

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Orlistat Teva 120 mg gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 120 mg d'orlistat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

La gélule présente une coiffe et un corps bleus.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Orlistat Teva 120 mg gélules est indiqué en association avec un régime légèrement hypocalorique dans le traitement des patients obèses présentant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> ou des patients en surpoids (IMC  $\geq$  28 kg/m<sup>2</sup>) présentant des facteurs de risque associés.

Le traitement par orlistat doit être interrompu au bout de 12 semaines si le patient n'a pas réussi à perdre au moins 5 % de poids corporel par rapport au début de la thérapie.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Adultes

La posologie d'orlistat recommandée est d'une gélule à 120 mg, à prendre avec de l'eau, immédiatement avant, pendant ou jusqu'à une heure après chaque repas principal. Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisse, la prise d'orlistat doit être évitée.

Le patient doit suivre un régime légèrement hypocalorique, équilibré sur le plan nutritionnel et contenant à peu près 30 % de calories d'origine lipidique. Il est recommandé que le régime soit riche en fruits et en légumes. La quantité quotidienne de graisses, de glucides et de protéines doit être répartie sur trois repas principaux.

Les posologies d'orlistat supérieures à trois fois 120 mg par jour n'ont pas révélé d'avantage complémentaire.

L'effet de l'orlistat se traduit par une augmentation des graisses fécales dès les 24 à 48 premières heures qui suivent son administration. A l'arrêt de la thérapie, le contenu en graisses des fèces retrouve habituellement sa concentration préthérapeutique en 48 à 72 heures.

#### Populations particulières

##### *Population pédiatrique*

L'effet de l'orlistat chez l'enfant n'a pas été étudié.

Il n'existe aucune indication d'utilisation pertinente de Orlistat Teva 120 mg gélules chez l'enfant.

*Personnes âgées (> 65 ans)*

L'effet de l'orlistat chez le patient âgé n'a pas été étudié.

*Insuffisance hépatique ou rénale*

L'effet de l'orlistat chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale n'a pas été étudié.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Syndrome de malabsorption chronique.
- Cholestase.
- Allaitement.

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

Dans les essais cliniques, la diminution du poids corporel sous le traitement par orlistat était moindre chez les patients diabétiques de type II que chez les patients non diabétiques. Le traitement antidiabétique doit parfois être étroitement surveillé pendant la prise d'orlistat.

La coadministration d'orlistat et de ciclosporine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Il faut conseiller aux patients de respecter les recommandations diététiques qui leur sont fournies (voir rubrique 4.2).

Le risque d'effets gastro-intestinaux indésirables (voir rubrique 4.8) peut augmenter quand l'orlistat est pris avec un régime riche en graisses (p. ex. dans un régime à 2 000 kcal/jour, un apport de calories d'origine lipidique supérieur à 30 % équivaut à la prise de plus de 67 g de graisse). La quantité quotidienne de graisses doit être répartie sur les trois repas principaux. Si l'orlistat est pris lors d'un repas très riche en graisses, le risque d'effets gastro-intestinaux indésirables peut augmenter.

Des cas d'hémorragie rectale ont été signalés sous [Nom de fantaisie]. Les prescripteurs doivent approfondir leur mise au point en cas de symptômes sévères et/ou persistants.

L'utilisation d'une méthode contraceptive complémentaire est recommandée pour prévenir un possible échec de la contraception orale en cas de diarrhée abondante (voir rubrique 4.5).

Les paramètres de la coagulation doivent être surveillés chez les patients traités en concomitance par des anticoagulants oraux (voir rubriques 4.5 et 4.8).

L'utilisation d'orlistat peut être associée à une hyperoxalurie et à une néphropathie par dépôts d'oxalate pouvant causer une insuffisance rénale. Le risque est plus important chez les patients présentant une maladie rénale chronique sous-jacente et/ou une déplétion volumique (voir rubrique 4.8).

De rares cas d'hypothyroïdie et/ou d'altération de la maîtrise d'une hypothyroïdie peuvent se produire. Il est possible que leur mécanisme, quoique non prouvé, implique une diminution de l'absorption des sels d'iode et/ou de la lévothyroxine (voir rubrique 4.5).

Patients antiépileptiques : l'orlistat peut déséquilibrer un traitement anticonvulsivant en réduisant l'absorption de médicaments antiépileptiques, avec des convulsions pour résultat (voir rubrique 4.5).

Antirétroviraux contre le VIH : Orlistat peut réduire l'absorption de médicaments antirétroviraux contre le VIH et affecter négativement l'efficacité des médicaments antirétroviraux contre le VIH (voir rubrique 4.5).

