

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **XENICAL**<sup>MD</sup>

orlistat

Gélules à 120 mg pour administration par voie orale

Norme pharmaceutique reconnue

Agent anti-obésité / inhibiteur des lipases gastro-intestinales

**Fabricant :**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germany

**Date d'approbation initiale :**

1999, 06, 03

**Importateur / Distributeur :**

Xediton Pharmaceuticals Inc.  
2020 Winston Park Drive, Suite 402  
Oakville, Ontario L6H 6X7  
Tél. : 1-888-XEDITON (933-4866)

**Date de révision :**

2023, 07, 05

Numéro de contrôle de la présentation : 271974

XENICAL<sup>MD</sup> est une marque déposée de CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH.

© Droits d'auteur 1999-2023 CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 Contre-indications	2023-06
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	2023-06
7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Allaitement	2023-06

## TABLEAU DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
<b>4.4 Administration.....</b>	<b>5</b>
<b>4.5 Dose oubliée.....</b>	<b>5</b>
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	9
8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	15

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	15
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>17</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	17
9.3	Interactions médicament-comportement.....	17
9.4	Interactions médicament-médicament.....	17
9.5	Interactions médicament-aliment.....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>23</b>
10.1	Mode d'action .....	23
10.2	Pharmacodynamie.....	23
10.3	Pharmacocinétique.....	24
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>25</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>26</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>27</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	27
14.2	Résultats de l'étude .....	27
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>38</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>38</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>48</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

XENICAL (orlistat), en association avec un régime alimentaire légèrement hypocalorique, est indiqué pour :

- le traitement de l'obésité, y compris la perte pondérale et le maintien pondéral;
- diminuer le risque de reprise pondérale chez les patients obèses ayant perdu du poids.

Ces indications de XENICAL s'appliquent aux personnes obèses dont l'IMC\* est  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , ou dont l'IMC est  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  en présence d'autres facteurs de risque (p. ex., hypertension, diabète de type 2, dyslipidémie, excès de graisses viscérales).

La perte de poids résultant de l'association de XENICAL et d'un régime légèrement hypocalorique entraîne une amélioration des facteurs de risque et des maladies concomitantes, y compris l'hypercholestérolémie, l'intolérance au glucose, l'hyperinsulinémie, l'hypertension ainsi que la réduction de l'adiposité viscérale et du tour de taille.

La perte de poids apportée par XENICAL améliore le contrôle glycémique chez les personnes diabétiques et réduit le risque d'apparition du diabète de type 2 chez les personnes obèses (IMC\*  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) et intolérantes au glucose. L'effet de XENICAL sur la perte de poids s'ajoute à celui d'un régime et de l'exercice.

XENICAL peut être utilisé en association avec des antidiabétiques (sulfonylurées, metformine, insuline) pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les personnes diabétiques de type 2 obèses ou faisant de l'embonpoint qui n'obtiennent pas un équilibre glycémique satisfaisant avec un régime, l'exercice et un ou plusieurs antidiabétiques (sulfonylurée, metformine ou insuline).

\* L'IMC se calcule en divisant le poids corporel (en kilogrammes) par le carré de la taille (en mètres).

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique de moins de 12 ans n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir la section 10.3 « Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers ».

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques de XENICAL n'incluaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer s'ils réagissent différemment des patients plus jeunes.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

XENICAL (orlistat) est contre-indiqué en cas :

- de syndrome de malabsorption chronique;
- de cholestase;
- de grossesse ou d'allaitement (voir les sections [7.1.1 « Femmes enceintes »](#) et [7.1.2 « Allaitement »](#));

- d'hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Les patients doivent suivre un régime équilibré, légèrement hypocalorique, ne contenant pas plus de 30 % de l'apport calorique sous forme de lipides. L'apport quotidien de lipides, de glucides et de protéines doit être réparti entre les trois repas principaux.
- Pour les diabétiques de type 2, le régime hypocalorique doit être conforme aux recommandations alimentaires énoncées dans les Lignes directrices de l'approche nutritionnelle au diabète sucré pour le nouveau millénaire de l'Association canadienne du diabète.
- Les investigations cliniques chez les patients insuffisants hépatiques et/ou rénaux, les patients âgés et les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été entreprises (voir la section 10.3 « Pharmacocinétique »).
- Comme il a été démontré que Xenical réduit l'absorption de certaines vitamines liposolubles et du bêta-carotène, des suppléments vitaminiques doivent être conseillés pour assurer une nutrition adéquate. Le supplément vitaminique doit être pris au moins 2 heures avant ou après l'administration de Xenical, par exemple au coucher (voir les sections 7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS » et 9.4 « Interactions médicament-médicament »).

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de XENICAL (orlistat) est d'une gélule à 120 mg trois fois par jour avec chaque repas principal (pendant le repas ou jusqu'à 1 heure après). Si, à l'occasion, un repas est sauté ou s'il ne contient pas de matières grasses, la dose de XENICAL pourra être omise.

Il n'a pas été démontré que des doses supérieures à 120 mg trois fois par jour offriraient un avantage additionnel. Aucun ajustement posologique ne s'impose chez les personnes âgées.

Dès 24 à 48 heures après l'administration, l'effet de XENICAL mesuré par le dosage des graisses fécales est perceptible. À l'arrêt du traitement, la teneur fécale en graisses retourne habituellement au niveau préthérapeutique dans un délai de 48 à 72 heures.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique de moins de 12 ans (voir les sections 1 « INDICATIONS » et 10.3 « Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers »).

### 4.4 Administration

XENICAL (orlistat) est administré par voie orale avec de la nourriture (pendant un repas ou jusqu'à 1 heure après le repas).

### 4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle peut être prise dès que le patient s'en souvient, à condition que ce soit dans l'heure qui suit le dernier repas. Les patients ne doivent pas prendre une double dose (deux doses

en même temps) pour compenser une dose oubliée. XENICAL ne peut pas fonctionner correctement si de nombreuses doses sont oubliées.

## 5 SURDOSAGE

L'administration de doses uniques de 800 mg de XENICAL (orlistat) et de doses multiples pouvant atteindre 400 mg trois fois par jour pendant 15 jours chez des sujets de poids normal et chez des sujets obèses n'a révélé aucun effet indésirable important. De plus, l'administration de 240 mg trois fois par jour pendant six mois à des sujets obèses n'a pas entraîné d'augmentation marquée des effets indésirables.

Les rapports de surdosage reçus durant la phase post-commercialisation mentionnaient soit l'absence de manifestations indésirables ou la survenue de réactions indésirables semblables à celles signalées avec la dose recommandée.

En cas de surdosage important par XENICAL, on recommande de garder le patient en observation pendant 24 heures. D'après les résultats des études chez l'humain et l'animal, tout effet systémique attribuable à l'inhibition des lipases par l'orlistat devrait régresser rapidement.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélules; 120 mg d'orlistat	Carmin d'indigo, cellulose microcristalline, encre d'imprimerie comestible, gélatine, glycolate sodique d'amidon, laurylsulfate sodique, oxyde de titane, polyvidone K30, talc.

### Description

Chaque gélule XENICAL à 120 mg contient 120 mg d'orlistat.

Gélules XENICAL à 120 mg : coiffe et corps turquoise portant l'inscription « XENICAL 120 » imprimée à l'encre noire.

XENICAL est offert en plaquettes alvéolées dans une boîte de 84 gélules.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

**Conseils à donner aux patients :** Il faut conseiller aux patients de se conformer aux directives alimentaires. Les patients doivent suivre un régime alimentaire équilibré, légèrement hypocalorique, ne contenant pas plus de 30 % de l'apport calorique sous forme de lipides. L'apport quotidien de lipides, de glucides et de protéines doit être réparti entre les trois repas principaux. Voir la

section 4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ».

Comme avec tout agent amaigrissant, certains groupes inappropriés de patients risquent de faire un mauvais usage de XENICAL (p. ex., patients atteints d'anorexie ou de boulimie). Voir 1 « INDICATIONS » pour les directives de prescription adéquates.

Il faut conseiller aux patients de prendre un supplément multivitaminique qui contient des vitamines liposolubles pour assurer une nutrition adéquate car il a été démontré que XENICAL réduit l'absorption de certaines vitamines liposolubles et du bêta-carotène (voir les sections 4.1 « Considérations posologiques » et 9.4 « Interactions médicament-médicament »).

Lorsque XENICAL est utilisé en même temps que l'insuline ou des hypoglycémisants oraux chez des patients atteints de diabète de type 2, il faut expliquer aux patients, aux membres de leur famille et aux personnes soignantes les risques d'hypoglycémie – ses symptômes, les mesures correctives et les circonstances qui favorisent son apparition (voir la section 9.4 « Interactions médicament-médicament »).

XENICAL peut interagir avec certains médicaments pris concomitamment, notamment la cyclosporine, la lévothyroxine, les anticoagulants (p. ex., warfarine), l'amiodarone, les anticonvulsivants, les antidépresseurs, les antipsychotiques (y compris le lithium), les benzodiazépines et les antirétroviraux (voir la section 9.4 « Interactions médicament-médicament »).

### **Cancérogène et mutagène**

Pour des données collectées chez des animaux, voir 16 « TOXICOLOGIE NON CLINQUE ».

### **Endocrinien/métabolisme**

Il peut se produire une hypothyroïdie ou une baisse de la maîtrise de l'hypothyroïdie. Le mécanisme pourrait faire intervenir une diminution de l'absorption des sels d'iode ou de la lévothyroxine. Il convient de surveiller la fonction thyroïdienne des patients recevant en concomitance XENICAL et la lévothyroxine (voir la section 9.4 « Interactions médicament-médicament »).

### **Gastro-intestinal**

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre XENICAL à des patients atteints d'une maladie préexistante du gros intestin ou du rectum.

Le risque de réactions gastro-intestinales indésirables (voir 8 « EFFETS INDÉSIRABLES ») peut augmenter lorsqu'on prend XENICAL conjointement avec un régime alimentaire riche en gras (p. ex., apport calorique quotidien de 2 000 Calories dont plus de 30 % proviennent des graisses, ce qui correspond à plus de 67 g de lipides). L'apport quotidien de lipides doit être réparti entre les trois repas principaux. Quand XENICAL est pris avec un repas riche en gras, le risque d'effets gastro-intestinaux s'en trouve exacerbé. XENICAL inhibe uniquement l'absorption des graisses alimentaires. Il faut avertir les patients que s'ils compensent la réduction calorique par une augmentation de l'apport calorique provenant de protéines ou de glucides, la perte de poids prévue ne surviendra pas.

Des cas de saignements rectaux ont été signalés avec XENICAL. Les médecins prescripteurs doivent effectuer des recherches plus approfondies en cas de symptômes graves ou persistants.

Voir aussi 7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS », Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes.

## Hépatique/biliaire/pancréatique

De rares cas de lésions hépatiques graves, accompagnées de nécrose hépatocellulaire ou d'insuffisance hépatique aiguë, ont été signalés après la commercialisation chez des patients traités par XENICAL, dont certains ont nécessité une transplantation hépatique ou entraîné le décès. Il y a lieu d'aviser les patients de signaler tout symptôme de dysfonction hépatique (anorexie, prurit, ictère, urines foncées, selles de couleur claire ou douleur dans le quadrant supérieur droit) pendant la prise de XENICAL. En présence de ces symptômes, il faut arrêter immédiatement de prendre XENICAL, effectuer des tests de la fonction hépatique et mesurer les taux d'ALT et d'AST. Voir la section 10.3 « Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers ».

## Neurologique

**Anticonvulsivants** : Des convulsions ont été signalées chez des patients recevant en concomitance l'orlistat et des médicaments antiépileptiques. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler des changements possibles dans la fréquence ou la gravité des convulsions (voir la section 9.4 « Interactions médicament-médicament »).

## Rénal

**Calculs rénaux** : Les taux urinaires d'oxalate peuvent augmenter chez certains patients à la suite du traitement par XENICAL. Des cas d'hyperoxalurie et de néphropathie oxalique impliquant une insuffisance rénale ont été signalés chez des patients traités par XENICAL. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit XENICAL à des patients ayant des antécédents d'hyperoxalurie ou de néphrolithiase d'oxalate de calcium. Voir la section 10.3 « Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers ».

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

L'utilisation d'une méthode contraceptive supplémentaire est recommandée afin de prévenir toute défaillance possible des contraceptifs oraux susceptible de se produire en cas de diarrhée grave (Voir la section 9.3 Interactions médicament-comportement).

## Surveillance et tests de laboratoire

Les personnes diabétiques sous orlistat doivent être soumises à des dosages de la glycémie à jeun et de l'HbA<sub>1c</sub>, à la fréquence nécessaire.

Xenical peut affecter l'absorption des médicaments pris concomitamment, nécessitant une surveillance des concentrations plasmatiques et/ou des paramètres cliniques (voir la section 9.4 « Interactions médicament-médicament »).

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

XENICAL est contre-indiqué pendant la grossesse car la perte de poids n'offre aucun avantage potentiel à une femme enceinte et peut nuire au fœtus. Des études sur le pouvoir tératogène de l'orlistat ont été réalisées chez des rats et des lapins à des doses pouvant atteindre 800 mg/kg/jour. Aucune de ces études n'a révélé d'effet embryotoxique ni tératogène. Calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>), cette dose est chez le rat et le lapin, respectivement, 22 et 43 fois supérieure à la dose



quotidienne chez l'humain. Cependant, les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain.

Aucune étude rigoureuse et bien contrôlée n'a été menée sur l'orlistat chez la femme enceinte. Voir la section 2 « CONTRE-INDICATIONS ».

### 7.1.2 Allaitement

XENICAL est contre-indiqué chez la femme qui allaite. On ignore si l'orlistat est sécrété dans le lait maternel chez l'humain. Voir la section 2 « CONTRE-INDICATIONS ».

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 12 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique de moins de 12 ans n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir la section 10.3 « Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers ».

