

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xenical 120 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 120 mg d'orlistat.

Pour tous les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

La gélule est turquoise avec l'inscription « XENICAL 120 »

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xenical est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m²), ou du surpoids (IMC supérieur ou égal à 28 kg/m²) associé à des facteurs de risques.

Le traitement par orlistat doit être arrêté après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids initial mesuré au début du traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

La posologie recommandée pour orlistat est d'une gélule de 120 mg, prise avec de l'eau, immédiatement avant, pendant ou jusqu'à une heure après chacun des principaux repas. Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisses, la prise d'orlistat doit être supprimée.

Le patient doit suivre un régime modérément hypocalorique, bien équilibré sur le plan nutritionnel et contenant environ 30 % de l'apport calorique sous forme de graisses. Il est recommandé que le régime soit riche en fruits et légumes. L'apport journalier en lipides, glucides et protéines doit être réparti sur les trois repas principaux.

Des posologies supérieures à 120 mg trois fois par jour n'apportent pas de bénéfice supplémentaire. Orlistat entraîne une augmentation de la quantité de graisse dans les selles 24 à 48 heures après la prise. A l'arrêt du traitement, le contenu des selles en graisses revient habituellement aux valeurs initiales en 48 à 72 heures.

Population spéciale

Les effets d'orlistat n'ont pas été étudiés chez les insuffisants hépatiques et/ou rénaux, chez les enfants et les sujets âgés.

Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation de Xenical chez les enfants.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Syndrome de malabsorption chronique.
- Cholestase.
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La perte de poids sous orlistat observée au cours des études cliniques, était inférieure chez les patients présentant un diabète de type 2 à celle observée chez les patients non diabétiques. Les traitements médicaux antidiabétiques peuvent nécessiter une surveillance étroite lors de l'association à orlistat.

L'association à la ciclosporine est déconseillée (voir section 4.5).

Il est conseillé aux patients de suivre les recommandations diététiques qui leur sont données (voir section 4.2).

La possibilité de voir apparaître des effets indésirables gastro-intestinaux (voir section 4.8) peut augmenter si orlistat est pris avec un régime riche en graisses (exemple : dans le cas d'un régime de 2 000 kCal/jour, > 30 % de calories d'origine lipidique équivalent à > 67 g de graisses). L'apport quotidien en graisses doit être réparti sur les trois principaux repas. Si orlistat est pris avec un repas très riche en graisses, la possibilité d'effets indésirables gastro-intestinaux peut augmenter.

Des cas d'hémorragie rectale ont été rapportés avec Xenical. Les prescripteurs doivent faire des examens complémentaires approfondis en cas de symptômes sévères et/ou persistants.

Afin de prévenir l'échec possible de la contraception orale, qui pourrait survenir en cas de diarrhées sévères, l'utilisation d'une méthode de contraception complémentaire est recommandée (voir section 4.5).

Les paramètres de la coagulation doivent être surveillés chez les patients sous traitement concomitant par des anticoagulants (voir sections 4.5 et 4.8).

L'utilisation d'orlistat peut être associée à une hyperoxalurie et à une néphropathie à l'oxalate conduisant parfois à une insuffisance rénale. Le risque est accru chez les patients présentant une maladie rénale chronique sous jacente et/ou une déplétion du volume plasmatique (voir section 4.8).

De rares hypothyroïdies et/ou diminutions du contrôle d'une hypothyroïdie peuvent survenir. Le mécanisme, bien que non clairement établi, pourrait faire intervenir une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine (voir section 4.5).

Patients prenant des antiépileptiques : Orlistat peut déséquilibrer le traitement anticonvulsivant en diminuant l'absorption des médicaments antiépileptiques, conduisant à des convulsions (voir section 4.5).

Antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH : Orlistat est susceptible de réduire l'absorption des médicaments antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH et peut ainsi affecter négativement leur efficacité dans le traitement du VIH (voir rubrique 4.5).

