

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orlistat Teva 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.

De capsule heeft een blauw kapje en blauw lichaam.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orlistat Teva 120 mg harde capsules is geïndiceerd samen met een licht hypocalorisch dieet voor de behandeling van zwaarlijvige patiënten met een quetelet-index (BMI) groter of gelijk aan 30 kg/m², of patiënten met overgewicht (BMI ≥ 28 kg/m²) met geassocieerde risicofactoren.

De behandeling met orlistat moet na 12 weken gestaakt worden als de patiënten er niet in geslaagd zijn tenminste 5% van het lichaamsgewicht te verliezen ten opzichte van het begin van de behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

De aanbevolen dosis orlistat is 1 capsule van 120 mg, onmiddellijk vóór, tijdens of tot hoogstens 1 uur na elke hoofdmaaltijd in te nemen met wat water. Als er een maaltijd wordt overgeslagen of als deze geen vet bevat, hoeft orlistat niet ingenomen te worden.

De patiënt moet een evenwichtig, licht hypocalorisch dieet volgen dat ongeveer 30% calorieën uit vet bevat. Het is raadzaam om veel fruit en groenten in dit dieet op te nemen. De dagelijkse inname van vet, koolhydraten en proteïnen moet verdeeld worden over drie hoofdmaaltijden.

Hogere doses dan 120 mg orlistat driemaal daags bleken geen extra voordelen op te leveren.

Orlistat doet de hoeveelheid vet in de feces al 24 tot 48 uur na toediening toenemen. Na stopzetting van de behandeling zal de hoeveelheid vet in de feces binnen 48 tot 72 uur terugkeren tot de waarden vóór de behandeling.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Het effect van orlistat werd bij kinderen niet bestudeerd.

Er is geen relevante indicatie voor gebruik van Orlistat Teva 120 mg harde capsules bij kinderen.

Bejaarden (> 65 jaar)

Het effect van orlistat werd niet bestudeerd bij bejaarde patiënten.

Lever- en/ nierfalen

Het effect van orlistat werd niet bestudeerd bij patiënten met lever- en/of nierfalen.

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 klinisch onderzoek nam het lichaamsgewicht bij behandeling met orlistat minder af bij type 2-diabetici dan bij niet-diabetici. Het kan zijn dat de antidiabetische behandeling nauwlettend opgevolgd moet worden bij een behandeling met orlistat.

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

De patiënten moeten de raad krijgen om hun dieetadvies strikt te volgen (zie rubriek 4.2).

De kans op gastro-intestinale bijwerkingen (zie rubriek 4.8) kan toenemen als orlistat wordt ingenomen bij een vetrijk dieet (bv. een dieet met 2.000 kcal/dag, > 30% van de calorieën uit vet, dit is > 67 g vet). De dagelijkse inname van vet moet gespreid worden over drie hoofdmaaltijden. Als orlistat bij een zeer vetrijke maaltijd wordt ingenomen, neemt de kans op gastro-intestinale bijwerkingen toe.

Gevallen van rectale bloeding werden gemeld met Orlistat Teva 120 mg harde capsules. Voorschrijvers moeten ernstige en/of aanhoudende symptomen verder onderzoeken.

Het gebruik van een aanvullende contraceptiemethode is aanbevolen om mogelijk falen van orale contraceptie als gevolg van ernstige diarree te voorkomen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met orale anticoagulantia moeten de stollingsparameters gevolgd worden (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Het gebruik van orlistat kan gepaard gaan met hyperoxalurie en oxalaatnephropatie bij patiënten die soms tot nierinsufficiëntie kan leiden. Het risico is verhoogd bij patiënten met onderliggende chronische nieraandoeningen en/of vochtgebrek (zie rubriek 4.8).

Zeldzame gevallen van hypothyreoïdie en/of verminderde controle over hypothyreoïdie kunnen zich voordoen. Hoewel niet bewezen is, kan het mechanisme een verminderde absorptie inhouden van joodzouten en/of levothyroxine (zie rubriek 4.5).

Anti-epileptica: Orlistat kan een anticonvulsieve behandeling verstoren door de absorptie van anti-epileptica te verminderen, wat kan leiden tot stuipaanvallen (zie rubriek 4.5).

Antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv: Orlistat kan de absorptie van antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv verminderen en kan een negatieve invloed hebben op de werkzaamheid van antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv (zie rubriek 4.5).