### 7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques de XENICAL n'incluaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer s'ils réagissent différemment des patients plus jeunes.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de XENICAL sont en grande partie de nature gastro-intestinale, en lien avec l'effet pharmacologique du médicament sur la prévention de l'absorption des graisses ingérées. Les événements couramment observés sont : pertes anales huileuses, flatuosité avec écoulement, défécation impérieuse, selles grasses/huileuses, stéatorrhée, fréquence de défécation augmentée et incontinence fécale.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

**Traitement de l'obésité – Manifestations observées fréquemment** (d'après les données de la première et de la deuxième année, 120 mg d'orlistat par rapport à un placebo) : Les symptômes gastro-intestinaux sont les manifestations indésirables qui ont été observées le plus fréquemment pendant le traitement, lors des essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo portant sur XENICAL (orlistat). Ils résultent principalement du mode d'action. (Par « observés fréquemment », on entend une incidence d'au moins 5 % et, chez les sujets traités par 120 mg de XENICAL, une incidence au moins le double de celle enregistrée dans le groupe placebo.)

**Tableau 2 – Pourcentage de patients ayant des manifestations indésirables gastro-intestinales observées fréquemment (d’après les données des deux premières années), c’est-à-dire à une fréquence  $\geq 5\%$  avec 120 mg de XENICAL ou le placebo**

Manifestation indésirable	Première année		Deuxième année	
	XENICAL n=1913 (%)	Placebo n=1466 (%)	XENICAL n=613 (%)	Placebo n=524 (%)
Pertes anales huileuses	26,6	1,3	4,4	0,2
Flatuosité avec écoulement	23,9	1,4	2,1	0,2
Défécation impérieuse	22,1	6,7	2,8	1,7
Selles graisseuses/huileuses	20,0	2,9	5,5	0,6
Stéatorrhée	11,9	0,8	2,3	0,2
Fréquence de défécation augmentée	10,8	4,1	2,6	0,8
Incontinence fécale	7,7	0,9	1,8	0,2

Ces manifestations indésirables et les autres observées fréquemment étaient en général légères et passagères et se sont atténuées pendant la deuxième année de traitement. Les réactions indésirables sont survenues au début du traitement (au cours des trois premiers mois), et la plupart des patients n’ont subi qu’un seul épisode. Seuls 3 % des patients ont éprouvé plus de deux épisodes d’une réaction indésirable. L’incidence de ces réactions est directement reliée à la quantité de graisses ingérées et augmente ou diminue d’après la teneur en lipides du régime alimentaire. Il convient d’aviser les patients de la possibilité d’effets gastro-intestinaux et de les conseiller sur la façon de les réduire au minimum, par exemple en suivant un régime alimentaire plus strict, limitant surtout le pourcentage de gras qu’il contient. Un régime alimentaire à faible teneur en lipides (< 30 %) diminuera les risques d’effets gastro-intestinaux. La survenue d’effets gastro-intestinaux peut vraiment aider à démontrer aux patients que le médicament agit et leur faciliter la surveillance et le contrôle de leur apport lipidique.

Dans l’étude XENDOS contrôlée par placebo, à double insu, de 4 ans, l’incidence et la durée des réactions indésirables observées fréquemment étaient comparables à celles observées dans le cadre des études de 1 et de 2 ans dont il est question ci-dessus.

**Abandon du traitement :** Lors des essais cliniques contrôlés sur le traitement de l’obésité d’une durée de 1 et de 2 ans, 8,8 % des patients traités par XENICAL ont abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables, comparativement à 5,0 % des sujets du groupe placebo. De même, lors de l’essai clinique XENDOS de 4 ans, 8,0 % et 4,0 % des patients recevant XENICAL et le placebo respectivement ont abandonné le traitement à cause de manifestations indésirables. Chez les patients qui recevaient XENICAL, les manifestations indésirables qui ont motivé le plus d’abandons du traitement étaient de nature gastro-intestinale.

**Incidence lors des essais cliniques contrôlés sur le traitement de l’obésité :** Les tableaux suivants

énumèrent les autres manifestations indésirables survenues pendant la première et la deuxième année du traitement, quel que soit le lien avec le médicament à l'étude, à une fréquence de 1 % ou plus chez les patients traités par 120 mg de XENICAL trois fois par jour et supérieure à celle observée dans le groupe placebo au cours de sept essais cliniques de phase III multicentriques, à double insu et contrôlés par placebo.

**Tableau 3 - Autres manifestations indésirables observées pendant le traitement dans les essais cliniques de phase III contrôlés par placebo sur le traitement de l'obésité – Première année de traitement**

Réaction indésirable au médicament Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	XENICAL n = 1913 (% Patients)	Placebo n = 1466 (% Patients)
<b>Affections cardiaques</b>		
Œdème pédiéux	1,2	1,1
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Otite	4,3	3,4
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Rash	4,3	4,0
Sécheresse cutanée	2,1	1,4
Raréfaction des cheveux ou des poils	1,8	1,4
Infection	1,8	1,2
Acné	1,6	1,2
Trouble unguéal	1,4	1,1
Piqûres d'insectes	1,2	1,0
Urticaire	1,1	0,9
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Irrégularité menstruelle	9,8	7,5
Vaginite	3,8	3,6
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Infection des voies urinaires	7,5	7,3
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalée	30,6	27,6
Sensation vertigineuse	5,2	5,0
Paresthésie	1,2	0,8

Réaction indésirable au médicament Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	XENICAL n = 1913 (% Patients)	Placebo n = 1466 (% Patients)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Douleur ou gêne abdominale	25,5	21,4
Flatulence	16,0	13,1
Selles liquides	15,8	11,4
Selles molles	8,8	6,8
Nausée	8,1	7,3
Diarrhée infectieuse	5,3	4,4
Douleur ou gêne rectale	5,2	4,0
Trouble dentaire	4,3	3,1
Trouble gingival	4,1	2,9
Vomissement	3,8	3,5
Affection de la muqueuse orale	1,5	0,5
Matières fécales décolorées	1,1	0,3
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie	13,9	12,1
Arthrite	5,4	4,8
Myalgie	4,2	3,3
Trouble articulaire	2,3	2,2
Tendinite	1,9	1,7
Lésion (non spécifique)	1,0	0,5
<b>Affections psychiatriques</b>		
Anxiété psychiatrique	4,7	2,9
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Infection des voies aériennes supérieures	38,1	32,8
Infection des voies aériennes inférieures	7,8	6,6
Symptômes ORL	2,0	1,6
Asthme	1,8	0,8

Réaction indésirable au médicament Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	XENICAL n = 1913 (% Patients)	Placebo n = 1466 (% Patients)
<b>Affections vasculaires</b>		
Trouble veineux	1,3	1,0
<b>Infections et infestations</b>		
Grippe	39,7	36,2
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue	7,2	6,4
Intervention chirurgicale	5,5	4,9
Trouble du sommeil	3,9	3,3
Température corporelle anormale	2,1	1,5
Anxiété	1,2	0,8

**Tableau 4 - Autres manifestations indésirables observées pendant le traitement dans les essais cliniques de phase III contrôlés par placebo sur le traitement de l'obésité – Deuxième année de traitement**

Réaction indésirable au médicament Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	XENICAL n = 613 (% Patients)	Placebo n = 524 (% Patients)
<b>Affections cardiaques</b>		
Œdème pédiéux	2,8	1,9
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Otite	2,9	2,5
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Prurit	1,1	0,8
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Affection mammaire	1,6	1,0
Syndrome ménopausique	1,3	1,0
Vaginite	2,6	1,9
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Infection des voies urinaires	5,9	4,8

Réaction indésirable au médicament Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	XENICAL n = 613 (% Patients)	Placebo n = 524 (% Patients)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Flatulence	4,4	3,2
Douleur ou gêne rectale	3,3	1,9
Selles molles	2,9	2,5
Nausée	3,6	2,7
Trouble dentaire	2,9	2,3
Trouble gingival	2,0	1,5
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleur dans les membres inférieurs	10,8	10,3
Tendinite	2,0	1,9
Crampes musculaires	1,1	0,8
Fracture osseuse	1,0	0,8
<b>Affections psychiatriques</b>		
Anxiété psychiatrique	2,8	2,1
Dépression	3,4	2,5
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Infection des voies aériennes supérieures	26,1	25,8
<b>Affections vasculaires</b>		
Trouble veineux	1,3	1,0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue	3,1	1,7
Température corporelle anormale	1,5	1,1
Lésion	1,6	1,1
Douleur	1,5	1,3
Réaction allergique	1,1	1,0

Dans l'étude XENDOS de 4 ans, la nature et la fréquence des manifestations indésirables étaient similaires à celles signalées lors des études de 1 et de 2 ans. Après la première année de traitement, l'incidence de l'ensemble des manifestations indésirables de nature gastro-intestinale a diminué

d'année en année pendant la période de quatre ans.

**Essais réalisés chez des diabétiques de type 2 :** Manifestations indésirables observées fréquemment : Des effets gastro-intestinaux légers et transitoires, du même type que ceux observés durant les essais sur le traitement de l'obésité, sont survenus au cours des essais cliniques à double insu contrôlés par placebo sur le traitement du diabète de type 2. Cependant, la différence globale d'incidence de ces manifestations entre les patients traités par XENICAL et les patients recevant le placebo était en général plus faible que dans l'ensemble des essais sur l'obésité. On a enregistré des réductions marquées de l'incidence de taches huileuses, de défécation impérieuse et de flatulence avec écoulement fécal dans les essais sur le diabète de type 2 (15,8 %, 10,5 %, 9,4 %)\*, par rapport aux essais sur l'obésité (25,3 %, 15,4 % et 22,5 % respectivement)\*. Le taux de récurrence était également plus faible dans les essais sur le diabète : 4 % des patients ont connu plus d'un épisode de chacune des manifestations gastro-intestinales, comparativement à 6 % dans les essais sur l'obésité. Les deux séries d'essais n'ont pas été effectuées en parallèle et ne peuvent donc faire l'objet de comparaisons directes.

Toutes les autres manifestations indésirables observées durant le traitement dans les essais sur le diabète étaient de nature semblable et généralement moins fréquentes par rapport à celles des études sur l'obésité, sauf la toux (2,8 % avec XENICAL et 2,4 % avec le placebo), le ballonnement abdominal (5,8 % contre 4,1 %) et l'hypoglycémie (13,2 % contre 9,5 %). La majorité des incidents hypoglycémiques étaient d'intensité légère à modérée et la plupart des patients ont pu maîtriser les symptômes eux-mêmes. Seulement deux patients sous placebo et trois patients sous orlistat ont subi des incidents hypoglycémiques qui ont été jugés sévères.

La perte pondérale résultant de la prise de XENICAL s'accompagne d'une amélioration de l'équilibre métabolique chez les diabétiques de type 2, ce qui peut permettre ou exiger une réduction de la dose des hypoglycémiques (voir 7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS » et 9 « Interactions Médicamenteuses », Antidiabétiques).

\* Ces valeurs représentent la différence entre XENICAL et le placebo.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**

Lors des essais cliniques sur XENICAL chez des adolescents de 12 à 16 ans, le profil des réactions indésirables était généralement similaire à celui observé chez les adultes.

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

### **Affections endocriniennes**

Des cas d'hypothyroïdie et/ou de baisse de la maîtrise de l'hypothyroïdie ont été signalés chez des patients sans antécédent d'hypothyroïdie et chez des patients traités en concomitance avec de la lévothyroxine (voir la section 9.4 « Interactions médicament-médicament »).

### **Affections gastro-intestinales**

Des cas de saignements rectaux ont été signalés avec XENICAL. Les médecins prescripteurs doivent effectuer des recherches plus approfondies en cas de symptômes graves et/ou persistants.

Des pancréatites ont été rapportées en lien avec l'utilisation de XENICAL.

**Des cas de diverticulite ont été signalés chez des patients traités par XENICAL.**

### **Affections hépatobiliaires**

Après la mise sur le marché, on a rapporté des cas d'élévation des transaminases et de la phosphatase alcaline hépatiques et des cas exceptionnels d'hépatite pouvant être graves. De rares cas de lésions hépatiques graves, accompagnées de nécrose hépatocellulaire ou d'insuffisance hépatique aiguë, ont été signalés chez des patients traités par XENICAL dans le cadre de la pharmacovigilance, dont certains ont nécessité une transplantation hépatique ou entraîné le décès. On a signalé des cas d'ictère ou de lithiase biliaire associés à l'utilisation de XENICAL.

### **Affections du système immunitaire**

De rares cas d'hypersensibilité ont été signalés. Les principaux symptômes cliniques étaient : prurit, rash, urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme et anaphylaxie.

### **Investigations**

On a enregistré une diminution du taux de prothrombine, une augmentation du rapport normalisé international et un déséquilibre du traitement anticoagulant découlant de la modification des paramètres hémostatiques chez des patients traités conjointement par l'orlistat et des anticoagulants (voir la section 9.4 « Interactions médicament-médicament »).

### **Affections du système nerveux**

Des convulsions ont été signalées chez des patients recevant en concomitance l'orlistat et des antiépileptiques (voir la section 9 « Interactions médicament-médicament »).

### **Affections du rein et des voies urinaires**

Des cas d'hyperoxalurie et de néphropathie oxalique impliquant une insuffisance rénale ont été signalés chez des patients traités par XENICAL (voir 7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS », Rénal).

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

De très rares cas d'éruption bulleuse ont été signalés.



## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les études d'interaction médicamenteuse avec l'orlistat ont été effectuées sur la base de trois critères : 1) les médicaments et les substances extrêmement lipophiles telles que les vitamines liposolubles dont l'absorption peut être réduite en raison de l'inhibition de l'absorption des graisses induite par l'orlistat; 2) les médicaments à indice thérapeutique étroit, comme la digoxine et la warfarine; et 3) les médicaments susceptibles d'être utilisés concomitamment par la population ciblée, comme les médicaments hypolipidémiques et antihypertenseurs.

XENICAL (orlistat) a inhibé l'absorption d'un supplément pharmaceutique oral de certaines vitamines liposolubles et analogues tels que le  $\beta$ -carotène et l'acétate de vitamine E. L'effet de l'orlistat sur l'absorption de la vitamine D, de la vitamine A et de la vitamine K d'origine nutritionnelle n'est pas connu pour le moment.

XENICAL (orlistat) peut diminuer l'absorption des antiépileptiques, entraînant une perte de contrôle des crises.

XENICAL (orlistat) pourrait nuire à l'efficacité des antidépresseurs, des antipsychotiques, des benzodiazépines et des antirétroviraux contre le VIH.

