

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xenical 120 mg harde capsules.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule Xenical bevat 120 mg orlistat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

De boven- en onderkant van de capsule is turquoise en de capsule is bedrukt met "ROCHE XENICAL 120".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Xenical wordt in combinatie met een matig hypocalorisch dieet toegepast bij de behandeling van patiënten met obesitas met een "body mass index" (BMI) groter dan of gelijk aan 30 kg/m<sup>2</sup> en van patiënten met overgewicht (BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>) en met daarmee gepaard gaande risicofactoren.

De behandeling met orlistat dient na 12 weken therapie gestopt te worden als patiënten niet in staat zijn geweest tenminste 5 % van hun lichaamsgewicht, zoals werd gemeten bij het begin van de therapie, te verliezen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Volwassenen

De aanbevolen dosering orlistat bedraagt één capsule van 120 mg die direct vóór, tijdens of binnen 1 uur na elke hoofdmaaltijd dient te worden ingenomen met water. Als een maaltijd wordt overgeslagen of als een maaltijd zonder vet wordt gebruikt, dient de dosis orlistat achterwege te worden gelaten.

De patiënt dient daarbij een qua voedingswaarde uitgebalanceerd, matig hypocalorisch dieet te volgen, waarin ongeveer 30 % van de calorieën afkomstig is van vetten. Het aanbevolen dieet dient rijk aan groenten en fruit te zijn. De dagelijkse opname van vet, koolhydraten en eiwitten dient over drie hoofdmaaltijden per dag verdeeld te worden.

Het is niet aangetoond dat doses orlistat hoger dan driemaal daags 120 mg bijkomend voordeel opleveren. Het effect van orlistat leidt reeds 24 tot 48 uur na het toedienen van de doses tot een toename van vet in de feces. Na het staken van de behandeling keert de hoeveelheid vet in de feces gewoonlijk binnen 48 tot 72 uur terug tot het niveau van voor de behandeling.

#### Speciale populaties

Het effect van orlistat bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie, kinderen en bejaarde patiënten is niet onderzocht.

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

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen

- Chronisch malabsorptiesyndroom
- Cholestasis
- Borstvoeding

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

In klinische studies was met orlistatbehandeling de vermindering van het lichaamsgewicht bij type II diabetici minder dan bij niet diabetische patiënten. Tijdens de behandeling met orlistat kan het noodzakelijk zijn een behandeling met een antidiabeticum nauwgezet te controleren.

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

De patiënten dient aangeraden te worden zich te houden aan de gegeven dieetrichtlijnen (zie rubriek 4.2).

De kans op gastro-intestinale bijwerkingen (zie rubriek 4.8) kan toenemen, wanneer orlistat wordt gebruikt bij een zeer vetrijk dieet (b.v. bij een 2000 kcal/dag dieet met meer dan 30 % van de calorieën afkomstig van vet, overeenkomend met meer dan 67 gram vet). De dagelijkse opname van vet dient over drie hoofdmaaltijden per dag verdeeld te worden. De kans op gastro-intestinale bijwerkingen kan toenemen als orlistat wordt gebruikt bij een zeer vetrijke maaltijd.

Er zijn gevallen van rectale bloeding gemeld bij gebruik van Xenical. Voorschrijvers moeten nader onderzoek instellen in geval van ernstige en/of aanhoudende symptomen.

Het gebruik van een aanvullende anticonceptiemethode is aanbevolen om mogelijk falen van orale anticonceptie te voorkomen dat zou kunnen optreden bij ernstige diarree (zie rubriek 4.5).

Coagulantia paramenters dienen te worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met orale anticoagulantia (zie rubriek 4.5 en 4.8).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### *Ciclosporine*

In een geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudie is een afname van de ciclosporine plasmaspiegels waargenomen. Een dergelijke afname werd ook in verschillende gevallen gemeld wanneer orlistat gelijktijdig werd toegediend. Dit kan leiden tot een verlaging van de immunosuppressieve effectiviteit. Daarom wordt de combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Wanneer een dergelijke combinatie echter niet te vermijden is, moeten de ciclosporine plasmaspiegels vaker gecontroleerd worden, zowel na toevoeging van orlistat als na het staken van orlistat bij patiënten die met ciclosporine behandeld worden. De ciclosporine plasmaspiegels moeten gecontroleerd worden tot zij gestabiliseerd zijn.

