



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

Fragen und Antworten zur Überprüfung von Orlistat enthaltenden Arzneimitteln

Ergebnis der Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004
und Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat aufgrund von Bedenken bezüglich eines möglichen Risikos für schwere Leberschäden im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln eine Überprüfung von Orlistat enthaltenden Arzneimitteln durchgeführt. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur kam zu dem Schluss, dass der Nutzen von Orlistat nach wie vor gegenüber den Risiken überwiegt und empfahl, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen mit geringen Änderungen der Produktinformationen aufrechtzuerhalten, um sicherzustellen, dass zu allen Orlistat enthaltenden Arzneimitteln dieselben Informationen über sehr seltene Nebenwirkungen in Bezug auf die Leber geliefert werden.

Was ist Orlistat?

Orlistat ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Übergewicht, das sich nicht auf den Appetit auswirkt. Orlistat hemmt die Wirkung von gastrointestinalen Lipasen (Enzyme, die Fett abbauen). Werden diese Enzyme gehemmt, können sie manche Fette in der Nahrung nicht abbauen, wodurch ungefähr ein Viertel der mit der Nahrung zugeführten Fette unverdaut den Darm passiert. Der Körper kann dieses Fett nicht absorbieren, wodurch zu einer Gewichtsabnahme beigetragen wird.

Für zwei Orlistat enthaltende Arzneimittel gibt es eine EU-weite Genehmigung für das Inverkehrbringen. Xenical wurde im Jahr 1998 zugelassen. Es ist als Kapseln (120 mg) und nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich. Alli wurde im Jahr 2007 zugelassen und ist als Kapseln (60 mg) und als Kautabletten (27 mg) erhältlich, die nicht verschreibungspflichtig sind.

Es wurde zudem eine Reihe von Orlistat enthaltenden Generika über nationale Verfahren in Belgien, Bulgarien, Dänemark, Estland, Lettland, Litauen, den Niederlanden, Norwegen, Portugal, der Slowakei und dem Vereinigten Königreich zugelassen.



Warum wurde Orlistat überprüft?

Seit 2001 ist anerkannt, dass bei manchen Patienten, die Orlistat einnehmen, sehr seltene Nebenwirkungen in Bezug auf die Leber auftreten können. Dieses Risiko wurde vom CHMP eng überwacht und es wurden Maßnahmen eingeleitet, um die bekannten Risiken zu bewältigen. In den Produktinformationen für Orlistat enthaltende Arzneimittel sind Hepatitis, Cholelithiasis (Gallensteine) und eine Veränderung der Leberenzym Spiegel als potenzielle Nebenwirkungen in Bezug auf die Leber aufgeführt.

Es wird geschätzt, dass Xenical und Alli von über 53 Millionen Menschen weltweit angewendet worden sind, davon allein in der EU von über 20 Millionen. Seit ihrer Zulassung wurden einige schwere Leberprobleme berichtet, die bei den Anwendern dieser Arzneimittel aufgetreten waren. Eine kürzlich durchgeführte Überwachung der Sicherheit zeigte, dass von August 2009 bis Januar 2011 vier Fälle eines schweren Leberschadens bei Patienten berichtet wurden, die Xenical einnahmen, wobei eine Rolle von Orlistat nicht ausgeschlossen werden konnte. Zu diesen Fällen zählten ein tödlicher Fall von Leberversagen und ein Fall, der zu einer Lebertransplantation führte. Insgesamt wurden von 1997 bis 2011 21 Fälle einer schweren Hepatotoxizität berichtet, in denen Xenical als mögliche Ursache erachtet wurde, obwohl andere Faktoren vorlagen, die diese Leberschäden ausgelöst haben könnten. Seit der Einführung von Alli auf dem Markt im Mai 2007 wurden bis Januar 2011 insgesamt 9 Berichte von Leberversagen bei Menschen gemeldet, die dieses Arzneimittel angewendet haben, obwohl es für einige Fälle auch andere mögliche Erklärungen gab und in einigen Fällen nur unzulängliche Informationen zur Feststellung der Ursache vorlagen.

Daher hielt es der CHMP für erforderlich, zu beurteilen, ob die im Laufe der Zeit gesammelten Anhaltspunkte für das Risiko schwerer Leberprobleme das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Orlistat enthaltenden Arzneimitteln verändert haben. Folglich ersuchte die Europäische Kommission den CHMP um ein Gutachten zu Orlistat und der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Orlistat enthaltenden Arzneimitteln in der gesamten EU aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP überprüfte die verfügbaren Daten bezüglich des Risikos für Leberschäden und sonstiger Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Orlistat, darunter Daten aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen, Daten aus den Studien, mit denen die Genehmigungen für das Inverkehrbringen gestützt wurden sowie aus populationsbasierten Studien aus der veröffentlichten Literatur. Der Ausschuss überprüfte zudem Informationen, die von den Unternehmen angefordert wurden, welche Orlistat enthaltende Arzneimittel vermarkten. Diese Informationen umfassten die geschätzte Anzahl der Menschen, die diese Arzneimittel einnehmen, und eine Analyse der beobachteten Anzahl der Berichte über schwere Leberprobleme im Vergleich zu der erwarteten Hintergrundrate für Leberprobleme bei diesen Menschen.