Les données provenant d'une étude sur les interactions médicamenteuses entre XENICAL (orlistat) et la cyclosporine indiquent que les concentrations plasmatiques de la cyclosporine étaient réduites lorsque XENICAL (orlistat) était coadministré avec la cyclosporine.

La prise de la lévothyroxine et de XENICAL (orlistat) en même temps peut réduire les taux sanguins de lévothyroxine.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Lors d'une étude sur l'administration de doses multiples chez 30 sujets de poids normal, l'usage concomitant d'orlistat et de 40 g d'alcool (p. ex., environ trois verres de vin) n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'alcool, ni la pharmacodynamie de l'orlistat (élimination fécale des graisses), ni l'exposition systémique de l'organisme à l'orlistat.

L'orlistat peut réduire indirectement la disponibilité des contraceptifs oraux et entraîner des grossesses imprévues dans certains cas. Il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire en cas de diarrhée grave (voir [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#), « [Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#) »).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments répertoriés dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire celles identifiées comme contre-indiquées).

**Tableau 5 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

<b>Nom propre /nom usuel</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
<b>Cyclosporine</b>	Une diminution des taux plasmatiques de cyclosporine a été observée lors de l'administration concomitante de XENICAL (orlistat).	On recommande donc de mesurer les taux plasmatiques de cyclosporine plus souvent que d'habitude lors de l'administration concomitante de XENICAL.

<p><b>Suppléments et analogues vitaminiques liposolubles</b></p>	<p>Une étude sur les interactions pharmacocinétiques entre l'orlistat et le bêta-carotène a révélé une réduction de 30 % de l'absorption du supplément de bêta-carotène lorsque celui-ci était administré en concomitance avec XENICAL. XENICAL a réduit d'environ 60 % l'absorption d'un supplément d'acétate de vitamine E. On ne connaît pas, pour l'instant, l'effet de l'orlistat sur l'absorption des suppléments de vitamine D et de vitamine A, ni sur l'absorption de la vitamine K d'origine alimentaire. Des études sur le traitement de l'obésité ont montré que pour atteindre les concentrations sanguines voulues, certains patients devaient prendre une préparation de multivitamines leur fournissant des suppléments de vitamine D. Les diminutions en vitamine D étaient modestes (d'après le dosage de la 25— hydroxyvitamine D) et n'étaient pas associées à un changement du métabolisme de la vitamine D, comme l'indiquaient les taux de calcium total ou ionisé et de parathormone. Les études cliniques n'ont pas révélé de perturbation de la coagulation sanguine qui indiquerait une carence en vitamine K.</p> <p>Au cours des études sur le traitement de l'obésité, on a observé une diminution des taux de bêta-carotène et de quelques vitamines liposolubles résultant de l'action pharmacologique du médicament. Chez la vaste majorité des patients ayant reçu jusqu'à quatre années complètes de traitement, les taux de vitamines (vitamines A, D, E et K, et bêta-carotène) étaient nettement à l'intérieur de la gamme des valeurs normales, et il n'y avait aucun signe d'anomalie clinique.</p>	<p>Chez les patients obèses en général et les sujets soumis à un régime de contrôle du poids, y compris la pharmacothérapie par XENICAL, le bilan vitaminique peut être faible. Afin d'assurer un apport nutritionnel adéquat, on devrait conseiller aux patients de prendre une préparation de multivitamines contenant des vitamines liposolubles et du bêta-carotène. Il faut demander aux enfants de prendre un supplément multivitaminique. Le supplément doit être pris au moins deux heures avant ou après l'administration de XENICAL, ou au coucher</p>
<p><b>Anticoagulants</b></p>	<p>Le traitement par orlistat peut potentiellement altérer l'absorption gastro-intestinale de la vitamine K.</p>	<p>Une surveillance étroite des paramètres de coagulation, tels que les valeurs du rapport international normalisé (INR), est recommandée lorsque des anticoagulants oraux sont coadministrés.</p>

<b>Anticonvulsivants</b>	On a signalé des convulsions chez des patients recevant en concomitance l'orlistat et des antiépileptiques. XENICAL peut déséquilibrer le traitement anticonvulsivant en réduisant l'absorption des antiépileptiques.	Aucune relation de cause à effet n'a été établie, toutefois les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler des changements possibles de la fréquence ou de la gravité des convulsions.
<b>Antidépresseurs, antipsychotiques (dont lithium), benzodiazépines</b>	Il existe quelques rapports de cas d'efficacité réduite des antidépresseurs, des antipsychotiques (y compris le lithium) et des benzodiazépines coïncidant avec l'initiation du traitement par l'orlistat chez des patients auparavant bien contrôlés.	Le traitement par XENICAL ne doit être instauré qu'après un examen attentif de l'impact possible chez ces patients.
<b>Antirétroviraux pour le VIH</b>	Orlistat peut potentiellement réduire l'absorption des médicaments antirétroviraux pour le VIH et pourrait affecter négativement l'efficacité des médicaments antirétroviraux pour le VIH.	Le traitement par XENICAL ne doit être instauré qu'après un examen attentif de l'impact possible chez ces patients.
<b>Agents cardiovasculaires</b>		
Nifédipine (comprimés à libération prolongée)	Chez 17 sujets de poids normal traités par 120 mg de XENICAL trois fois par jour pendant six jours, XENICAL n'a pas modifié la biodisponibilité des comprimés de nifédipine à libération prolongée. Administré à raison de 50 mg trois fois par jour pendant sept ou huit jours, l'orlistat n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de l'aténolol, du captopril, du furosémide ni de la nifédipine retard.	–

Amiodarone	Dans une étude pharmacocinétique, l'administration orale d'amiodarone durant un traitement par l'orlistat a entraîné une réduction de 25 à 30 % de l'exposition systémique à l'amiodarone et à la déséthylamiodarone. Étant donné la pharmacocinétique complexe de l'amiodarone, on ne sait pas au juste quelle est la portée clinique de cette réduction. L'effet de l'instauration d'un traitement par l'orlistat chez des patients stabilisés sous amiodarone n'a pas été évalué. Il est possible que l'effet thérapeutique de l'amiodarone s'en trouve réduit. Aucune interaction n'a été observée avec le losartan, les fibrates ou l'atorvastatine dans le cadre d'études portant sur des interactions médicament-médicament.	–
Losartan, Fibrates, Atorvastatine	Aucune interaction basée sur des études spécifiques d'interaction médicamenteuse n'a été observée avec le losartan, les fibrates ou l'atorvastatine.	–
Pravastatine	Chez 24 sujets de poids normal présentant une légère hypercholestérolémie, l'administration de 120 mg de XENICAL trois fois par jour pendant six jours, dans le cadre d'une étude croisée, n'a pas perturbé la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la pravastatine.	–
<b>Antidiabétiques*</b>		
Acarbose	–	En l'absence d'études sur les interactions pharmacocinétiques, l'administration concomitante d'orlistat et d'acarbose doit être évitée.
Glyburide	Chez 12 sujets de poids normal traités par XENICAL à raison de 80 mg trois fois par jour pendant quatre jours et un tiers, XENICAL n'a pas perturbé la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie (effet hypoglycémiant) du glyburide.	–

Insuline, Sulfonylurées	La perte pondérale induite par Xenical peut affecter le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2.	Une réduction de la dose des hypoglycémisants oraux (p. ex., sulfonylurées) ou de l'insuline peut être nécessaire chez certains patients.
Metformine	Dans une étude croisée où 20 sujets de poids normal ont pris 120 mg de XENICAL trois fois par jour pendant six jours, XENICAL n'a pas modifié la pharmacocinétique de la metformine.	–
<b>Médicaments à indice thérapeutique étroit</b>		
Phénytoïne	Chez 12 sujets de poids normal traités par XENICAL à raison de 120 mg trois fois par jour pendant sept jours, XENICAL n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une dose unique de 300 mg de phénytoïne.	–
Warfarine	Chez 12 sujets de poids normal, l'administration de 120 mg de XENICAL trois fois par jour pendant 16 jours n'a pas modifié la pharmacocinétique (énantiomères R et S) ni la pharmacodynamie (temps de Quick et facteur VII sérique) de la warfarine. Bien que l'orlistat n'ait aucunement modifié les paramètres de l'état nutritionnel relatif à la vitamine K (rapports entre l'époxyde de vitamine K1 et la vitamine K1 et entre l'ostéocalcine non décarboxylée et l'ostéocalcine), un traitement par l'orlistat peut entraver l'absorption gastro-intestinale de la vitamine K.	Il est conseillé de surveiller attentivement les paramètres de coagulation, notamment les valeurs du rapport normalisé international, chez les sujets qui prennent également des anticoagulants oraux.
Digoxine	Chez 12 sujets de poids normal traités par XENICAL à raison de 120 mg trois fois par jour pendant six jours, XENICAL n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une dose unique de digoxine.	–
<b>Lévothyroxine</b>	Il peut se produire une hypothyroïdie ou une baisse de la maîtrise de l'hypothyroïdie. Le mécanisme, bien qu'il n'ait pas été démontré, peut faire intervenir une diminution de l'absorption des sels d'iode ou de la lévothyroxine.	Les patients recevant en concomitance XENICAL et la lévothyroxine doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout changement dans la fonction thyroïdienne.

<b>Contraceptifs oraux</b>		
Diverses associations d'éthinylestradiol et de progestatif offertes sur le marché	Chez 20 femmes de poids normal, l'administration de 120 mg de XENICAL trois fois par jour pendant 23 jours n'a aucunement modifié l'action anovulante des contraceptifs oraux.	L'orlistat peut réduire indirectement la disponibilité des contraceptifs oraux et entraîner des grossesses imprévues dans certains cas. Il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire en cas de diarrhée grave.
<b>Autres</b>	Aucune interaction n'a été observée avec l'amitriptyline, la fluoxétine, la sibutramine ou la phentermine dans le cadre d'études portant sur des interactions médicament-médicament.	–

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

XENICAL (orlistat) est un inhibiteur réversible des lipases. Il exerce son activité thérapeutique non systémique dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle en formant une liaison covalente avec la sérine du site actif des lipases gastrique et pancréatique. Les enzymes inactivées ne sont donc pas disponibles pour hydrolyser les graisses alimentaires sous forme de triglycérides en monoglycérides et en acides gras libres absorbables. Comme les triglycérides non digérés ne sont pas absorbés, le déficit calorique qui en résulte exerce un effet positif sur la perte pondérale, le maintien du poids et la prévention de la reprise du poids. L'absorption systémique du médicament n'est donc pas nécessaire à son activité. À la dose recommandée de 120 mg, trois fois par jour, l'orlistat inhibe environ 30 % de l'absorption des graisses alimentaires.

### 10.2 Pharmacodynamie

**Relation dose-réponse :** Pour définir la courbe dose-réponse entre la dose quotidienne de XENICAL (orlistat) et l'élimination fécale des graisses en tant que témoin de l'inhibition des lipases gastro-intestinales, on a eu recours au modèle simple de l'effet maximal ( $E_{max}$ ). L' $E_{max}$ , effet d'intensité maximale produit par XENICAL et présenté sous forme de pourcentage de gras ingéré qui a été éliminé,

s'élevait à 37 % ± 2 (erreur type). La courbe dose-réponse manifestait une inclinaison abrupte pour les doses allant jusqu'à 400 mg/jour, suivie d'un plateau pour les doses plus élevées. À une dose supérieure à la dose recommandée pour le traitement (360 mg, ou 120 mg trois fois par jour), le pourcentage d'augmentation était minime.

### 10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de orlistat chez adultes

	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	t <sub>½</sub> (h)	CL
Dose unique moyenne	< 5 ng/mL	8 heures	1-2 heures	3-5 jours

#### Absorption

L'absorption systémique de l'orlistat est négligeable. Après l'administration par voie orale d'une dose de 360 mg d'orlistat marqué au <sup>14</sup>C, la radioactivité plasmatique a atteint un maximum au bout d'environ huit heures; les concentrations plasmatiques d'orlistat inchangé n'étaient pas mesurables (< 5 ng/mL). Lors des essais thérapeutiques comportant le dosage d'échantillons de plasma, les concentrations d'orlistat inchangé décelables dans le plasma étaient sporadiques et extrêmement faibles (< 10 ng/mL ou 0,02 µM), sans signe d'accumulation, ce qui concorde avec une absorption négligeable.

#### Distribution

*In vitro*, l'orlistat se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion supérieure à 99 % (les lipoprotéines et l'albumine étant les principales protéines). L'orlistat se lie très peu aux érythrocytes.

#### Métabolisme

D'après une étude de masse sur l'orlistat marqué au <sup>14</sup>C chez des sujets obèses, au cours de laquelle une minime fraction de la dose marquée a été absorbée par la voie générale, les deux métabolites présents, M1 (le cycle à 4 chaînons portant une fonction lactone est hydrolysé) et M3 (le métabolite obtenu après clivage de la partie N-formyl-leucine de M1) représentaient environ 42 % de la radioactivité totale dans le plasma. M1 et M3 ont un cycle bêta-lactone ouvert et exercent une très faible activité inhibitrice systémique sur les lipases (de 1 000 à 2 500 fois moins que l'orlistat, respectivement). Compte tenu de cette faible activité inhibitrice et des faibles concentrations plasmatiques à la dose thérapeutique (en moyenne, 26 ng/mL et 108 ng/mL pour M1 et M3, respectivement), on considère que ces métabolites n'ont pas d'importance du point de vue pharmacologique. Le métabolite principal, M1, a eu une brève demi-vie (environ trois heures) alors que le métabolite secondaire M3 est disparu à un rythme plus lent (demi-vie d'environ 13,5 heures). Chez les sujets obèses, à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de M1, mais non de M3, ont augmenté proportionnellement à la dose d'orlistat.

#### Élimination

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 360 mg d'orlistat marqué au <sup>14</sup>C chez des sujets de poids normal et des sujets obèses, le médicament non absorbé était principalement éliminé dans les selles. Environ 97 % de la substance radioactive administrée a été excrétée dans les selles, et 83 % de cette portion était de l'orlistat inchangé. L'élimination rénale cumulative de la substance radioactive totale était inférieure à 2 % de la dose d'orlistat de 360 mg marquée au <sup>14</sup>C.