##### *Acarbose*

Wegens het ontbreken van farmacokinetische interactiestudies dient de gecombineerde toediening van orlistat met acarbose te worden vermeden.

##### *Orale anticoagulantia*

Als warfarine of andere anticoagulantia in combinatie met orlistat worden toegediend, dienen de internationale genormaliseerde verhoudings (INR)-waarden gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

##### *Vetoplosbare vitamines*

Behandeling met orlistat kan mogelijk de absorptie van vetoplosbare vitamines (ADEK) remmen. De spiegels van vitamine A, D, E en K en bètacaroteen bleven bij de grote meerderheid van de patiënten, die tot vier volledige jaren in klinische studies met orlistat werden behandeld, binnen de normale grenzen. Teneinde een adequate voeding te verzekeren, wordt patiënten op een gewichtsbeperkend dieet gewoonlijk aangeraden een fruit- en groentenrijk dieet te volgen en het gebruik van een multivitaminensupplement kan in overweging worden genomen. Als een multivitaminensupplement wordt aanbevolen dient het tenminste twee uur na de toediening van orlistat of rond bedtijd te worden ingenomen.

### *Amiodaron*

Bij een beperkt aantal gezonde vrijwilligers die orlistat kregen naast amiodaron, is een kleine daling van de plasmaspiegels van amiodaron, indien gegeven als enkelvoudige dosis, waargenomen. Bij patiënten die amiodaron behandeling kregen is het klinische effect nog onbekend en dit kan van geringe relevantie zijn. Echter bij patiënten die gelijktijdige behandeling met amiodaron krijgen is verscherping van de klinische en ECG controles gerechtvaardigd.

### *Gebrek aan interacties*

Er zijn geen interacties waargenomen met amitriptyline, atorvastatin, biguaniden, digoxine, fibraten, fluoxetine, losartan, fenytoïne, fentermine, pravastatine, nifedipine Gastro-Intestinaal Therapeutisch Systeem (GITS), nifedipine met vertraagde afgifte, sibutramine of alcohol. De afwezigheid van deze interacties werd aangetoond in specifieke geneesmiddel-geneesmiddel-interactie studies.

Het ontbreken van een interactie tussen orale anticonceptiva en orlistat is aangetoond in specifieke geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies. Orlistat kan echter indirect de beschikbaarheid van orale anticonceptiva doen afnemen en in sommige individuele gevallen leiden tot onverwachte zwangerschap. Het gebruik van een aanvullende anticonceptiemethode wordt aanbevolen bij ernstige diarree (zie rubriek 4.4)

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling aan orlistat tijdens de zwangerschap. Dierproeven tonen geen direct of indirect schadelijk effect aan met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen van orlistat zijn grotendeels gastro-intestinaal van aard. De incidentie van bijwerkingen daalde bij langer gebruik van orlistat.

In de volgende tabellen zijn de bijwerkingen vermeld op klasse systeemorgaan en frequentie. De mogelijke frequenties zijn: 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  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), waaronder op zichzelf staande meldingen.

Binnen elke frequentiegroep worden de verschillende bijwerkingen vermeld in aflopende volgorde van frequentie.

