

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orlistat Sandoz 120 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 120 mg orlistat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Blauw, maat No. 1. De inhoud is een wit poeder of licht samengedrukte agglomeraten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orlistat Sandoz is geïndiceerd in combinatie met een licht hypocalorisch dieet voor de behandeling van zwaarlijvige patiënten met een body mass index (BMI) groter dan of gelijk aan 30 kg/m² of patiënten met overgewicht (BMI \geq 28 kg/m²) met geassocieerde risicofactoren.

De behandeling met orlistat moet na 12 weken worden stopgezet als de patiënten niet in staat blijken om minstens 5% van het lichaamsgewicht te verliezen ten opzichte van de start van de behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

De aanbevolen dosering van orlistat is één capsule van 120 mg in te nemen met water net voor, tijdens of tot één uur na elke hoofdmaaltijd. Als een maaltijd wordt overgeslagen of geen vet bevat, moet de dosis van orlistat worden overgeslagen.

De patiënt moet een nutritief evenwichtig, licht hypocalorisch dieet volgen dat ongeveer 30% van de calorieën uit vet bevat. Het wordt aanbevolen dat de voeding veel fruit en groenten bevat. De dagelijkse inname van vetten, koolhydraten en eiwitten moet over de drie hoofdmaaltijden worden verspreid.

Het is niet bewezen dat doseringen van orlistat hoger dan 120 mg driemaal per dag extra gunstige effecten hebben. Het effect van orlistat resulteert al 24 tot 48 uur na inname in een toename van het fecale vet. Bij stopzetting van de behandeling vermindert het fecale vetgehalte gewoonlijk binnen 48 tot 72 uur weer tot de pretherapeutische waarden.

Speciale populaties

Pediatrische populatie

Het effect van orlistat bij kinderen werd niet onderzocht.

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

Ouderen

Het effect van orlistat bij oudere mensen werd niet onderzocht.

Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie

Het effect van orlistat bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie werd niet onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In klinische studies was de daling van het lichaamsgewicht bij behandeling met orlistat minder bij type 2-diabetespatiënten dan bij patiënten zonder diabetes. Het is mogelijk dat de behandeling met antidiabetica van dichtbij moet worden gevolgd bij inname van orlistat.

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

De patiënten moeten de raad krijgen om de dieetaanbevelingen die ze gekregen hebben, na te leven (zie rubriek 4.2).

De mogelijkheid van gastro-intestinale bijwerkingen (zie rubriek 4.8) kan toenemen als orlistat wordt ingenomen met een vetrijk dieet (in een dieet van 2.000 kcal/dag bv. komt > 30% calorieën uit vet overeen met > 67 g vet). De dagelijkse inname van vet moet worden verdeeld over drie hoofdmaaltijden. Als orlistat wordt ingenomen met een maaltijd die zeer veel vet bevat, kan de kans op gastro-intestinale bijwerkingen toenemen.

Er zijn gevallen van rectale bloeding gerapporteerd met Orlistat Sandoz. De voorschrijvende artsen moeten dat verder onderzoeken in geval van ernstige en/of persistente symptomen.

Het gebruik van een extra contraceptieve methode wordt aanbevolen om mogelijk falen van orale contraceptie te voorkomen. Dat laatste zou kunnen voorvallen in geval van ernstige diarree (zie rubriek 4.5).

De stollingsparameters moeten worden gevolgd bij patiënten die worden behandeld met concomitante orale anticoagulantia (zie rubriek 4.5 en 4.8).

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

In zeldzame gevallen kan hypothyroïdie optreden en/of kan de controle van hypothyroïdie verslechteren. Het mechanisme daarvan zou te maken kunnen hebben met een verminderde absorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine (zie rubriek 4.5), maar dat is niet bewezen.

Patiënt met anti-epileptica: orlistat kan de anti-epileptische behandeling verstoren door de absorptie van anti-epileptica te verminderen, wat kan leiden tot convulsies (zie rubriek 4.5).

Antiretrovirale middelen tegen hiv

Orlistat kan mogelijk de absorptie van antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv verminderen en een negatief effect hebben op de werkzaamheid van antiretrovirale medicatie tegen hiv (zie rubriek 4.5).

