

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orlistat Sandoz 60 mg harde capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 60 mg orlistat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Helderblauw, maat No. 3.

Inhoud is een wit poeder of licht samengedrukte agglomeraten.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Orlistat Sandoz is geïndiceerd voor gewichtsverlies bij volwassenen die te veel wegen (body mass index, BMI,  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ ), en moet worden ingenomen samen met een licht caloriearm, vetarm dieet.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### *Dosering*

##### *Volwassenen*

De aanbevolen dosering van Orlistat Sandoz is één capsule van 60 mg driemaal per dag. Er mogen niet meer dan drie capsules van 60 mg per 24 uur worden ingenomen.

De behandeling mag niet langer duren dan 6 maanden.

Als patiënten niet in staat zijn te vermageren na 12 weken behandeling met Orlistat Sandoz, moeten ze hun arts of een apotheker raadplegen. Het kan nodig zijn om de behandeling stop te zetten.

Dieet en lichaamsbeweging zijn belangrijke onderdelen van een vermageringsprogramma. Het wordt aanbevolen om te beginnen met een dieet en programma van lichaamsbeweging voor een behandeling met Orlistat Sandoz wordt gestart.

Bij inname van orlistat moet de patiënt een gebalanceerd, licht caloriearm dieet volgen waarvan ongeveer 30% van de calorieën geleverd wordt door vet (bv. in een dieet van 2.000 kcal/dag is dat gelijk aan  $< 67 \text{ g}$  vet). De dagelijkse inname van vetten, koolhydraten en eiwitten moet over de drie hoofdmaaltijden worden verdeeld.

Het dieet en het programma van lichaamsbeweging moeten verder worden gevolgd als de behandeling met Orlistat Sandoz wordt stopgezet.

##### Speciale populaties

##### *Pediatrische populatie*

De veiligheid en werkzaamheid van Orlistat Sandoz bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Ouderen (>65 jaar oud)*

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van orlistat bij ouderen.

Maar aangezien orlistat minimaal wordt geabsorbeerd, is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk bij ouderen.

#### *Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie*

Het effect van orlistat bij individuen met lever- en/of nierinsufficiëntie is niet onderzocht (zie rubriek 4.4). Maar aangezien orlistat minimaal wordt geabsorbeerd, is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie.

#### **Wijze van toediening**

De capsule moet met water worden ingenomen onmiddellijk voor, tijdens of tot 1 uur na elke hoofdmaaltijd. Als een maaltijd wordt overgeslagen of geen vet bevat, moet de dosis orlistat worden overgeslagen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige behandeling met ciclosporine (zie rubriek 4.5).
- Chronisch malabsorptiesyndroom.
- Cholestase.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige behandeling met warfarine of andere orale anticoagulantia (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Gastro-intestinale symptomen**

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

De mogelijkheid van gastro-intestinale symptomen (zie rubriek 4.8) kan toenemen als orlistat wordt ingenomen bij een individuele maaltijd of een dieet met veel vet.

#### **Vetoplosbare vitamines**

Een behandeling met orlistat kan de absorptie van vetoplosbare vitamines (A, D, E en K) verminderen (zie rubriek 4.5). Daarom moet een multivitaminesupplement worden ingenomen bij het slapengaan.

#### **Antidiabetica**

Aangezien gewichtsverlies kan gepaard gaan met een betere metabole controle bij diabetes, moeten patiënten die een geneesmiddel voor diabetes innemen, een arts raadplegen voor ze een behandeling met Orlistat Sandoz starten, voor het geval het nodig zou zijn de dosering van het antidiabeticum aan te passen.

#### **Geneesmiddelen voor hypertensie of hypercholesterolemie**

Gewichtsverlies kan gepaard gaan met een verbetering van de bloeddruk en de cholesterolconcentratie.

Patiënten die een geneesmiddel innemen voor hypertensie of hypercholesterolemie, moeten een arts of apotheker raadplegen als ze Orlistat Sandoz innemen, voor het geval het nodig zou zijn de dosering van die geneesmiddelen aan te passen.

