

## Domande e Risposte riguardanti la revisione dei medicinali a base di orlistat

*Esito delle procedure in base all'art. 20 del Regolamento (CE) N. 726/2004 e all'art. 31 della direttiva 2001/83/CE*

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha completato una revisione dei medicinali che contengono orlistat, in seguito a problemi circa il possibile rischio di grave danno epatico causato da questi medicinali. Il Comitato Scientifico per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che i benefici di orlistat continuano a superare i rischi, e ha raccomandato che le autorizzazioni all'immissione in commercio siano mantenute con lievi modifiche delle informazioni del prodotto per garantire che siano fornite le stesse informazioni riguardanti gli effetti indesiderati molto rari a carico del fegato per tutti i medicinali contenenti orlistat.

### **Che cos'è l'orlistat?**

Orlistat è un medicinale anti-obesità, che non influisce sull'appetito. Orlistat blocca l'azione delle lipasi gastrointestinali (enzimi che digeriscono i grassi). Quando questi enzimi sono bloccati, non riescono a digerire alcuni grassi nella dieta, e questo permette a circa un quarto dei grassi ingeriti durante il pasto di passare nelle feci non digeriti. Il corpo non assorbe il grasso e questo aiuta il paziente a perdere peso.

A livello europeo sono stati autorizzati all'immissione in commercio due medicinali contenenti orlistat. Xenical è stato autorizzato nel 1998, è disponibile in capsule (120 mg) e può essere dispensato solo con prescrizione medica. Alli è stato autorizzato nel 2007, è disponibile in capsule (60 mg) e compresse masticabili (27 mg), e può essere dispensato senza prescrizione medica (OTC).

Un certo numero di medicinali equivalenti contenenti orlistat sono stati autorizzati tramite procedure nazionali in Belgio, Bulgaria, Danimarca, Estonia, Lettonia, Lituania, Norvegia, Portogallo, Slovacchia, Paesi Bassi e Regno Unito.

## **Perché orlistat è stato revisionato?**

Dal 2001 è stato osservato che in alcuni pazienti che assumevano orlistat si sono verificati effetti avversi molto rari a livello del fegato. Questo rischio è stato attentamente monitorato dal CHMP e sono state messe in atto le misure per gestire i rischi conosciuti. Le informazioni dei prodotti contenenti orlistat riportano epatite, colelitiasi (calcoli biliari) e una variazione dei livelli di enzimi epatici come potenziali effetti avversi legati al fegato.

Si stima che Xenical e Alli sono stati utilizzati complessivamente da oltre 53 milioni di persone in tutto il mondo, di cui oltre 20 milioni nell'UE. Dal momento dell'autorizzazione ci sono state alcune segnalazioni di gravi problemi al fegato in utilizzatori di questi farmaci. Il recente monitoraggio della sicurezza ha mostrato che da agosto 2009 a gennaio 2011 sono stati riportati quattro casi di grave danno epatico in pazienti trattati con Xenical in cui il ruolo di orlistat non può essere escluso, incluso un caso di insufficienza epatica fatale e uno che ha portato al trapianto di fegato.

Complessivamente, dal 1997 al gennaio 2011 sono stati segnalati 21 casi di tossicità epatica grave dove Xenical è stato considerato una possibile causa, sebbene fossero presenti anche altri fattori che potrebbero aver causato il danno epatico. Ci sono stati 9 casi di insufficienza epatica in persone che usavano Alli da quando è stato messo in commercio nel maggio 2007 fino al gennaio 2011, sebbene in alcuni casi vi fossero altre spiegazioni possibili e in altri informazioni insufficienti per valutare la causa.

Pertanto, il CHMP ha ritenuto necessario valutare se le evidenze raccolte nel corso del tempo riguardanti il rischio di gravi problemi al fegato avessero alterato il rapporto beneficio-rischio per i farmaci contenenti orlistat. Di conseguenza la Commissione Europea ha chiesto al CHMP di esprimere un parere su orlistat e se l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti orlistat dovesse essere mantenuta, modificata, sospesa o ritirata in tutta l'UE.