Orlistat Sandoz bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ciclosporine

Een daling van de plasmaconcentraties van ciclosporine werd waargenomen in een medicamenteuze-interactiestudie en werd ook in meerdere gevallen gerapporteerd als orlistat concomitant werd toegediend. Dat kan leiden tot een afname van de immunosuppressieve doeltreffendheid. Daarom wordt de combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als een dergelijk concomitant gebruik echter onvermijdelijk is, moeten de bloedspiegels van ciclosporine frequenter worden gecontroleerd, zowel na toevoeging van orlistat als na stopzetting van orlistat bij patiënten die worden behandeld met ciclosporine. De bloedspiegels van ciclosporine moeten worden gevolgd tot ze gestabiliseerd zijn.

Acarbose

Bij gebrek aan farmacokinetische-interactiestudies moet concomitante toediening van orlistat met acarbose worden vermeden.

Orale anticoagulantia

Als warfarine of andere anticoagulantia worden gegeven in combinatie met orlistat, moeten de INR-waarden (international normalized ratio) worden gevolgd (zie rubriek 4.4).

Vetoplosbare vitamines

Een behandeling met orlistat zou de absorptie van vetoplosbare vitamines (A, D, E en K) kunnen verminderen.

Bij veruit de meeste patiënten die in klinische studies gedurende maximaal vier jaar werden behandeld met orlistat, bleven de spiegels van vitamine A, D, E en K en bètacaroteen binnen de normale waarden. Om een adequate voeding te verzekeren, moeten patiënten die een vermageringsdieet volgen, de raad krijgen om veel fruit en groenten te eten en moet het gebruik van een multivitaminen-supplement worden overwogen. Als een multivitaminen-supplement wordt aanbevolen, moet het minstens twee uur na toediening van orlistat of bij het slapengaan worden ingenomen.

Amiodaron

Een lichte daling van de plasmaconcentraties van amiodaron bij toediening als een enkele dosis werd waargenomen bij een beperkt aantal gezonde vrijwilligers die concomitant orlistat kregen. Bij patiënten die een behandeling met amiodaron krijgen, blijft de klinische relevantie van dat effect onbekend, maar het zou in sommige gevallen klinisch relevant kunnen worden. Bij patiënten die een concomitante behandeling met amiodaron krijgen, is een sterkere klinische en ecg-monitoring vereist.

Anti-epileptica

Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die concomitant werden behandeld met orlistat en anti-epileptica, bv. valproaat en lamotrigine, waarbij een oorzakelijk verband met een interactie niet kan worden uitgesloten. Daarom moeten die patiënten worden gevolgd op mogelijke veranderingen van de frequentie en/of de ernst van convulsies (zie rubriek 4.4).

Levothyroxine

Zelden treedt hypothyroïdie op en/of verslechtert de controle van de hypothyroïdie. Het mechanisme daarvan heeft mogelijk te maken met een verminderde absorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine (zie rubriek 4.4), maar dat is niet bewezen.

Antiretrovirale hiv-geneesmiddelen, antidepressiva, antipsychotica en benzodiazepines

Er is een aantal casusmeldingen van een verminderde werkzaamheid van antiretrovirale hiv-geneesmiddelen, antidepressiva en antipsychotica (waaronder lithium) en benzodiazepines bij gelijktijdige aanvang met de behandeling met orlistat bij voorheen goed gereguleerde patiënten. Een

behandeling met orlistat mag derhalve alleen worden gestart nadat de mogelijke gevolgen voor deze patiënten zorgvuldig zijn overwogen.

Geen interacties

Er zijn geen interacties waargenomen met amitriptyline, atorvastatine, biguaniden, digoxine, fibraten, fluoxetine, losartan, fenytoïne, fentermine, pravastatine, nifedipine gastro-intestinaal therapeutisch systeem (GITS), nifedipine slow release, sibutramine of alcohol. De afwezigheid van die interacties werd aangetoond in specifieke medicamenteuze-interactiestudies.

De afwezigheid van een interactie tussen orale anticonceptiva en orlistat werd aangetoond in specifieke medicamenteuze-interactiestudies. Orlistat zou de beschikbaarheid van orale anticonceptiva evenwel indirect kunnen verlagen en zou in sommige individuele gevallen kunnen leiden tot ongewenste zwangerschappen. Een extra contraceptieve methode wordt aanbevolen in geval van ernstige diarree (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over aan orlistat blootgestelde zwangerschappen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de worp of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van orlistat zijn grotendeels van gastro-intestinale aard. De incidentie van bijwerkingen daalde naarmate het gebruik van orlistat werd voortgezet.