#### Excipient(s)

##### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **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'interactions médicamenteuses et a également été signalée dans plusieurs cas d'administration concomitante d'orlistat. Ce phénomène peut entraîner une réduction de l'efficacité immunosuppressive. Cette association n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4). Toutefois, si une telle utilisation concomitante est inévitable, il convient de surveiller plus fréquemment les taux sanguins de ciclosporine aussi bien après l'ajout qu'à l'arrêt de l'orlistat chez les patients traités par ciclosporine. Les taux sanguins de ciclosporine doivent être surveillés jusqu'à leur stabilisation.

#### Acarbose

En l'absence d'études d'interactions pharmacocinétiques, l'administration concomitante d'orlistat et d'acarbose doit être évitée.

#### Anticoagulants oraux

Quand la warfarine ou d'autres anticoagulants sont associés à l'orlistat, il convient de surveiller le rapport normalisé international (RNI) (voir rubrique 4.4).

#### Vitamines liposolubles

Le traitement par orlistat risque d'altérer l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K).

La grande majorité des patients traités par orlistat pendant des périodes allant jusqu'à quatre années complètes dans le cadre d'études cliniques conservaient des taux normaux de vitamines A, D, E et K et de bêta-carotène. Pour assurer une nutrition adéquate, les patients qui suivent un régime visant à maîtriser le poids doivent se voir conseiller une alimentation riche en fruits et en légumes et parfois la prise d'un complément multivitaminé. Si un tel complément est recommandé, il doit être pris au moins deux heures après l'administration de l'orlistat ou à l'heure du coucher.

#### Amiodarone

Une légère diminution des taux plasmatiques d'amiodarone, quand celle-ci était administrée en dose unique, a été observée auprès d'un nombre limité de volontaires sains qui recevaient de l'orlistat en concomitance. Chez les patients traités par amiodarone, les répercussions cliniques de cet effet restent inconnues, mais il est possible que le phénomène devienne cliniquement pertinent dans certains cas. Chez les patients concomitairement traités par amiodarone, un renforcement de la surveillance de l'état clinique et de l'ECG se justifie.

### Médicaments antiépileptiques

Des convulsions ont été signalées chez des patients traités en même temps par de l'orlistat et des médicaments antiépileptiques, p. ex. valproate, lamotrigine, pour lesquels une relation causale de type interactif ne peut pas être exclue. Ces patients doivent donc faire l'objet d'un suivi des éventuelles variations de fréquence et/ou de gravité des convulsions (voir rubrique 4.4).

### Lévothyroxine

De rares cas d'hypothyroïdie et/ou d'altération de la maîtrise d'une hypothyroïdie peuvent se produire. Il est possible que leur mécanisme, quoique non prouvé, implique une diminution de l'absorption des sels d'iode et/ou de la lévothyroxine (voir rubrique 4.4).

### Médicaments antirétroviraux contre le VIH, antidépresseurs, antipsychotiques et benzodiazépines

On a rapporté quelques cas de diminution de l'efficacité des médicaments antirétroviraux contre le VIH, antidépresseurs, antipsychotiques (tels que le lithium) et benzodiazépines suite l'initiation du traitement par l'orlistat chez des patients préalablement bien contrôlés. Par conséquent, un traitement par l'orlistat ne doit être initié qu'après un examen attentif de l'impact possible chez ces patients.

### Absence d'interactions

Aucune interaction n'a été observée avec l'amitriptyline, l'atorvastatine, les biguanides, la digoxine, les fibrates, la fluoxétine, le losartan, la phénytoïne, la phentermine, la pravastatine, la nifédipine GITS (Gastro-intestinal Therapeutic System), la nifédipine à libération prolongée, la sibutramine ou l'alcool. L'absence de ces interactions a été démontrée par des études d'interactions médicamenteuses spécifiques.

L'absence d'interaction entre les contraceptifs oraux et l'orlistat a également été démontrée par des études d'interactions médicamenteuses spécifiques. Toutefois, il est possible que l'orlistat réduise indirectement la disponibilité des contraceptifs oraux et provoque des grossesses inattendues dans des cas isolés. Une méthode contraceptive complémentaire est recommandée en cas de diarrhée abondante (voir rubrique 4.4).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant l'action de l'orlistat sur la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition et le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Il convient d'être prudent au moment de la prescription aux femmes enceintes.

Comme on ne sait pas si l'orlistat est excrété dans le lait maternel, il est contre-indiqué pendant l'allaitement.

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

L'orlistat n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

Les réactions indésirables à l'orlistat sont principalement de nature gastro-intestinale. Leur incidence décroît en cas de poursuite de l'orlistat.

