

**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 « ROCHE 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/m<sup>2</sup>), ou du surpoids (IMC supérieur ou égal à 28 kg/m<sup>2</sup>) 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).

#### **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 faible 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. Cependant, chez les patients traités par l'amiodarone en association avec orlistat, il est conseillé de renforcer la surveillance clinique et électrocardiographique (ECG).

#### *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 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 / la mise bas / 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  $\geq 1\%$  par rapport au groupe placebo, au cours des études cliniques d'une durée de 1 et 2 ans :

<b>Système classe organe</b>	<b>Evénement/effet indésirable</b>
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 :

<b>Système classe organe</b>	<b>Effet indésirable</b>
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

#### **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  $\geq 10$  % 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  $\geq 10$  % 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  $\geq 10$  % 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  $\geq 10$  % 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  $\geq 10$  % 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  $\geq 10$  % 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  $\geq 10$  %) 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/m<sup>2</sup> en faveur d'orlistat). 9,5 % des patients traités par orlistat contre 3,3 % des patients sous placebo ont perdu  $\geq 10$  % 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  $\geq 5$  % 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 inexpliquée 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  
povidone (E1201)  
laurylsulfate de sodium  
talc

#### Paroi des gélules :

gélatine  
indigotine (E132)  
dioxyde de titane (E171)  
encre pour impression alimentaire (oxyde de fer noir , hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, gomme laque)

### **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 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/PE/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**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**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 :

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

## **ANNEXE II**

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
  
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHE**

**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

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

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue 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 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**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**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

**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**

Roche Registration Ltd.

**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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue 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**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**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

**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.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans 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. Informations supplémentaires

#### **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 ingérées 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 A CONNAITRE 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.

##### **Faites attention avec XENICAL**

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.

#### **Administration chez l'enfant**

Xenical ne doit pas être administré chez l'enfant.

#### **Prise d'autres médicaments**

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.
- De l'amiodarone. Vous devez demander conseil à votre médecin.

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.

#### **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 juste avant, pendant ou jusqu'à une heure après le repas. La gélule doit être avalée avec un verre d'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 INDESIRABLES EVENTUELS**

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 jusqu'à 1 patient 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.

hémorragie rectale. Augmentations des taux d'enzymes hépatiques rapportées dans les tests sanguins  
diverticulites, calculs biliaires, hépatite (inflammation du foie), pancréatite (inflammation du  
pancréas), ampoules sur la peau (y compris avec suintement), effets sur la coagulation avec les  
anticoagulants

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables  
non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5. COMMENT CONSERVER XENICAL**

Tenir hors de la portée et de la vue 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 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. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **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, 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 turquoises avec l'inscription "ROCHE 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**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

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

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**