#### **Amiodaron**

Patiënten die amiodaron innemen, moeten een arts raadplegen voor ze de behandeling met Orlistat Sandoz starten (zie rubriek 4.5).

#### **Rectaal bloedverlies**

Er zijn gevallen van rectaal bloedverlies gerapporteerd bij patiënten die orlistat innamen. Als dat het geval is, moet de patiënt een arts raadplegen.

#### **Orale contraceptie**

Het gebruik van een extra anticonceptiemethode wordt aanbevolen om mogelijk falen van orale contraceptie te voorkomen dat zou kunnen optreden in geval van ernstige diarree (zie rubriek 4.5).

#### **Nierlijden**

Patiënten met nierlijden moeten een arts raadplegen voor ze een behandeling met Orlistat Sandoz starten, omdat het gebruik van orlistat hyperoxalurie en oxalaatnefropathie kan veroorzaken, met in sommige gevallen nierfalen tot gevolg. Patiënten met onderliggend chronisch nierlijden en/of volumedepletie hebben een verhoogd risico.

#### Levothyroxine

Patiënten die levothyroxine innemen, moeten een arts raadplegen voor ze een behandeling met Orlistat Sandoz starten, omdat orlistat en levothyroxine misschien op verschillende tijdstippen moeten worden ingenomen en omdat de dosering van levothyroxine misschien moet worden aangepast. Hypothyroïdie en/of een slechtere controle van hypothyroïdie kunnen optreden als orlistat en levothyroxine tegelijkertijd worden toegediend (zie rubriek 4.5).

#### Anti-epileptica

Patiënten die een anti-epilepticum innemen, moeten een arts raadplegen voor ze een behandeling met Orlistat Sandoz starten, omdat ze moeten worden gevolgd op mogelijke veranderingen van de frequentie en de ernst van convulsies. Als dat het geval is, moet worden overwogen om orlistat en anti-epileptica op verschillende tijdstippen toe te dienen (zie rubriek 4.5).

#### Antiretrovirale middelen tegen hiv

Patiënten moeten een arts raadplegen voordat ze Orlistat Sandoz gelijktijdig met antiretrovirale medicatie gebruiken. Orlistat kan de absorptie van antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv mogelijk 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 is waargenomen in een medicamenteuze-interactiestudie en ook in meerdere gevallen gerapporteerd als orlistat tegelijkertijd werd toegediend. Dat zou kunnen leiden tot een afname van de immunosuppressieve doeltreffendheid. Gelijktijdig gebruik van Orlistat Sandoz en ciclosporine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### Orale anticoagulantia

Als warfarine en andere orale anticoagulantia in combinatie met orlistat worden gegeven, kunnen de waarden van de international normalised ratio (INR) worden beïnvloed (zie rubriek 4.8). Gelijktijdig gebruik van Orlistat Sandoz en warfarine of andere orale anticoagulantia is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### Orale anticonceptiva

In specifieke medicamenteuze-interactiestudies is aangetoond dat er geen interactie optreedt tussen orale anticonceptiva en orlistat. Orlistat zou echter in individuele gevallen de beschikbaarheid van orale anticonceptiva onrechtstreeks kunnen verminderen en leiden tot een onverwachte zwangerschap. Een extra anticonceptiemethode wordt aanbevolen in geval van ernstige diarree (zie rubriek 4.4).

#### Levothyroxine

Hypothyroïdie en/of verminderde controle van hypothyroïdie kunnen optreden als orlistat en levothyroxine tegelijkertijd worden ingenomen (zie rubriek 4.4). Dat zou kunnen te wijten zijn aan een verminderde absorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine.

#### Anti-epileptica

Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die concomitant werden behandeld met orlistat en anti-epileptica, bv. valproaat, lamotrigine, waarbij een causaal verband van een interactie niet kan worden uitgesloten. Orlistat kan de absorptie van anti-epileptica verminderen, wat kan leiden tot convulsies.

#### Antiretrovirale middelen

Op basis van meldingen in de literatuur en postmarketingervaringen kan orlistat mogelijk de absorptie van antiretrovirale middelen tegen hiv verminderen en een negatief effect hebben op de werkzaamheid van antiretrovirale medicatie tegen hiv (zie rubriek 4.4).

#### Vetoplosbare vitamines

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

De overgrote meerderheid van de patiënten die in klinische studies tot 4 jaar lang werden behandeld met orlistat, hadden plasmaconcentraties van vitamine A, D, E en K en bètacaroteen die binnen de normale waarden vielen. Maar patiënten moeten de raad krijgen om een multivitaminen-supplement te gebruiken bij het slapengaan om te zorgen voor een toereikende vitamine-inname (zie rubriek 4.4).

#### Acarbose

Bij gebrek aan farmacokinetische-interactiestudies wordt Orlistat Sandoz niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die acarbose krijgen.

#### Amiodaron

Een daling van de plasmaconcentraties van amiodaron bij toediening van een enkele dosis is waargenomen bij een beperkt aantal gezonde vrijwilligers die concomitant orlistat kregen. De klinische relevantie van dit effect bij patiënten die een behandeling met amiodaron krijgen, is niet bekend. Patiënten die amiodaron innemen, moeten een arts raadplegen voor de start van een behandeling met Orlistat Sandoz. Misschien moet de dosering van amiodaron worden aangepast tijdens behandeling met Orlistat Sandoz.

#### Antidepressiva, antipsychotica (inclusief lithium) en benzodiazepines

Er zijn een aantal meldingen van verminderde werkzaamheid van antidepressiva, antipsychotica (waaronder lithium) en benzodiazepines samenvallend met het begin van een behandeling met orlistat bij eerder goed gecontroleerde patiënten. Daarom mag een behandeling met orlistat alleen worden gestart na een zorgvuldige afweging van de mogelijke impact op deze patiënten.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/contraceptie bij mannen en vrouwen

Het gebruik van een extra anticonceptiemethode wordt aanbevolen om mogelijk falen van orale contraceptie, wat zou kunnen optreden bij ernstige diarree, te voorkomen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over aan orlistat blootgestelde zwangerschappen.

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

Orlistat Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

#### Borstvoeding

Omdat het niet bekend is of Orlistat Sandoz in humane moedermelk wordt uitgescheiden, is orlistat gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten op de vruchtbaarheid.

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen van orlistat zijn vooral gastro-intestinaal van aard en zijn gerelateerd aan het farmacologische effect van het geneesmiddel bij de preventie van absorptie van ingenomen vet.

De gastro-intestinale bijwerkingen die in klinische studies met orlistat 60 mg gedurende 18 maanden tot 2 jaar werden vastgesteld, waren doorgaans licht en van voorbijgaande aard. Ze traden doorgaans vroeg in de behandeling op (binnen 3 maanden) en de meeste patiënten vertoonden maar één episode. Consumptie van een vetarm dieet zal de waarschijnlijkheid van gastro-intestinale bijwerkingen verlagen (zie rubriek 4.4).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens de systeem-orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden als volgt gedefinieerd: 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 ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequenties van bijwerkingen die werden gezien na het in de handel brengen van orlistat, zijn niet bekend omdat deze bijwerkingen vrijwillig werden gerapporteerd vanuit een populatie van onduidelijke grootte.

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

Systeem-orgaanklasse en frequentie	Bijwerking
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b> Niet bekend:	Gedaald protrombine en verhoogde INR (zie rubrieken 4.3 en 4.5).
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b> Niet bekend:	Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie, bronchospasme, angio-oedeem, jeuk, uitslag en urticaria.
<b>Psychische stoornissen</b> Vaak:	Angst *
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b> Zeer vaak:  Vaak:  Niet bekend:	Olieachtig verlies Flatus met verlies Fecale urgentie Vettige/olieachtige stoelgang Olieachtige evacuatie Flatulentie Zachte stoelgang  Buikpijn Fecale incontinentie Vloeibare stoelgang Meer defecatie  Diverticulitis Pancreatitis Lichte rectale bloeding (zie rubriek 4.4)
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> Niet bekend:	Oxalaatnephropathie die aanleiding kan geven tot nierfalen
<b>Lever- en galaandoeningen</b> Niet bekend:	Hepatitis die ernstig kan zijn. Er zijn een aantal fatale gevallen of gevallen die een levertransplantatie vereisen gemeld. Cholelithiasis Stijging van transaminasen en alkalische fosfatase
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> Niet bekend:	Bulleuze eruptie

\* het is aannemelijk dat een behandeling met orlistat kan leiden tot angst in anticipatie op of secundair aan gastro-intestinale bijwerkingen.

### 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](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Enmalige doses van 800 mg orlistat en multiële doses tot 400 mg driemaal per dag gedurende 15 dagen zijn onderzocht bij proefpersonen met een normaal gewicht en obese proefpersonen, zonder significante klinische bevindingen. Voorts werden doseringen van 240 mg driemaal per dag toegediend aan zwaarlijvige patiënten gedurende 6 maanden. De meeste gevallen van overdosering van orlistat die zijn gemeld na het in de handel brengen, rapporteerden ofwel geen bijwerkingen ofwel bijwerkingen die vergelijkbaar waren met de bijwerkingen die worden gerapporteerd met de aanbevolen dosering van orlistat.

In geval van overdosering moet medisch advies worden ingewonnen. Mocht een significante overdosering van orlistat plaatsvinden, wordt aanbevolen de patiënt gedurende 24 uur te observeren. Blijkens humane en dierstudies zouden eventuele systemische effecten die kunnen worden toegeschreven aan de lipaseremmende eigenschappen van orlistat, snel reversibel moeten zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: preparaten tegen obesitas, met uitsluiting van dieetproducten; perifeer werkende producten tegen obesitas, ATC-code: A08AB01.

Orlistat is een krachtige, specifieke, 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 met de actieve serineplaats van de lipasen van de maag en het pancreas. Het geïnactiveerde enzym is zo niet beschikbaar om het vet in de voeding in de vorm van triglyceriden te hydrolyseren tot absorbeerbare vrije vetzuren en monoglyceriden.

In klinische studies is vastgesteld dat orlistat 60 mg driemaal per dag de absorptie van ongeveer 25% van de hoeveelheid vet in de voeding blokkeert. Het effect van orlistat resulteert al 24 tot 48 uur na inname in een toename van het fecale vet. Bij stopzetting van de behandeling daalt het fecale vet weer tot het pretherapeutische niveau, gewoonlijk binnen 48 tot 72 uur.

De resultaten van twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij volwassenen met een BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> ondersteunen de doeltreffendheid van orlistat 60 mg driemaal per dag in combinatie met een hypocalorisch, vetarm dieet.

De primaire parameter, de verandering van het lichaamsgewicht ten opzichte van het begin (op het moment van randomisatie) werd gedurende de onderzoeksperiode gevolgd (tabel 1) en het percentage patiënten dat  $\geq 5\%$  of  $\geq 10\%$  van hun lichaamsgewicht verloor, werd ook berekend (tabel 2). In beide studies werd het gewichtsverlies geëvalueerd gedurende 12 maanden behandeling, maar het grootste gedeelte van het gewichtsverlies vond plaats tijdens de eerste 6 maanden.

	<b>Behandelingsgroep</b>	<b>N</b>	<b>Relatieve gemiddelde verandering (%)</b>	<b>Gemiddelde verandering (kg)</b>
Studie 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 <sup>a</sup>
Studie 2	Placebo	183	-1,17	-1,05

	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 <sup>a</sup>
Samengevoegde gegevens	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 versus placebo

<b>Tabel2: Analyse van het percentage responders na 6 maanden</b>				
	Verloor ≥ 5% van het initiële lichaamsgewicht (%)		Verloor ≥ 10% van het initiële lichaamsgewicht (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Studie 1	30,9	54,6 <sup>a</sup>	10,3	21,3 <sup>b</sup>
Studie 2	21,3	37,7 <sup>a</sup>	2,2	10,5 <sup>b</sup>
Samengevoegde gegevens	26,4	46,7 <sup>a</sup>	6,5	16,2 <sup>a</sup>