De volgende tabel met bijwerkingen (eerste jaar van behandeling) is gebaseerd op bijwerkingen die voorkwamen met een frequentie van  $> 2\%$  en met een incidentie  $\geq 1\%$  hoger dan placebo in klinische studies met een duur van 1 en 2 jaar:

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak:	Hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Infectie van de bovenste luchtweg Infectie van de onderste luchtweg
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Pijn/onaangenaam gevoel in de buik Olieachtige vlekjes uit het rectum Flatulentie met verlies van ontlasting Sterke defaecatiedrang Vettige of olieachtige ontlasting Flatulentie Vloeibare ontlasting Olieachtige lozing Frequentere defaecatie Pijn/onaangenaam gevoel in het rectum Zachte ontlasting Faecale incontinentie Opgezette buik* Aandoening van tanden Aandoening van het tandvlees
Nieren en urinewegaandoeningen Vaak:	Urineweginfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak:	Hypoglykemie*
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak:	Influenza
Algemene aandoeningen toedieningsplaatsstoornissen Vaak:	Vermoeidheid
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Onregelmatige menstruatie
Psychische stoornissen Vaak:	Angst

\* alleen unieke bijwerkingen van de behandeling die voorkwamen met een frequentie van > 2 % en met een incidentie  $\geq$  1 % boven placebo bij obese type 2 diabetes patiënten.

In een 4 jaar durende klinische studie was het algemene bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met dat gemeld bij de 1 en 2 jaar durende studies waarbij de totale incidentie van de in jaar 1 gemelde, aan het maagdarmkanaal gerelateerde bijwerkingen jaar na jaar afnam gedurende de 4 jaars periode.

De volgende tabel van bijwerkingen is gebaseerd op post-marketing spontane meldingen, daardoor blijft de frequentie onbekend:

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>
Onderzoeken	Verhoging van levertransaminasen en alkalische fosfatase. Verlaagde protrombinespiegels, verhoogde INR en ongestabiliseerde antistollingsbehandeling resulterend in variaties in hemostatische parameters, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met anticoagulantia in combinatie met orlistat (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Maagdarmsstelselaandoeningen	Rectale bloeding Diverticulitis Pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Bulleuze erupties
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (bijvoorbeeld, pruritus, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, bronchospasme en anafylaxie)
Lever- en galaandoeningen	Cholelithiasis Hepatitis die ernstig kan zijn

#### **4.9 Overdosering**

Enkelvoudige doses van 800 mg orlistat, alsmede meervoudige doses van 400 mg driemaal daags gedurende 15 dagen, werden onderzocht bij personen met een normaal gewicht en bij mensen met obesitas. Hierbij werden geen significante ongunstige bevindingen gezien. Bovendien werden aan patiënten met obesitas doses van 240 mg driemaal daags gedurende 6 maanden toegediend. Het merendeel van de gevallen van overdosering van orlistat die ontvangen zijn tijdens de post-marketing periode meldden ofwel geen bijwerkingen of bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met de bijwerkingen die werden gemeld met de aanbevolen dosering.

In geval een significante overdosering van orlistat zich voordoet, wordt aanbevolen de patiënt gedurende 24 uur te observeren. Gebaseerd op humane studies en dierproeven, is het te verwachten dat elk systemisch effect, dat toegeschreven kan worden aan de lipase-remmende werking van orlistat, snel reversibel is.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Perifeer werkende anti-adiposium, ATC-code A08A B01.

Orlistat is een potente, specifieke en reversibele langwerkende remmer van lipasen in de maag en darm. Het oefent zijn werking uit in het lumen van de maag en dunne darm, waarbij het een covalente binding aangaat met de actieve serineplaats van de maag- en pancreaslipasen. Het geïnactiveerde enzym is op deze manier niet beschikbaar om het vet in de voeding, in de vorm van triglyceriden, te hydrolyseren tot absorbeerbare vrije vetzuren en monoglyceriden.

In de studies van twee jaar en vier jaar werd een hypocalorisch dieet gebruikt samen met de behandeling in zowel de met orlistat als in de met placebo behandelde groepen.

