



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24. april 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

## Spørgsmål og svar om gennemgangen af lægemidler indeholdende orlistat

Resultatet af procedurerne i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og artikel 31 i direktiv 2001/83/EF

Det Europæiske Lægemiddelagentur har foretaget en vurdering af lægemidler indeholdende orlistat, efter at der er rejst betænkeligheder ved den mulige risiko for alvorlige leverskader forårsaget af sådanne lægemidler. Agenturets udvalg for lægemidler til mennesker (CHMP) konkluderede, at fordelene ved orlistat fortsat overstiger risiciene, og anbefalede opretholdelse af markedsføringstilladelseerne. For alle lægemidler indeholdende orlistat skal der foretages mindre ændringer i produktinformationen for at sikre ensartet information vedrørende meget sjældne leverrelaterede bivirkninger.

### Hvad er orlistat?

Orlistat er et lægemiddel, der anvendes mod fedme og ikke påvirker appetitten. Orlistat blokerer virkningen af gastrointestinale lipaser (enzymmer, der nedbryder fedt). Når disse enzymer blokeres, kan de ikke nedbryde kostens indhold af visse fedtstoffer. Derfor vil ca. en fjerdedel af kostens fedtindhold udskilles ufordøjet sammen med afføringen. Kroppen absorberer ikke dette fedtstof, og derved bliver det lettere for patienten at tabe sig.

To lægemidler indeholdende orlistat er godkendt til markedsføring i hele EU. Xenical blev godkendt i 1998 og leveres som kapsler (120 mg), der kun udleveres mod recept. Alli blev godkendt i 2007 og leveres som kapsler (60 mg) og tyggetabletter (27 mg), der udleveres uden recept (i håndkøb).

Desuden er der godkendt en række generiske lægemidler indeholdende orlistat via nationale procedurer i Belgien, Bulgarien, Danmark, Estland, Letland, Litauen, Norge, Portugal, Slovakiet, Nederlandene og Det Forenede Kongerige.

### Hvorfor blev orlistat vurderet igen?

Siden 2001 har man vidst, at nogle patienter, der får orlistat, kan få meget sjældne leverrelaterede bivirkninger.



Denne risiko er blevet tæt overvåget af CHMP, og der er indført foranstaltninger til håndtering af de kendte risici. Produktinformationen for lægemidler indeholdende orlistat nævner leverbetændelse (hepatitis), galdesten (cholelithiasis) og ændringer i niveauet af leverenzymmer som mulige leverrelaterede bivirkninger.

Xenical og Alli skønnes tilsammen at være blevet anvendt af over 53 millioner mennesker i hele verden, heraf over 20 millioner i EU. Siden godkendelsen er der indberettet nogle tilfælde af alvorlige leverproblemer hos brugere af disse lægemidler. Den senere tids sikkerhedsovervågning har vist, at der fra august 2009 til januar 2011 var fire tilfælde, hvor patienter, der brugte Xenical, fik svære leverskader, hvor det ikke kunne udelukkes, at orlistat spillede en rolle. At disse tilfælde var der et med dødelig udgang og et, som medførte levertransplantation. Samlet har der fra 1997 til januar 2011 været 21 tilfælde af svære leverskader, hvor Xenical blev anset for at være en mulig årsag, selv om der også var andre faktorer til stede, der kan have forårsaget leverskaderne. Der er indberettet 9 tilfælde af leversvigt hos personer, der har anvendt Alli, fra det kom på markedet i maj 2007 og indtil januar 2011. I nogle af tilfældene var dog andre mulige forklaringer, og i nogle tilfælde var oplysningerne ikke tilstrækkelige til at vurdere årsagen.

CHMP anså det derfor for nødvendigt at vurdere, om benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende orlistat var ændret på baggrund af den dokumentation om risikoen for alvorlige leverproblemer, der med tiden var blevet indsamlet. Europa-Kommissionen anmodede derfor CHMP om at udarbejde en udtalelse om orlistat og om, hvorvidt markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende orlistat bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages i hele EU.