Le délai d'élimination complète (fécale et urinaire) oscillait entre 3 et 5 jours. L'élimination de l'orlistat semble être la même chez le sujet de poids normal et chez le sujet obèse. D'après des données limitées, la demi-vie de l'orlistat absorbé est d'environ une à deux heures. L'orlistat ainsi que les métabolites M1 et M3 ont aussi été éliminés par voie biliaire.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

Comme l'absorption du médicament est minime et que ses paramètres pharmacocinétiques sont mal définis, aucune étude n'a été réalisée auprès des populations particulières (personnes âgées, enfants, différentes races, insuffisants rénaux ou hépatiques).

- **Enfants** : Les concentrations plasmatiques de l'orlistat et de ses métabolites M1 et M3 étaient semblables à légèrement inférieures à celles constatées chez les adultes, à la même dose. L'élimination quotidienne fécale des graisses était de 27 % et de 7 % de l'apport alimentaire dans les groupes sous orlistat et placebo, respectivement.
- **Insuffisance hépatique** : Des études cliniques n'ont pas été effectuées chez des patients présentant une insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Des études cliniques n'ont pas été effectuées chez des patients présentant une insuffisance rénale.

### ***Effet de l'orlistat sur les processus physiologiques gastro-intestinaux et systémiques***

#### ***Adultes***

Dans plusieurs études d'une durée pouvant atteindre 6 semaines, on a évalué les effets de l'orlistat sur les processus physiologiques gastro-intestinaux et systémiques chez des sujets de poids normal et chez des sujets obèses. Les concentrations plasmatiques postprandiales de cholécystokinine étaient abaissées après de multiples doses d'orlistat dans deux études, mais ne différaient pas de façon significative par rapport au placebo dans deux autres études. Aucun changement important sur le plan clinique n'a été observé dans la motilité de la vésicule biliaire, la composition ou le pouvoir lithogène de la bile, ou la vitesse de prolifération des cellules du côlon. Aucune réduction cliniquement significative du temps d'évacuation gastrique ou de l'acidité gastrique n'a été notée. De plus, aucun effet n'a été observé sur les taux plasmatiques de triglycérides, l'activité lipasique systémique et le bilan de six minéraux (calcium, magnésium, phosphore, zinc, cuivre et fer) lors de l'administration de l'orlistat dans ces études.

#### ***Enfants***

Lors d'une étude de 3 semaines réunissant 32 adolescents obèses âgés de 12 à 16 ans, XENICAL (120 mg trois fois par jour) n'a pas nettement modifié le bilan du calcium, du magnésium, du phosphore, du zinc, ni du cuivre. Le bilan du fer a été réduit de 64,7 µmol/24 heures et de 40,4 µmol/24 heures dans les groupes sous orlistat et placebo, respectivement.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver XENICAL dans son emballage d'origine, entre 15 et 25 °C. Conserver les plaquettes alvéolées de XENICAL dans leur boîte pour les protéger de l'humidité et de la lumière. Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

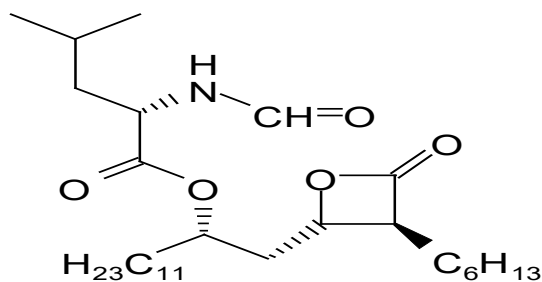
### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Orlistat  
Nom chimique : Ester (S)-1-[(2S,3S)- 3-hexyl-4-oxo-oxetan-2-ylméthyl]-dodécylique de l'acide (S)-2-formylamino-4-méthyl-pentanoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{29}H_{53}NO_5$ , 495,75

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique :	L'orlistat est une fine poudre cristalline blanche ou presque blanche avec ou sans grumeaux.
Solubilité :	Eau : < 0,001 g/100 mL
pKa :	Aucune valeur à l'intérieur des limites physiologiques
Coefficient de partage :	log P = 4,40 (octanol/eau)
Point de fusion :	Environ 44 °C

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

#### **Études cliniques : Traitement de l'obésité :**

Les effets de XENICAL sur la perte pondérale, le maintien du poids, la reprise pondérale et un certain nombre de maladies concomitantes ont été évalués au cours de sept essais cliniques multicentriques, à double insu et contrôlés par placebo, d'une durée variant entre un et deux ans. Pendant la première année du traitement, on a évalué la perte pondérale et le maintien du poids; pendant la deuxième année, certains essais ont poursuivi l'évaluation de la perte pondérale et du maintien du poids, tandis que les autres ont évalué l'effet de l'orlistat sur la reprise pondérale. Plus de 2 800 patients ont été traités par XENICAL au cours de ces essais, et 1 400 ont reçu un placebo.

En outre, une étude multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu, de 4 ans (étude XENDOS) a permis d'évaluer les effets de XENICAL sur le poids corporel, les maladies concomitantes et le délai avant l'apparition du diabète de type 2. Cette étude a réuni 3 304 personnes obèses (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>).

Dans toutes ces études, un traitement par XENICAL associe XENICAL et un régime alimentaire, et un traitement par placebo associe un placebo et un régime alimentaire.

Les observations concernant les effets sur les maladies concomitantes pendant ces essais sont présentées en détail ci-après.

### 14.2 Résultats de l'étude

#### **Résultats concernant l'efficacité : Perte de poids et prévention de la reprise de poids**

Au cours de la période d'amaigrissement et de stabilisation du poids, on a conseillé à tous les patients de suivre un régime équilibré, légèrement hypocalorique (30 % des calories provenant des lipides). On a déterminé le régime en fonction du poids initial de façon à fournir un déficit calorique de 500 à 800 Calories par jour, ce qui représente une réduction en calories de 20 % en moyenne. Les tableaux qui suivent indiquent les pourcentages de patients qui ont perdu au moins 5 % et 10 % de leur poids après un et deux ans de traitement dans le cadre de deux études représentatives (BM14119C et BM14149).

**Tableau 7 - Analyse de la perte de poids après un an de traitement**

N° de l'étude	Population en intention de traiter						Population des sujets conformes au protocole					
	Perte de poids $\geq$ 5 %			Perte de poids $\geq$ 10 %			Perte de poids $\geq$ 5 %			Perte de poids $\geq$ 10 %		
	XENICAL	Placebo	p	XENICAL	Placebo	p	XENICAL	Placebo	p	XENICAL	Placebo	p
BM 14119C*	68,5 %	49,1 %	< 0,05	38,8 %	17,6 %	< 0,05	77,2 %	57,4 %	< 0,05	46,9 %	21,3 %	< 0,05
BM 14149**	62,5 %	43,6 %	0,001	38,3 %	18,8 %	0,001	77,3 %	57,3 %	0,001	49,7 %	25,7 %	0,001

\* Analyse en intention de traiter : placebo n = 340, XENICAL n = 343; analyse des sujets conformes au protocole : placebo n = 249, XENICAL n = 271

\*\* Analyse en intention de traiter : placebo n = 234, XENICAL n = 240; analyse des sujets conformes au protocole : placebo n = 136, XENICAL n = 163

**Tableau 8 - Analyse de la perte de poids après deux ans de traitement**

N° de l'étude	Population en intention de traiter						Population des sujets conformes au protocole					
	Perte de poids ≥ 5 %			Perte de poids ≥ 10 %			Perte de poids ≥ 5 %			Perte de poids ≥ 10 %		
	XENICAL	Placebo	p	XENICAL	Placebo	p	XENICAL	Placebo	p	XENICAL	Placebo	p
BM 14119C*	57,1 %	37,4 %	0,01	33,8 %	14,6 %	0,006	58,4 %	40,9 %	0,006	38,6 %	15,1 %	0,006
BM 14149**	51,7 %	30,3 %	<0,001	24,2 %	13,2 %	<0,001	65,7 %	37,8 %	<0,001	30,8 %	22,0 %	<0,001

\* Analyse en intention de traiter : placebo n = 123, XENICAL n = 133; analyse des sujets conformes au protocole : placebo n = 93, XENICAL n = 101

\*\* Analyse en intention de traiter : placebo n = 234, XENICAL n = 240; analyse des sujets conformes au protocole : placebo n = 127, XENICAL n = 146

Après 52 semaines de traitement à double insu dans l'étude BM14119C, la perte pondérale moyenne était de 6,1 % chez les sujets recevant le placebo et de 10,2 % chez les sujets traités par XENICAL (analyse en intention de traiter). Dans l'étude BM14149, les sujets sous XENICAL avaient perdu 9,7 % de leur poids, comparativement à 6,6 % chez les sujets recevant le placebo (analyse en intention de traiter). Les résultats de l'analyse des sujets conformes au protocole étaient similaires.

Lors de l'étude XENDOS de 4 ans, XENICAL s'est révélé plus efficace que le placebo pour le contrôle du poids à long terme. D'après les résultats, 73 % des sujets traités par XENICAL avaient perdu ≥ 5 % de leur poids initial après 1 année de traitement, comparativement à 45 % des sujets sous placebo ( $p < 0,001$ ). De même, 41 % des sujets sous XENICAL avaient perdu ≥ 10 % de leur poids initial après 1 année de traitement, comparativement à 21 % des sujets sous placebo ( $p < 0,001$ ). Le changement moyen de poids corporel était de -10,56 kg dans le groupe sous XENICAL et de -6,19 kg dans le groupe sous placebo à la fin de la première année de traitement ( $p < 0,001$ ). Après 4 années de traitement, 44,8 % et 21 % des patients sous XENICAL avaient perdu ≥ 5 % et ≥ 10 % de leur poids, comparativement à 28,0 % et 10 % des sujets sous placebo, respectivement ( $p < 0,001$ ). Après 4 années de traitement, le changement moyen de poids corporel était de -5,75 kg dans le groupe sous XENICAL et de -3,03 kg dans le groupe sous placebo ( $p < 0,001$ ).

**Prévention de la reprise de poids après un an de perte de poids :**

Les études NM14185 et BM14119C visaient à comparer les effets de XENICAL et ceux d'un placebo sur la prévention de la reprise du poids au cours de la deuxième année, après la perte de poids obtenue au terme du traitement d'un an par XENICAL. Durant la deuxième année des études, les sujets ont suivi un régime de stabilisation, non un régime amaigrissant, et ont reçu moins de conseils nutritionnels que durant la première année. Dans l'étude BM14119C, les sujets sous placebo ont repris 52 % du poids qu'ils avaient perdu, tandis que les sujets sous XENICAL n'ont repris que 26 % du poids perdu ( $p < 0,001$ ). Dans l'étude NM14185, les sujets sous placebo ont repris 63 % du poids qu'ils avaient perdu, comparativement à 35 % seulement avec XENICAL ( $p < 0,001$ ).

**Effet sur les maladies concomitantes :**

À la dose thérapeutique recommandée pour l'usage de XENICAL, l'inhibition de l'absorption d'environ un tiers des graisses alimentaires entraîne une perte importante de poids et réduit les facteurs de risque. Cet effet permet en même temps une absorption adéquate des graisses alimentaires et des autres nutriments essentiels au maintien d'une bonne santé. Comparativement au traitement par un placebo, l'administration de XENICAL pendant 1, 2 ou 4 ans s'est traduite par une amélioration significative sur le plan statistique de nombreux marqueurs de risque associés à l'obésité, notamment les taux de cholestérol total et de cholestérol-LDL, le ratio LDL/HDL, la glycémie à jeun et l'insulinémie à jeun, le tour de taille et le tour de hanches. Après un an de traitement, on a constaté une amélioration des tensions artérielles systolique et diastolique statistiquement significative par rapport au placebo, et cette amélioration a persisté chaque année pendant toute la période de traitement de 4 ans.

Le tableau suivant résume les changements relatifs des marqueurs de risque associés à l'obésité, qui ont été constatés pendant 4 années de traitement.

**Tableau 9 - Changement moyen des marqueurs de risque entre la randomisation et la fin de la 4e année de traitement\* pour l'ensemble de la population**

Marqueur de risque	Groupe sous XENICAL <sup>†</sup>	Groupe sous placebo <sup>†</sup>	p
<b>Paramètres métaboliques</b>			
Cholestérol total	-7,02 %	-2,03 %	< 0,001
Cholestérol-LDL	-11,66 %	-3,85 %	< 0,001
Cholestérol-HDL	+5,92 %	+7,01 %	0,055
LDL/HDL	-0,53	-0,33	< 0,001
Triglycérides	+3,64 %	+1,30 %	0,075
Glycémie à jeun, mmol/L	+0,12	+0,23	< 0,001
Insulinémie à jeun, pmol/L	-24,93	-15,71	< 0,001
Fibrinogène, µmol/L	-0,07	+0,08	0,019
Inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI-1)	-3,17	-0,57	< 0,001
<b>Paramètres cardiovasculaires</b>			
Tension systolique, mmHg	-4,12	-2,60	< 0,001
Tension diastolique, mmHg	-1,93	-0,87	< 0,001
<b>Paramètres anthropométriques</b>			
Tour de taille, cm	-5,78	-3,99	< 0,001

\*Le traitement désigne soit XENICAL à raison de 120 mg trois fois par jour plus un régime, soit un placebo plus un régime.

†Analyse en intention de traiter (ITT), avec le report des dernières observations (LOCF)

### ***Sous-populations présentant des valeurs anormales des marqueurs de risque au début de l'étude :***

Dans les sous-groupes de patients dont les valeurs des marqueurs de risque ci-dessous étaient anormales au moment de la randomisation, on a également observé après un an ou deux ans de traitement par XENICAL une amélioration statistiquement significative de tous ces marqueurs de risque comparativement aux sujets du groupe placebo. Paramètres métaboliques : taux de cholestérol-LDL  $\geq 3,362$  mmol/L, ratio LDL/HDL  $\geq 3,5$  (première année seulement), insulïnémie à jeun  $\geq 120$  pmol/L. Paramètres cardiovasculaires : TA systolique  $\geq 140$  mm Hg et TA diastolique  $\geq 90$  mm Hg (première année seulement). Paramètres anthropométriques : tour de taille  $> 100$  cm.