De bijwerkingen worden opgesomd volgens de systeem-orgaanklasse en de frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) met inbegrip van geïsoleerde rapporten.

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

De onderstaande tabel van bijwerkingen (eerste jaar van behandeling) is gebaseerd op bijwerkingen die zijn opgetreden met een frequentie $> 2\%$ en met een incidentie $\geq 1\%$ groter dan de incidentie met de placebo in klinische studies van 1 en 2 jaar:

SYSTEEM-ORGAANKLASSE	BIJWERKING
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak:	Hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	 Bovensteluchtweginfectie Onderste luchtweginfectie

Maag-darmstelselaandoeningen Zeer vaak:	Pijn/ongemak in het abdomen Olieachtig verlies uit het rectum Flatus met verlies Fecale urgentie Vette/olieachtige stoelgang Flatulentie Vloeibare stoelgang Olieachtige evacuatie Hogere defecatie
Vaak:	Pijn/ongemak in het rectum Zachte stoelgang Fecale incontinentie Uitzetting van het abdomen* Tandafwijking Tandvleesaandoening
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak:	Urineweginfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak:	Hypoglykemie*
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak:	Influenza
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak:	Vermoeidheid
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Onregelmatige menstruatie
Psychische stoornissen Vaak:	Angst

* alleen bijwerkingen met een unieke behandeling die zijn opgetreden met een frequentie > 2% en een incidentie \geq 1% hoger dan de incidentie met de placebo bij zwaarlijvige patiënten met type 2-diabetes.

In een klinische studie van 4 jaar was het algemene patroon van distributie van bijwerkingen vergelijkbaar met wat was gerapporteerd in de studies van 1 en 2 jaar. De totale incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen deed zich voor tijdens jaar 1 en daalde jaar na jaar over de periode van vier jaar.

De volgende tabel van bijwerkingen is gebaseerd op spontane postmarketingrapporten en daarom is de frequentie ervan niet bekend:

SYSTEEM-ORGAANKLASSE	BIJWERKING
Onderzoeken	Stijging van levertransaminasen en alkalische fosfatase. Gedaalde protrombine, verhoogde INR en onregelde antistollingstherapie met als gevolg daarvan variaties van hemostatische parameters werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met anticoagulantia in combinatie met orlistat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
Maag-darmstelselaandoeningen	Rectale bloeding (zie rubriek 4.4)

	Diverticulitis Pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Bulleuze uitslag
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (bv. jeuk, rash, urticaria, angio-oedeem, bronchospasme en anafylaxie)
Lever- en galaandoeningen	Cholelithiase Hepatitis die ernstig kan zijn. Er werden een aantal fatale gevallen of gevallen waarbij een levertransplantatie nodig was, gemeld.
Nier- en urinewegaandoeningen	Oxalaatnephropathie die kan leiden tot nierfalen

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

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

Eenmalige doses van 800 mg orlistat en multiple doses tot 400 mg driemaal per dag gedurende 15 dagen werden onderzocht bij proefpersonen met een normaal gewicht en obese proefpersonen, zonder significante nadelige bevindingen. Bovendien werden doseringen van 240 mg 3x/d toegediend aan zwaarlijvige patiënten gedurende 6 maanden. De meeste gevallen van overdosering van orlistat die tijdens de postmarketingbewaking werden gemeld, hebben geen bijwerkingen gerapporteerd of bijwerkingen die vergelijkbaar waren met de bijwerkingen die worden gerapporteerd met de aanbevolen dosering.

Mocht er een significante overdosering met orlistat plaatsvinden, dan wordt aanbevolen de patiënt gedurende 24 uur te observeren. Op grond van studies bij de mens en bij proefdieren zouden eventuele systemische effecten als gevolg van de lipaseremmende eigenschappen van orlistat snel reversibel moeten zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: [preparaten tegen obesitas, excl. dieetproducten; perifeer werkend middel tegen obesitas, ATC-code: A08AB01](#).

Orlistat is een krachtige, specifieke en langwerkende remmer van gastro-intestinale lipasen. Het oefent zijn therapeutische activiteit uit in het lumen van de maag en de dunne darm door vorming van een covalente binding aan de actieve serineplaats van de lipasen van de maag en de pancreas. Het geïnactiveerde enzym is dus 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 2 jaar en de studie van 4 jaar werd zowel in de orlistat- als in de placebogroep een hypocalorisch dieet gebruikt in combinatie met de behandeling.