Hulpstof(fen)

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 in de plasmaspiegel van ciclosporine werd waargenomen in een geneesmiddelinteractieonderzoek en werd ook gemeld in verschillende gevallen waarin orlistat gelijktijdig werd toegediend. Dit kan de immunosuppressieve werkzaamheid verzwakken. Daarom is de combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik echter niet te vermijden is, moet de bloedspiegel van ciclosporine vaker getest worden, zowel na het instellen van orlistat en als na stopzetting bij patiënten die behandeld worden met ciclosporine. De bloedspiegel van ciclosporine moet gevolgd worden tot hij gestabiliseerd is.

Acarbose

Bij gebrek aan farmacokinetische interactiestudies moet de gelijktijdige toediening van orlistat met acarbose vermeden worden.

Orale anticoagulantia

Wanneer warfarine of andere anticoagulantia samen worden toegediend met orlistat, moeten de INR-waarden (international normalised ratio) gevolgd worden (zie rubriek 4.4).

Vetoplosbare vitaminen

Behandeling met orlistat kan de absorptie van vetoplosbare vitaminen (A, D, E en K) verstoren. Bij een grote meerderheid van de patiënten die tot vier volle jaren behandeld werden met orlistat in klinisch onderzoek bleven de concentraties van vitamine A, D, E en K en van bètacaroteen binnen de normale waarden. Om een evenwichtige voeding te verzekeren moeten patiënten op een gewichtsbeheersingsdieet het advies krijgen om veel fruit en groenten te eten. Het valt te overwegen om een multivitaminen-supplement te geven. Als een multivitaminen-supplement wordt aanbevolen, moet het ten minste twee uur na de toediening van orlistat of voor het slapengaan worden ingenomen.

Amiodaron

Een lichte daling in de plasmaconcentraties van amiodaron, als toegediend in een eenmalige dosis, werd waargenomen bij een beperkt aantal gezonde vrijwilligers die gelijktijdig orlistat innamen. Bij patiënten die behandeld worden met amiodaron is de klinische relevantie van dit effect nog onbekend, maar in sommige gevallen zou het klinisch relevant kunnen worden. Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met amiodaron, is versterkt klinisch toezicht en opvolging van het ECG gerechtvaardigd.

Anti-epileptica

Convulsies werden gemeld bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met orlistat en anti-epileptica zoals valproaat en lamotrigine. Een causaal verband met een interactie kan niet uitgesloten worden. Daarom moeten deze patiënten in het oog gehouden worden voor mogelijke veranderingen in de frequentie en/of ernst van stuipaanvallen (zie rubriek 4.4).

Levothyroxine

Zeldzame gevallen van hypothyreoïdie en/of verminderde controle over hypothyreoïdie kunnen zich voordoen. Hoewel niet bewezen is, kan het mechanisme een verminderde absorptie inhouden van joodzouten en/of levothyroxine (zie rubriek 4.4).

Antiretrovirale geneesmiddelen voor hiv, antidepressiva, antipsychotica en benzodiazepines

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.

Geen interacties

Er werden geen interacties waargenomen met amitriptyline, atorvastatine, biguaniden, digoxine, fibraten, fluoxetine, losartan, fenytoïne, fentermine, pravastatine, nifedipine GITS (Gastro-intestinaal Therapeutisch Systeem), nifedipine vertraagde afgifte, sibutramine of alcohol. De afwezigheid van deze interacties is aangetoond in specifieke geneesmiddelinteractieonderzoeken.

De afwezigheid van interactie tussen orale anticonceptie en orlistat werd aangetoond in specifieke geneesmiddelinteractieonderzoeken. Orlistat kan in sommige individuele gevallen de beschikbaarheid van orale anticonceptie echter indirect verminderen en leiden tot onverwachte zwangerschappen. Een aanvullende contraceptiemethode is aanbevolen in geval van ernstige diarree (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor orlistat zijn er geen klinische gegevens beschikbaar over zwangerschappen waarbij dit product gebruikt werd.

Uit dierenexperimenten blijkt geen rechtstreeks of onrechtstreeks schadelijk effect met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/ foetale ontwikkeling, de geboorte of de postnatale ontwikkeling (zie 5.3). Voorzichtigheid is geboden als dit voorgeschreven wordt aan zwangere vrouwen.

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

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

Orlistat heeft geen invloed op het vermogen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van orlistat zijn vooral gastro-intestinaal van aard. De incidentie van de bijwerkingen verminderde met voortgezet gebruik van orlistat.

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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 $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in dalende volgorde van ernst.

De volgende tabel van bijwerkingen (eerste jaar behandeling) is gebaseerd op bijwerkingen die optraden met een frequentie > 2% en met een incidentie \geq 1% hoger dan placebo in klinisch onderzoek van 1 en 2 jaar:

SYSTEEM/ORGAANKLASSEN	BIJWERKING/VOORVAL
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak:	Hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Infectie van de bovenste luchtwegen Infectie van de onderste luchtwegen
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Buikpijn/ongemak Olieachtige afscheiding uit het rectum Natte winderigheid Defecatie drang Vette/olieachtige stoelgang Winderigheid Vloeibare stoelgang Olieachtige ontlasting Toegenomen defecatie Rectale pijn/ongemak Zachte stoelgang Fecale incontinentie Opgezette buik* Tandaandoeningen Tandvleesaandoeningen
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak:	Urineweginfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak:	Hypoglykemie*
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak:	Griep
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak:	Vermoeidheid
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Onregelmatige menstruatie
Psychische stoornissen Vaak:	Angst

* Alleen eenmalige bijwerkingen van de behandeling die optraden met een frequentie > 2% en met een incidentie \geq 1% hoger dan placebo bij zwaarlijvige type-2-suikerpatiënten.

In een 4 jaar durend klinisch onderzoek was het algemene spreidingspatroon van de bijwerkingen vergelijkbaar met dat gemeld voor de onderzoeken van 1 en 2 jaar, waarbij de totale incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen die in jaar 1 optraden elk jaar in de 4-jarige periode afnamen.

De volgende tabel van bijwerkingen is gebaseerd op spontane meldingen na het in de handel brengen, en daarom blijft de frequentie onbekend:

SYSTEEM/ORGAANKLASSEN	BIJWERKING
Onderzoeken	Stijging in de spiegels van levertransaminasen en alkalische fosfatase. Daling van protrombine, toegenomen INR en verstoring van de behandeling met anticoagulantia, die leiden tot variaties van de hemostatische parameters werden gemeld bij patiënten behandeld met anticoagulantia samen met orlistat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
Maagdarmsstelselaandoeningen	Rectale bloeding Diverticulitis Pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Bulleuze erupties
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (bv. jeuk, uitslag, netelroos, angio-oedeem, bronchospasme en anafylaxie)
Lever- en galaandoeningen	Cholelithiase Hepatitis die ernstig kan zijn. Enkele dodelijke gevallen en gevallen waar een levertransplantatie nodig waren, werden gemeld.
Nier- en urinewegaandoeningen	Oxalaatnephropatie die soms tot nierinsufficiëntie kan leiden.

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 via het 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

Enmalige doses van 800 mg orlistat en meervoudige doses tot 400 mg driemaal daags gedurende 15 dagen werden bestudeerd bij personen met een normaal gewicht en met overgewicht en leverden geen relevante ongunstige bevindingen op. Bovendien werden doses van 240 mg 3x/dag gedurende 6 maanden toegediend aan zwaarlijvige patiënten. De meeste gevallen van overdosering met orlistat opgetekend na het in de handel brengen meldden ofwel geen bijwerkingen ofwel bijwerkingen die vergelijkbaar waren met die gemeld bij de aanbevolen dosis.

Bij een mogelijke grote overdosis orlistat is het raadzaam om de patiënt 24 uur onder observatie te houden. Op basis van experimenteel onderzoek bij mensen en dieren zouden de systemische effecten als gevolg van lipaseremmende eigenschappen van orlistat snel omkeerbaar moeten zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiobesitaspreparaten, excl. dieetproducten; perifeer werkend antiobesitasmiddel, ATC-code A08AB01.

Orlistat is een krachtige, specifieke en langwerkende remmer van de gastro-intestinale lipasen. Het oefent zijn therapeutische werking uit in de maagholte en dunne darm door covalent te binden aan de actieve serine van het lipase uit maag en pancreas. Het geïnactiveerde enzym is dan niet beschikbaar om het vet in de vorm van triglyceriden uit de voeding te hydrolyseren tot absorbeerbare vrije vetzuren en monoglyceriden.

In de onderzoeken over 2 en 4 jaar werden de twee groepen die orlistat en placebo kregen daarnaast ook nog op een hypocalorisch dieet gezet.

Samengevoegde gegevens van vijf onderzoeken van 2 jaar met orlistat en een hypocalorisch dieet hebben aangetoond dat 37% van de patiënten op orlistat ten minste 5% van het beginlichaamsgewicht had verloren na 12 weken behandeling, tegenover 19% in de placebogroep. Hiervan verloor 49% van de patiënten op orlistat \geq 10% van hun begingewicht in één jaar, vergeleken met 40% in de placebogroep. Omgekeerd vertoonde slechts 5% van de patiënten die geen 5% van het begingewicht verloren hadden na 12 weken behandeling met orlistat een gewichtsverlies \geq 10% van het begingewicht in één jaar, vergeleken met 2% in de placebogroep. Over het geheel gezien had na één jaar behandeling 20% van de patiënten op 120 mg orlistat 10% of meer van het lichaamsgewicht verloren, vergeleken met 8% van de patiënten op placebo. Het gemiddelde verschil in gewichtsverlies met het geneesmiddel vergeleken met placebo bedroeg 3,2 kg.

Gegevens van het 4 jaar durende klinische onderzoek XENDOS hebben aangetoond dat 60% van de patiënten op orlistat ten minste 5% van het beginlichaamsgewicht had verloren na 12 weken behandeling, tegenover 35% in de placebogroep.

Hiervan verloor 62% van de patiënten op orlistat \geq 10% van het beginlichaamsgewicht in één jaar, tegenover 52% in de placebogroep. Omgekeerd vertoonde slechts 5% van de patiënten die geen 5% van het beginlichaamsgewicht verloren had na 12 weken behandeling met orlistat een gewichtsverlies \geq 10% van het beginlichaamsgewicht in één jaar, vergeleken met 4% in de placebogroep. Na 1 jaar behandeling had 41% van de patiënten op orlistat \geq 10% van het lichaamsgewicht verloren, tegenover 21% in de placebogroep, met een gemiddeld verschil van 4,4 kg tussen de twee groepen. Na 4 jaar behandeling had 21% van de van de patiënten op orlistat \geq 10% van het lichaamsgewicht verloren, tegenover 10% in de placebogroep, met een gemiddeld verschil van 2,7 kg.

Er waren meer patiënten die ten minste 5% in 12 weken of 10% in één jaar van hun begingewicht verloren met orlistat of placebo in het XENDOS-onderzoek dan in de vijf onderzoeken van 2 jaar. De reden voor dit verschil is dat de vijf onderzoeken van 2 jaar een dieet van 4 weken en een inlooperperiode met placebo omvatten, waarin de patiënten gemiddeld 2,6 kg verloren vóór het begin van de behandeling.

Gegevens van het onderzoek van 4 jaar wezen er ook op dat het gewichtsverlies bereikt met orlistat de ontwikkeling van type 2-diabetes tijdens het onderzoek vertraagde (cumulatieve incidentie diabetesgevallen: 3,4% in de orlistatgroep vergeleken met 5,4% in de placebogroep). De grote meerderheid van de diabetesgevallen zat in de subgroep van patiënten met een verstoorde glucosetolerantie in het begin. Deze groep vertegenwoordigde 21% van de gerandomiseerde patiënten. Het is niet bekend of deze bevindingen om te zetten zijn in klinische voordelen op lange termijn.

Bij zwaarlijvige type-2-diabetici die onvoldoende onder controle waren met antidiabetica, toonden de gegevens van het klinisch onderzoek van 4 jaar aan dat het percentage responders ($\geq 10\%$ gewichtsverlies) 11,3% bedroeg met orlistat en 4,5% met placebo. Bij de met orlistat behandelde patiënten was het gemiddelde verschil in gewichtsverlies t.o.v. placebo 1,83 kg tot 3,06 kg en het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in de verlaging van HbA1c 0,18% tot 0,55%. Er is niet aangetoond dat het effect op HbA1c onafhankelijk was van het gewichtsverlies.

In een multicentrisch (VS, Canada), dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen werden 539 zwaarlijvige adolescente patiënten gerandomiseerd op ofwel 120 mg orlistat (n=357) of placebo (n=182) driemaal daags als aanvulling op een hypocalorisch dieet en lichaamsbeweging gedurende 52 weken. Beide populaties kregen multivitaminen-supplementen. Het primaire eindpunt was de verandering in quetelet-index (BMI) vanaf het begin tot het einde van het onderzoek.

De resultaten waren significant superieur in de orlistatgroep (verschil in BMI van $0,86 \text{ kg/m}^2$ in het voordeel van orlistat). 9,5% van de met orlistat behandelde patiënten t.o.v. 3,3% van de met placebo behandelde patiënten verloor $\geq 10\%$ van hun lichaamsgewicht na 1 jaar met een gemiddeld verschil van 2,6 kg tussen de twee groepen. Het verschil werd vooral veroorzaakt door het resultaat in de groep patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies na 12 weken behandeling met orlistat: deze groep vertegenwoordigde 19% van de initiële populatie. De bijwerkingen waren over het algemeen vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen. Er was echter een onverklaarbare toename in de incidentie van botbreuken (respectievelijk 6% t.o.v. 2,8% in de groepen op orlistat en placebo).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Onderzoek bij vrijwilligers met een normaal gewicht en met overgewicht heeft aangetoond dat orlistat minimaal werd geabsorbeerd. De plasmaconcentraties van intact orlistat waren acht uur na orale toediening van orlistat niet meetbaar ($< 5 \text{ ng/ml}$).

Over het algemeen werd bij therapeutische doses slechts sporadisch van intact orlistat gedetecteerd en de concentraties waren uiterst laag ($< 10 \text{ ng/ml}$ of $0,02 \text{ } \mu\text{mol}$), zonder tekenen van stapeling, wat consistent is met een minimale absorptie.

Distributie

Het distributievolume kan niet bepaald worden omdat het geneesmiddel minimaal geabsorbeerd wordt en geen duidelijke systemische farmacokinetiek heeft. *In vitro* bindt orlistat voor $> 99\%$ aan plasmaproteïnen (lipoproteïnen en albumine waren de voornaamste liganden). Orlistat wordt minimaal opgenomen in erythrocyten.

Biotransformatie

Op basis van gegevens uit experimenten met dieren is het waarschijnlijk dat het metabolisme van orlistat zich voornamelijk binnen de gastro-intestinale wand voltrekt. Op basis van een onderzoek bij zwaarlijvige patiënten waren er in de minimale fractie van de dosis die systemisch werd geabsorbeerd twee hoofdmetabolieten: M1 (4-ledige lactonring, gehydrolyseerd) en M3 (M1 met gekleefde N-formylleucine-eenheid). Deze maakten 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 zwakker dan orlistat). Vanwege deze zwakkere remmende activiteit en de lage plasmaconcentraties bij therapeutische doses (respectievelijk gemiddeld 26 ng/ml en 108 ng/ml), worden deze metabolieten beschouwd als farmacologisch neutraal.

Eliminatie

Onderzoek bij personen met een normaal gewicht en overgewicht heeft aangetoond dat de fecale uitscheiding van niet-geabsorbeerd geneesmiddel de voornaamste eliminatieroute was. Ongeveer 97% van de toegediende dosis werd afgevoerd via de feces en 83% daarvan in ongewijzigde vorm. De cumulatieve renale uitscheiding van alle aan orlistat gerelateerde stoffen bedroeg < 2% van de toegediende dosis. De tijd tot volledige eliminatie (feces plus urine) was 3 tot 5 dagen. De spreiding van orlistat leek vergelijkbaar voor vrijwilligers met een normaal gewicht en overgewicht. Orlistat, M1 en M3 worden alle drie 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 voortplantingsonderzoek bij dieren werd geen teratogeen effect waargenomen. Aangezien er geen teratogeen effect is bij dieren, worden er geen misvormingen verwacht bij de mens. Tot op heden zijn alle werkzame stoffen die verantwoordelijk waren voor misvormingen bij de mens teratogeen gebleken bij dieren in correct uitgevoerde onderzoeken bij 2 diersoorten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vulling van de capsule:

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide
Natriumlaurylsulfaat

Buitenlaag van de capsule:

Gelatine
Indigokarmijn (E132)
Titaandioxide (E171)

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 oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/pvc/PVDC blisterverpakkingen met 21, 42, 60, 84, 90 en 120 harde capsules.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE398377

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 23/08/2011
Datum van laatste verlenging: 01/03/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 08/2020.
Datum van goedkeuring: 08/2020.