



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24. aprila 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

Vprašanja in odgovori o pregledu zdravil, ki vsebujejo orlistat

Izid postopkov v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in členom 31 Direktive 2001/83/ES

Evropska agencija za zdravila je dokončala pregled zdravil, ki vsebujejo orlistat, zaradi zaskrbljenosti o morebitnem tveganju za nastanek resnih poškodb jeter, ki naj bi ga povzročilo uživanje teh zdravil. Odbor agencije EMA za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je sklenil, da koristi zdravilne učinkovine orlistat prevladajo nad njenimi tveganji, in priporočil, naj se ohranijo dovoljenja za promet z zdravilom z manjšimi spremembami informacij o izdelku, za zagotovitev, da so navedene enake informacije o zelo redkih stranskih učinkih, povezanih z jetri, za vsa zdravila, ki vsebujejo orlistat.

Kaj je orlistat?

Orlistat je zdravilo proti debelosti, ki ne vpliva na tek. Deluje tako, da zavira lipaze v prebavilih (encime, ki presnavljajo maščobe). Če so ti encimi blokirani, ne morejo razkrojiti nekaterih maščob, zaradi česar se približno četrtnina maščob, zaužitih z hrano, neprebavljenih izloči z blatom. Telo te maščobe ne absorbira, to pa pomaga bolniku zmanjšati telesno maso.

Dve zdravili, ki vsebujeta orlistat, imata dovoljenje za promet z zdravilom po vsej EU. Zdravilo Xenical, ki je bilo odobreno leta 1998 in je na voljo v kapsulah (120 mg), je mogoče dobiti samo na zdravniški recept. Zdravilo Alli, ki je bilo odobreno leta 2007 ter je na voljo v kapsulah (60 mg) in žvečljivih tabletah (27 mg), je na voljo brez zdravniškega recepta.

Na podlagi nacionalnih postopkov je bilo v Belgiji, Bolgariji, na Danskem, v Estoniji, Latviji, Litvi, na Norveškem, Portugalskem, Slovaškem, Nizozemskem in v Združenem kraljestvu odobrenih več generičnih zdravil, ki vsebujejo orlistat.

Zakaj je bil orlistat pregledan?

Od leta 2001 se ugotavlja, da lahko imajo nekateri bolniki, ki uživajo orlistat, zelo redke stranske učinke, povezane z jetri. Odbor CHMP tesno spremlja to tveganje in vzpostavljeni so bili ukrepi za obvladovanje znanih tveganj. V informacijah o izdelku za zdravila, ki vsebujejo orlistat, so kot



morebitni stranski učinki, povezani z jetri, navedeni hepatitis, holelitiaza (žolčni kamni) in sprememba ravni jetrnih encimov.

Ocenjuje se, da je zdravilo Xenical in Alli uporabljalo skupaj več kot 53 milijonov ljudi po vsem svetu, od tega več kot 20 milijonov ljudi v EU. Od odobritve teh zdravil je bilo nekaj poročil o resnih težavah z jetri pri uporabnikih teh zdravil. Nedavno spremljanje varnosti je pokazalo, da so bili od avgusta 2009 do januarja 2011 prijavljeni štirje primeri resnih poškodb jeter pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Xenical, v zvezi s katerimi ni bilo mogoče izključiti vloge orlistata, vključno s smrtnim primerom zaradi odpovedi jeter in enim primerom, ki se je končal s presaditvijo jeter. Na splošno je bilo od leta 1997 do januarja 2011 prijavljenih 21 primerov hude toksičnosti jeter, v katerih je bilo kot možen vzrok obravnavano zdravilo Xenical, čeprav so bili prisotni drugi dejavniki, ki bi lahko povzročili poškodbo jeter. Od maja 2007, ko je bilo zdravilo Alli dano na trg, do januarja 2011 je bilo devet poročil o odpovedi jeter pri ljudeh, ki so uporabljali to zdravilo, čeprav so bili v nekaterih primerih tudi drugi možni vzroki, v nekaterih primerih pa ni bilo na voljo dovolj informacij za oceno vzroka.

Odbor CHMP je zato menil, da je treba oceniti, ali so dokazi o tveganju resnih težav z jetri, zbrani v daljšem časovnem obdobju, spremenili razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo orlistat. Evropska komisija je zato odbor CHMP pozvala, naj izda mnenje o zdravilni učinkovini orlistat in tem, ali je treba po vsej EU ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali preklicati dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo orlistat.

Katere podatke je pregledal CHMP?