De gecombineerde gegevens uit vijf 2 jaar durende studies met orlistat en een hypocalorisch dieet toonden aan dat na 12 weken behandeling 37 % van de orlistatpatiënten en 19 % van de placebo patiënten een verlies van tenminste 5 % van hun lichaamsgewicht bij aanvang vertoonden. Hiervan verloren 49% van de orlistat behandelde patiënten en 40 % van de met placebo behandelde patiënten na één jaar  $\geq 10\%$  van hun lichaamsgewicht bij aanvang. Daarentegen verloren slechts 5 % van de met orlistat behandelde patiënten en 2 % van de met placebo behandelde patiënten die na 12 weken behandeling geen 5 % van hun lichaamsgewicht bij aanvang hadden verloren, na één jaar  $\geq 10\%$  van hun lichaamsgewicht bij aanvang. In zijn geheel was na één jaar behandeling het percentage patiënten op 120 mg orlistat, bij wie het verlies aan lichaamsgewicht 10 % of meer bedroeg, 20 % voor orlistat 120 mg en 8% bij placebo. Het gemiddeld verschil in gewichtsverlies tussen het geneesmiddel en placebo was 3,2 kg.

Gegevens uit de 4 jaar durende XENDOS klinische studie toonden aan dat 60 % van de orlistatpatiënten en 35 % van de placebopatiënten na 12 weken behandeling een verlies vertoonden van tenminste 5 % van hun lichaamsgewicht bij aanvang. Hiervan verloren na één jaar 62 % van de met orlistat behandelde patiënten en 52 % van de met placebo behandelde patiënten  $\geq 10\%$  van hun lichaamsgewicht bij aanvang. Daarentegen verloren slechts 5 % van de met orlistat behandelde patiënten en 4 % van de met placebo behandelde patiënten die na 12 weken behandeling geen 5 % van hun lichaamsgewicht bij aanvang hadden verloren, na één jaar  $\geq 10\%$  van hun lichaamsgewicht bij aanvang. Na één jaar behandeling verloor 41 % van de met orlistat behandelde patiënten versus 21 % van de met placebo behandelde patiënten  $\geq 10\%$  lichaamsgewicht met een gemiddeld verschil van 4,4 kg tussen de twee groepen. Na 4 jaar behandeling had 21 % van de met orlistat behandelde patiënten vergeleken met 10 % van de met placebo behandelde patiënten  $\geq 10\%$  lichaamsgewicht verloren met een gemiddeld verschil van 2,7 kg.

In de XENDOS studie verloren meer patiënten op orlistat of placebo na 12 weken tenminste 5 % van hun lichaamsgewicht bij aanvang of 10 % na één jaar, dan in de vijf 2-jaar durende studies. De reden voor dit verschil is dat de vijf 2-jaar durende studies een 4-weken durende beginperiode met dieet en placebo hadden, tijdens welke periode patiënten voorafgaande aan de behandeling gemiddeld 2,6 kg verloren.

Gegevens uit een 4 jaars klinische studie suggereerden ook dat gewichtsverlies dat bereikt wordt met orlistat de ontwikkeling van diabetes type 2 tijdens de studie uitstelde (cumulatieve incidentie van diabetes gevallen: 3,4 % in de orlistat groep in vergelijking met 5,4 % in de met placebo behandelde groep). De overgrote meerderheid van diabetes gevallen kwamen uit de subgroep van patiënten die een verstoorde glucosetolerantie hadden op het uitgangspunt. Deze groep vertegenwoordigde 21 % van de gerandomiseerde patiënten. Het is niet bekend of deze bevindingen vertaald kunnen worden naar klinisch voordeel op lange termijn.

Bij obese type 2 diabetes patiënten, die niet voldoende gereguleerd werden middels anti-diabetische middelen, toonden gegevens van vier, 1 jaar durende klinische studies aan dat het percentage responders ( $\geq 10\%$  gewichtsverlies) 11,3 % was met orlistat vergeleken met 4,5 % met placebo. Bij met orlistat behandelde patiënten varieerde het gemiddelde verschil in gewichtsverlies t.o.v. placebo van 1,83 kg tot 3,06 kg. Het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in HbA1c reductie varieerde van 0,18 % tot 0,55 %. Het is niet aangetoond dat het effect op HbA1c onafhankelijk is van gewichtsafname.