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'interaction médicamenteuse et également rapportée dans plusieurs cas lorsque orlistat est administré en association à la ciclosporine. Cela peut conduire à une diminution de l'efficacité immunosuppressive. En conséquence, l'association est déconseillée (voir également section 4.4). Chez les patients traités par ciclosporine, une surveillance plus fréquente doit être réalisée à la fois après l'addition d'orlistat et jusqu'à l'arrêt de celui-ci. Le taux plasmatique de ciclosporine doit être surveillé jusqu'à stabilisation.

Acarbose

En l'absence d'études d'interactions pharmacocinétiques, l'administration simultanée de l'orlistat avec l'acarbose doit être évitée.

Anticoagulants oraux

Lorsque la warfarine ou d'autres anticoagulants sont associés à l'orlistat, un contrôle de l'INR (International Normalised Ratio) doit être réalisé (voir section 4.4).

Vitamines liposolubles

Le traitement par orlistat peut potentiellement diminuer l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K). Au cours des essais cliniques, chez la plupart des patients traités par orlistat jusqu'à quatre ans, les concentrations plasmatiques des vitamines A, D, E et K et du bêta-carotène sont restées dans les limites de la normale. Afin d'obtenir un équilibre nutritionnel adéquat, une alimentation riche en fruits et en légumes doit être conseillée aux patients qui suivent un régime. Une supplémentation multivitaminique peut être envisagée. Si une supplémentation multivitaminique est recommandée, elle doit être prise au moins deux heures après l'administration d'orlistat ou au moment du coucher.

Amiodarone

Une légère diminution de la concentration plasmatique d'amiodarone a été observée chez un nombre limité de volontaires sains après l'administration d'une dose unique d'amiodarone en association avec orlistat. Chez les patients traités par l'amiodarone, la pertinence clinique de cet effet n'est pas connue mais peut devenir cliniquement significative dans certains cas. Chez les patients traités par l'amiodarone en association avec orlistat, il est conseillé de renforcer la surveillance clinique et électrocardiographique (ECG).

Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités à la fois par orlistat et des antiépileptiques (ex : valproate, lamotrigine), pour lesquelles une relation potentielle de causalité avec une interaction médicamenteuse ne peut être exclue. De ce fait, ces patients doivent être surveillés quant à une possible modification de la fréquence et/ou de la sévérité des convulsions.

De rares hypothyroïdies et/ou diminutions du contrôle d'une hypothyroïdie peuvent survenir. Le mécanisme, bien que non clairement établi, pourrait faire intervenir une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine (voir section 4.4).

Il a été observé des cas de diminution de l'efficacité des antirétroviraux indiqués dans le traitement de l'infection par le VIH, des antidépresseurs, des antipsychotiques (incluant le lithium) et des benzodiazépines, concomitante à l'instauration d'un traitement par orlistat chez des patients préalablement bien stabilisés. Par conséquent, le traitement par orlistat doit être débuté seulement après avoir évalué attentivement l'impact possible chez ces patients.

Absence d'interaction

Aucune interaction avec l'amitriptyline, l'atorvastatine, les biguanides, la digoxine, les fibrates, la fluoxétine, le losartan, la phénytoïne, la phentermine, la pravastatine, la nifédipine par dispositif de délivrance gastro-intestinal, la nifédipine retard, la sibutramine ou l'alcool n'a été observée. L'absence d'interaction a été démontrée au cours d'études d'interaction spécifiques.

L'absence d'interaction entre les contraceptifs oraux et l'orlistat a été démontrée lors d'études d'interaction médicamenteuse spécifiques. Toutefois, l'orlistat pourrait réduire indirectement la biodisponibilité des contraceptifs oraux et conduire à des grossesses non souhaitées dans certains cas. Une méthode de contraception complémentaire est recommandée en cas de diarrhées sévères (voir section 4.4).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'orlistat chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation / et – ou / le développement embryonnaire ou fœtal / et – ou / l'accouchement / et – ou / le développement post – natal (voir section 5.3).