## **Quali dati ha riesaminato il CHMP?**

Il CHMP ha riesaminato i dati disponibili sul rischio di danno epatico ed altri effetti collaterali di orlistat, inclusi la sorveglianza post-marketing, i dati degli studi a sostegno delle autorizzazioni all'immissione in commercio e studi sulla popolazione presenti nella letteratura pubblicata. Il Comitato ha anche esaminato le informazioni richieste alle aziende che commercializzano

medicinali contenenti orlistat, tra cui il numero stimato di persone che utilizzano tali farmaci e un'analisi del numero osservato di segnalazioni di gravi problemi al fegato rispetto al tasso di problemi epatici atteso in queste persone .

### **Quali sono le conclusioni del CHMP?**

Il CHMP ha ritenuto che non vi era forte evidenza che orlistat abbia aumentato il rischio di grave danno epatico, e non vi era alcun meccanismo conosciuto secondo cui orlistat avrebbe dovuto causare disturbi epatici. Il Comitato ha concluso che il numero delle segnalazioni di reazioni epatiche gravi in utilizzatori di orlistat era basso e al di sotto del tasso atteso per queste persone, dato il numero elevato di utilizzatori. Non è stato osservato un modello nel tipo di problemi segnalati a carico del fegato, e nella maggior parte dei casi erano presenti altri fattori che avrebbero potuto aumentare il rischio di danno epatico, come problemi di salute esistenti o l'uso di altri farmaci. Il CHMP ha anche osservato che gli studi sulla popolazione pubblicati suggeriscono che l'obesità può essere associata ad un rischio più alto di malattia del fegato. Il comitato ha ritenuto che, sebbene ci possano essere casi molto rari di danno epatico grave per i quali orlistat non può essere escluso come possibile causa, i casi non forniscono una buona evidenza di un nesso causale.

Sulla base della valutazione dei dati attualmente disponibili e della discussione scientifica condotta in seno al comitato, il CHMP ha concluso che i benefici di orlistat continuano a superare i rischi, e, pertanto, ha raccomandato che le autorizzazioni all'immissione in commercio siano mantenute per i medicinali contenenti orlistat. Ha rilevato che le informazioni del prodotto per Xenical riportano già 'epatite che può essere grave' come un effetto avverso di frequenza non nota, e ha raccomandato che le informazioni del prodotto per tutti i medicinali contenenti orlistat dovrebbero essere armonizzate per includere questa informazione. Le informazioni di Alli, che riportano attualmente 'epatite', saranno aggiornate di conseguenza. Il Comitato ha inoltre approvato modifiche minori del foglio illustrativo per tutti i medicinali contenenti orlistat al fine di assicurare che siano fornite le stesse informazioni, compresa una descrizione dei sintomi di epatite per avvisare i pazienti su questi sintomi.

Le informazioni modificate per medici e pazienti sono riportate in dettaglio in questo documento.

## **Quali sono le raccomandazioni per i pazienti e per i prescrittori?**

- Ai pazienti e ai prescrittori si ricorda che i benefici dei medicinali contenenti orlistat continuano a superare i rischi. Questi farmaci devono continuare ad essere utilizzati come prima.
- I pazienti e i prescrittori devono essere consapevoli che alcuni problemi legati al fegato, tra cui reazioni gravi molto rare quali l'epatite, sono state riportate e sono elencate nelle informazioni del prodotto per i medicinali contenenti orlistat come possibili effetti indesiderati. Non vi è alcuna chiara evidenza che orlistat provochi queste reazioni.
- I pazienti devono tenere presente che i sintomi di epatite possono includere ingiallimento della pelle e degli occhi, prurito, urine di colore scuro, mal di stomaco e sensibilità del fegato (indicato dal dolore sotto la parte anteriore della gabbia toracica), a volte con perdita di appetito. I pazienti devono interrompere l'assunzione di orlistat e informare il proprio medico nel caso in cui si verificano uno qualsiasi di questi sintomi.
- I pazienti che hanno domande devono rivolgersi al proprio medico o al farmacista durante le visite di routine.

Le decisioni della Commissione Europea relative a questi pareri saranno emesse a tempo debito.

La relazione di valutazione pubblica europea per Alli può essere trovata sul sito web dell'Agenzia:  
[ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).

La relazione di valutazione pubblica europea per Xenical può essere trovata sul sito web dell'Agenzia:

[ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).