes uit het rectum Flatulentie met verlies van ontlasting Sterke defaecatiedrang Vettige of olieachtige ontlasting Flatulentie Vloeibare ontlasting Olieachtige lozing Frequentere defaecatie Pijn/onaangenaam gevoel in het rectum Zachte ontlasting Faecale incontinentie Opgezette buik* Aandoening van tanden Aandoening van het tandvlees
Nieren en urinewegaandoeningen Vaak:	Urineweginfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak:	Hypoglykemie*
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak:	Influenza
Algemene aandoeningen toedieningsplaatsstoornissen Vaak:	Vermoeidheid
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Onregelmatige menstruatie
Psychische stoornissen Vaak:	Angst

* alleen unieke bijwerkingen van de behandeling die voorkwamen met een frequentie van $> 2\%$ en met een incidentie $\geq 1\%$ boven placebo bij obese type 2 diabetes patiënten.

In een 4 jaar durende klinische studie was het algemene bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met dat gemeld bij de 1 en 2 jaar durende studies waarbij de totale incidentie van de in jaar 1 gemelde, aan het maagdarmkanaal gerelateerde bijwerkingen jaar na jaar afnam gedurende de 4 jaars periode.

De volgende tabel van bijwerkingen is gebaseerd op post-marketing spontane meldingen, daardoor blijft de frequentie onbekend:

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerking
Onderzoeken	Verhoging van levertransaminasen en alkalische fosfatase. Verlaagde protrombinespiegels, verhoogde INR en ongestabiliseerde antistollingsbehandeling resulterend in variaties in hemostatische parameters, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met anticoagulantia in combinatie met orlistat (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Maagdarmsstelselaandoeningen	Rectale bloeding Diverticulitis Pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Bulleuze erupties
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (bijvoorbeeld, pruritus, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, bronchospasme en anafylaxie)
Lever- en galaandoeningen	Cholelithiasis Hepatitis die ernstig kan zijn. Een aantal fatale gevallen of gevallen waarbij levertransplantatie nodig was, zijn gemeld.
Nier- en urinewegaandoeningen	Oxalaat nefropathie soms met nierfalen tot gevolg

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website : www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses van 800 mg orlistat, alsmede meervoudige doses van 400 mg driemaal daags gedurende 15 dagen, werden onderzocht bij personen met een normaal gewicht en bij mensen met obesitas. Hierbij werden geen significante ongunstige bevindingen gezien. Bovendien werden aan patiënten met obesitas doses van 240 mg driemaal daags gedurende 6 maanden toegediend. Het merendeel van de gevallen van overdosering van orlistat die ontvangen zijn tijdens de post-marketing periode meldden ofwel geen bijwerkingen of bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met de bijwerkingen die werden gemeld met de aanbevolen dosering.

In geval een significante overdosering van orlistat zich voordoet, wordt aanbevolen de patiënt gedurende 24 uur te observeren. Gebaseerd op humane studies en dierproeven, is het te verwachten dat elk systemisch effect, dat toegeschreven kan worden aan de lipase-remmende werking van orlistat, snel reversibel is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Perifeer werkende anti-adiposum, ATC-code A08A B01.

Orlistat is een potente, specifieke en reversibele langwerkende remmer van lipasen in de maag en darm. Het oefent zijn werking uit in het lumen van de maag en dunne darm, waarbij het een covalente binding aangaat met de actieve serineplaats van de maag- en pancreaslipasen. Het geïnactiveerde enzym is op deze manier niet beschikbaar om het vet in de voeding, in de vorm van triglyceriden, te hydrolyseren tot absorbeerbare vrije vetzuren en monoglyceriden.

In de studies van twee jaar en vier jaar werd een hypocalorisch dieet gebruikt samen met de behandeling in zowel de met orlistat als in de met placebo behandelde groepen.

De gecombineerde gegevens uit vijf 2 jaar durende studies met orlistat en een hypocalorisch dieet toonden aan dat na 12 weken behandeling 37 % van de orlistatpatiënten en 19 % van de placebo patiënten een verlies van tenminste 5 % van hun lichaamsgewicht bij aanvang vertoonden. Hiervan verloren 49% van de orlistat behandelde patiënten en 40 % van de met placebo behandelde patiënten na één jaar $\geq 10\%$ van hun lichaamsgewicht bij aanvang. Daarentegen verloren slechts 5 % van de met orlistat behandelde patiënten en 2 % van de met placebo behandelde patiënten die na 12 weken behandeling geen 5 % van hun lichaamsgewicht bij aanvang hadden verloren, na één jaar $\geq 10\%$ van hun lichaamsgewicht bij aanvang. In zijn geheel was na één jaar behandeling het percentage patiënten op 120 mg orlistat, bij wie het verlies aan lichaamsgewicht 10 % of meer bedroeg, 20 % voor orlistat 120 mg en 8% bij placebo. Het gemiddeld verschil in gewichtsverlies tussen het geneesmiddel en placebo was 3,2 kg.