Xenical devrait être prescrit avec prudence chez la femme enceinte.

Le passage dans le lait maternel n'étant pas connu, orlistat est contre-indiqué en période d'allaitement.

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

Xenical n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables de l'orlistat sont essentiellement d'ordre gastro-intestinal. L'incidence des effets indésirables diminue lors de l'utilisation prolongée d'orlistat.

Les événements indésirables sont classés ci-dessous par système classe organe et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : 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 ($< 1/10\ 000$) qui inclut les cas isolés.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau des événements indésirables (première année de traitement) survenus avec une fréquence > 2 % et une incidence ≥ 1 % par rapport au groupe placebo, au cours des études cliniques d'une durée de 1 et 2 ans :

Système classe organe	Evénement/effet indésirable
Troubles du système nerveux Très fréquent :	Céphalée
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Très fréquent : Fréquent :	Infection respiratoire haute Infection respiratoire basse
Troubles gastro-intestinaux Très fréquent : Fréquent :	Douleur/gêne abdominale Trace de graisse au niveau anal Gaz avec suintement Selles impérieuses Selles grasses/huileuses Flatulence Selles liquides Emissions de graisse Selles abondantes Douleur/gêne rectale Selles molles Incontinence fécale Ballonnement abdominal* Problème dentaire Problème gingival
Troubles des reins et des voies urinaires Fréquent :	Infection des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent :	Hypoglycémie*
Infections et infestations Très fréquent :	Grippe
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent :	Fatigue
Troubles des organes de reproduction et du sein Fréquent :	Règles irrégulières
Troubles psychiatriques Fréquent :	Anxiété

* seuls événements indésirables survenus avec une fréquence > 2 % et une incidence ≥ 1 % par rapport au groupe placebo chez les patients obèses diabétiques de type 2.

Dans une étude clinique d'une durée de 4 ans, le profil général des événements indésirables était similaire à celui rapporté dans les études d'une durée de 1 et 2 ans. L'incidence des événements gastro-intestinaux rapportés durant la première année a diminué d'année en année au cours des quatre ans.

Tableau des effets indésirables rapportés spontanément depuis la commercialisation, dont la fréquence n'est par conséquent pas connue :

Système classe organe	Effet indésirable
Investigations	Augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines hépatiques. Diminution du taux de prothrombine, augmentation de l'INR et déséquilibre du traitement anticoagulant se manifestant par une variation des paramètres de l'hémostase, ont été rapportés chez les patients traités par des anticoagulants en association avec orlistat (voir sections 4.4 et 4.5).
Troubles gastro-intestinaux	Hémorragie rectale Diverticulites Pancréatites
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions bulleuses
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité (ex. : prurit, rash cutané, urticaire, angio-oedème, bronchospasme et réaction anaphylactique)
Troubles hépato-biliaires	Cholélithiase Hépatites potentiellement graves. Des cas d'évolution fatale ou des cas nécessitant une transplantation hépatique ont été rapportés.
Affections du rein et des voies urinaires	Néphropathie à l'oxalate pouvant conduire à 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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)*.

4.9 Surdosage

Aucun événement indésirable significatif n'a été mis en évidence chez des sujets de poids normal et des sujets obèses exposés à des doses uniques de 800 mg d'orlistat et des doses multiples allant jusqu'à 400 mg trois fois par jour pendant 15 jours. De plus, des doses de 240 mg trois fois par jour ont été administrées à des patients obèses pendant 6 mois. Dans la majorité des cas de surdosage avec orlistat notifiés depuis la commercialisation, il n'a été rapporté soit aucun événement indésirable, soit des événements indésirables similaires à ceux observés à la posologie recommandée.

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pendant 24 heures. D'après les études réalisées chez l'animal et chez l'homme, tout effet systémique attribuable aux propriétés d'inhibition des lipases de l'orlistat devrait être rapidement réversible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Agent anti-obésité d'action périphérique, code ATC A08A-B01.