Samengevoegde gegevens van vijf studies van 2 jaar met orlistat en een hypocalorisch dieet wezen uit dat 37% van de patiënten in de orlistatgroep en 19% van de patiënten in de placebogroep minstens 5% van hun initiële lichaamsgewicht waren verloren na 12 weken behandeling. 49% van die patiënten in de orlistatgroep en 40% in de placebogroep hadden $\geq 10\%$ van hun initiële lichaamsgewicht verloren na één jaar. Van de patiënten die na 12 weken behandeling geen 5% van hun initiële lichaamsgewicht verloren hadden, hadden slechts 5% van de patiënten die met orlistat werden behandeld en 2% van de patiënten die met de placebo werden behandeld, na één jaar $\geq 10\%$ van hun initiële lichaamsgewicht verloren. Na één jaar behandeling bedroeg het percentage patiënten dat 10% of meer van hun lichaamsgewicht was verloren, 20% met orlistat 120 mg en 8% met de placebo. Het gemiddelde verschil in gewichtsverlies met orlistat in vergelijking met de placebo was 3,2 kg.

Gegevens van de XENDOS-studie, een klinische studie van 4 jaar, gaven aan dat 60% van de orlistatpatiënten en 35% van de placebopatiënten minstens 5% van hun initiële lichaamsgewicht hadden verloren na 12 weken behandeling. Van die patiënten verloren 62% van de patiënten die met orlistat werden behandeld, en 52% van de patiënten die met de placebo werden behandeld, verder $\geq 10\%$ van hun initiële lichaamsgewicht na één jaar. Van de patiënten die geen 5% van hun lichaamsgewicht verloren hadden na 12 weken behandeling, verloren slechts 5% van de patiënten die met orlistat werden behandeld en 4% van de patiënten die met de placebo werden behandeld $\geq 10\%$ van hun initiële lichaamsgewicht na één jaar. Na 1 jaar behandeling waren 41% van de patiënten die met orlistat werden behandeld, en 21% van de patiënten die met de placebo werden behandeld, $\geq 10\%$ van hun lichaamsgewicht verloren; het gemiddelde verschil tussen de twee groepen was 4,4 kg. Na 4 jaar behandeling hadden 21% van de patiënten die met orlistat werden behandeld en 10% van de patiënten die met de placebo werden behandeld, $\geq 10\%$ van hun lichaamsgewicht verloren, met een gemiddeld verschil van 2,7 kg.

Het aantal patiënten dat onder behandeling met orlistat of de placebo minstens 5% van hun initiële lichaamsgewicht had verloren na 12 weken of 10% na één jaar, was hoger in de XENDOS-studie dan in de vijf studies van 2 jaar. De verklaring voor dat verschil is dat de vijf studies van 2 jaar een inlooperperiode van 4 weken met dieet en een placebo omvatten, waarin de patiënten gemiddeld 2,6 kg waren vermagerd voor de start van de behandeling.

Gegevens van de klinische studie van 4 jaar wezen er ook op dat het gewichtsverlies dat werd verkregen met orlistat, de ontwikkeling van type 2-diabetes tijdens de studie uitstelde (cumulatieve incidentie van diabetes: 3,4% in de orlistatgroep en 5,4% in de placebogroep). Veruit de meeste gevallen van diabetes kwamen uit de subgroep van patiënten die bij de start van de studie een gestoorde glucozetolerantie vertoonden (21% van de gerandomiseerde patiënten). Het is niet bekend of die bevindingen zich vertalen in gunstige klinische effecten op lange termijn.

Bij zwaarlijvige type 2-diabetespatiënten die onvoldoende onder controle waren met antidiabetica, werd in vier klinische studies van één jaar vastgesteld dat het percentage responders ($\geq 10\%$ verlies van lichaamsgewicht) 11,3% was met orlistat en 4,5% met de placebo. Bij de patiënten die met orlistat werden behandeld, was het gemiddelde verschil in gewichtsverlies met de placebo 1,83 kg tot 3,06 kg en het gemiddelde verschil in daling van het HbA1c-gehalte met de placebo was 0,18% tot 0,55%. Het is niet bewezen dat het effect op het HbA1c losstaat van de gewichts daling.

In een multicentrische (VS, Canada), dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen werden 539 zwaarlijvige adolescente patiënten gerandomiseerd naar 120 mg orlistat (n=357) of een placebo (n=182) driemaal per dag in aanvulling op een hypocalorisch dieet en lichaamsbeweging gedurende 52 weken. Beide populaties kregen multivitaminen-supplementen. Het primaire eindpunt was de verandering van de body mass index (BMI) tussen het begin en het einde van de studie.

