



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24. dubna 2012
EMA/CHMP/113837/2012 Rev. 1
EMA/H/C/000854/A20/0029
EMA/H/C/000154/A-20/0057
EMA/H/A-31/1318

Otázky a odpovědi týkající se přezkoumání léčivých přípravků obsahujících orlistat

Výsledky postupů podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a článku 31 směrnice 2001/83/ES

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) dokončila přezkoumání léčivých přípravků obsahujících orlistat v návaznosti na obavy týkající se možného rizika závažného poškození jater v důsledku těchto léčivých přípravků. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k závěru, že přínosy orlistatu i nadále převyšují jeho rizika, a proto doporučil, aby byla registrace ponechána s malými úpravami informací o přípravku, aby se zajistilo, že jsou u všech přípravků obsahujících orlistat k dispozici stejné informace týkající se velmi vzácných nežádoucích účinků na játra.

Co je orlistat?

Orlistat je léčivo proti obezitě, které neovlivňuje chuť k jídlu. Orlistat blokuje účinek gastrointestinálních lipáz (enzymů, které tráví tuk). Pokud jsou tyto enzymy zablokovány, nejsou schopné trávit některé tuky v potravě a to umožňuje vyloučení asi čtvrtiny tuku z potravy stolicí v nestrávené formě. Tělo tento tuk nevstřebá, což přispívá ke snížení hmotnosti pacienta.

Dva léčivé přípravky obsahující orlistat jsou v současné době registrovány v celé Evropské unii. Přípravek Xenical byl registrován v roce 1998, je k dispozici ve formě tobolek (120 mg) a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. Přípravek Alli byl registrován v roce 2007, je k dispozici ve formě tobolek (60 mg) a žvýkacích tablet (27 mg) a lze jej vydávat bez lékařského předpisu („volně prodejný lék“).

Množství generických léčivých přípravků obsahujících orlistat bylo registrováno také prostřednictvím národních postupů v Belgii, Bulharsku, Dánsku, Estonsku, Litvě, Lotyšsku, Nizozemsku, Norsku, Portugalsku, Slovensku a Spojeném království.

Proč byl orlistat přezkoumáván?

Od roku 2001 bylo zjištěno, že někteří pacienti užívající orlistat by mohli mít velmi vzácné nežádoucí účinky související s játry. Toto riziko bylo důkladně monitorováno výborem CHMP a byla zavedena opatření pro řešení známých rizik. Informace o přípravku pro léčivé přípravky obsahující orlistat



uvádějí jako potenciální nežádoucí účinky souvisejícími s játry hepatitidu, choletíazu (žlučové kameny) a změnu hladiny jaterních enzymů.

Odhaduje se, že přípravky Xenical a Alli jsou celkem užívány přibližně 53 miliony osob na celém světě, přičemž v EU je užívá více než 20 milionů osob. Od registrace se vyskytlo několik zpráv o závažných onemocněních jater u osob užívajících tyto léčivé přípravky. Nedávná sledování bezpečnosti ukázala, že od srpna 2009 do ledna 2011 byly hlášeny čtyři případy závažného poškození jater u pacientů, kteří užívali přípravek Xenical, ve kterých nemohla být vyloučena úloha orlistatu, včetně jednoho fatálního případu selhání jater a jednoho případu vedoucího k transplantaci jater. Celkově bylo od roku 1997 do ledna 2011 hlášeno 21 případů závažné jaterní toxicity, u kterých byl přípravek Xenical zvažován jako možná příčina, i když existovaly i jiné faktory, které by mohly způsobit jaterní poškození. Od uvedení přípravku Alli na trh v květnu 2007 do ledna 2011 bylo hlášeno 9 případů jaterního selhání u osob, které jej užívaly, i když v některých případech existovala i další možná vysvětlení a v některých případech nebylo dostatek informací pro hodnocení příčiny.

Výbor CHMP proto považoval za nezbytné posoudit, zda průběžně shromážděné důkazy týkající se rizika závažných onemocnění jater změnilly poměr přínosů a rizik u léčivých přípravků obsahujících orlistat. Evropská komise následně požádala výbor CHMP o vydání stanoviska k orlistatu a k otázce, zda by měla být rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících orlistat v rámci EU zachována, pozměněna, pozastavena nebo stažena.

Které údaje výbor CHMP přezkoumal?

Výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje týkající se rizika poškození jater a dalších nežádoucích účinků orlistatu. Jednalo se o údaje z dozoru po uvedení přípravku na trh, údaje ze studií na podporu registrace přípravku a údaje z populačních studií v publikované literatuře. Výbor přezkoumal také informace požadované od společností, které dodávají na trh léčivé přípravky obsahující orlistat, včetně odhadovaného počtu osob užívajících tyto léčivé přípravky a analýzy sledovaného počtu hlášení závažných onemocnění jater ve srovnání s očekávaným základním výskytem onemocnění jater u těchto osob.

Jaké jsou závěry výboru CHMP?

Výbor CHMP vzal v úvahu, že neexistují žádné pádné důkazy toho, že orlistat zvyšuje riziko závažného poškození jater a že není znám žádný mechanismus, kterým by orlistat pravděpodobně způsoboval onemocnění jater. Výbor dospěl k závěru, že počet hlášených závažných jaterních reakcí u osob užívajících orlistat je nízký a nedosahuje základního výskytu očekávaného u těchto osob vzhledem k jejich velkému počtu. Žádná charakteristika nebyla pozorována u typu hlášených onemocnění jater a u většiny případů existovaly i jiné faktory, které pravděpodobně zvyšovaly riziko poškození jater, jako jsou existující zdravotní problémy nebo užívání jiných léčivých přípravků. Výbor CHMP také poznamenal, že publikované populační studie ukázaly, že obezita může být spojena s vysokým rizikem onemocnění jater. Výbor vzal v úvahu, že ačkoliv se mohou vyskytovat velmi vzácné případy závažného poškození jater, u nichž orlistat nemůže být vyloučen jako možná příčina, tyto případy neposkytují dobré důkazy o příčinné souvislosti.

Na základě vyhodnocení v současnosti dostupných údajů a vědeckých diskusí v rámci výboru dospěl výbor CHMP k závěru, že přínosy orlistatu i nadále převyšují jeho rizika, a proto doporučil, aby byla rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících orlistat zachována. Výbor poznamenal, že informace o přípravku pro přípravek Xenical již uváděly „hepatitidu, která může být závažná,“ jako nežádoucí účinek s neznámou frekvencí a doporučil, aby informace o přípravku byla pro všechny léčivé přípravky obsahující orlistat harmonizována zařazením této informace. Informace o přípravku pro přípravek Alli, které v současnosti uvádí „hepatitidu“ jako nežádoucí účinek, budou odpovídajícím

způsobem aktualizovány. Výbor také souhlasil s malými úpravami v příbalové informaci pro všechny léčivé přípravky obsahující orlistat, aby bylo zajištěno, že uvádějí stejné informace, včetně popisu příznaků hepatitidy pro upozornění pacientů na tyto příznaky.

Upravené informace pro lékaře a pacienty jsou dostupné [zde](#).

Jaká jsou doporučení pro pacienty a předepisující lékaře?

- Pacienti a předepisující lékaři jsou upozorněni na to, že přínosy léčivých přípravků obsahujících orlistat i nadále převyšují jejich rizika. Tyto léčivé přípravky by se měly používat stejně jako dříve.
- Pacienti a předepisující lékaři by si měli být vědomi toho, že byly hlášeny určité problémy související s játry, včetně velmi vzácných závažných reakcí, jako je hepatitida, a že tyto problémy jsou uvedeny jako možné nežádoucí účinky v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující orlistat. Nadále nejsou jasné důkazy o tom, že orlistat způsobuje tyto reakce.
- Pacienti by měli vědět, že mezi příznaky hepatitidy může patřit zežloutnutí kůže a očí, svědění, tmavá moč, bolest břicha a citlivost jater (projevující se bolestí pod předním okrajem žeber), někdy se ztrátou chuti k jídlu. Pacienti by měli přestat užívat orlistat a měli by informovat svého lékaře, pokud se u nich vyskytne kterýkoli z těchto příznaků.
- V případě jakýchkoli otázek by se pacienti měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka při běžné návštěvě.

Evropská komise vydala rozhodnutí pro orlistat podle článku 31 dne 24. dubna 2012.

Aktuální znění Evropské veřejné zprávy o hodnocení pro přípravek Alli je k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).

Aktuální znění Evropské veřejné zprávy o hodnocení pro přípravek Xenical je k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).