Orlistat est un inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales. Il exerce son activité thérapeutique dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle en formant une liaison covalente avec le site sérine actif des lipases gastriques et pancréatiques. L'enzyme inactivée ne peut donc plus hydrolyser les triglycérides d'origine alimentaire en acides gras libres et monoglycérides absorbables.

Dans les études à 2 ans et dans l'étude à 4 ans, un régime hypocalorique était associé au traitement, à la fois dans les groupes orlistat et placebo.

Les résultats combinés de 5 études menées sur 2 ans avec orlistat et un régime hypocalorique ont montré que 37 % des patients traités par orlistat et 19 % des patients sous placebo ont présenté après 12 semaines de traitement une perte de poids d'au moins 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion. Parmi ces patients, à un an, 49 % des patients traités par orlistat et 40 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids ≥ 10 % par rapport à leur poids à l'inclusion. Inversement, parmi les patients n'ayant pas présenté une perte de poids de 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion après 12 semaines de traitement, seulement 5 % des patients traités par orlistat et 2 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids ≥ 10 % à un an par rapport à leur poids à l'inclusion. Globalement, après 1 an de traitement, 20 % des patients traités par orlistat 120 mg ont perdu au moins 10 % de leur poids, contre 8 % des patients sous placebo. La différence moyenne de perte de poids entre le groupe traité et le groupe placebo était de 3,2 kg.

Les résultats de l'étude à quatre ans XENDOS ont montré que 60 % des patients traités par orlistat et 35 % des patients sous placebo ont présenté après 12 semaines de traitement une perte de poids d'au moins 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion. Parmi ces patients, à un an, 62 % des patients traités par orlistat et 52 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids ≥ 10 % par rapport à leur poids à l'inclusion. Inversement, parmi les patients n'ayant pas présenté une perte de poids de 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion après 12 semaines de traitement, seulement 5 % des patients traités par orlistat et 4 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids ≥ 10 % à un an par rapport à leur poids à l'inclusion. Après 1 an de traitement, 41 % des patients traités par orlistat contre 21 % des patients sous placebo ont perdu ≥ 10 % de leurs poids avec une différence moyenne de 4,4 kg entre les deux groupes. Après 4 ans de traitement, 21 % des patients traités par orlistat contre 10 % des patients sous placebo ont perdu ≥ 10 % de leur poids, avec une différence moyenne de 2,7 kg.

Par rapport aux cinq études menées sur 2 ans, dans l'étude XENDOS, un plus grand nombre de patients traités par orlistat ou par placebo ont présenté une perte de poids d'au moins 5 % à 12 semaines ou de 10 % à un an par rapport à leur poids à l'inclusion. Cette différence s'explique par le fait que les cinq études menées sur 2 ans incluent la période de régime seul de 4 semaines au cours de laquelle les patients ont perdu en moyenne 2,6 kg avant de débiter le traitement.

Les résultats de l'étude à 4 ans ont également suggéré que la perte de poids obtenue avec orlistat avait retardé le développement du diabète de type 2 au cours de l'étude (incidence cumulée des cas de diabète : 3,4 % dans le groupe orlistat contre 5,4 % dans le groupe placebo). La grande majorité des cas de diabète provenait du sous-groupe de patients présentant une intolérance au glucose à l'inclusion, ce qui représentait 21 % des patients randomisés. Le bénéfice clinique à long terme de ces résultats n'est pas connu.

Chez les patients obèses diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un traitement antidiabétique, les données de quatre études cliniques d'une durée de un an ont montré que le pourcentage de patients répondeurs (perte de poids ≥ 10 %) était de 11,3 % avec orlistat comparé à 4,5 % avec le placebo. Chez les patients traités par orlistat, la différence moyenne de perte de poids par rapport au placebo était de 1,83 kg à 3,06 kg et la réduction moyenne de l'HbA1c par rapport au

placebo était de 0,18 % à 0,55 %. Il n'a pas été démontré que l'effet sur l'HbA1c était indépendant de la perte de poids.