Gegevens uit de 4 jaar durende XENDOS klinische studie toonden aan dat 60 % van de orlistatpatiënten en 35 % van de placebopatiënten na 12 weken behandeling een verlies vertoonden van tenminste 5 % van hun lichaamsgewicht bij aanvang. Hiervan verloren na één jaar 62 % van de met orlistat behandelde patiënten en 52 % van de met placebo behandelde patiënten $\geq 10\%$ van hun lichaamsgewicht bij aanvang. Daarentegen verloren slechts 5 % van de met orlistat behandelde patiënten en 4 % van de met placebo behandelde patiënten die na 12 weken behandeling geen 5 % van hun lichaamsgewicht bij aanvang hadden verloren, na één jaar $\geq 10\%$ van hun lichaamsgewicht bij aanvang. Na één jaar behandeling verloor 41 % van de met orlistat behandelde patiënten versus 21 % van de met placebo behandelde patiënten $\geq 10\%$ lichaamsgewicht met een gemiddeld verschil van 4,4 kg tussen de twee groepen. Na 4 jaar behandeling had 21 % van de met orlistat behandelde patiënten vergeleken met 10 % van de met placebo behandelde patiënten $\geq 10\%$ lichaamsgewicht verloren met een gemiddeld verschil van 2,7 kg.

In de XENDOS studie verloren meer patiënten op orlistat of placebo na 12 weken tenminste 5 % van hun lichaamsgewicht bij aanvang of 10 % na één jaar, dan in de vijf 2-jaar durende studies. De reden voor dit verschil is dat de vijf 2-jaar durende studies een 4-weken durende beginperiode met dieet en placebo hadden, tijdens welke periode patiënten voorafgaande aan de behandeling gemiddeld 2,6 kg verloren.

Gegevens uit een 4 jaars klinische studie suggereerden ook dat gewichtsverlies dat bereikt wordt met orlistat de ontwikkeling van diabetes type 2 tijdens de studie uitstelde (cumulatieve incidentie van diabetes gevallen: 3,4 % in de orlistat groep in vergelijking met 5,4 % in de met placebo behandelde groep). De overgrote meerderheid van diabetes gevallen kwamen uit de subgroep van patiënten die een verstoorde glucosetolerantie hadden op het uitgangspunt. Deze groep vertegenwoordigde 21 % van de gerandomiseerde patiënten. Het is niet bekend of deze bevindingen vertaald kunnen worden naar klinisch voordeel op lange termijn.

Bij obese type 2 diabetes patiënten, die niet voldoende gereguleerd werden middels anti-diabetische middelen, toonden gegevens van vier, 1 jaar durende klinische studies aan dat het percentage responders ($\geq 10\%$ gewichtsverlies) 11,3 % was met orlistat vergeleken met 4,5 % met placebo. Bij met orlistat behandelde patiënten varieerde het gemiddelde verschil in gewichtsverlies t.o.v. placebo van 1,83 kg tot 3,06 kg. Het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in HbA1c reductie varieerde van 0,18 % tot 0,55 %. Het is niet aangetoond dat het effect op HbA1c onafhankelijk is van gewichtsafname.

In een multi-center (US, Canada), parallel groep, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek, kregen 539 obese adolescente patiënten of 120 mg orlistat (n=357) of placebo (n=182) drie maal per dag als toevoeging aan een hypocalorisch dieet en lichaamsbeweging gedurende 52 weken. Beide populaties ontvingen multivitaminensupplementen. Het primaire eindpunt was de verandering in Body Mass Index (BMI) vanaf het begin tot het einde van de studie.