Odbor CHMP je proučil razpoložljive podatke o tveganju poškodb jeter in drugih stranskih učinkih zdravilne učinkovine orlistat, vključno z nadzorom v obdobju trženja, podatke iz študij, ki podpirajo izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, in študije med prebivalstvom v objavljeni literaturi. Odbor je proučil tudi informacije, zahtevane od podjetij, ki tržijo zdravila, ki vsebujejo orlistat, vključno z ocenjenim številom ljudi, ki uporabljajo ta zdravila, in analizo ugotovljenega števila poročil o resnih težavah z jetri v primerjavi s pričakovano standardno stopnjo težav z jetri pri teh osebah.

Kakšni so zaključki CHMP?

Po mnenju odbora CHMP ni trdnih dokazov, da orlistat povečuje tveganje resnih poškodb jeter, prav tako ni bil znan mehanizem, s katerim naj bi orlistat povzročil te okvare. Odbor je sklenil, da je sporočenih resnih reakcij jeter pri uporabnikih orlistata malo in pod pričakovano standardno stopnjo za te osebe glede na veliko število uporabnikov. V zvezi z vrsto sporočenih težav z jetri ni bil ugotovljen vzorec in v večini primerov so obstajali drugi dejavniki, ki verjetno povečujejo tveganje poškodbe jeter, kot so obstoječe zdravstvene težave ali uporaba drugih zdravil. Poleg tega po ugotovitvah odbora CHMP študije med prebivalstvom kažejo, da je debelost mogoče povezati z večjim tveganjem bolezni jeter. Čeprav lahko obstajajo zelo redki primeri hude poškodbe jeter, pri katerih orlistata ni mogoče izključiti kot možnega vzroka, je odbor menil, da ti primeri ne zagotavljajo trdnih dokazov o vzročni povezavi.

Na podlagi ocene trenutno razpoložljivih podatkov in znanstvenih razprav v okviru odbora CHMP je ta sklenil, da koristi orlistata še vedno prevladajo nad tveganji, zato je priporočil ohranitev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo orlistat. Ugotovil je, da je v informacijah o izdelku za zdravilo Xenical kot stranski učinek neznane pogostnosti že naveden „hepatitis, ki je lahko resen“, in priporočil uskladitev informacij o izdelku za vsa zdravila, ki vsebujejo orlistat, z vključitvijo te informacije. Informacije o izdelku za zdravilo Alli, v katerih je zdaj naveden „hepatitis“, bodo ustrezno posodobljene. Odbor se je tudi dogovoril o manjših spremembah navodil za uporabo za vsa zdravila, ki

vsebujejo orlistat, za zagotovitev, da so v njih navedene enake informacije, vključno z opisom bolezenskih znakov hepatitisa, da so bolniki tako opozorjeni nanje.

Spremenjene informacije za zdravnike in bolnike so podrobno navedene tukaj.

Kakšna so priporočila za bolnike in zdravnike, ki zdravilo predpisujejo?

- Bolniki in zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, se morajo zavedati, da koristi zdravil, ki vsebujejo orlistat, še naprej prevladajo nad tveganji. Ta zdravila je treba še naprej uporabljati kot pred tem.
- Bolniki in zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, se morajo zavedati, da se je poročalo o nekaterih težavah, povezanih z jetri, vključno z zelo redkimi resnimi reakcijami, kot je hepatitis, in da so te kot stranski učinki navedene v informacijah o izdelku za zdravila, ki vsebujejo orlistat. Še vedno ni jasnih dokazov, da orlistat povzroča te reakcije.
- Bolniki se morajo zavedati, da lahko bolezenski znaki hepatitisa vključujejo porumenelost kože in oči, srbečico, temno obarvan urin, bolečine v trebuhu in občutljivost jeter (ki se izraža kot bolečina pod sprednjim delom prsnega koša), včasih z izgubo teka. Prenehati morajo uživati orlistat in obvestiti svojega zdravnika, če imajo katere koli od teh bolezenskih znakov.
- Bolniki, ki imajo kakršna koli vprašanja, naj se ob rutinskem pregledu obrnejo na svojega zdravnika ali farmacevta.

Evropska komisija je 24. aprila 2012 na podlagi člena 31 Direktive 2001/83/ES izdala sklep o dovoljenju za promet z zdravili, ki vsebujejo zdravilno učinkovino orlistat.

Trenutno evropsko javno poročilo o oceni zdravila za zdravilo Alli je na voljo na spletni strani agencije: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).

Trenutno evropsko javno poročilo o oceni zdravila za zdravilo Xenical je na voljo na spletni strani agencije: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).