Dans une étude multicentrique (USA, Canada), en groupes parallèles, en double aveugle, versus placebo, 539 adolescents obèses ont été randomisés pour recevoir, soit 120 mg d'orlistat (n = 357) soit un placebo (n = 182), 3 fois par jour pendant 52 semaines, en association à un régime hypocalorique et à une activité physique. Les deux groupes de patients ont reçu une supplémentation en vitamines. Le critère principal d'évaluation était la variation de l'IMC entre la date d'inclusion et la fin de l'étude.

Les résultats étaient significativement supérieurs dans le groupe orlistat (différence d'IMC de 0,86 kg/m² en faveur d'orlistat). 9,5 % des patients traités par orlistat contre 3,3 % des patients sous placebo ont perdu ≥ 10 % de leur poids à 1 an avec une différence moyenne de 2,6 kg entre les deux groupes. La différence était principalement liée au résultat obtenu dans le groupe de patients ayant perdu ≥ 5% de leur poids après 12 semaines de traitement par orlistat, qui représentait 19 % de la population initiale. Les événements indésirables étaient globalement similaires à ceux observés chez les adultes. Cependant, une augmentation inexplicée de l'incidence des fractures osseuses (6 % contre 2,8 % respectivement dans les groupes orlistat et placebo) a été observée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Des études réalisées chez des volontaires sains et obèses ont montré que l'absorption de l'orlistat est très faible. Huit heures après l'administration orale d'orlistat, les concentrations plasmatiques d'orlistat sous forme inchangée ne sont pas mesurables (< 5 ng/ml).

En général, aux doses thérapeutiques, la détection plasmatique d'orlistat sous forme inchangée est sporadique et les concentrations extrêmement faibles (< 10 ng/ml ou 0,02 µmol), sans signe d'accumulation, ce qui est compatible avec une absorption très faible.

Distribution

Le volume de distribution n'a pas été mesuré, le médicament étant très peu absorbé et n'ayant pas de pharmacocinétique systémique définie. *In vitro*, le pourcentage de fixation de l'orlistat aux protéines plasmatiques (les lipoprotéines et l'albumine sont les principales protéines de liaison) est supérieur à 99 %. La distribution de l'orlistat dans les érythrocytes est négligeable.

Métabolisme

D'après les études effectuées chez l'animal, il semble que le métabolisme de l'orlistat ait lieu principalement dans la paroi gastro-intestinale. D'après une étude chez des patients obèses, pour la très faible fraction de la dose absorbée au niveau systémique, les deux métabolites principaux, M1 (hydrolyse du cycle lactone à 4 atomes) et M3 (M1 avec clivage de la fraction N-formyl de la leucine) représentent au total environ 42 % de la concentration plasmatique totale.

M1 et M3 ont un cycle bêta-lactone ouvert et une activité d'inhibition des lipases extrêmement faible (respectivement 1 000 à 2 500 fois inférieures à celle de l'orlistat). Compte-tenu de cette faible activité inhibitrice et des faibles concentrations plasmatiques aux doses thérapeutiques (en moyenne, 26 ng/ml et 108 ng/ml, respectivement), ces métabolites sont considérés comme dépourvus d'effet pharmacologique.

Élimination

Les études réalisées chez des sujets de poids normal et obèses ont montré que la principale voie d'élimination du produit non absorbé se fait par voie fécale. Environ 97 % de la dose administrée est excrétée dans les selles, dont 83 % sous forme inchangée. L'excrétion rénale totale de l'orlistat et de ses métabolites est inférieure à 2 % de la dose administrée. L'élimination totale (fécale et urinaire) se fait en 3 à 5 jours. L'élimination de l'orlistat semble similaire chez les volontaires sains et obèses. L'orlistat et ses métabolites M1 et M3 sont 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 des fonctions de reproduction, n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme.