De resultaten waren significant beter in de orlistat-groep (verschil in BMI van 0,86 kg/m² in het voordeel van orlistat). 9,5 % van de met orlistat behandelde patiënten versus 3,3 % van de met placebo behandelde patiënten verloren $\geq 10\%$ lichaamsgewicht na 1 jaar, met een gemiddeld verschil van 2,6 kg tussen de twee groepen. Het verschil werd voornamelijk veroorzaakt door de resultaten uit de groep patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies na 12 weken behandeling met orlistat, deze groep bestond uit 19 % van de initiële populatie. De bijwerkingen waren in het algemeen gelijk aan de bijwerkingen die bij volwassen werden waargenomen. Er was echter een niet-verklaarde toename in de incidentie van botfracturen (6 % tegen 2,8 % in de orlistat en placebo groep, respectievelijk).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Studies met normale en adipeuze vrijwilligers toonden aan dat de mate van absorptie van orlistat minimaal was. Plasmaspiegels van onveranderd orlistat waren 8 uur na een orale dosis van orlistat niet meetbaar (< 5 ng/ml).

In het algemeen werd onveranderd orlistat bij therapeutische doses sporadisch in het plasma bespeurd en de concentraties waren uiterst laag (< 10 ng/ml of 0,02 µmol) en er waren geen aanwijzingen voor cumulatie hetgeen overeenkomt met minimale absorptie.

Distributie

Het distributievolume kan niet worden bepaald omdat het middel minimaal wordt geabsorbeerd en geen gedefinieerde systemische farmacokinetiek heeft. Orlistat is *in vitro* voor meer dan 99 % gebonden aan plasma-eiwitten (lipoproteïnen en albumine zijn de belangrijkste bindingseiwitten). Orlistat verdeelt zich minimaal over de erythrocyten.

Biotransformatie

Gebaseerd op gegevens uit dierproeven is het waarschijnlijk dat het metabolisme van orlistat voornamelijk in de wand van het maag-darmkanaal plaatsvindt. Gebaseerd op een studie bij adipeuze patiënten komt van het minimale deel van de dosis, dat systemisch wordt geabsorbeerd, ongeveer 42 % van de totale plasmaconcentratie voor rekening van twee belangrijke metabolieten, namelijk M1 (de 4-atoom lactonring wordt gehydrolyseerd) en M3 (M1 met een afgesplitst N-formyl leucinedeel).

M1 en M3 hebben een open bètalactonring en vertonen een uiterst zwakke lipaseremmende werking (respectievelijk 1000 en 2500 maal minder dan orlistat). Gezien deze lage remmende werking en de lage plasmaspiegels bij therapeutische doses (respectievelijk gemiddeld 26 ng/ml en 108 ng/ml), kunnen deze metabolieten farmacologisch als onbelangrijk worden beschouwd.

Eliminatie

Studies bij personen met een normaal gewicht en bij mensen met obesitas hebben aangetoond dat uitscheiding van het niet geabsorbeerde geneesmiddel via de feces de belangrijkste uitscheidingsroute is. Ongeveer 97 % van de toegediende dosis werd uitgescheiden in de feces en daarvan was 83 % onveranderd orlistat.

De cumulatieve renale excretie van de totale hoeveelheid orlistat en afgeleiden daarvan was < 2 % van de toegediende dosis. De benodigde tijd om volledige uitscheiding (faecaal + renaal) te bereiken was 3-5 dagen. De beschikbaarheid van orlistat lijkt dezelfde te zijn bij vrijwilligers met een normaal gewicht en met obesitas. Orlistat, M1 en M3 worden alle via de gal uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

In reproductiestudies bij dieren werd geen teratogeen effect waargenomen. In afwezigheid van een teratogeen effect bij dieren wordt bij mensen geen misvormend effect verwacht. Tot nu toe zijn actieve bestanddelen die verantwoordelijk zijn voor misvormingen bij de mens, bij dieren teratogeen gebleken wanneer goed opgezette studies bij twee diersoorten werden uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

microkristallijne cellulose (E 460)
natriumzetmeelglycolaat (type A)
povidon (E1201)
natriumlaurylsulfaat
talk

Capsule-omhulsel:

gelatine
indigokarmijn (E132)
titaandioxide (E171)
voor consumptie geschikte drukinkt (zwart ijzeroxide, geconcentreerde ammoniumoplossing, kaliumhydroxide, schellak, propyleenglycol).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking: bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de strip in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.

Flesjes: bewaren beneden 30 °C. De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC-blisterverpakkingen bevatten 21, 42 of 84 harde capsules.
Glazen flesjes met droogpatroon bevatten 21, 42 of 84 harde capsules

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/071/001-006

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juli 1998

Datum van laatste verlenging: 29 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

24/09/2015

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).