

## **Întrebări și răspunsuri referitoare la evaluarea medicamentelor care conțin orlistat.**

Rezultatul unei proceduri desfășurate conform prevederilor Articolului 20 al Regulamentului (CE) No 726/2004 și Articolului 31 al Directivei (CE) 2001/83

Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) a finalizat o evaluare a medicamentelor care conțin orlistat, ca urmare a îngrijorărilor legate de posibilul risc de apariție a tulburărilor hepatice grave asociate cu utilizarea acestor medicamente. Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP) al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) a concluzionat că beneficiile continuă să depășească riscurile în cazul medicamentelor care conțin orlistat și recomandă menținerea autorizației de punere pe piață, în condițiile introducerii unor modificări minore în informațiile despre medicament ale tuturor medicamentelor care conțin orlistat, în vederea asigurării consecvenței informațiilor referitoare la reacțiile adverse hepatice foarte rare.

### **Ce este orlistat?**

Orlistat este un medicament pentru tratarea obezității, care nu afectează apetitul. Orlistat inhibă acțiunea lipazelor gastrointestinale (enzime care digeră lipidele). Odată blocate, aceste enzime nu pot degrada grăsimile din dietă, ceea ce permite trecerea sub formă nemodificată în materiile fecale a aproximativ unui sfert din lipidele din alimentație. Organismul nu mai absoarbe aceste grasimi și astfel pacientul este ajutat să scadă în greutate.

Există două medicamente care conțin orlistat, autorizate prin procedură centralizată pe întreg teritoriul Uniunii Europene. Medicamentul Xenical este autorizat din anul 1998 și este disponibil sub formă de capsule (120 mg) care se eliberează pe bază de prescripție medicală. Medicamentul Alli este autorizat din anul 2007 și este disponibil sub formă de capsule (60 mg) și tablete masticabile (27 mg) care se eliberează fără prescripție medicală (OTC = “over the counter”). În Belgia, Bulgaria, Danemarca, Estonia, Letonia, Lituania, Norvegia, Portugalia, Slovacia, Olanda și în Marea Britanie există medicamente generice care conțin orlistat, autorizate prin procedură națională.

### **Din ce cauză a fost evaluat orlistat?**

Încă din anul 2001, s-a recunoscut faptul că există pacienți care utilizează orlistat și care pot prezenta reacții adverse hepatice cu o frecvență foarte rară. Acest risc a fost monitorizat îndeaproape de CHMP, luându-se măsuri specifice de gestionare a riscurilor cunoscute. În informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin orlistat sunt enumerate ca reacții adverse hepatita, colelitiiza (calculi în vezica biliară) și creșterea nivelului enzimelor hepatice.

Se estimează că medicamentele Xenical și Alli sunt folosite de peste 53 de milioane de oameni din toată lumea, iar în Uniunea Europeană de peste 20 milioane de oameni. De la punerea pe piață a medicamentului, s-au raportat tulburări hepatice grave la pacienți care au utilizat aceste medicamente. O monitorizare mai recentă a siguranței a arătat că, în perioada august 2009-ianuarie 2011, s-au raportate 4 cazuri de reacții adverse hepatice grave la pacienți care au utilizat Xenical și la care nu s-a putut exclude implicarea orlistatului, inclusiv un caz de insuficiență hepatică soldat cu deces și un caz a cărui evoluție a condus la transplant hepatic. În ansamblu, din 1997 până în luna ianuarie 2011, s-au raportate 21 cazuri de toxicitate hepatică gravă, în care medicamentul Xenical a fost considerat o cauză posibilă, deși au existat și alți factori care ar fi putut cauza leziuni hepatice. Începând cu luna mai a anului 2007, data punerii pe piață, și până în luna ianuarie 2011, s-au raportat 9 cazuri de insuficiență hepatică la pacienți care au utilizat medicamentul Alli, deși, în unele cazuri, au existat și alte posibile explicații iar în alte cazuri nu au existat suficiente informații care să permită stabilirea cauzei.