Dans l'étude XENDOS de 4 ans, les changements survenus entre la randomisation et la fin de la quatrième année de traitement chez les sujets au bilan lipidique anormal (LDL  $\geq 3,362$  mmol/L, HDL  $< 0,905$  mmol/L, ratio LDL/HDL  $\geq 3,5$ , triglycérides  $\geq 2,54$  mmol/L) étaient plus marqués avec XENICAL qu'avec le placebo en ce qui concerne le taux de LDL (-14,86 % contre -7,34 %,  $p < 0,001$ ), le ratio LDL/HDL (-0,87 % contre -0,59 %,  $p < 0,001$ ) et le taux de triglycérides (-15,63 % contre -13,92 %,  $p = 0,562$ ). Le taux de HDL a augmenté de 12,9 % dans le groupe sous placebo et de 11,6 % dans le groupe sous XENICAL ( $p = 0,339$ ). Chez les sujets dont la tension artérielle initiale était anormale (systolique  $\geq 140$  mm Hg, diastolique  $\geq 90$  mm Hg), le changement de tension systolique par rapport au départ était plus important avec XENICAL qu'avec le placebo (-11,44 mm Hg contre -8,70 mm Hg,  $p = 0,002$ ). Chez les sujets dont la tension diastolique initiale était  $\geq 90$  mm Hg, la baisse de la tension diastolique a atteint -8,00 mm Hg dans le groupe de XENICAL et -6,26 mm Hg dans celui du placebo ( $p = 0,006$ ). L'insulïnémie à jeun a diminué davantage dans le groupe sous XENICAL (-47,02 pmol/L contre -37,47 pmol/L,  $p = 0,002$ ) au cours des 4 années suivant la randomisation chez les sujets dont la valeur initiale était anormale ( $\geq 90$  pmol/L).

### ***Prédicteurs de réponse :***

On a analysé les résultats des deux études européennes (BM14119C et BM14149) afin de déterminer si une réponse précoce au traitement par XENICAL est un facteur prédictif du maintien du poids à long terme et des bienfaits sur la santé. L'analyse a révélé que les patients ayant perdu 5 % ou plus de leur poids durant les 12 premières semaines de traitement ont affiché une perte pondérale significativement plus marquée après deux ans que ceux qui avaient perdu moins de 5 % de leur poids (-11,9 % contre -4,7 %, respectivement,  $p = 0,0001$ ). De la même façon, les patients ayant perdu 5 % ou plus de leur poids au cours des 12 premières semaines de traitement ont obtenu une réduction pondérale significativement plus marquée après un an de traitement que ceux qui avaient perdu moins de 5 % de leur poids (-14,5 % contre -6,9 %, respectivement,  $p = 0,0001$ ). La réduction pondérale après un et deux ans de traitement était également plus marquée chez les patients qui avaient perdu 5 % ou plus de leur poids à 12 semaines et 10 % ou plus de leur poids à 6 mois que chez les patients qui avaient perdu moins de 10 % de leur poids à 6 mois (première année : -17,7 % contre -11,9 %; deuxième année : -15,0 % contre -9,33 % respectivement). Le tableau qui suit illustre l'influence d'une perte pondérale  $< 5$  % ou  $\geq 5$  % à 12 semaines sur les marqueurs de risque après un an et deux ans de traitement.

**Tableau 10 - Influence d'une perte pondérale < 5 % ou ≥ 5 % à 12 semaines sur les marqueurs de risque après un an et deux ans de traitement par XENICAL**

Période de traitement	Marqueur de risque <sup>a</sup>	Perte de poids à 12 semaines		p*
		< 5 %	≥ 5 %	
Un an	Cholestérol total	-8,25 (111)**	-14,87 (102)	0,0002
	Cholestérol-LDL	-10,06 (111)	-18,69 (102)	0,0003
	Cholestérol-HDL	1,48 (111)	4,77 (102)	n.s.
	Triglycérides	-1,98 (111)	-14,66 (102)	0,004
	Tension artérielle systolique (mm Hg)	-7,48 (116)	-10,88 (104)	n.s.
	Tension artérielle diastolique (mm Hg)	-4,37 (116)	-7,65 (104)	0,013
Deux ans	Cholestérol total	-4,87 (111)	-10,67 (98)	0,0014
	Cholestérol-LDL	-4,83 (111)	-11,30 (98)	0,015
	Cholestérol-HDL	5,06 (111)	8,38 (98)	n.s.
	Triglycérides	3,27 (111)	-16,18 (98)	0,000
	Tension artérielle systolique (mm Hg)	-3,66 (116)	-9,45 (104)	0,005
	Tension artérielle diastolique (mm Hg)	-2,24 (116)	-5,37 (104)	0,017

<sup>a</sup> Pourcentage de variation à moins d'avis contraire.

\* La valeur de p s'applique à la comparaison des patients sous XENICAL ayant perdu soit ≥ 5 % ou < 5 % de leur poids à 12 semaines, non aux patients du groupe placebo

\*\* Le chiffre entre parenthèses indique le nombre de patients.

### **Apparition du diabète de type 2 chez les personnes obèses (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)**

L'étude XENDOS de 4 ans a permis de déterminer si XENICAL retardait l'apparition du diabète de type 2, comparativement au placebo, chez les personnes obèses, que leur tolérance au glucose soit normale ou non au départ.

Il a été démontré que le traitement par XENICAL en association avec des modifications du mode de vie avait retardé l'apparition du diabète de type 2, comparativement au traitement par un placebo en association avec des modifications du mode de vie ( $p < 0,01$ ). Une proportion plus élevée de personnes sous placebo que de personnes sous XENICAL ont développé le diabète de type 2. À la fin des 4 années, le taux d'incidence cumulative de diabète de type 2 était de 9,04 % avec le placebo et de 6,15 % avec XENICAL. Pendant la période de traitement de 4 ans, il y a eu une réduction relative de 37,3 % du risque d'apparition du diabète de type 2 dans le groupe de traitement de XENICAL par rapport à celui du placebo.

**Tableau 11 - Incidence cumulative des cas de diabète selon le moment d'apparition - ITT<sup>1</sup>**

Intervalle	Placebo		XENICAL	
	Patients recevant un diagnostic de diabète (%)	Taux cumulatif de patients recevant un diagnostic de diabète (%)	Patients recevant un diagnostic de diabète (%)	Taux cumulatif de patients recevant un diagnostic de diabète (%)
6 mois	1,22	1,22	0,32	0,03*
1 an	0,79	2	0,7	0,99*
2 ans	1,36	4,29	0,56	2,05*
3 ans	1,49	6,98	1,39	4,44*
4 ans	0,96	9,04	0,86	6,15*

<sup>1</sup>ITT : tous les patients randomisés, admissibles, ayant une valeur initiale et au moins une évaluation d'efficacité subséquente  
\*p < 0,01, test du logrank

Une analyse distincte a porté sur les patients qui présentaient une intolérance au glucose au départ. Chez ces patients (ITT; placebo, N = 345; XENICAL, N = 352), le traitement par XENICAL a également retardé l'apparition du diabète de type 2 par rapport au placebo. Une proportion plus élevée de patients sous placebo que de patients sous XENICAL sont devenus diabétiques. Après 4 années d'étude, le taux d'incidence cumulative du diabète de type 2 chez les personnes intolérantes au glucose au départ était de 28,77 % avec le placebo et de 18,79 % avec XENICAL ( $p < 0,003$ ). Pendant la période de traitement de 4 ans, il y a eu une réduction relative de 44,9 % du risque d'apparition du diabète de type 2 dans le groupe sous XENICAL par comparaison avec le groupe sous placebo. Par ailleurs, le traitement par XENICAL a réduit significativement la progression vers le diabète de type 2 selon le diagnostic par des épreuves positives répétées, chez les personnes intolérantes au glucose au départ. Après 4 ans, le taux d'incidence cumulative était de 8,3 % pour XENICAL et de 14,2 % pour le placebo ( $p = 0,0171$ ), ce qui correspond à une réduction du risque de 52 %.

**Tableau 12 - Incidence cumulative des cas de diabète selon le moment d'apparition – Personnes intolérantes au glucose au départ**

Intervalle	Placebo		XENICAL	
	Patients recevant un diagnostic de diabète (%)	Taux cumulatif de patients recevant un diagnostic de diabète (%)	Patients recevant un diagnostic de diabète (%)	Taux cumulatif de patients recevant un diagnostic de diabète (%)
6 mois	4,94	4,94	4,94	0,89*
1 an	3,51	8,27	3,51	3,71*
2 ans	4,61	15,70	4,61	6,80*
3 ans	4,83	23,52	4,83	16,32*
4 ans	1,82	28,77	1,82	18,79*

\*p < 0,01, test du logrank



### **Tolérance au glucose chez les patients obèses :**

Des études de deux ans comportant des épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale ont été menées chez des patients obèses qui étaient au moment de la randomisation soit normaux, intolérants au glucose ou diabétiques d'après les valeurs initiales de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. On a comparé la progression de l'état normal au moment de la randomisation à celui d'intolérance au glucose ou de diabète après deux ans de traitement par XENICAL (n = 251) ou par un placebo (n = 207). À la suite du traitement par XENICAL, 0,0 % et 7,2 % des patients sont passés de l'état normal à celui de diabétique et d'intolérant au glucose, respectivement, comparativement à 1,9 % et à 12,6 % des patients du groupe placebo ( $p = 0,01$ ).

Le tableau suivant présente le pourcentage de patients, parmi ceux qui étaient intolérants au glucose au début de l'étude, dont l'état a évolué vers la normale ou s'est détérioré jusqu'au stade de diabétique après un ou deux ans de traitement par XENICAL comparativement au placebo; les différences entre les groupes étaient significatives.

**Tableau 13 - Pourcentage de patients devenus normaux ou diabétiques après un ou deux ans de traitement par XENICAL ou un placebo**

État glycémique des patients au début de l'étude selon l'intention de traiter	Patients normaux*** après le traitement	Patients diabétiques*** après le traitement
Intolérants au glucose***	un an de traitement	un an de traitement
Placebo n = 48	45,8 %	10,4 %
Orlistat <sup>*,1</sup> n = 115	72,2 %	2,6 %
Intolérants au glucose***	deux ans de traitement	deux ans de traitement
Placebo n = 40	50,0 %	7,5 %
Orlistat <sup>**,1</sup> n = 60	71,7 %	1,7 %

\* $p < 0,01$  et \*\* $p = 0,059$ , test exact de Fisher

\*\*\* Résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale en mmol/L à 120 minutes : normal  $< 7,77$ ; intolérant au glucose  $\geq 7,77$  et  $< 11,1$ ; diabétique  $\geq 11,1$ .

<sup>1</sup>Traitement = orlistat + régime ou placebo + régime.

**Diabète de type 2 :** Sept essais randomisés à double insu contrôlés par placebo, d'une durée d'un an (4 essais) et de six mois (3 essais), ont été réalisés en vue d'évaluer l'emploi de XENICAL en association avec des sulfonurées, la metformine ou l'insuline chez des personnes obèses ou faisant de l'embonpoint atteintes du diabète de type 2. Durant ces études, les patients ont été maintenus sous un régime hypocalorique équilibré, conforme aux recommandations alimentaires de l'Association canadienne du diabète. En outre, un essai de six mois a été mené pour comparer les effets métaboliques de XENICAL associé à des modifications du mode de vie à ceux des modifications du mode de vie seulement chez des personnes obèses et atteintes de diabète de type 2.

**Résultats à un an :** Des améliorations maximales de la glycémie à jeun ont été observées après seulement deux semaines de traitement. Des améliorations sur le plan de la perte pondérale étaient évidentes après quatre semaines de traitement. Des améliorations du taux d'HbA<sub>1c</sub> étaient notables au moment de la première évaluation, à 12 semaines.

Un total de 1 729 sujets diabétiques obèses ou faisant de l'embonpoint ont participé à quatre études à double insu contrôlées par placebo, d'une durée d'un an, visant à évaluer l'efficacité de XENICAL en concomitance avec des antidiabétiques comme l'insuline, la metformine et les sulfonyles. Dans ces études, l'association XENICAL-régime plus antidiabétiques a réduit davantage le taux d'HbA<sub>1c</sub>, la glycémie à jeun, la glycémie postprandiale (GPP) et le poids que l'association placebo-régime plus antidiabétiques; les différences étaient significatives.

**Tableau 14 - Changements moyens des paramètres de l'équilibre glycémique et du poids chez des sujets diabétiques de type 2, études d'un an\***

N° de l'étude	M37047		M37048		M37002		M14336	
	Xenical/insuline		Xenical/metformine		Xenical/sulfonyle		Xenical/sulfonyle	
Paramètre	XENICAL N = 266	Placebo N = 269	XENICAL N = 250	Placebo N = 254	XENICAL N = 189	Placebo N = 180	XENICAL N = 162	Placebo N = 159
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>								
Valeur de base (moyenne)	9,0	9,0	8,9	8,8	8,3	8,2	7,5	7,5
Variation par rapport au départ (moyenne)	-0,62 <sup>‡</sup>	-0,27	-0,75 <sup>§</sup>	-0,41	-0,62 <sup>‡</sup>	-0,06	-0,14 <sup>‡</sup>	+0,32
<b>% de sujets affichant une baisse du taux d'HbA<sub>1c</sub></b>								
≥ 0,5 %	52 <sup>‡</sup>	40	61 <sup>‡</sup>	43	54 <sup>‡</sup>	33	44 <sup>‡</sup>	20
≥ 1,0 %	32 <sup>‡</sup>	22	46 <sup>‡</sup>	29	33 <sup>‡</sup>	22	22 <sup>‡</sup>	11
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>								
Valeur de base (moyenne)	10,9	11,2	11,6	11,1	10,2	9,8	7,9	7,9
Variation par rapport au départ (moyenne)	-1,63 <sup>‡</sup>	-1,08	-2,02 <sup>‡</sup>	-0,69	-0,95 <sup>‡</sup>	+0,34	+0,04 <sup>‡</sup>	+0,73
<b>GPP (mmol/L)</b>								
Valeur de base (moyenne)	—	—	—	—	12,6	12,3	—	—
Variation par rapport au départ (moyenne)	NE	NE	NE	NE	-1,13 <sup>‡</sup>	+0,36	NE	NE
<b>Diminution de la médication antidiabétique</b>								
% de patients, orlistat contre placebo	41	31	17	8,2	10	9	42	30
<b>Augmentation de la médication antidiabétique</b>								
% de patients, orlistat contre placebo	15	32	12	22	14	18	7	18
<b>Poids (kg)</b>								
Valeur de base	102,0	101,8	102,2	101,2	97,6	96,5	97,5	97,5
Variation par rapport au départ (moyenne)	-3,89 <sup>‡</sup>	-1,27	-4,66 <sup>‡</sup>	-1,82	-3,49 <sup>‡</sup>	-1,46	-3,83 <sup>‡</sup>	-1,35

\* Le régime utilisé durant les études était un régime hypocalorique conforme aux recommandations alimentaires de l'Association canadienne du diabète.

<sup>†</sup>  $p < 0,05$  selon une analyse statistique comparant XENICAL au placebo (moyenne des moindres carrés)

<sup>‡</sup>  $p < 0,01$  selon une analyse statistique comparant XENICAL au placebo (moyenne des moindres carrés)  
 $p < 0,01$ , test de Cochran-Mantel-Haenszel

<sup>§</sup> Les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs probablement parce que le plan de l'étude autorisait un changement de dose ou de traitement antidiabétique durant l'étude en fonction de la réponse glycémique. Une deuxième analyse des résultats excluant les évaluations effectuées après modification du traitement antidiabétique a mis en évidence une réduction moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ de 0,73 % dans le groupe sous XENICAL et de 0,36 % dans le groupe sous placebo ( $p < 0,01$ ).

NE = dosage non effectué

L'orlistat exerce un effet hypoglycémiant chez les diabétiques accusant un surpoids qui prennent des antidiabétiques, indépendamment de son effet amaigrissant.

On a analysé l'ensemble des données relatives à la population ayant terminé un an de traitement en ce qui concerne le taux d'HbA<sub>1c</sub> chez les patients ayant perdu  $\leq 1$  % de leur poids de base. Le changement moyen de poids par rapport au départ chez ces patients était de +1,35 kg avec XENICAL et de +1,53 kg avec le placebo. Toutefois, les patients sous orlistat ont affiché une réduction significativement plus marquée du taux d'HbA<sub>1c</sub> que les patients sous placebo (-0,29 % contre +0,14 %,  $p < 0,0008$ ). XENICAL en association avec des antidiabétiques a eu un effet favorable sur le bilan lipidique, la tension artérielle et le tour de taille, marqueurs de risque associés au diabète de type 2 et au surpoids.

Dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, de six mois, réalisée à un seul centre chez des diabétiques de type 2, les sujets ont été répartis entre deux groupes de traitement : XENICAL plus des modifications du mode de vie, ou un placebo plus des modifications du mode de vie. Une amélioration significative ( $p < 0,05$ ) de la sensibilité à l'insuline a été observée dans le groupe sous XENICAL ( $+2,2 \pm 0,4 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) comparativement à celui sous placebo ( $+1,2 \pm 0,4 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), et cette amélioration a été attribuée à la diminution significative ( $p < 0,01$ ) du taux plasmatique d'acides gras libres à jeun qui a été observée avec XENICAL ( $-154 \pm 22 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ), comparativement au placebo ( $-51 \pm 33 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ), après ajustement sur les effets de la perte de poids.

Les modifications par rapport au moment de la randomisation après le traitement de la population diabétique présentant des valeurs anormales des taux de lipides, de la tension artérielle et du tour de taille (données combinées de sept essais cliniques), sont résumées dans le tableau ci-dessous. Un traitement d'un an par XENICAL conjointement à d'autres antidiabétiques a amélioré de façon statistiquement significative plusieurs de ces marqueurs de risque.

**Tableau 15 - Changements moyens des marqueurs de risque chez les sujets présentant des valeurs anormales au départ<sup>1</sup>**

Marqueur de risque — Valeur lors de la randomisation	XENICAL 120 mg + régime <sup>2</sup> + antidiabétiques			Placebo + régime <sup>2</sup> + antidiabétiques			
	N	Valeur de base moyenne	Variation moyenne	N	Valeur de base moyenne	Variation moyenne	p
Lipides							
C-LDL ≥ 3,362 mmol/L	496	4,12	-11,56 %	462	4,09	-2,13 %	0,0000
C-HDL < 0,905 mmol/L	298	0,77	+14,18 %	301	0,78	+19,19 %	0,0287
LDL/HDL ≥ 3,5	368	4,43	-0,81	343	4,45	-0,61	0,0210
Triglycérides ≥ 2,54 mmol/L	335	4,11	-6,42 %	328	4,17	-3,94 %	0,5913
<b>Tension artérielle</b>							
TA systolique ≥ 130 mm Hg	813	143,36	-6,08	781	143,30	-4,41	0,0251
TA diastolique ≥ 80 mm Hg	814	86,42	-4,53	776	86,47	-3,77	0,0772
<b>Paramètre anthropométrique</b>							
Tour de taille (en cm) <sup>‡</sup>	1008	111,39	-4,82	968	111,53	-2,41	0,0000

<sup>1</sup>Analyse en intention de traiter : données observées à partir des données combinées de sept études.

<sup>2</sup>Régime hypocalorique conforme aux recommandations alimentaires de l'American Diabetes Association.

<sup>‡</sup> ≥ 102 cm pour les hommes et ≥ 88 cm pour les femmes au départ.

### Résultats à 6 mois :

Un total de 779 sujets diabétiques obèses ou faisant de l'embonpoint ont participé à trois études à double insu contrôlées par placebo, d'une durée de 24 semaines, visant à évaluer l'efficacité de XENICAL en association à des antidiabétiques. Les résultats à 6 mois étaient semblables aux résultats à un an pour ce qui est des améliorations de l'équilibre glycémique, de la perte pondérale et des effets sur les marqueurs de risque.

### Études cliniques pédiatriques :

Les effets de XENICAL sur l'indice de masse corporelle (IMC) et la perte de poids ont été évalués dans une étude multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu, de 54 semaines réunissant 539 adolescents obèses, âgés de 12 à 16 ans (357 sous XENICAL, à raison de 120 mg trois fois par jour, 182 sous placebo).

L'IMC était le principal critère d'efficacité puisqu'il tient compte des changements de taille et de poids qui se produisent chez les enfants en croissance.

Durant l'étude, on a demandé à tous les patients de prendre un supplément multivitaminique contenant des vitamines liposolubles au moins 2 heures avant ou après la prise de XENICAL. De plus, tous les patients suivaient un régime équilibré, légèrement hypocalorique, dont 30 % des calories devaient provenir des lipides. Enfin, tous les patients ont suivi un programme de modification du comportement et se sont vus offrir des conseils en matière d'exercice.

Environ 65 % des patients de chaque groupe de traitement ont terminé l'étude. Après un an de traitement, l'IMC avait diminué de 0,55 kg/m<sup>2</sup> en moyenne dans le groupe sous XENICAL et augmenté de 0,31 kg/m<sup>2</sup> en moyenne dans le groupe sous placebo ( $p = 0,001$ ). Le tableau qui suit indique le pourcentage de patients qui présentaient une diminution de  $\geq 5\%$  ou de  $\geq 10\%$  de l'IMC et du poids corporel après 52 semaines de traitement, dans l'analyse en intention de traiter.

**Tableau 16 - Pourcentage de patients présentant une diminution de  $\geq 5\%$  ou de  $\geq 10\%$  de l'IMC et du poids corporel après un an de traitement\***

Analyse en intention de traiter†						
Paramètre	Diminution $\geq 5\%$			Diminution $\geq 10\%$		
	XENICAL	Placebo	$p$	XENICAL	Placebo	$p$
IMC**	26,5 %	15,7 %	0,005	13,3 %	4,5 %	0,002
Poids corporel**	19,0 %	11,7 %	0,032	9,5 %	3,3 %	0,011

\* Le traitement désigne soit XENICAL, à raison de 120 mg trois fois par jour plus un régime, soit un placebo plus un régime.  
† Avec le report des dernières observations (LOCF)  
\*\* IMC : placebo n = 178, XENICAL n = 347; poids corporel : placebo n = 180, XENICAL n = 348

La composition corporelle a été mesurée par DEXA dans des groupes de 152 patients sous XENICAL et de 77 patients sous placebo participant à cette étude de 54 semaines; les changements de composition corporelle étaient similaires dans les deux groupes, sauf pour la masse grasse, qui a diminué nettement plus chez les patients sous XENICAL que chez ceux sous placebo (-2,5 kg contre -0,6 kg,  $p = 0,033$ ).

**Tableau 17 - Changement moyen (par les moindres carrés) des paramètres de composition corporelle mesurés par DEXA<sup>1</sup>**

Paramètre	Groupe sous XENICAL*	Groupe sous placebo*	$p$
Masse grasse (kg)	-2,5	-0,6	0,033
Masse maigre (tissus mous) (kg)	+2,0	+2,1	0,929
Teneur minérale osseuse (g)	+182	+177	0,857
Densité minérale osseuse (g/cm <sup>2</sup> )	+0,04	+0,04	0,666

<sup>1</sup>DEXA : Absorptiométrie biphotonique à rayons X  
\* Le traitement désigne soit XENICAL à raison de 120 mg trois fois par jour plus un régime, soit un placebo plus un régime.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Pharmacologie animale

Aucun effet n'a été observé sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et le comportement spontané manifeste chez le chien conscient après l'administration orale ou intraveineuse d'orlistat à des doses de 1 g/kg et de 1, 3 et 10 mg/kg, respectivement. Les modèles précliniques ont révélé que l'orlistat est très efficace contre l'obésité et qu'il possède certaines propriétés hypolipémiantes. Ces effets thérapeutiques sont attribuables à l'action inhibitrice de l'orlistat sur les lipases digestives dans la lumière du tube digestif, ce qui diminue l'absorption des graisses et du cholestérol. Lors des études chez l'animal, l'orlistat a augmenté la teneur fécale en acides gras non estérifiés et en diglycérides, mais il a diminué la concentration de sels biliaires. Cet effet diffère de celui qu'on observe après une augmentation de l'apport en graisses alimentaires seulement, cas dans lequel la concentration de sels biliaires augmente aussi. L'exposition accrue de la muqueuse colique aux acides gras et aux diglycérides n'a pas entraîné d'altérations histopathologiques témoignant de lésions précancéreuses.

### Toxicologie générale :

Tableau 18 - Toxicité aiguë

Espèce	Souche (n <sup>bre</sup> /sexe/groupe)	Voie d'admin.	Doses (mg/kg)	Période d'obs. (jours)	Principaux résultats*
Souris	Fü-albino (10)	orale (gavage)	5 000	14	DMNL = > 5 000 mg/kg; aucun effet clinique indésirable n'a été observé.
	Fü-albino (10)	i.v. (25 mL/kg)	0, 100	14	DMNL = > 100 mg/kg; dépression du SNC de courte durée (de 1 à 4 min) à la fois après l'administration du véhicule et celle du médicament étudié
	Fü-albino (5)	i.v. (3 mL/kg)	0, 150	14	DMNL = > 150 mg/kg; aucun effet clinique indésirable n'a été observé
Rat	Fü-albino (5)	orale (gavage)	5 000	14	DMNL = > 5 000 mg/kg; aucun effet clinique indésirable n'a été observé
	Fü-albino (5)	orale (gavage)	3 000	14	DMNL = > 3 000 mg/kg; aucun effet clinique indésirable n'a été observé; les concentrations plasmatiques de médicament inchangé étaient inférieures au seuil de quantification
	Fü-albino (5)	i.v. (10 mL/kg)	0, 100	14	DMNL = > 100 mg/kg; dépression du SNC de courte durée (de 1 à 4 min) à la fois après l'administration du véhicule et celle du médicament étudié
	Fü-albino (5)	i.v. (3 mL/kg)	0, 150	14	DMNL = > 150 mg/kg; aucun effet clinique indésirable n'a été observé

**Tableau 18 - Toxicité aiguë**

Espèce	Souche (n <sup>bre</sup> /sexe/ groupe)	Voie d'admin.	Doses (mg/kg)	Période d'obs. (jours)	Principaux résultats*
Ratons (âgés de 2 sem.)	CrI:CD <sup>®</sup> BR (5)	orale (gavage)	0, 2 000	14	DMNL = > 2 000 mg/kg; aucun effet clinique indésirable n'a été observé
Chien	Beagle (1)	orale (capsule)	50, 100, 200, 400, 600, 800 et 1 000 <sup>†</sup>	1 jour après la dernière dose	DMNL = > 1 000 mg/kg; aucun effet clinique indésirable n'a été observé

\*DMNL = dose maximale non létale

<sup>†</sup> Il s'agissait d'une étude sur la toxicité de doses croissantes; la dose augmentait chaque jour. La dose finale administrée à la chienne était d'environ 972 mg.

Les abréviations suivantes ont été utilisées dans les tableaux 18, 19 et 20 :

augm. (augmentation) dimin. (diminution), PA (phosphatase alcaline), ALT (alanine aminotransférase), ASC (aire sous la courbe), PC (poids corporel), obs. clin. (observations cliniques – en vie), path. clin. (pathologie clinique), mél. alim. (mélange alimentaire), LD (liés à la drogue), émuls. (émulsion), F (femelle), consom. alim. (consommation alimentaire), Histopath. (histopathologie), M (mâle), act. met. (activation métabolique), min. (minutes), DMNL (dose maximale non létale), mos. (mois), AEIO (aucun effet indésirable observé), pds. org. (poids des organes), hyptri-pp (hypertriglycémie post-prandiale).

**Tableau 19 - Études de toxicologie à long terme**

Espèce	Souche (n <sup>bre</sup> /sexe/groupe)	Voie d'admin.	Doses (mg/kg/j)	Durée (sem.)	Principaux résultats
Souris	Ibm : MORO (SPF) (souris recevant une forte dose et souris témoins : 15, toutes les autres : 10)	orale (mélangé avec les aliments)	0, 10, 65, 400 et 2 500	13	<p><u>Mortalité</u> : AEIO</p> <p><u>Obs. clin.</u> : augm. liée au médicament de la consom. alim. chez les M à 400 et à 2 500 mg/kg/j, et chez les F à toutes les doses.</p> <p><u>Hématologie</u> : non effectuée</p> <p><u>Pathologie clinique</u> : dimin. liée au médicament de la cholestérolémie à 65 mg/kg/j et plus; augm. liée au médicament de la triglycéridémie à 65 mg/kg/j et plus; dimin. liée au médicament des conc. hépatiques de vitamines A et E.</p> <p><u>Autopsie</u> : AEIO</p> <p><u>Poids des organes</u> : AEIO</p> <p><u>Histopathologie</u> : AEIO</p>
Rat	Fü-albino (10 + 4 pour la toxicocinétique )	orale (mélangé avec les aliments)	0, 50, 150 et 450	13	<p><u>Mortalité</u> : AEIO</p> <p><u>Obs. clin.</u> : augm. de la consom. alim. à toutes les doses.</p> <p><u>Ophthalmoscopie</u> : AEIO</p> <p><u>Hématologie</u> : dimin. de 20 à 25 % des leucocytes à 450 mg/kg/j après 13 semaines; lipidémie à 150 et à 450 mg/kg/j.</p> <p><u>Pathologie clinique</u> : après 13 semaines, augm. (2-3x) de la bilirubinémie et de la cholestérolémie à 450 mg/kg/j; augm. liée au médicament (27x à 450 mg/kg/j) de la triglycéridémie; dimin. des conc. hépatiques de vitamine A (environ 60 %) et de vitamine E (de 60 à 75 % environ) à 450 mg/kg/j.</p> <p><u>Analyse des urines</u> : AEIO</p> <p><u>Autopsie</u> : AEIO</p> <p><u>Poids des organes</u> : augm. (environ 10 %) du foie chez les F à 450 mg/kg/j; augm. (de 10 à 20 % environ) des surrénales chez les M et les F à 450 mg/kg/j.</p> <p><u>Histopathologie</u> : AEIO</p>



Espèce	Souche (n <sup>bre</sup> /sexe/groupe)	Voie d'admin.	Doses (mg/kg/j)	Durée (sem.)	Principaux résultats
Rat	Fü-albino (20)	orale (mélangé avec les aliments)	0, 250, 500, 1000, 2500	13	<p><u>Mortalité</u> : AEIO</p> <p><u>Obs. clin.</u> : dimin. d'environ 13 ou 14 % du gain de poids corporel à 2 500 mg/kg/j; augm. de la consom. alim. à toutes les doses.</p> <p><u>Ophthalmoscopie</u> : AEIO</p> <p><u>Hématologie</u> : AEIO</p> <p><u>Pathologie clinique</u> : augm. liée au médicament de l'hypertriglycéridémie postprandiale à 500 mg/kg/j et plus (7 à 25x à 2 500 mg/kg/j); augm. (2 à 9x) liée au médicament de la bilirubinémie à 500 mg/kg/j et plus; augm. de l'élimination fécale totale des lipides (de 75 à 80 % de l'apport) à toutes les doses; dimin. des conc. hépatiques de vitamines A et E (60 % environ) à toutes les doses malgré l'admin. de suppléments (M &gt; F).</p>
					<p><u>Analyse des urines</u> : AEIO</p> <p><u>Autopsie</u> : AEIO</p> <p><u>Poids des organes</u> : augm. liée au médicament du poids des surrénales chez les F; augm. du poids des surrénales chez les M à 1 000 et à 2 500 mg/kg/j.</p> <p><u>Histopathologie</u> : altération des acides gras, vacuolisation et/ou coloration + des graisses dans la moelle osseuse, la lumière des vaisseaux cardiaques, les hépatocytes ou les surrénales, surtout à 1 000 et à 2 500 mg/kg/j.</p> <p><u>Toxicocinétique</u> : augm. liée au médicament à 5 semaines – M : 20, 68, 225 et 1 470 ng/mL; F : 32, 91, 311 et 1 050 ng/mL.</p>
Rat	Fü-albino (26)	orale (mélangé avec les aliments)	0, 5, 25, 125	52	<p><u>Mortalité</u> : AEIO</p> <p><u>Obs. clin.</u> : augm. liée au médicament de la consom. alim. à 25 et à 125 mg/kg/j; coloration foncée des selles à 25 et à 125 mg/kg/j.</p> <p><u>Ophthalmoscopie</u> : AEIO</p> <p><u>Hématologie</u> : AEIO.</p> <p><u>Pathologie clinique</u> : dimin. de l'alpha-amylase et augm. de l'azote uréique sanguin à 125 mg/kg/j; dimin. des conc. plasmatiques de vitamine A (de 9 à 20 %) chez les M à 125 mg/kg/j et dimin. liée au médicament des conc. plasmatiques de vitamine E chez les M et les F; dimin. liée au médicament des conc. hépatiques de vitamines A et E; ± hypertriglycéridémie à 125 mg/kg/j; augm. liée au médicament de la teneur fécale totale en graisses.</p>

Espèce	Souche (n <sup>bre</sup> /sexe/groupe)	Voie d'admin.	Doses (mg/kg/j)	Durée (sem.)	Principaux résultats
					<u>Analyse des urines</u> : AEIO <u>Autopsie</u> : AEIO <u>Poids des organes</u> : AEIO <u>Histopathologie</u> : AEIO <u>Toxicocinétique</u> : médicament inchangé non décelé dans le plasma à 5 et à 25 mg/kg/j; jusqu'à 64 ng/mL décelés la 51 <sup>e</sup> semaine à 125 mg/kg/j.

### Cancérogénicité :

Des études d'une durée de deux ans sur le pouvoir cancérogène de l'orlistat administré par voie orale (mélangé avec les aliments) ont été réalisées chez la souris et le rat à fortes doses, soit 1 500 et 1 000 mg/kg/jour, respectivement; chez les souris femelles, on a mis fin à l'étude après 94 semaines d'administration en raison d'une mortalité intercurrente excessive qui ne permettait pas de distinguer les animaux traités des animaux témoins. La fréquence et la nature des observations macroscopiques à l'autopsie et des lésions cancéreuses ne permettaient pas de différencier les souris et les rats traités des souris et des rats témoins. Les analyses sur les paramètres toxicocinétiques réalisées à la fin des études ont démontré que l'exposition systémique à l'orlistat était de 100 à 1 000 fois plus élevée chez les souris et les rats, respectivement, que chez les patients qui recevaient 120 mg trois fois par jour, c'est-à-dire la dose thérapeutique recommandée d'orlistat, dans le cadre des essais cliniques de phase III.

### Génotoxicité :

On a évalué le pouvoir mutagène de l'orlistat au moyen des tests à court terme suivants : test d'Ames, avec ou sans activation métabolique (souches testées : TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, TA1538); test de mutation génique sur cellules mammaliennes (cellules V79/HPRT) avec ou sans activation métabolique, synthèse d'ADN non prévue sur cultures primaires d'hépatocytes de rat; clastogénèse *in vitro* sur des lymphocytes périphériques humains avec ou sans activation métabolique; test d'aberrations chromosomiques (test du micronoyau chez la souris) *in vivo*. Aucun signe de pouvoir mutagène ou génotoxique n'a été associé à l'orlistat lors de ces essais.

## Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Tableau 20 - Reproduction et tératologie

Étude	Espèce, souche (n <sup>bre</sup> /sexe/groupe)	Voie d'admin.	Doses (mg/kg/j)	Durée (jours)	Principaux résultats
Segment I	Rat Fù-albino (32)	orale (gavage)	0, 25, 100 et 400	M : 70 jours avant et pendant l'accouplement  F : 14 jours avant et pendant l'accouplement, la gestation et la lactation	Aucune mortalité parentale; dimin. du gain de poids chez les M à 400 mg/kg/j; augm. de la triglycéridémie chez les M à 100 mg/kg/j (51 %) et à 400 mg/kg/j (111 %).  <u>Parents</u> : AEIO concernant la fertilité ou la performance reproductrice. <u>Progéniture</u> : aucune altération morphologique ni dysfonction n'ont été observées.
Segment II	Rat Fù-albino (36, F seulement)	orale (gavage)	0, 50, 200 et 800	Jours 7 à 16 de la gestation (accouplement = jour 1)	<u>F</u> : AEIO. <u>Progéniture</u> : légère augm. statistiquement significative des résorptions dans le sous-groupe de l'hystérectomie (10,9 %), mais non dans le sous-groupe de la mise bas et dans les limites de la normale pour le laboratoire (de 0 à 23,5 %; moyenne = 8,1 %).  Augm. liée à la dose et statistiquement significative de l'incidence de ventricules cérébraux dilatés à la dose élevée (1, 2, 4 et 7 à 0, 50, 200 et 800 mg/kg/j, respectivement).
Segment II	Rat Fù-albino (30, F seulement)	orale (gavage)	0 et 800	Jours 6 à 15 de la gestation (accouplement = jour 0)	<u>F</u> : Dimin. du gain de poids corporel d'environ 16 % pendant les jours 6 à 16 de la gestation dans le groupe traité. <u>Progéniture</u> : AEIO.
Segment II	Rat CrI:CD <sup>®</sup> BR VAF/Plus <sup>®</sup> (25, F seulement)	orale (gavage)	Ro 18-0647/002 : 0, 50, 250, 800  Ro 18-0647/008 : 0, 50, 250, 800	Jours 6 à 15 de la gestation (accouplement = jour 0)	Ro 18-0647/002 <u>F</u> : AEIO. <u>Progéniture</u> : AEIO  Ro 18-647/008 <u>F</u> : AEIO. <u>Progéniture</u> : AEIO.
Segment III	Rat Fù-albino (24, F seulement)	orale (gavage)	0, 25, 100 et 400	Du jour 15 de la gestation au jour 22 de la lactation	<u>F</u> : légère baisse du gain de poids corporel à 400 mg/kg/j vers la fin de la gestation et la lactation. <u>Progéniture</u> : légère baisse du gain de poids corporel à 400 mg/kg/j pendant la lactation. <u>Génération F1</u> : AEIO au sujet du développement physique ou physiologique.
Segment II	Lapin Lièvre suisse (20, F seulement)	orale (gavage)	0, 100, 300 et 800	Jours 7 à 19 de la gestation (accouplement = jour 1 de la gestation)	<u>F</u> : AEIO. <u>Progéniture</u> : AEIO.

**Toxicologie particulière :**

**Tableau 21 - Études de toxicité particulières**

Étude	Espèce et souche (n <sup>bre</sup> /sexe/groupe)	Voie d'admin.	Doses (mg/kg/jour)	Durée	Principaux résultats
Effet(s) sur les paramètres lipidiques des selles et la prolifération des cellules coliques	Rat Wistar (6/dose; M seulement)	orale (mélangé avec les aliments)  Note : 40 % des calories provenaient des graisses et teneur de 0,1 % en Ca <sup>++</sup> (aliments synthétiques)	0, 8,5 et 116	9 jours	<u>Faible dose</u> : inhibition de 24 % de l'absorption des graisses; augm. de la phosphatase alcaline et de l'activité cytolitique dans l'eau fécale; augm. (20x) des acides gras libres dans les selles; dimin. de la conc. de sels biliaires dans l'eau fécale; augm. (2,5x) de la prolifération de l'épithélium colique.  <u>Forte dose</u> : inhibition de 56 % ou plus de l'absorption des graisses; les paramètres des lipides fécaux n'ont pas pu être évalués de façon appropriée en raison d'un « écoulement rectal de substances huileuses » marqué; augm. (10x) de la prolifération de l'épithélium colique.
Comme ci-dessus	Rat Wistar (6/dose; M seulement)	Comme ci-dessus	0, 8,5, 25 et 127	10 jours	Augm. liée à la dose de l'élimination fécale des graisses : +29, +58, +> 75 %; augm. liée à la dose de l'incorporation de la thymidine dans l'ADN de la muqueuse colique : 1,9x, 2,4x et 5,0x; aucune hypertrophie ni hyperplasie du côlon; effets réversibles après l'interruption du traitement.
Comme ci-dessus	Rat Wistar (8/dose; M seulement)	Comme ci-dessus + groupe recevant des aliments contenant 1 % de Ca <sup>++</sup>	0, 8,5 et 25	20 jours	Augm. liée à la dose de l'élimination fécale des graisses (faible et forte teneur en Ca <sup>++</sup> ). Aucun changement pertinent sur le plan physiologique de la prolifération de la muqueuse colique (faible et forte teneur en Ca <sup>++</sup> ).
Rat	Fü-albino	orale (mélangé avec les aliments)	70, 140, 280 et 560 ppm	4 semaines	Augm. liée à la dose de la cons. alim.; augm. liée au Médicament de

**Tableau 21 - Études de toxicité particulières**

Étude	Espèce et souche (n <sup>bre</sup> /sexe/groupe)	Voie d'admin.	Doses (mg/kg/jour)	Durée	Principaux résultats
		[forte teneur en gras et faible teneur en calcium]			l'élimination fécale des graisses (% de l'apport); augm. liée à la dose de l'azote uréique sanguin; augm. du poids moyen des reins chez les M à 280 et à 560 ppm et chez les F à 560 ppm (aucun changement histopathologique); légère augm. liée à la dose de la prolifération de la muqueuse colique chez les M à 140, à 280 et à 560 ppm et chez les F à 280 et à 560 ppm.
Rat	Wistar	orale (mélangé avec les aliments)  [forte teneur en gras et faible teneur en calcium; forte teneur en gras et teneur normale en calcium]	70, 140 et 280 ppm	39 (sacs intermédiaires à 13 et à 26 semaines)	Les études sont en cours; les résultats suivants concernent les 26 premières semaines de traitement : <u>Alimentation à forte teneur en gras et à faible teneur en calcium</u> : Augm. liée à la dose du poids corporel et de la consom. alim.; dimin. liée à la dose du gain de poids corporel (réversible chez les rats après la période de récupération); AEIO concernant la prolifération de la muqueuse colique (antigène nucléaire des cellules proliférantes), les foyers cryptiques aberrants ou l'histopathologie (coloration H&E) du côlon. <u>Alimentation à forte teneur en gras et à teneur normale en calcium</u> : mêmes résultats que ci-dessus.