De resultaten waren significant beter in de orlistatgroep (verschil in BMI 0,86 kg/m² in het voordeel van orlistat). 9,5% van de patiënten die met orlistat werden behandeld, en 3,3% van de patiënten die met de placebo werden behandeld, verloren $\geq 10\%$ van het lichaamsgewicht na 1 jaar met een

gemiddeld verschil van 2,6 kg tussen de twee groepen. Het verschil was vooral toe te schrijven aan het resultaat in de groep patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies na 12 weken behandeling met orlistat (19% van de initiële populatie). De bijwerkingen waren doorgaans vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen werden waargenomen. Er was evenwel een onverklaarde toename van de incidentie van botfracturen (6% in de orlistatgroep en 2,8% in de placebogroep).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In studies bij vrijwilligers met een normaal gewicht en obese vrijwilligers werd aangetoond dat de mate van absorptie van orlistat minimaal was. De plasmaconcentraties van intact orlistat waren onmeetbaar (< 5 ng/ml) acht uur na orale toediening van orlistat.

Over het algemeen werd sporadisch intact orlistat in het plasma gedetecteerd met therapeutische doseringen en waren de concentraties uiterst laag (< 10 ng/ml of $0,02$ μ mol), zonder aanwijzingen van accumulatie, wat consistent is met een minimale absorptie.

Distributie

Het distributievolume kan niet worden bepaald omdat het geneesmiddel minimaal wordt geabsorbeerd en geen gedefinieerde systemische farmacokinetiek heeft. *In vitro* is orlistat $> 99\%$ gebonden aan plasmaproteïnen (lipoproteïnen en albumine waren de belangrijkste bindingsproteïnen). Orlistat dringt minimaal in erythrocyten.

Metabolisme

Op grond van gegevens bij dieren is het waarschijnlijk dat het metabolisme van orlistat hoofdzakelijk plaatsvindt in de gastro-intestinale wand. In een studie bij zwaarlijvige patiënten waren de twee belangrijke metabolieten van de minimale fractie van de dosis die systemisch werd geabsorbeerd, M1 (4-delige lactonring gehydrolyseerd) en M3 (M1 met N-formylleucineresidu gekleefd) goed voor ongeveer 42% van de totale plasmaconcentratie.

M1 en M3 hebben een open bètalactonring en een uiterst zwakke lipaseremmende activiteit (respectievelijk 1.000 en 2.500 keer minder dan orlistat). Gezien die lage remmende activiteit en de lage plasmaconcentraties bij therapeutische doseringen (gemiddeld respectievelijk 26 ng/ml en 108 ng/ml) worden die metabolieten als farmacologisch onbelangrijk beschouwd.

Eliminatie

In studies bij vrijwilligers met een normaal gewicht en obese vrijwilligers werd aangetoond dat de fecale excretie van niet-geabsorbeerd geneesmiddel de belangrijkste route van eliminatie is. Ongeveer 97% van de toegediende dosis werd in de feces geëxcreteerd en 83% daarvan als onveranderd orlistat. De cumulatieve renale excretie van aan orlistat gerelateerd materiaal was $< 2\%$ van de gegeven dosis. De tijd tot volledige excretie (fecaal plus urinair) was 3 tot 5 dagen. De dispositie van orlistat was vergelijkbaar bij vrijwilligers met een normaal gewicht en obese vrijwilligers. Orlistat, M1 en M3 worden alle via de gal geëxcreteerd.

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. Gezien de afwezigheid van teratogeen effect bij dieren worden geen malformatieve effecten verwacht bij de mens. Tot nog toe zijn werkzame stoffen die bij de mens misvormingen veroorzaken, teratogeen gebleken bij dieren als er goede studies werden uitgevoerd bij twee species.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Cellulose, microkristallijne
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Siliciumdioxide, watervrij colloïdaal
Natriumlaurylsulfaat

Huls van de capsule:

Gelatine
Indigokarmijn (E 132)
Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De harde capsules zijn verpakt in Alu/PVC/PVDC blisterverpakkingen en ingevoegd in een doos.

Verpakkingsgrootten:
21, 42, 84, 3 x 84 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE398176

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 Augustus 2011

Datum van laatste verlenging: 07 Oktober 2015

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

11/2019 /11/2019