Welche Schlussfolgerungen zog der CHMP?

Der CHMP kam zu dem Schluss, dass es keinen überzeugenden Beweis für eine Erhöhung des Risikos für schwere Leberprobleme durch Orlistat gab und kein bekannter Mechanismus vorlag, durch den eine Auslösung von Leberproblemen im Zusammenhang mit Orlistat zu erwarten war. Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die Anzahl der berichteten schweren Leberreaktionen bei Anwendern von Orlistat angesichts der großen Anzahl der Anwender gering war und unter der für diese Menschen erwarteten Hintergrundrate lag. Im Hinblick auf die Art der berichteten Leberprobleme war kein Muster

festzustellen und in den meisten Fällen lagen andere Faktoren vor, die das Risiko für einen Leberschaden erhöhen dürften, wie etwa vorbestehende Gesundheitsprobleme oder die Anwendung anderer Arzneimittel. Der CHMP nahm zudem zur Kenntnis, dass veröffentlichte populationsbasierte Studien auf einen Zusammenhang zwischen Adipositas und einem erhöhten Risiko für Leberprobleme hindeuten. Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass zwar sehr seltene Fälle schwerer Leberschäden vorliegen mögen, bei denen Orlistat als mögliche Ursache nicht ausgeschlossen werden kann, aber diese Fälle keinen guten Beleg für einen Kausalzusammenhang liefern.

Auf der Grundlage der Beurteilung der derzeit verfügbaren Daten und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses kam der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von Orlistat gegenüber den Risiken nach wie vor überwiegt und empfahl daher, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Orlistat enthaltenden Arzneimitteln aufrechtzuerhalten. Der Ausschuss nahm zur Kenntnis, dass in den Produktinformationen zu Xenical bereits „eine Hepatitis, die schwerwiegend sein kann“ als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit angeführt ist und empfahl, die Produktinformationen für alle Orlistat enthaltenden Arzneimitteln durch Aufnahme dieser Information zu harmonisieren. Die Produktinformationen zu Alli, in denen derzeit „Hepatitis“ angeführt ist, werden entsprechend aktualisiert. Der Ausschuss stimmte zudem geringen Änderungen der Packungsbeilagen von allen Orlistat enthaltenden Arzneimitteln zu, um sicherzustellen, dass in allen dieselben Informationen enthalten sind, einschließlich einer Beschreibung der Symptome von Hepatitis, um Patienten auf diese Symptome aufmerksam zu machen.

Die geänderten Informationen für Ärzte und Patienten sind [hier](#) detailliert angeführt.

Wie lauten die Empfehlungen für Patienten und verordnende Personen?

- Patienten und verordnende Personen werden daran erinnert, dass der Nutzen von Orlistat enthaltenden Arzneimitteln nach wie vor gegenüber den Risiken überwiegt. Diese Arzneimittel sollten weiterhin wie gehabt angewendet werden.
- Patienten und verordnende Personen sollten sich bewusst sein, dass gewisse Leberprobleme, darunter sehr seltene Reaktionen wie Hepatitis, berichtet wurden und in den Produktinformationen für Orlistat enthaltende Arzneimittel als mögliche Nebenwirkungen angeführt sind. Es gibt keinen eindeutigen Beleg dafür, dass Orlistat diese Reaktionen auslöst.
- Patienten sollten zur Kenntnis nehmen, dass Symptome für Hepatitis eine gelbliche Verfärbung von Haut und Augen, Juckreiz, dunkel verfärbten Urin und Druckschmerzhaftigkeit der Leber (angezeigt durch Schmerzen unter dem vorderen Brustkorb), teilweise mit einhergehendem Appetitverlust, umfassen können. Patienten sollten bei Auftreten eines dieser Symptome die Anwendung von Orlistat abbrechen und ihren Arzt informieren.
- Bei etwaigen Fragen sollten sich Patienten im Rahmen eines routinemäßigen Termins an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission über Orlistat gemäß Artikel 31 erging am 24. April 2012.

Den vollständigen Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht für Alli finden Sie auf der Website der Agentur unter: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports.

Den vollständigen Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht für Xenical finden Sie auf der Website der Agentur unter: [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).