EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Domande e risposte sulla revisione dei medicinali a base di orlistat

Esito di procedure condotte ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 e dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE

L'Agenzia europea dei medicinali ha terminato una revisione dei medicinali a base di orlistat a fronte dei timori di un possibile rischio di gravi danni epatici causati da tali medicinali. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici di orlistat continuano a essere superiori ai suoi rischi e ha raccomandato il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio, con alcune modifiche di carattere minore alle informazioni sul prodotto per garantire che tutti i medicinali a base di orlistat contengano le stesse informazioni sugli effetti indesiderati molto rari a carico del fegato.

Che cos'è orlistat?

Orlistat è un medicinale antiobesità, che non influisce sull'appetito. Orlistat blocca l'azione delle lipasi gastrointestinali (enzimi che digeriscono i grassi). Una volta bloccati, questi enzimi non riescono a digerire alcuni grassi assunti con la dieta cosicché circa un quarto dei grassi ingeriti durante il pasto transita nelle feci senza essere digerito. L'organismo non assorbe tali grassi e, in questo modo, il paziente dimagrisce.

I medicinali che hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione europea sono due: Xenical, che è stato autorizzato nel 1998, è disponibile sotto forma di capsule (120 mg) e può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica; Alli, che è stato autorizzato nel 2007, è disponibile sotto forma di capsule (60 mg) e compresse masticabili (27 mg) e può essere ottenuto senza prescrizione medica (farmaco da banco).

Inoltre, alcuni medicinali generici contenenti orlistat sono stati autorizzati mediante procedure nazionali in Belgio, Bulgaria, Danimarca, Estonia, Lettonia, Lituania, Norvegia, Paesi Bassi, Portogallo, Regno Unito e Slovacchia.

7 Westferry Circus ● Canary Wharf ● London E14 4HB ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7418 8416
E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu
An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2012. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Perché è stata condotta una revisione su orlistat?

Dal 2001 si segnalano alcuni effetti indesiderati molto rari a carico del fegato in pazienti che assumono orlistat. Il rischio è stato monitorato da vicino dal CHMP, e sono state adottate misure per gestire i rischi noti. Le informazioni sul prodotto dei medicinali a base di orlistat riportano il rischio di epatite, litiasi colecistica (calcoli biliari) e una variazione dei livelli di enzimi epatici tra i potenziali effetti indesiderati correlati al farmaco.

Si calcola che Xenical e Alli siano stati utilizzati da oltre 53 milioni di persone in tutto il mondo, di cui oltre 20 milioni nell'UE. Dall'epoca dell'autorizzazione ci sono state alcune segnalazioni di gravi problemi a carico del fegato nei pazienti che utilizzano questi medicinali. Un recente monitoraggio della sicurezza ha mostrato che dall'agosto 2009 al gennaio 2011 sono stati riferiti quattro casi di grave danno epatico in pazienti trattati con Xenical, nei quali non si può escludere un ruolo di orlistat, tra cui un caso di insufficienza epatica che si è concluso con il decesso del paziente e un caso che ha reso necessario il trapianto del fegato. Nel complesso, dal 1997 al gennaio 2011, sono stati riferiti 21 casi di grave tossicità epatica in cui Xenical era considerato una possibile causa, sebbene fossero presenti altri fattori che potrebbero aver scatenato il danno epatico. Per quanto concerne Alli, sono 9 le segnalazioni di insufficienza epatica pervenute dall'epoca in cui il medicinale è stato autorizzato, nel maggio 2007, fino al gennaio 2011, per quanto in alcuni casi vi fossero altre spiegazioni plausibili e, in altri, le informazioni disponibili per valutare la causa del danno fossero insufficienti.

Pertanto, il CHMP ha ritenuto necessario valutare se le prove raccolte nel tempo in relazione al rischio di gravi problemi al fegato avessero alterato il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di orlistat. Di conseguenza, la Commissione europea ha chiesto al CHMP di formulare un parere sull'opportunità o meno di mantenere, modificare, sospendere o ritirare in tutta l'UE le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti contenenti orlistat.

Quali dati ha riesaminato il CHMP?