Vergelijking met placebo: <sup>a</sup> p < 0,001; <sup>b</sup> p < 0,01

Het gewichtsverlies dat werd verkregen met orlistat 60 mg, had nog andere belangrijke gunstige effecten op de gezondheid na 6 maanden behandeling, naast de vermagering. De gemiddelde relatieve verandering van de totale cholesterol was -2,4% met orlistat 60 mg (aanvankelijk 5,20 mmol/l) en +2,8% met de placebo (aanvankelijk 5,26 mmol/l). De gemiddelde relatieve verandering van de LDL-cholesterol was -3,5% met orlistat 60 mg (aanvankelijk 3,30 mmol/l) en +3,8% met de placebo (aanvankelijk 3,41 mmol/l). De gemiddelde verandering van de middelomtrek was -4,5 cm met orlistat 60 mg (aanvankelijk 103,7 cm) en -3,6 met de placebo (aanvankelijk 103,5 cm). Alle vergelijkingen met de placebo waren statistisch significant.

## 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 niet-meetbaar (< 5 ng/ml) 8 uur na orale toediening van orlistat 360 mg.

Over het algemeen werd er sporadisch intact orlistat opgespoord bij gebruik van therapeutische doses en waren de concentraties uiterst laag (< 10 ng/ml of 0.02 µmol), zonder aanwijzingen van accumulatie, wat strookt met een minimale absorptie.

### Distributie

Het distributievolume kan niet worden bepaald, omdat de werkzame stof 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 diffundeert minimaal in erythrocyten.

### Biotransformatie

Op grond van diergegevens is het waarschijnlijk dat het metabolisme van orlistat hoofdzakelijk plaatsvindt in de gastro-intestinale wand. Op grond van een studie bij obese patiënten waren 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 deze lage remmende activiteit en de lage plasmaconcentraties bij therapeutische doseringen (respectievelijk gemiddeld 26 ng/ml en 108 ng/ml) worden deze metabolieten als farmacologisch onbeduidend beschouwd.

### Eliminatie

In studies bij proefpersonen met een normaal gewicht en obese proefpersonen werd aangetoond dat de fecale excretie van de niet-geabsorbeerde werkzame stof de belangrijkste eliminatieweg is. Ongeveer 97% van de toegediende dosis werd in de feces geëxcreteerd en 83% daarvan als onveranderd orlistat.

De cumulatieve renale excretie van al het aan orlistat gerelateerd materiaal was < 2% van de gegeven dosis. De tijd nodig om volledig excretie te bereiken (fecaal plus urinair) was 3 tot 5 dagen. Er was geen verschil tussen 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 vruchtbaarheids-, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Het is onwaarschijnlijk dat het medicinale gebruik van orlistat een risico vormt voor het aquatische of terrestrische milieu. Desondanks moet elk mogelijk risico vermeden worden (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Vulling van de capsule:

Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
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

Houdbaarheid na eerste opening:

Flessen: 6 maanden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Bewaarcondities na eerste opening van de fles:

Bewaren beneden 25°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De harde capsules zijn verpakt in blisterverpakkingen van Alu / PVC / PCTFE of Alu / PVC / PVDC of zijn verpakt in HDPE flessen met beveiligde afsluiting, verzegeld met papier-was-aluminium-polyethyleen tereftalaat-polyethyleen membraan met PE veiligheidsdop of HDPE flessen met beveiligde afsluiting, met PE veiligheidsdop uitgerust met een droogmiddel en ingevoegd in een doos.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 21, 42, 60, 84, 90, 126, 3x84 harde capsules.

Fles: 42, 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**

BE398386  
BE398395  
BE398404  
BE398413

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 Augustus 2011  
Datum van laatste verlenging: 25 April 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING/DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST.**

11/2019 / 11/2019