## **Hvilke data gennemgik CHMP?**

CHMP gennemgik de foreliggende data om risikoen for leverskade og andre bivirkninger med orlistat, herunder data fra overvågning efter markedsføring, fra undersøgelser, der blev anvendt til støtte for ansøgningerne om markedsføringstilladelse, og fra publicerede befolkningsgruppeundersøgelser. Udvalget gennemgik desuden oplysninger fremlagt af de virksomheder, der markedsfører lægemidler indeholdende orlistat. Oplysningerne vedrørte det skønnede antal personer, der anvender lægemidlerne, og en analyse af antallet af indberetninger om alvorlige leverproblemer i forhold til den forventede baggrundsforekomst af leverproblemer hos disse personer.

## **Hvilke konklusioner traf CHMP?**

CHMP fandt, at der ikke var stærke beviser for, at orlistat øger risikoen for alvorlige leverskader, og at der ikke var nogen kendt mekanisme, som giver formodning om, at orlistat kan forårsage leverlidelser. Udvalget konkluderede, at antallet af indberettede alvorlige leverreaktioner hos brugere af orlistat var lavt, og at det var under den forventede baggrundsforekomst hos de pågældende, når det store antal brugere tages i betragtning. Det var ikke muligt at uddrage noget karakteristisk mønster for den indberettede type leverproblemer. I de fleste tilfælde var der desuden andre faktorer til stede, som må forventes at øge risikoen for leverskader, såsom eksisterende helbredsproblemer eller brug af andre lægemidler. CHMP bemærkede desuden, at befolkningsgruppeundersøgelser tyder på, at fedme i sig selv kan være forbundet med øget risiko for leversygdom. Udvalget fastslog, at skønt det ikke kan udelukkes, at orlistat i meget sjældne tilfælde er en mulig årsag til leverskader, giver disse tilfælde ikke solidt holdepunkt for en årsagssammenhæng.

Efter vurderingen af de aktuelt foreliggende data og den videnskabelige drøftelse i udvalget konkluderede CHMP, at fordelene ved lægemidler indeholdende orlistat fortsat er større end risiciene. Udvalget anbefalede derfor opretholdelse af markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende orlistat. Udvalget bemærkede, at produktinformationen for Xenical i forvejen nævner "hepatitis, som kan være alvorlig" som en bivirkning med ikke kendt hyppighed. Udvalget anbefalede, at

produktinformationen for alle lægemidler indeholdende orlistat harmoniseres hvad angår denne oplysning. Produktinformationen for Alli, der på nuværende tidspunkt angiver "hepatitis", skal ajourføres i overensstemmelse hermed. Udvalget fastlagde endvidere mindre ændringer af indlægssedlen for alle lægemidler indeholdende orlistat for at sikre, at de indeholder samme oplysninger. Blandt andet skal de beskrive symptomerne på hepatitis for at gøre patienterne opmærksomme på sådanne symptomer.

Den ændrede produktinformation til læger og patienter findes [her](#).

### **Hvilke anbefalinger gælder for patienter og ordinerende læger?**

- Patienter og ordinerende læger gøres opmærksomme på, at fordelene ved orlistat fortsat overstiger risiciene. Lægemidlerne bør fortsat anvendes som hidtil.
- Patienter og ordinerende læger bør have for øje, at der er indberettet visse leverproblemer, herunder meget sjældne reaktioner som hepatitis. Disse er angivet som mulige bivirkninger i produktinformationen for lægemidler indeholdende orlistat. Der er fortsat ingen klare beviser for, at det aktive stof er årsag til sådanne reaktioner.
- Patienterne bør være opmærksomme på, at symptomerne på hepatitis kan bestå i gulfarvning af hud og øjne, kløe, mørkfarvet urin, mavesmerter og ømhed i leveren (mærkes som smerter under forkanten af brystkassen), undertiden med appetitløshed. Patienterne bør ophøre med at bruge orlistat og fortælle det til lægen, hvis de får nogen af disse symptomer.
- Patienter, der ønsker yderligere oplysninger, bør kontakte deres læge eller apotek.

Europa-Kommissionen traf sin artikel 31-afgørelse vedrørende orlistat den 24. april 2012.

Den nuværende europæiske offentlige vurderingsrapport for Alli findes på agenturets websted under: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).

Den nuværende europæiske offentlige vurderingsrapport for Xenical findes på agenturets websted under: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).