Prin urmare, CHMP a considerat că este necesară evaluarea posibilității ca informațiile acumulate în timp referitoare la riscul de apariție a tulburărilor hepatice grave să modifice în sens negativ raportul risc-beneficiu al medicamentelor care conțin orlistat. În consecință, Comisia Europeană a cerut CHMP să emită o opinie referitoare la medicamentele care conțin orlistat precum și la oportunitatea menținerii, modificării prin variație, suspendării sau retragerii autorizației de pune pe piață a acestor medicamente pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

### **Ce date a evaluat CHMP?**

CHMP a evaluat datele disponibile referitoare la riscul de apariție a tulburărilor hepatice și alte reacții adverse, printre care date rezultate din supravegherea din perioada post-autorizare, date din studiile clinice pe care s-a bazat acordarea autorizației de punere pe piață, date din studiile clinice din literatura de specialitate. Comitetul a evaluat totodată și informații furnizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, inclusiv numărul estimativ al persoanelor care utilizează aceste medicamente și o analiză a numărului de raportări de tulburări hepatice grave comparativ cu rata anticipată de apariție a tulburărilor hepatice la acești pacienți.

### **Care sunt concluziile CHMP?**

CHMP consideră că nu există dovezi puternice care să susțină că orlistat crește riscul de apariție a leziunilor hepatice grave și nici un mecanism cunoscut prin care orlistat poate provoca aceste tulburări hepatice.

Comitetul a concluzionat că, având în vedere numărul mare de utilizatori, numărul reacțiilor adverse hepatice grave raportate la orlistat a fost mic și sub rata anticipată la acești pacienți. La nivelul tipului de tulburări hepatice

raportate, nu s-a observat un anumit model și, în majoritatea cazurilor, au existat și alți factori care au determinat creșterea riscului de apariție a tulburărilor hepatice, precum boli preexistente sau utilizarea altor medicamente. Comitetul consideră că, deși pot exista cazuri foarte rare de tulburări hepatice grave pentru care relația de cauzalitate cu orlistat nu poate fi exclusă, aceste cazuri nu demonstrează certitudinea asocierii cauzale.

Pe baza evaluării datelor disponibile și a discuțiilor științifice din cadrul Comitetului, CHMP a stabilit că beneficiile medicamentelor care conțin orlistat continuă să depășească riscurile și recomandă menținerea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin orlistat. Se reamintește faptul că informațiile despre medicament ale medicamentului Xenical menționează deja reacția adversă hepatică cu frecvență necunoscută „hepatită, care poate fi gravă” și se recomandă armonizarea informațiilor despre medicament ale tuturor medicamentelor care conțin orlistat, în vederea includerii acestei informații. Informațiile despre medicament pentru medicamentul Alli și în care este menționată hepatita, vor fi modificate corespunzător. Comitetul a stabilit totodată introducerea de modificări minore în prospect pentru toate medicamentele care conțin orlistat, astfel încât să se asigure informații, inclusiv descrierea simptomelor hepatitei, pentru a atrage atenția pacienților asupra acestor simptome.

Aici se găsesc informațiile modificate detaliate pentru medici și pacienți.

### **Care sunt recomandările pentru pacienți și medicii prescriptori?**

- Pacienților și medicilor prescriptori li se reamintește faptul că beneficiile medicamentelor care conțin orlistat continuă să depășească riscurile.
- Pacienții și medicii prescriptori trebuie să conștientizeze existența unor rapoartări de posibile tulburări hepatice, inclusiv de reacții adverse foarte rare precum hepatita, enumerate ca posibile reacții adverse, în informațiile despre medicament. Nu există dovezi clare că orlistat cauzează aceste reacții adverse.
- Pacienții trebuie să rețină că simptomele hepatitei pot include îngălbenirea pielii și ochilor, mâncărimi, urina de culoare închisă, dureri de stomac și sensibilitate hepatică (indicată prin apariția durerii în partea anterioară sub rebordul costal drept), însoțită uneori de diminuarea poftei de mâncare. În cazul apariției oricăruia dintre aceste simptome, pacienții trebuie să întrerupă tratamentul cu orlistat și să-și informeze medicul.
- Pacienților care au întrebări li se recomandă să discute cu medicul sau cu farmacistul.

Comisia Europeană va emite o decizie în timp util.

Raportul European Public de Evaluare (EPAR) pentru medicamentul Alli se găsește pe website-ul EMA: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).

Raportul European Public de Evaluare (EPAR) pentru medicamentul Xenical se găsește pe website-ul EMA: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).