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de reproduction réalisées chez l'animal. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, aucune malformation n'est attendue chez l'homme. En général, les principes actifs responsables de malformation chez l'homme se sont révélés être également tératogènes chez l'animal, dans des essais appropriés réalisés dans deux espèces animales.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules :

cellulose microcristalline (E460)
carboxyméthylamidon sodique (type A)
povidone (E1201)
laurylsulfate de sodium
talc

Tunique des gélules :

gélatine
indigotine (E132)
dioxyde de titane (E171)
encre pour impression alimentaire (oxyde de fer noir , solution ammoniacale concentrée, hydroxyde de potassium, gomme laque, propylène glycol)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes thermoformées : à 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.

Flacons : à conserver à une température ne dépassant pas +30 °C. Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC contenant 21, 42 et 84 gélules.
Flacons en verre avec dessiccateur contenant 21, 42 et 84 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/071/001-006

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 juillet 1998
Date du dernier renouvellement : 17 juin 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Allemagne

ou

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé sera soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI EXTERIEUR POUR PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenical 120 mg, gélule
Orlistat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 120 mg d'orlistat.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

21 gélules
42 gélules
84 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES 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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/071/001 21 gélules
EU/1/98/071/002 42 gélules
EU/1/98/071/003 84 gélules

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xenical

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

FILMS THERMOSOUEDES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xenical 120 mg, gélule
Orlistat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETUI EXTERIEUR ET ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xenical 120 mg, gélule
Orlistat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 120 mg d'orlistat.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

21 gélules
42 gélules
84 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas +30 °C
Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé à l'abri de l'humidité

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/071/004 21 gélules
EU/1/98/071/005 42 gélules
EU/1/98/071/006 84 gélules

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xenical

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Xenical 120 mg, gélules Orlistat

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Xenical et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xenical
3. Comment prendre Xenical
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xenical
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que XENICAL et dans quel cas est-il utilisé

Xenical est un médicament utilisé pour traiter l'obésité. Au niveau de votre système digestif, il bloque environ un tiers des graisses apportées par votre alimentation avant que celles-ci ne soient digérées. Xenical se lie aux enzymes de votre système digestif (lipases) et les empêchent de décomposer certaines des graisses que vous avez ingéré durant votre repas. Ces graisses non digérées ne peuvent alors pas être absorbées et sont éliminées de votre corps.

Xenical est indiqué dans le traitement de l'obésité en association à un régime pauvre en calories.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre XENICAL

Ne prenez jamais XENICAL

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'orlistat ou à l'un des autres composants contenus dans Xenical,
- si vous souffrez d'un syndrome de malabsorption chronique (défaut d'absorption d'aliments dans le tube digestif),
- si vous souffrez de cholestase (trouble du foie),
- si vous allaitez.

Avertissements et précautions

La perte de poids peut aussi modifier la posologie des médicaments administrés pour d'autres affections (ex : l'hypercholestérolémie ou le diabète). Prévenez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments ; celui-ci adaptera la posologie de ces médicaments en fonction de votre perte de poids s'il le juge nécessaire. Perdre du poids peut nécessiter une adaptation de ces médicaments.

Pour bénéficier au mieux de Xenical vous devez suivre le régime recommandé par votre médecin. Comme pour tout programme d'amaigrissement, une consommation trop importante de graisses et de calories peut réduire la perte de poids.

Ce médicament peut provoquer des modifications des selles, à type de selles grasses ou huileuses, du fait de l'élimination des graisses non digérées dans les selles. Ce phénomène peut augmenter si vous prenez Xenical avec une alimentation trop riche en graisses. Vous devez répartir votre apport quotidien en graisses entre les trois principaux repas, car si Xenical est administré avec un repas très riche en graisses, la possibilité d'effets gastro-intestinaux peut augmenter.

Afin de prévenir l'échec possible de la contraception orale, qui pourrait survenir en cas de diarrhées sévères, l'utilisation d'une méthode de contraception complémentaire est recommandée.

L'utilisation de l'orlistat peut être associée à des calculs rénaux chez les patients présentant une maladie rénale chronique. Si vous souffrez de problèmes rénaux, informez-en votre médecin.

Enfant

Xenical ne doit pas être administré chez l'enfant.

Autres médicaments et Xenical

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ceci est important car l'utilisation de plusieurs médicaments en même temps peut renforcer ou diminuer leurs effets respectifs.

Xenical peut modifier l'activité

- Des médicaments anticoagulants (ex : warfarine). Votre médecin peut avoir besoin de surveiller votre bilan de coagulation.
- De la ciclosporine. L'administration avec la ciclosporine n'est pas recommandée. Votre médecin peut avoir besoin de surveiller vos taux sanguins de ciclosporine plus souvent.
- Des sels iodés et/ou de la lévothyroxine. Des cas d'hypothyroïdies et/ou de diminutions du contrôle d'une hypothyroïdie peuvent survenir.
- De l'amiodarone. Vous devez demander conseil à votre médecin.
- Des médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) .
- Des médicaments pour la dépression, les troubles psychiatriques ou l'anxiété.

Xenical diminue l'absorption des suppléments administrés par voie orale de certains nutriments liposolubles comme le bêta-carotène et la vitamine E. Respectez les conseils de votre médecin, en particulier adoptez une alimentation équilibrée, riche en fruits et légumes. Votre médecin pourra éventuellement vous conseiller de prendre un supplément multivitaminique.

Orlistat peut déséquilibrer un traitement anticonvulsivant en diminuant l'absorption des médicaments antiépileptiques, conduisant à des convulsions. Si vous pensez que la fréquence ou la sévérité des crises a changé lors de la prise concomitante de Xenical et d'un médicament antiépileptique, veuillez contacter votre médecin.

Xenical n'est pas recommandé chez les personnes prenant de l'acarbose (un médicament anti-diabétique utilisé pour traiter le diabète de type 2).

Xenical avec des aliments et boissons

Xenical peut être pris immédiatement avant, pendant un repas ou jusqu'à une heure après un repas. La gélule doit être avalée avec de l'eau.

Grossesse et allaitement

Il n'est pas recommandé de prendre Xenical si vous êtes enceinte.

Vous ne devez pas allaiter votre enfant pendant le traitement par Xenical, car on ne sait pas si le produit passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xenical n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre XENICAL

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La posologie habituelle est d'une gélule à 120 mg à chacun des trois principaux repas quotidiens, à prendre immédiatement avant, pendant un repas ou jusqu'à une heure après un repas. La gélule doit être avalée avec de l'eau.

Xenical doit être pris avec un régime équilibré, limité en calories, riche en fruits et légumes, et dont en moyenne 30 % des calories proviennent des graisses alimentaires. L'apport journalier en lipides, glucides et protéines doit être réparti entre les trois repas. Cela signifie que vous devez généralement prendre une gélule au petit déjeuner, une au déjeuner et une autre au dîner. Pour obtenir un effet optimal, vous devez en outre éviter de consommer entre les repas des aliments contenant des graisses, tels que biscuits, chocolat et chips.

Xenical n'est efficace qu'en présence de graisses alimentaires. Ainsi, si vous sautez un repas ou si vous prenez un repas ne contenant pas de graisses, il n'est pas nécessaire de prendre la gélule de Xenical. Consultez votre médecin si, pour une raison quelconque, vous n'avez pas pris le médicament selon les modalités prescrites, sinon il risque de conclure que le produit n'est pas efficace ou qu'il est mal toléré et peut changer votre traitement sans nécessité.

Votre médecin arrêtera le traitement par Xenical après 12 semaines si vous n'avez pas perdu au moins 5 % de votre poids initial.

Xenical a été étudié dans des études cliniques à long terme dont la durée allait jusqu'à 4 ans.

Si vous avez pris plus de XENICAL que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de gélules que la posologie prescrite, ou si une autre personne a pris votre médicament accidentellement, contactez un médecin, un pharmacien ou un hôpital, car des soins médicaux peuvent être nécessaires.

Si vous oubliez de prendre XENICAL

Si vous avez oublié de prendre votre médicament, prenez-le dès que vous constatez cet oubli si c'est dans l'heure suivant le repas, puis poursuivez le traitement aux heures habituelles. Ne prenez pas une dose double. Si vous avez oublié de prendre plusieurs gélules, consultez votre médecin et suivez ses conseils.

Ne pas modifier les doses prescrites sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Xenical peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez votre médecin ou votre pharmacien dans les meilleurs délais si vous ne vous sentez pas bien pendant le traitement par Xenical.

La plupart des effets indésirables de Xenical sont dus à son action locale dans le tube digestif. En général, ces symptômes sont de faible intensité, apparaissent au début du traitement et surviennent surtout après les repas riches en graisses. Ils disparaissent habituellement lors de la poursuite du traitement et quand le régime prescrit est respecté.

Effets indésirables très fréquents (concerne plus d'1 patient sur 10)

Mal de tête, douleur/gêne abdominale, selles impérieuses ou abondantes, flatulence (gaz) avec suintement, émissions de graisses, selles huileuses ou grasses, selles liquides, diminution du taux de sucre dans le sang (pour certains patients diabétiques de type 2)

Effets indésirables fréquents (concerne entre 1 à 10 patients sur 100)

Douleur/gêne rectale, selles molles, incontinence (selles), ballonnements (pour certains patients diabétiques de type 2), problème dentaire/gingival, règles irrégulières, fatigue

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés, mais leur fréquence n'a pu être évaluée à partir des données disponibles :

Réactions allergiques. Les principaux signes cliniques sont : démangeaisons, éruption cutanée, papules (plaques cutanées prurigineuses d'intensité modérée, plus pâles ou plus rouges que la peau environnante), gêne respiratoire importante, nausées, vomissements, sensation de malaise. Ampoules sur la peau (dont certaines peuvent éclater). Diverticulite. Hémorragie rectale. Augmentations des taux d'enzymes hépatiques rapportées dans les tests sanguins. Hépatite (inflammation du foie). Les symptômes peuvent inclure un jaunissement de la peau et des yeux, des démangeaisons, une coloration foncée des urines, des maux de ventre et une sensibilité du foie (indiquée par une douleur sous la partie antérieure de votre cage thoracique du côté droit), avec parfois une perte de l'appétit. Arrêtez Xenical si de tels symptômes apparaissent et parlez-en à votre médecin. Calculs biliaires. Pancréatite (inflammation du pancréas). Néphropathie à l'oxalate (accumulation d'oxalate de calcium pouvant entraîner des calculs rénaux). Voir en rubrique 2 « Faites attention avec Xenical ». Effets sur la coagulation avec les anticoagulants.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V*](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver XENICAL

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

Plaquettes thermoformées

Ne pas utiliser Xenical après la date de péremption figurant sur la boîte.

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

Flacons en verre

Ne pas utiliser Xenical après la date de péremption figurant sur le flacon.

A conserver à une température ne dépassant pas +30 °C

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé à l'abri de l'humidité

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient XENICAL

- La substance active est l'orlistat. Chaque gélule contient 120 mg d'orlistat.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline (E460), carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone (E1201), laurylsulfate de sodium et talc. L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, indigotine (E 132), dioxyde de titane (E 171) et encre pour impression alimentaire.

Qu'est-ce que XENICAL et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Xenical sont turquoise avec l'inscription "XENICAL 120" et sont présentées sous blisters et en flacons en verre contenant 21, 42 ou 84 gélules.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Allemagne

Fabricant

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Bahnhofstr. 1a

17498 Mesekenhagen

Allemagne

ou

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 23-24

17489 Greifswald

Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}.>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.emea.europa.eu>