**Tableau 21 - Études de toxicité particulières**

Étude	Espèce et souche (n <sup>bre</sup> /sexe/groupe)	Voie d'admin.	Doses (mg/kg/jour)	Durée	Principaux résultats
Chien  (résultats pour les valeurs étudiées; alimentation à forte teneur en gras et à faible teneur en Ca <sup>++</sup> )	Beagle (3; M seulement)	orale (mélangé avec les aliments)	0, 0,3, 1,0, 3,0 et 9,0	2 (17 à 18 jours)	<u>Mortalité</u> : AEIO <u>Obs. clin.</u> : AEIO <u>Hématologie</u> : AEIO <u>Pathologie clinique</u> : Dimin. liée à la dose (de 18,2 à 47,4 %) de la cholestérolémie; dimin. liée à la dose (de 9,2 à 59,9 %) de l'alpha-tocophérol sérique. <u>Analyse des urines</u> : AEIO <u>Autopsie</u> : AEIO <u>Poids des organes</u> : AEIO <u>Histopathologie</u> : AEIO
Chien (étude menée avec une alimentation à forte teneur en gras)	Beagle (4, sauf 6 dans le groupe recevant la forte dose)	orale (mélangé avec les aliments)	0, 10, 100 et 1 000	52	<u>Mortalité</u> : Aucune <u>Obs. clin.</u> : Augm. de la consom. alim. <u>Ophthalmoscopie</u> : AEIO <u>Hématologie</u> : AEIO <u>Pathologie clinique</u> : Augm. liée à la dose de l'urée plasmatique (de 33 à 63 % chez les M et de 34 à 39 % chez les F); dimin. de la cholestérolémie (de 49 à 69 % chez les M et de 56 à 73 % chez les F); dimin. du cholécalférol plasmatique (de 58 à 66 % chez les M et de 42 à 61 % chez les F); dimin. du tocophérol plasmatique (de 77 à 81 % chez les M et de 81 à 83 % chez les F); dimin. du rétinol hépatique (de 50 à 88 % chez les M et de 49 à 57 % chez les F); dimin. du tocophérol hépatique (de 73 à 80 % chez les M et de 71 à 86 % chez les F); hypertriglycémie postprandiale aux doses moyenne et élevée. <u>Analyse des urines</u> : AEIO <u>ECG</u> : AEIO <u>Autopsie</u> : AEIO <u>Poids des organes</u> : AEIO <u>Histopathologie</u> : AEIO

**Tableau 21 - Études de toxicité particulières**

Étude	Espèce et souche (n <sup>bre</sup> /sexe/groupe)	Voie d'admin.	Doses (mg/kg/jour)	Durée	Principaux résultats
					Toxicocinétique : Exposition systémique continue pendant l'étude; à forte dose : la C <sub>max</sub> variait entre 500 et 4 000 ng/mL, et la SSC variait entre 4 ou 5 et 50 µg•h/mL. La conc. du métabolite (Ro 42-3988) était 10 à 30 % de celle du Ro 18-0647.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **XENICAL**<sup>MD</sup>

#### **orlistat**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **XENICAL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **XENICAL**.

#### **Pour quoi XENICAL est-il utilisé?**

XENICAL est utilisé en association avec un régime alimentaire réduit en calories pour :

- Traiter l'obésité, y compris perdre du poids et maintenir le poids perdu.
- Réduire le risque de reprendre du poids après en avoir perdu.

XENICAL est également utilisé en association avec des antidiabétiques (sulfonylurées, metformine, insuline) pour améliorer le contrôle de la glycémie. Il est utilisé chez les patients souffrant de diabète de type 2 qui ont de l'embonpoint ou sont obèses, et qui ne répondent pas suffisamment à l'alimentation, à l'exercice et aux antidiabétiques seuls.

La perte de poids causée par XENICAL en parallèle d'un régime alimentaire réduit en calories contribuera à réduire la tension artérielle ainsi que le taux de cholestérol et la glycémie. Il peut aussi contribuer à réduire le risque d'apparition du diabète de type 2 si vous présentez des problèmes de tolérance au glucose.

XENICAL est recommandé chez :

- les patients dont l'indice de masse corporelle (IMC\*) est supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>, ou chez
- les patients qui ont un IMC\* supérieur ou égal à 27 kg/m<sup>2</sup> et qui présentent certains problèmes de santé, comme le diabète de type 2, l'hypertension, un taux de cholestérol élevé ou un grand tour de taille.

*\*L'IMC est une valeur facile à mesurer qui permet d'évaluer l'excès de poids d'une personne. Demandez à votre médecin de mesurer votre IMC.*

#### **Comment XENICAL agit-il?**

XENICAL est un médicament d'ordonnance qui, associé à un régime alimentaire réduit en calories (réduction moyenne de 20 % de l'apport calorique quotidien et pas plus de 30 % des calories provenant des graisses), pourra vous aider à maigrir et à maintenir ensuite votre poids.

Le principe actif que contient XENICAL est l'orlistat. Il fonctionne en s'attachant à une enzyme présente dans votre système digestif et appelée lipase, l'empêchant d'agir. Cela bloque l'absorption d'environ le tiers (30 %) des graisses contenues dans les aliments que vous mangez. Les graisses non digérées ne



peuvent pas être absorbées par le corps et sont éliminées dans les selles. Cette diminution de l'absorption des graisses réduit le nombre de calories ingérées et peut entraîner une perte de poids.

XENICAL ne supprime pas et ne change pas votre appétit. Moins de 1 % de la dose de XENICAL est absorbé et le reste est éliminé dans les selles.

### Diabète de type 2

Pris conjointement avec des antidiabétiques comme l'insuline, la metformine et/ou une sulfonilurée (par exemple, le glyburide), XENICAL vous aidera à équilibrer votre diabète de type 2 en réduisant votre glycémie (taux de sucre dans le sang).

### **Quels sont les ingrédients dans XENICAL?**

Ingrédients médicinaux : orlistat

Ingrédients non médicinaux : carmin d'indigo, cellulose microcristalline, encre d'imprimerie comestible, gélatine, polyvidone, glycolate sodique d'amidon, laurylsulfate sodique, oxyde de titane et talc.

### **XENICAL est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Gélules; 120 mg

### **Ne prenez pas XENICAL si :**

- Vous avez un syndrome de malabsorption chronique. C'est une affection dans laquelle votre corps a du mal à faire passer les éléments nutritifs de l'intestin à la circulation sanguine.
- Vous avez une cholestase (un trouble du foie).
- Vous allaitez ou envisagez d'allaiter. On ne sait pas si l'orlistat passe dans le lait maternel.
- Vous êtes enceinte. XENICAL peut être nocif pour l'enfant que vous portez.
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'orlistat ou à tout autre ingrédient de XENICAL (voir « **Quels sont les ingrédients dans XENICAL?** »).

XENICAL ne doit PAS être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans, car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre XENICAL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- Si vous avez déjà fait une mauvaise réaction à l'orlistat ou à tout autre ingrédient contenu dans XENICAL.
- Si vous êtes allergique à d'autres médicaments, aliments ou colorant.
- Si votre système digestif a de la difficulté à absorber les aliments que vous consommez (syndrome de malabsorption chronique).
- Si vous avez des troubles intestinaux ou rectaux.

- Si vous avez des troubles de vésicule biliaire.
- Si vous avez des problèmes rénaux. Des lésions au rein ont été signalées chez des patients qui prenaient XENICAL.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez.
- Si vous prenez la pilule contraceptive afin d'éviter une grossesse. Si vous avez une diarrhée grave, votre pilule contraceptive pourrait ne pas être aussi efficace. Si cela arrive, il est possible que vous deviez utiliser une méthode contraceptive supplémentaire.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Surveillance et tests de laboratoire**

- Vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de la santé pendant votre traitement avec XENICAL pour surveiller votre santé.
- Si vous êtes diabétique, votre glycémie à jeun sera testée à la fréquence nécessaire.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec XENICAL :**

- la cyclosporine, utilisée pour réduire le risque de rejet d'organes
- l'amiodarone, utilisée pour traiter les anomalies du rythme cardiaque
- la lévothyroxine, utilisée pour traiter l'hypothyroïdie (diminution de l'activité de la glande thyroïde)
- les anticoagulants, utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins (p. ex. la warfarine)
- les médicaments pour traiter le VIH
- l'acarbose, utilisé pour traiter le diabète sucré de type 2
- les antidépresseurs, utilisés pour traiter la dépression
- les antipsychotiques, utilisés pour traiter les troubles psychiatriques (p. ex., le lithium)
- les benzodiazépines, utilisées pour traiter l'anxiété et les troubles du sommeil
- les anticonvulsivants, utilisés pour traiter ou prévenir les crises d'épilepsie
- les pilules contraceptives utilisées pour empêcher la survenue d'une grossesse

**Comment prendre XENICAL :**

- Prenez XENICAL exactement comme le professionnel de la santé qui vous suit vous le dit. Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Prenez XENICAL pendant ou après un repas. La gélule doit être prise dans l'heure qui suit le repas. Si, par exemple, vous terminez votre repas à midi trente (12 h 30), vous devrez prendre votre gélule avant 13 h 30.
- À avaler en entier avec de l'eau.

- S'il arrive que ne preniez pas l'un des repas principaux ou si votre repas ne contient pas de matières grasses, NE prenez PAS votre gélule de XENICAL.
- NE prenez PAS plus que la dose recommandée par votre professionnel de la santé. Vous ne perdrez pas plus de poids ou ne le perdrez pas plus rapidement si vous prenez plus de gélules de XENICAL que ce que votre professionnel de la santé vous a prescrit.

Quels sont les autres points à retenir lorsque vous prenez XENICAL?

- Il faut prendre XENICAL en association avec un régime alimentaire légèrement réduit en calories et dans lequel les matières grasses ne fournissent pas plus de 30 % des calories. Suivez les recommandations de votre professionnel de la santé.
- Recommandations alimentaires générales :
  - Mangez des aliments de tous les groupes alimentaires (par exemple, consultez la publication « Bien manger avec le Guide alimentaire canadien »).
  - Répartissez votre consommation quotidienne de calories et de matières grasses entre les trois repas. Choisissez des aliments qui sont à plus faible teneur en matières grasses.
  - Ajoutez moins de gras (beurre, margarine ou huiles) aux aliments que vous préparez.
  - Prenez de saines habitudes alimentaires, comme manger plus de fruits et de légumes.
- XENICAL peut réduire l'absorption de certains nutriment, comme les vitamines et le bêta-carotène. Votre professionnel de la santé peut vous recommander de prendre un supplément multivitaminique pendant le traitement avec XENICAL. Suivez ses instructions pour savoir quand prendre le supplément multivitaminique.
- Augmentez graduellement votre activité physique, comme le recommande votre professionnel de la santé.
- Si vous devez vous rendre à l'hôpital ou si l'on vous prescrit un nouveau médicament, dites à votre professionnel de la santé que vous prenez XENICAL.
- Si vous avez le diabète de type 2 :
  - Votre régime réduit en calories doit être conforme aux recommandations alimentaires énoncées dans les Lignes directrices de l'approche nutritionnelle au diabète sucré pour le nouveau millénaire de l'Association canadienne du diabète.
  - Si vous prenez des antidiabétiques, dites-le à votre professionnel de la santé car il pourrait s'avérer nécessaire de modifier la dose.

**Dose habituelle :**

Une gélule (120 mg) trois fois par jour, à chaque repas principal (petit déjeuner, dîner et souper).

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de XENICAL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Elle peut être prise jusqu'à une heure après un repas. NE prenez PAS le double de la dose pour compenser une dose que vous avez manquée.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XENICAL?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez XENICAL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Changements dans l'expulsion des selles, notamment :
  - taches huileuses, gaz intestinaux avec écoulement fécal, besoin urgent d'aller à la selle, selles graisseuses ou huileuses, évacuation de substances huileuses, selles plus fréquentes, incontinence fécale.
- Nausées/vomissements
- Fatigue
- Douleur dans le dos
- Douleurs musculaires ou articulaires
- Céphalées
- Infection des voies respiratoires supérieures, comme un rhume

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Hypoglycémie</b> (faible taux de sucre dans le sang) chez les patients obèses atteints de diabète de type 2 : soif, mictions fréquentes, faim, nausées et étourdissements, battements du cœur rapides, fourmillements, tremblements, nervosité, sueurs, basse énergie		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Hypersensibilité</b> (réaction allergique) : respiration sifflante, éruption cutanée inexpliquée, difficulté à avaler ou à respirer, gonflement inexpliqué, urticaire.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Problèmes hépatiques</b> (y compris lésion hépatique grave) : perte d'appétit, démangeaisons, jaunissement de la peau, urines foncées, selles de couleur claire, ou douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen pouvant s'accompagner de nausées et de vomissements.			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Hémorragies rectales			✓
<b>Calculs biliaires</b> : douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen pouvant s'accompagner de nausées et de vomissements.		✓	
<b>Diverticulite</b> (inflammation de l'intestin) : douleurs abdominales, fièvre, nausées, diarrhée ou constipation, sang dans les selles.		✓	
<b>Problèmes rénaux</b> (y compris insuffisance rénale) : diminution des urines ou absence d'urine, nausées, vomissements, enflure (surtout aux mains ou aux pieds), douleur en urinant, sang dans les urines, douleur intense au dos, au ventre ou dans la région de l'aîne.			✓
<b>Calculs rénaux</b> : douleurs dans le dos, sang dans les urines.		✓	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, douleurs abdominales qui irradient vers le dos, douleurs abdominales qui s'aggravent après avoir mangé, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Conserver XENICAL dans son emballage d'origine (celui sur lequel est collée l'étiquette), à la température ambiante (entre 15 et 25 °C). Conserver les plaquettes alvéolées de XENICAL dans leur boîte pour les protéger de la lumière et de l'humidité.

Tenir XENICAL éloigné des sources de chaleur.

Ne pas utiliser ce médicament après la date d'expiration imprimée sur l'emballage.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de XENICAL :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant à l'importateur (Xediton Pharmaceuticals Inc.) au 1-888-XEDITON (933-4866).

Le présent dépliant a été rédigé par CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH.

Dernière révision : 2023, 07, 05

© Copyright 1999-2023 CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

XENICAL<sup>MD</sup> est une marque déposée de CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Allemagne