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous en fonction de la classe de système d'organes et de la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : 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 ( $< 1/10\ 000$ ), y compris les notifications isolées.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Le tableau des effets indésirables suivants (première année de traitement) se fonde sur les réactions indésirables survenues à une fréquence  $> 2\%$  et avec une incidence  $\geq 1\%$  supérieure à celle observée sous placebo dans les essais cliniques d'une durée de 1 ou 2 ans :

| <b>CLASSE DE SYSTEME D'ORGANES</b>   | <b>EFFET INDESIRABLE</b>  |
|--|---|
| <b>Affections du système nerveux</b><br>Très fréquent :  | Céphalées   |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b><br><br>Très fréquent :<br>Fréquent :         | Infection des voies respiratoires supérieures<br>Infection des voies respiratoires inférieures  |
| <b>Affections gastro-intestinales</b><br>Très fréquent :<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>Fréquent : | Douleur/gêne abdominale<br>Petites pertes rectales huileuses<br>Flatuosités accompagnées d'écoulement<br>Défécation impérieuse<br>Selles grasses/huileuses<br>Flatulences<br>Selles liquides<br>Evacuations huileuses<br>Augmentation de la défécation<br><br>Douleur/gêne rectale<br>Selles molles<br>Incontinence fécale<br>Distension abdominale*<br>Affection dentaire<br>Affection gingivale |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b><br>Fréquent :   | Infection des voies urinaires   |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b><br>Très fréquent :                                       | Hypoglycémie*   |
| <b>Infections et infestations</b><br>Très fréquent :   | Grippe  |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b><br>Fréquent :                               | Fatigue   |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b><br>Fréquent :                                     | Irrégularité menstruelle  |

|  |         |
|--|---------|
| <b>Affections psychiatriques</b><br>Fréquent : | Anxiété |
|--|---------|

\* effets indésirables du traitement survenus uniquement parmi les patients obèses atteints d'un diabète de type 2, à une fréquence > 2 % et avec une incidence  $\geq$  1 % supérieure à celle observée sous placebo.

Dans un essai clinique de 4 ans, le mode général de distribution des effets indésirables était similaire à celui décrit à l'issue des études de 1 et 2 ans et se caractérisait, sur la période de 4 ans, par une diminution d'année en année de l'incidence totale des effets indésirables de type gastro-intestinal survenus au cours de la première année.

Le tableau des effets indésirables suivant se fonde sur les notifications spontanées, enregistrées depuis la mise sur le marché et dont la fréquence reste dès lors indéterminée :

| CLASSE DE SYSTEME D'ORGANES                          | EFFET INDESIRABLE  |
|--|--|
| <b>Investigations</b>                                | Augmentation des transaminases hépatiques et de la phosphatase alcaline.<br>Une diminution de la prothrombine, une augmentation du RNI et un déséquilibre du traitement anticoagulant entraînant des variations des paramètres hémostatiques ont été signalés chez des patients traités à la fois par un anticoagulant et de l'orlistat (voir rubriques 4.4 et 4.5). |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                | Hémorragie rectale<br>Diverticulite<br>Pancréatite   |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> | Eruptions bulleuses  |
| <b>Affections du système immunitaire</b>             | Hypersensibilité (p. ex. prurit, éruption cutanée, urticaire, angio-œdème, bronchospasme et anaphylaxie)   |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                    | Lithiase biliaire<br>Hépatite, parfois grave. Quelques cas fatals ou des cas nécessitant une greffe du foie ont été rapportés  |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>     | Néphropathie par dépôts d'oxalate pouvant causer 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 l'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).

#### **4.9 Surdosage**

Des doses uniques de 800 mg d'orlistat et des posologies multiples allant jusqu'à 400 mg trois fois par jour pendant 15 jours ont été étudiées chez des sujets de poids normal ou obèses sans effet indésirable

significatif. Par ailleurs, des posologies de 240 mg 3x/j ont été administrées à des patients obèses pendant 6 mois. Depuis la mise sur le marché, la majorité des notifications de surdosage d'orlistat signalent soit une absence d'effets indésirables soit des effets indésirables similaires à ceux décrits sous la dose recommandée.

Si un surdosage massif en orlistat se produit, il est recommandé de garder le patient sous observation pendant 24 heures. Sur la base des études effectuées chez l'être humain et chez l'animal, tous les effets systémiques imputables aux propriétés d'inhibition des lipases de l'orlistat devraient être rapidement réversibles.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Préparations contre l'obésité, sauf les diététiques ; préparations contre l'obésité à action périphérique, code ATC: A08AB01.

L'orlistat est un inhibiteur puissant, spécifique et à longue durée d'action des lipases gastro-intestinales. Il exerce son activité thérapeutique dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle en formant un lien covalent avec la sérine située sur le site actif des lipases gastriques et pancréatiques. L'enzyme inactivée ne peut dès lors plus hydrolyser les graisses alimentaires présentes sous forme de triglycérides en acides gras libres et monoglycérides absorbables.

Les études de 2 ans et celle de 4 ans ont associé un régime hypocalorique au traitement dans les deux groupes orlistat et placebo.

L'ensemble des données recueillies dans cinq études de 2 ans portant sur l'orlistat et un régime hypocalorique révèle que 37 % des patients sous orlistat et 19 % des patients sous placebo présentaient une perte d'au moins 5 % de leur poids corporel de départ après 12 semaines de traitement. Parmi ces personnes, 49 % des patients traités par orlistat et 40 % de ceux traités par placebo ont continué à perdre  $\geq 10$  % de leur poids corporel de départ en un an. Inversement, parmi les patients qui ne présentaient pas une perte de 5 % de leur poids corporel de départ après 12 semaines de traitement, seuls 5 % des sujets traités par orlistat et 2 % de ceux traités par placebo ont continué à perdre  $\geq 10$  % de leur poids corporel de départ en un an. Globalement, après un an de traitement, la proportion de patients ayant perdu 10 % ou plus de leur poids corporel était de 20 % sous 120 mg d'orlistat contre 8 % sous placebo. La différence moyenne entre les pertes de poids obtenues sous le médicament et sous placebo était de 3,2 kg.

Les données de l'essai clinique XENDOS d'une durée de 4 ans révèlent que 60 % des patients sous orlistat et 35 % des patients sous placebo présentaient une perte d'au moins 5 % de leur poids corporel de départ après 12 semaines de traitement.

Parmi ces patients, 62 % dans le groupe orlistat et 52 % dans le groupe placebo ont continué à perdre  $\geq 10$  % de leur poids corporel de départ en un an. Inversement, parmi les patients qui ne présentaient pas une perte de 5 % de leur poids corporel de départ après 12 semaines de traitement, seuls 5 % des patients traités par orlistat et 4 % de ceux traités par placebo ont continué à perdre  $\geq 10$  % de leur poids corporel de départ en un an. Après 1 an de traitement, 41 % des personnes traitées par orlistat contre 21 % de celles traitées par placebo avaient perdu  $\geq 10$  % de poids corporel avec une différence moyenne de 4,4 kg entre les deux groupes. Après 4 ans de traitement, les proportions étaient de 21 % sous orlistat et 10 % sous placebo avec une différence moyenne de 2,7 kg.

Les patients sous orlistat ou sous placebo étaient plus nombreux à présenter une perte de leur poids corporel de départ d'au moins 5 % après 12 semaines ou 10 % après un an dans l'étude XENDOS que dans les cinq études de 2 ans. La raison de cette différence est que les cinq études de 2 ans comportaient une première période de 4 semaines de régime et de placebo, pendant laquelle les patients perdaient en moyenne 2,6 kg avant de commencer le traitement.

Les données d'un essai clinique de 4 ans laissent également penser que la perte de poids obtenue sous orlistat avait freiné l'évolution du diabète de type 2 pendant l'étude (incidences cumulées des cas de diabète : 3,4 % dans le groupe orlistat contre 5,4 % dans le groupe traité par placebo). La grande majorité des cas de diabète s'observait dans le sous-groupe des patients qui présentaient une réduction de la tolérance au glucose au départ, soit 21 % des patients randomisés. On ne sait pas si ces observations peuvent se traduire par des bénéfices cliniques à long terme.

Chez les patients obèses atteints d'un diabète de type 2 insuffisamment corrigé par les agents antidiabétiques, les données issues de quatre essais cliniques d'un an ont révélé des proportions de répondants ( $\geq 10$  % de perte de poids corporel) de 11,3 % sous orlistat contre 4,5 % sous placebo. Chez les patients traités par orlistat, la différence moyenne par rapport au placebo était de 1,83 à 3,06 kg sur le plan de la perte de poids et de 0,18 à 0,55 % en ce qui concernait la réduction de l'HbA1c. Il n'a pas été démontré que l'effet sur l'HbA1c était indépendant de la diminution du poids.

Dans une étude multicentrique (Etats-Unis, Canada), en groupes parallèles, en double aveugle et contrôlée par placebo, 539 adolescents obèses ont été randomisés pour recevoir 120 mg d'orlistat ( $n = 357$ ) ou un placebo ( $n = 182$ ), trois fois par jour, en appoint à un régime hypocalorique et la pratique d'exercices pendant 52 semaines. Les deux populations recevaient des compléments multivitaminés. Le principal critère d'évaluation était l'évolution de l'indice de masse corporelle (IMC) entre le début et la fin de l'étude.

Les résultats se sont révélés significativement supérieurs dans le groupe orlistat (différence d'IMC de 0,86 kg/m<sup>2</sup> en faveur de l'orlistat). Une proportion de 9,5 % des patients traités par orlistat avaient perdu  $\geq 10$  % de leur poids corporel au bout de 1 an contre 3,3 % dans le groupe placebo, avec une différence moyenne de 2,6 kg entre les deux groupes. La différence était principalement liée aux résultats du groupe de patients qui présentaient une perte de poids  $\geq 5$  % au bout de 12 semaines de traitement par orlistat, soit 19 % de la population initiale. Les effets indésirables étaient globalement similaires à ceux observés chez les adultes. On constatait toutefois une augmentation inexplicée de l'incidence des fractures osseuses (6 % contre 2,8 % dans les groupes orlistat et placebo, respectivement).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Des études effectuées sur des volontaires de poids normal ou obèses ont révélé que l'ampleur de l'absorption de l'orlistat était minime. Les concentrations plasmatiques d'orlistat intact étaient non mesurables ( $< 5$  ng/ml) huit heures après l'administration orale du produit.

De façon générale, aux doses thérapeutiques, la détection d'orlistat intact dans le plasma se révélait sporadique, et les concentrations étaient extrêmement faibles ( $< 10$  ng/ml ou 0,02  $\mu$ mol), sans indice d'accumulation, ce qui cadre avec le caractère minime de l'absorption.

### Distribution

Le volume de distribution ne peut pas être déterminé parce que le médicament est très peu absorbé et qu'il n'a pas de pharmacocinétique systémique définie. *In vitro*, l'orlistat est lié à plus de 99 % aux

protéines plasmatiques (principalement aux lipoprotéines et à l'albumine). L'orlistat se distribue très peu dans les érythrocytes.

### Biotransformation

Sur la base des données recueillies chez l'animal, il est probable que le métabolisme de l'orlistat se déroule principalement dans la paroi gastro-intestinale. Une étude effectuée sur des patients obèses a révélé que la minime fraction de la dose absorbée par l'organisme donnait naissance à deux métabolites principaux : M1 (par hydrolyse du cycle lactone à quatre éléments) et M3 (par clivage du résidu N-formyl leucine de M1), qui constituent à peu près 42 % de la concentration plasmatique totale.

M1 et M3 présentent un cycle bêta-lactone ouvert et une activité inhibitrice sur les lipases extrêmement faible (1 000 et 2 500 fois inférieure à celle de l'orlistat, respectivement). Etant donné le caractère minime de cette activité inhibitrice et des taux plasmatiques observés aux doses thérapeutiques (en moyenne 26 ng/ml et 108 ng/ml, respectivement), ces métabolites sont supposés sans effet pharmacologique.

### Elimination

Des études effectuées sur des sujets de poids normal ou obèses ont révélé que l'excrétion fécale du médicament non absorbé représentait la principale voie d'élimination. Environ 97 % de la dose administrée étaient excrétés dans les fèces, dont 83 % sous forme d'orlistat inchangé.

L'excrétion rénale cumulée de l'ensemble des produits liés à l'orlistat était < 2 % de la dose administrée. Le délai d'excrétion complète (fécale plus urinaire) était de 3 à 5 jours. L'élimination de l'orlistat s'est révélée similaire chez les volontaires de poids normal ou obèses. Orlistat, M1 et M3 sont tous 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 de la fonction de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études portant sur la reproduction animale n'ont pas mis d'effet tératogène en évidence. En l'absence d'un tel effet chez l'animal, il ne faut pas non plus en attendre chez l'homme. Jusqu'ici, les substances actives responsables de malformations chez l'homme se sont révélées tératogènes chez des animaux, quand des études bien conduites étaient effectuées sur deux espèces.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule :

Cellulose microcristalline  
Glycolate d'amidon sodique (type A)  
Silice hydrophobe colloïdale  
Laurylsulfate de sodium

#### Enveloppe de la gélule :

Gélatine  
Carmin d'indigo (E132)

Dioxyde de titane (E171)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A 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.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en Al/PVC/PCVD contenant 21, 42, 60, 84, 90 et 120 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

BE398377

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23/08/2011

Date de renouvellement de l'autorisation : 01/03/2019.

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte: 08/2020.