



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vragen en antwoorden inzake de beoordeling van orlistat bevattende geneesmiddelen

Uitkomst van procedures krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de beoordeling van orlistat bevattende geneesmiddelen afgerond na bezorgdheid omtrent het mogelijke risico op met deze geneesmiddelen samenhangende ernstige leverschade. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van orlistat nog steeds groter zijn dan de risico's ervan en heeft geadviseerd de vergunningen voor het in de handel brengen te handhaven met kleine wijzigingen in de productinformatie, zodat voor alle orlistat bevattende geneesmiddelen dezelfde informatie over zeer zeldzame levergerelateerde bijwerkingen wordt verstrekt.

Wat is orlistat?

Orlistat is een geneesmiddel tegen obesitas dat de eetlust niet beïnvloedt. Orlistat blokkeert de werking van lipases (enzymen die vet verteren) die in het maag-darmkanaal voorkomen. Wanneer deze enzymen worden geblokkeerd, kunnen ze bepaalde vetten in de voeding niet verteren, waardoor ongeveer een kwart van het gegeten vet onverteerd via de ontlasting wordt uitgescheiden. Het lichaam neemt dit vet niet op en dit draagt bij tot gewichtsverlies.

Voor twee orlistat bevattende geneesmiddelen is een in de hele EU geldige handelsvergunning verleend. Xenical werd goedgekeurd in 1998 en is verkrijgbaar in de vorm van capsules (120 mg) die alleen op recept verkrijgbaar zijn. Alli werd goedgekeurd in 2007 en is verkrijgbaar in de vorm van capsules (60 mg) en kauwtabletten (27 mg) die zonder recept verkrijgbaar zijn ('niet-receptplichtig').

Een aantal generieke, orlistat bevattende geneesmiddelen zijn ook via nationale procedures goedgekeurd in België, Bulgarije, Denemarken, Estland, Letland, Litouwen, Nederland, Noorwegen, Portugal, Slowakije en het Verenigd Koninkrijk.

Waarom werd orlistat beoordeeld?

Sinds 2001 is erkend dat bij sommige patiënten die orlistat gebruiken zeer zeldzame levergerelateerde bijwerkingen kunnen optreden. Dit risico is op de voet gevolgd door het CHMP en er werden



maatregelen getroffen om de bekende risico's aan te pakken. De productinformatie voor orlistat bevattende geneesmiddelen vermeldt hepatitis, cholelithiasis (galstenen) en verandering van de leverenzymwaarden als mogelijke levergerelateerde bijwerkingen.

Xenical en Alli worden samen wereldwijd naar schatting door meer dan 53 miljoen mensen gebruikt, waarvan meer dan 20 miljoen in de EU. Sinds de goedkeuring zijn er enkele meldingen gedaan van ernstige leverproblemen bij gebruikers van deze geneesmiddelen. Uit recente veiligheidscontrole bleek dat van augustus 2009 tot januari 2011 vier gevallen van ernstige leverschade werden gemeld bij patiënten die Xenical gebruikten waarbij de rol van orlistat niet kon worden uitgesloten, waaronder één fataal geval van leverfalen en één geval dat levertransplantatie tot gevolg had. In totaal werden van 1997 tot januari 2011 21 gevallen van ernstige levertoxiciteit gemeld waarbij Xenical werd beschouwd als een mogelijke oorzaak, hoewel er ook sprake was van andere factoren die de leverschade hadden kunnen veroorzaken. Sinds Alli in mei 2007 in de handel werd gebracht tot januari 2011 waren er 9 meldingen van leverfalen bij mensen die het middel gebruiken, hoewel in sommige gevallen andere verklaringen mogelijk waren en er in andere gevallen onvoldoende informatie was om de oorzaak vast te stellen.

Het CHMP achtte het daarom noodzakelijk dat werd vastgesteld of de in de loop der tijd verzamelde informatie over het risico op ernstige leverproblemen de baten/risicoverhouding van orlistat bevattende geneesmiddelen had veranderd. Daarom verzocht de Europese Commissie het CHMP een advies uit te brengen over orlistat en over de vraag of de handelsvergunning voor orlistat bevattende geneesmiddelen in de gehele EU moest worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken.

Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het CHMP heeft de beschikbare gegevens over het risico op leverschade en andere bijwerkingen van orlistat beoordeeld, waaronder post-marketing surveillance, gegevens van de onderzoeken die de handelsvergunningen ondersteunen en in de literatuur gepubliceerde bevolkingsonderzoeken. Het Comité beoordeelde ook informatie die werd opgevraagd bij de firma's die orlistat bevattende geneesmiddelen in de handel brengen, waaronder het geschatte aantal mensen dat deze geneesmiddelen gebruikt en een analyse van het waargenomen aantal meldingen van ernstige leverproblemen vergeleken met het verwachte aantal achtergrondvoorvallen van leverproblemen bij deze mensen.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Het CHMP was van oordeel dat er geen sterke aanwijzingen waren dat orlistat het risico op ernstige leverschade verhoogde en er was geen bekend mechanisme op grond waarvan orlistat leveraandoeningen zou kunnen veroorzaken. Het Comité concludeerde dat het aantal gemelde ernstige leverreacties bij gebruikers van orlistat gezien het grote aantal gebruikers laag was en onder het verwachte aantal achtergrondvoorvallen bij deze mensen lag. Er werd geen patroon gezien in het type gemelde leverproblemen en in de meeste gevallen waren er andere factoren die waarschijnlijk het risico op leverschade verhoogden, zoals bestaande gezondheidsproblemen of het gebruik van andere geneesmiddelen. Het CHMP merkte ook op dat gepubliceerde bevolkingsonderzoeken erop wijzen dat obesitas gepaard kan gaan met een hoger risico op leveraandoening. Het Comité was van oordeel dat hoewel er zeer zeldzame gevallen van ernstige leverschade kunnen zijn waarvan niet kan worden uitgesloten dat orlistat een mogelijke oorzaak ervan is, uit de gevallen niet goed naar voren komt dat er een oorzakelijk verband is.

Het CHMP concludeerde op basis van de beoordeling van de op dat moment beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité dat de voordelen van orlistat nog steeds groter zijn dan de risico's ervan en adviseerde daarom de handhaving van de handelsvergunningen voor orlistat bevattende geneesmiddelen. Het merkte op dat in de productinformatie voor Xenical al de formulering 'hepatitis die ernstig kan zijn' stond vermeld als bijwerking met onbekende frequentie, en adviseerde de productinformatie voor alle orlistat bevattende geneesmiddelen te harmoniseren door opname van deze informatie. De productinformatie voor Alli, waarin op dit moment 'hepatitis' staat, wordt op dit punt bijgewerkt. Het Comité stemde in met kleine wijzigingen van de bijsluiter voor alle orlistat bevattende geneesmiddelen om ervoor te zorgen dat deze dezelfde informatie bevatten, waaronder een beschrijving van de symptomen van hepatitis om patiënten hiervoor te waarschuwen.

Klik [hier](#) voor de gewijzigde informatie voor artsen en patiënten.

Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten en voorschrijvers?

- Patiënten en voorschrijvers worden eraan herinnerd dat de voordelen van orlistat bevattende geneesmiddelen nog steeds groter zijn dan de risico's ervan. Het gebruik van deze geneesmiddelen dient op dezelfde wijze te worden voortgezet.
- Patiënten en voorschrijvers dienen ervan op de hoogte te zijn dat er bepaalde levergerelateerde problemen zijn gemeld, waaronder zeer zeldzame ernstige reacties zoals hepatitis, die staan vermeld in de productinformatie voor orlistat bevattende geneesmiddelen als mogelijke bijwerkingen. Er is geen duidelijk bewijs dat orlistat deze reacties veroorzaakt.
- Patiënten moeten erop opmerkzaam zijn dat symptomen van hepatitis kunnen bestaan uit geelkleuring van de huid en ogen, jeuk, donker gekleurde urine, buikpijn en gevoeligheid van de lever (tot uiting komend als pijn onder de voorkant van de ribbenkast), soms met verminderde eetlust. Patiënten moeten stoppen met orlistat en hun arts op de hoogte stellen als ze een van deze symptomen krijgen.
- Patiënten dienen eventuele vragen tijdens een normaal consult te bespreken met hun arts of apotheker.

Het artikel 31-besluit van de Europese Commissie voor Orlistat werd op 24 april 2012 gepubliceerd.

Het huidige Europees openbaar beoordelingsrapport voor Alli is te vinden op de website van het Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).

Het huidige Europees openbaar beoordelingsrapport voor Xenical is te vinden op de website van het Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).