In een multi-center (US, Canada), parallel groep, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek, kregen 539 obese adolescente patiënten of 120 mg orlistat (n=357) of placebo (n=182) drie maal per dag als toevoeging aan een hypocalorisch dieet en lichaamsbeweging gedurende 52 weken. Beide populaties ontvingen multivitaminensupplementen. Het primaire eindpunt was de verandering in Body Mass Index (BMI) vanaf het begin tot het einde van de studie.

De resultaten waren significant beter in de orlistat-groep (verschil in BMI van 0,86 kg/m<sup>2</sup> in het voordeel van orlistat). 9,5 % van de met orlistat behandelde patiënten versus 3,3 % van de met placebo behandelde patiënten verloren  $\geq 10\%$  lichaamsgewicht na 1 jaar, met een gemiddeld verschil van 2,6 kg tussen de twee groepen. Het verschil werd voornamelijk veroorzaakt door de resultaten uit de groep patiënten met  $\geq 5\%$  gewichtsverlies na 12 weken behandeling met orlistat, deze groep bestond uit 19

% van de initiële populatie. De bijwerkingen waren in het algemeen gelijk aan de bijwerkingen die bij volwassenen werden waargenomen. Er was echter een niet-verklaarde toename in de incidentie van botfracturen (6 % tegen 2,8 % in de orlistat en placebo groep, respectievelijk).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Studies met normale en adipeuze vrijwilligers toonden aan dat de mate van absorptie van orlistat minimaal was. Plasmaspiegels van onveranderd orlistat waren 8 uur na een orale dosis van orlistat niet meetbaar (< 5 ng/ml).

In het algemeen werd onveranderd orlistat bij therapeutische doses sporadisch in het plasma bespeurd en de concentraties waren uiterst laag (< 10 ng/ml of 0,02 µmol) en er waren geen aanwijzingen voor cumulatie hetgeen overeenkomt met minimale absorptie.

### *Distributie*

Het distributievolume kan niet worden bepaald omdat het middel minimaal wordt geabsorbeerd en geen gedefinieerde systemische farmacokinetiek heeft. Orlistat is *in vitro* voor meer dan 99 % gebonden aan plasma-eiwitten (lipoproteïnen en albumine zijn de belangrijkste bindingseiwitten). Orlistat verdeelt zich minimaal over de erythrocyten.

### *Metabolisme*

Gebaseerd op gegevens uit dierproeven is het waarschijnlijk dat het metabolisme van orlistat voornamelijk in de wand van het maag-darmkanaal plaatsvindt. Gebaseerd op een studie bij adipeuze patiënten komt van het minimale deel van de dosis, dat systemisch wordt geabsorbeerd, ongeveer 42 % van de totale plasmaconcentratie voor rekening van twee belangrijke metabolieten, namelijk M1 (de 4-atoom lactonring wordt gehydrolyseerd) en M3 (M1 met een afgesplitst N-formyl leucinedeel).

M1 en M3 hebben een open bètalactonring en vertonen een uiterst zwakke lipaseremmende werking (respectievelijk 1000 en 2500 maal minder dan orlistat). Gezien deze lage remmende werking en de lage plasmaspiegels bij therapeutische doses (respectievelijk gemiddeld 26 ng/ml en 108 ng/ml), kunnen deze metabolieten farmacologisch als onbelangrijk worden beschouwd.

### *Eliminatie*

Studies bij personen met een normaal gewicht en bij mensen met obesitas hebben aangetoond dat uitscheiding van het niet geabsorbeerde geneesmiddel via de feces de belangrijkste uitscheidingsroute is. Ongeveer 97 % van de toegediende dosis werd uitgescheiden in de feces en daarvan was 83 % onveranderd orlistat.

De cumulatieve renale excretie van de totale hoeveelheid orlistat en afgeleiden daarvan was < 2 % van de toegediende dosis. De benodigde tijd om volledige uitscheiding (faecaal + renaal) te bereiken was 3-5 dagen. De beschikbaarheid van orlistat lijkt dezelfde te zijn bij vrijwilligers met een normaal gewicht en met obesitas. Orlistat, M1 en M3 worden alle 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 reproductiestudies bij dieren werd geen teratogeen effect waargenomen. In afwezigheid van een teratogeen effect bij dieren wordt bij mensen geen misvormend effect verwacht. Tot nu toe zijn actieve bestanddelen die verantwoordelijk zijn voor misvormingen bij de mens, bij dieren teratogeen gebleken wanneer goed opgezette studies bij twee diersoorten werden uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud:

microkristallijne cellulose (E 460)  
natriumzetmeelglycolaat  
povidon (E1201)  
natriumlaurylsulfaat  
talk

#### Capsule-omhulsel:

gelatine  
indigokarmijn (E132)  
titaandioxide (E171)  
voor consumptie geschikte drukinkt (zwart ijzeroxide, ammoniumhydroxide, kaliumhydroxide, schellak).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Blisterverpakking: niet bewaren boven 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Flesjes: niet bewaren boven 30 °C. De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

PVC/PE/PVDC-blisterverpakkingen bevatten 21, 42 of 84 harde capsules.  
Glazen flesjes met droogpatroon bevatten 21, 42 of 84 harde capsules

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering**

Geen bijzondere vereisten.

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/98/071/001-006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juli 1998

Datum van laatste herziening:

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

## **BIJLAGE II**

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE  
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Roche Pharma AG  
Emil-Barrell-Str. 1  
D-79639 – Grenzach-Wyhlen  
Germany

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE  
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BUITENVERPAKKING VOOR BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL**

Xenical 120 mg harde capsules  
Orlistat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDE(E)L(EN)**

Elke capsule bevat 120 mg orlistat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

21 harde capsules  
42 harde capsules  
84 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Verenigd Koninkrijk

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xenical

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOORDRUKSTRIPS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xenical 120 mg harde capsules  
Orlistat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING EN FLESETIKET, FLESJES, 21, 42, 84 CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xenical 120 mg harde capsules  
Orlistat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke capsule bevat 120 mg orlistat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

21 harde capsules  
42 harde capsules  
84 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C  
De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Verenigd Koninkrijk

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xenical

## **B. BIJSLUITER**

## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

### **Xenical 120 mg harde capsules** Orlistat

#### **Lees de hele bijsluiter zorgvuldig voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is Xenical en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Xenical inneemt
3. Hoe wordt Xenical ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Xenical
6. Aanvullende informatie

### **1. WAT IS XENICAL EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

Xenical is een middel tegen zwaarlijvigheid. Het is werkzaam in uw spijsverteringssysteem om te voorkomen dat ongeveer eenderde van het vet dat voorkomt in het voedsel dat u eet, wordt verteerd. Xenical bindt aan de enzymen in uw spijsverteringssysteem (lipases) en blokkeert hen om sommige van de vetten die u tijdens uw maaltijd heeft gegeten af te breken. Het onverteerde vet kan niet worden opgenomen en wordt uit uw lichaam verwijderd.

Xenical wordt toegepast bij de behandeling van zwaarlijvigheid samen met een dieet dat een lage hoeveelheid calorieën bevat.

### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U XENICAL INNEEMT**

#### **Neem XENICAL niet in**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor orlistat of voor één van de andere bestanddelen van Xenical,
- als u lijdt aan het chronisch malabsorptie-syndroom (onvoldoende opname van voedsel uit het spijsverteringskanaal),
- als u lijdt aan cholestasis (een leverstoornis),
- als u borstvoeding geeft

#### **Pas goed op met XENICAL**

Gewichtsverlies kan ook de dosering van geneesmiddelen tegen andere aandoeningen (bijv. een hoog cholesterolgehalte of suikerziekte) beïnvloeden. Daarom dient u deze en andere geneesmiddelen, die u mogelijk gebruikt, met uw arts te bespreken. Gewichtsverlies kan betekenen dat aanpassing van de dosering van die geneesmiddelen nodig is.

Om het maximale effect van Xenical te benutten, dient u zich te houden aan het voedingsschema, zoals door uw arts aanbevolen. Zoals het geval is met elk programma om het gewicht onder controle te houden, kan overconsumptie van vet en calorieën elk effect op het gewichtsverlies verminderen.

Dit geneesmiddel kan een onschuldige verandering in uw ontlastingspatroon veroorzaken, zoals vette of olie-achtige ontlasting door de uitscheiding van onverteerd vet in de ontlasting. De kans dat dit gebeurt, kan toenemen als Xenical wordt ingenomen met een vetrijk dieet. Bovendien dient de dagelijkse opname van vet gelijkmatig over drie maaltijden verdeeld te worden, omdat de kans op maag- en/of darmstoornissen toeneemt als Xenical wordt gebruikt bij een zeer vetrijke maaltijd.

Het gebruik van een aanvullende anticonceptiemethode wordt aanbevolen om mogelijk falen van orale anticonceptie te voorkomen dat zou kunnen optreden bij ernstige diarree.

### **Gebruik bij kinderen**

Xenical is niet bestemd voor gebruik bij kinderen.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Dat is belangrijk omdat het gebruik van meer dan één geneesmiddel tegelijkertijd de werking van de geneesmiddelen kan versterken of verzwakken.

Xenical kan de werking van de volgende middelen veranderen:

- Antistollingsmiddelen (bijv. warfarine). De arts kan het nodig achten uw bloedstolling te laten controleren.
- Ciclosporine. Gelijktijdige toediening met ciclosporine wordt niet aanbevolen. Het is mogelijk dat uw arts uw ciclosporinebloedwaarden vaker moet controleren dan gewoonlijk.
- Amiodaron. Vraag uw arts hierover om advies.

Xenical vermindert de opname van sommige vetoplosbare voedingsstoffen, in het bijzonder van bètacaroteen en vitamine E. U dient daarom het advies van uw arts op te volgen om een goed uitgebalanceerd dieet, rijk aan fruit en groenten, te gebruiken. De arts kan u adviseren een multivitaminensupplement te gebruiken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Gebruik van Xenical tijdens zwangerschap wordt niet aanbevolen.

Het is niet bekend of Xenical in de moedermelk terecht komt. Daarom moet u geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van Xenical.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Xenical heeft geen bekend effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## **3. HOE WORDT XENICAL INGENOMEN**

Volg bij inname van Xenical nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering Xenical is één capsule van 120 mg bij elke van de drie dagelijkse maaltijden. De capsule kan onmiddellijk vóór, tijdens of binnen één uur na een maaltijd worden ingenomen. De capsule dient met water te worden doorgeslikt.

Xenical moet worden gecombineerd met een goed uitgebalanceerd dieet met een beperkt aantal calorieën dat rijk is aan fruit en groenten en waarbij gemiddeld 30 % van de calorieën afkomstig is van vet. Uw dagelijkse opname van vet, koolhydraat en eiwit moet over drie maaltijden verdeeld worden. Dat betekent dat u in het algemeen een capsule bij het ontbijt neemt, een capsule bij het middagmaal en een capsule bij de avondmaaltijd. Om een optimaal resultaat te bereiken, dient u het gebruik van voedsel dat vet bevat, zoals koekjes, chocolade en lekkere hapjes, tussen de maaltijden te vermijden.

Xenical is alleen werkzaam als er vet aanwezig is. Het is daarom niet nodig Xenical in te nemen als u een maaltijd overslaat of een maaltijd gebruikt waar geen vet in zit.

Als u, om wat voor reden dan ook, uw geneesmiddel niet precies volgens het voorschrift hebt ingenomen, vertel het dan aan uw arts. Anders zou uw arts kunnen denken dat het geneesmiddel niet goed werkt of niet goed wordt verdragen en ten onrechte de behandeling wijzigen.

Als u na 12 weken niet ten minste 5 % van uw lichaamsgewicht, zoals dat werd gemeten bij het begin van de behandeling met Xenical, hebt verloren, zal de arts de behandeling staken.

Xenical is bestudeerd in lange termijn klinische studies die tot 4 jaar duurden.

#### **Wat u moet doen als u meer XENICAL heeft ingenomen dan u zou mogen**

Als u meer capsules hebt ingenomen dan voorgeschreven of als iemand anders per ongeluk capsules heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts, apotheker of ziekenhuis omdat medische hulp nodig kan zijn.

#### **Wat u moet doen wanneer u bent vergeten XENICAL in te nemen**

Als u een keer vergeten bent het geneesmiddel in te nemen, neem het dan in zodra u eraan denkt, mits het binnen één uur na de maaltijd is en zet daarna de behandeling op de gebruikelijke tijdstippen voort. Neem geen dubbele dosis. Als u meerdere keren vergeten bent het middel in te nemen, neem dan contact op met uw arts en volg zijn/haar advies op. Verander niet zelf de voorgeschreven dosering zonder overleg met uw arts.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Xenical bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Vertel het uw arts of apotheker zo snel mogelijk als u zich niet goed voelt tijdens de behandeling met Xenical.

Het merendeel van de bijwerkingen in verband met Xenical -gebruik komt voort uit de plaatselijke werking op het spijsverteringsstelsel. Deze verschijnselen zijn doorgaans mild van aard, treden op bij het begin van de behandeling, en worden voornamelijk waargenomen na maaltijden met een hoog vetgehalte. In het algemeen verdwijnen deze verschijnselen bij het voortzetten van de behandeling en als u zich aan het voorgeschreven dieet houdt.

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 patiënten)**

Hoofdpijn, pijn/onaangenaam gevoel in de buik, dringende of toegenomen ontlastingsdrang, flatulentie (winderigheid) met verlies van ontlasting, olieachtige lozing, vette of olieachtige ontlasting, vloeibare ontlasting, lage bloedsuikerspiegels (treedt op bij sommige personen met type 2 diabetes)

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij tot 1 op 10 van de 100 patiënten)**

Pijn/onaangenaam gevoel in het rectum, zachte ontlasting, incontinentie (ontlasting), opgeblazen gevoel (treedt op bij sommige personen met type 2 diabetes), aandoening van tanden/tandvlees,, onregelmatige menstruatie, vermoeidheid.

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld, maar de frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare data:

Allergische reacties. De voornaamste symptomen zijn jeuk, uitslag, kwaddels (enigszins verhoogde, jeukende huidgedeelten die bleker of roder zijn dan de omringende huid), ernstige moeilijkheden met ademen, misselijkheid, overgeven en gevoel van onwelzijn. Rectale bloeding. Verhogingen van de

hoeveelheden van bepaalde leverenzymen kunnen worden geconstateerd bij bloedonderzoeken, diverticulitis, galstenen, hepatitis (leverontsteking), pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier), blaarvorming (waaronder doorbrekende blaren), invloed op bloedstolsel met anticoagulantia

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## **5. HOE BEWAART U XENICAL**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

### Blisterverpakking

Gebruik Xenical niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos.

Bewaren beneden 25 °C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

### Glazen flesjes

Gebruik Xenical niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de fles.

Bewaren beneden 30 °C

De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

### **Wat bevat XENICAL**

- Het werkzame bestanddeel is orlistat. Iedere capsule bevat 120 mg orlistat.
- De andere bestanddelen zijn microkristallijne cellulose (E460), natriumzetmeelglycolaat, povidon (E1201), natriumlaurylsulfaat en talk. Het capsule-omhulsel bestaat uit gelatine, indigokarmijn (E132), titaandioxide (E171) en voor consumptie geschikte drukinkt.

### **Hoe ziet XENICAL eruit en wat is de inhoud van de verpakking**

XENICAL capsules zijn turquoise en bedrukt met "ROCHE XENICAL 120" en worden geleverd in doordrukstrips en glazen flessen, met 21, 42 en 84 capsules.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgroottes op de markt worden gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Roche Pharma AG

Emil-Barrell-Str. 1

D-79639 – Grenzach-Wyhlen

Germany

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See United Kingdom)

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**