Il CHMP ha riesaminato i dati disponibili sul rischio di danno epatico e altri effetti indesiderati associati all'assunzione di orlistat, tra cui dati raccolti nel periodo di sorveglianza successivo all'immissione in commercio dei medicinali, dati provenienti da studi condotti a sostegno delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio e studi effettuati su pazienti pubblicati in letteratura. Il comitato ha inoltre valutato le informazioni richieste alle ditte che commercializzano i medicinali a base di orlistat, tra cui il numero stimato di persone che assumono tali medicinali, e un'analisi del numero di segnalazioni di gravi problemi epatici rispetto alla percentuale di danni epatici attesa in queste persone.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il CHMP era del parere che l'aumento del numero di gravi danni epatici dovuto all'assunzione di orlistat non fosse supportato da prove robuste e che non esistesse un meccanismo noto in base al quale orlistat avrebbe dovuto causare disturbi epatici. Il comitato ha concluso che le segnalazioni di reazioni epatiche gravi in pazienti trattati con orlistat erano limitate e inferiori alla percentuale attesa in questi pazienti, considerato l'elevato numero di soggetti trattati. Nel tipo di problemi segnalati a carico del fegato non è stato osservato un modello, e nella maggior parte dei casi erano presenti altri fattori che avrebbero potuto aumentare il rischio di danno epatico, come problemi di salute preesistenti o l'assunzione concomitante di altri medicinali. Il CHMP ha anche osservato che gli studi sulla popolazione pubblicati suggeriscono che l'obesità può essere associata ad un rischio più elevato di malattia epatica. Il comitato ha ritenuto che, se è vero che in evenienze molto rare sono stati segnalati danni epatici gravi per i quali non si può escludere una potenziale responsabilità di orlistat, altrettanto certo è che tali casi non forniscono una prova sufficiente di nesso causale.

In base alla valutazione dei dati attualmente disponibili e alla discussione scientifica scaturita in seno al comitato, il CHMP ha concluso che i benefici dei medicinali contenenti orlistat non sono superiori ai loro rischi e pertanto ha raccomandato il mantenimento di tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio di tali medicinali. Il comitato ha osservato che le informazioni sul prodotto Xenical riportano già, tra gli effetti indesiderati la cui frequenza rimane sconosciuta, la voce "epatite, che può essere grave", e ha raccomandato che le informazioni sul prodotto per tutti i medicinali a base di orlistat siano armonizzate in modo da includere tali informazioni. Le informazioni sul prodotto Alli, che attualmente riportano l'epatite tra gli effetti indesiderati, saranno aggiornate di conseguenza. Il comitato ha inoltre concordato una serie di modifiche minori al foglio illustrativo per tutti i medicinali contenenti orlistat, al fine di garantire che forniscano le stesse informazioni tra cui una descrizione dei sintomi dell'epatite per avvertire i pazienti.

Le informazioni modificate per i medici e i pazienti sono disponibili qui.

Quali sono le raccomandazioni per i medici prescrittori e per i pazienti?

- Si rammenta ai pazienti e ai prescrittori che i benefici dei medicinali a base di orlistat continuano a essere superiori ai loro rischi. Tali medicinali devono continuare a essere utilizzati come in precedenza.
- I pazienti e i prescrittori devono essere consapevoli del fatto che sono stati riferiti alcuni problemi a carico del fegato, tra cui reazioni gravi molto rare come l'epatite; questi sono elencati tra gli effetti indesiderati nelle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti orlistat. Non esistono prove evidenti che orlistat sia la causa di tali reazioni.
- I pazienti devono tenere presente che tra i sintomi dell'epatite si annoverano ingiallimento di cute e occhi, prurito, urine di colore scuro, mal di stomaco e sensibilità epatica (indicata dalla presenza di dolore sotto la parte anteriore della gabbia toracica), nonché talvolta perdita di appetito. I pazienti che accusano uno qualsiasi di questi sintomi devono interrompere l'assunzione di orlistat e informare il proprio medico.
- I pazienti che desiderano avere maggiori informazioni devono consultare il medico o il farmacista nel corso di una visita di routine.

La Commissione europea ha adottato una decisione per orlistat ai sensi dell'articolo 31 il 24 aprile 2012.

L'attuale relazione di valutazione pubblica europea per Alli è disponibile sul sito Internet dell'Agenzia: ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports.

L'attuale relazione pubblica di valutazione europea per Xenical è disponibile sul sito Internet dell'Agenzia: ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports.