

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIA DE  
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Bélgica	Eurogenerics NV Heizel Esplanade b22 1020 Brussel Belgium	Orlistat EG	60 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	Eurogenerics NV Heizel Esplanade b22 1020 Brussel Belgium	Orlistat EG	120 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	Pharmaceuticals Works Pharma SA 19, Pelplinska street 83-200 Starogard Gdanski Poland	Orlistat Polpharma	60 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	Pharmaceuticals Works Pharma SA 19, Pelplinska street 83-200 Starogard Gdanski Poland	Orlistat Polpharma	120 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	Sandoz NV/SA Telecom Gardens Medialaan 40 B-Vilvoorde Belgium	Orlistat Sandoz	60 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	Sandoz NV/SA Telecom Gardens Medialaan 40 B-Vilvoorde Belgium	Orlistat Sandoz	120 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Bulgária	Pharmaceutical Works Polpharma S.A 19, Peplinska Street Starogar Gdanski 83-200 Poland	Orlistat Polpharma	60 mg	Cápsula	Via oral
Bulgária	Pharmaceutical Works Polpharma S.A 19, Peplinska Street Starogar Gdanski 83-200 Poland	Orlistat Polpharma	120 mg	Cápsula	Via oral
Bulgária	Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD 15 N.V Gogol Str. Sofia 1124 Bulgaria	Orlistat Teva	60 mg	Cápsula	Via oral
Bulgária	Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD 15 N.V Gogol Str. Sofia 1124 Bulgaria	Orlistat Teva	120 mg	Cápsula	Via oral
Répubblica Checa	Sandoz s.r.o U Nákladového nádraží 10 CZ-130 00, Praha 3, Czech Republic	Orlistat Sandoz 60 mg	60 mg	Cápsula	Via oral
Répubblica Checa	Sandoz s.r.o U Nákladového nádraží 10 CZ-130 00, Praha 3, Czech Republic	Orlistat Sandoz 120 mg	120 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Républica Checa	Teva Pharmaceuticals CR s.r.o. Radlická 3185/1c 150 00 Prague Czech Republic	Orlistat Teva 60 mg	60 mg	Cápsula	Via oral
Républica Checa	Teva Pharmaceuticals CR s.r.o. Radlická 3185/1c 150 00 Prague Czech Republic	Orlistat Teva 120 mg	120 mg	Cápsula	Via oral
Dinamarca	Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, DK-2300 Copenhagen S, Denmark	Orlistat "Sandoz"	60 mg	Cápsula	Via oral
Dinamarca	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10-12, DK-2800 Kongens Lyngby, Denmark	Orlistat "Teva"	60 mg	Cápsula	Via oral
Dinamarca	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10-12, DK-2800 Kongens Lyngby, Denmark	Orlistat "Teva"	120 mg	Cápsula	Via oral
Estónia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	ORLISTAT TEVA 60MG	60 mg	Cápsula	Via oral
Estónia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	ORLISTAT TEVA 120MG	120 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Estónia	Pharmaceutical Works Polpharma S.A. 19 Pelplinska Str. 83-200 Starogard Gdanski Poland	ORLISTAT POLPHARMA 60MG	60 mg	Cápsula	Via oral
Estónia	Pharmaceutical Works Polpharma S.A. 19 Pelplinska Str. 83-200 Starogard Gdanski Poland	ORLISTAT POLPHARMA 120 MG	120 mg	Cápsula	Via oral
Estónia	Sandoz d.d. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	ORLISTAT SANDOZ 60MG	60 mg	Cápsula	Via oral
Estónia	Sandoz d.d. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	ORLISTAT SANDOZ 120 MG	120 mg	Cápsula	Via oral
Finlândia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 Ulm 89079 Germany	Orlistat ratiopharm	120 mg	Cápsula	Via oral
Finlândia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 Ulm 89079 Germany	Orlistat ratiopharm	60 mg	Cápsula	Via oral
Finlândia	Sandoz A/S Edvard Thomsens Vej 14 Copenhagen S 2300 Denmark	Orlistat Sandoz	60 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Finlândia	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 Bad Vilbel 61118 Germany	Orlistat Stada	120 mg	Cápsula	Via oral
Finlândia	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 Bad Vilbel 61118 Germany	Orlistat Stada	60 mg	Cápsula	Via oral
França	SANDOZ 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	ORLISTAT SANDOZ 120 mg, gélule	120 mg	Cápsula	Via oral
França	SANDOZ 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	ORLISTAT SANDOZ 60 mg, gélule	60 mg	Cápsula	Via oral
França	EG LABO - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	ORLISTAT EG 120 mg, gélule	120 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
França	EG LABO - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	ORLISTAT EG 60 mg, gélule	60 mg	Cápsula	Via oral
França	TEVA SANTE Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	ORLISTAT TEVA 120 mg, gélule	120 mg	Cápsula	Via oral
França	TEVA SANTE Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	ORLISTAT TEVA 60 mg, gélule	60 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	Aliud Pharma GmbH Gottlieb-Daimler-Str. 19 D-89150 Laichingen Germany	Orlistat AL 60 mg Hartkapseln	60 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	HEXAL Aktiengesellschaft Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Germany	Orlistat HEXAL 120 mg Hartkapseln	120 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Alemanha	HEXAL Aktiengesellschaft Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Germany	Orlistat HEXAL 60 mg Hartkapseln	60 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	Orlistat-ratiopharm 120 mg Hartkapseln	120 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	Orlistat-ratiopharm 60 mg Hartkapseln	60 mg	Cápsula	Via oral
Itália	EG S.P.A. Via Scarlatti, 31 Milano 20124 Italy	ORLISTAT EUROGENERICI	60 mg	Cápsula	Via oral
Itália	EG S.P.A. Via Scarlatti, 31 Milano 20124 Italy	ORLISTAT EG	120 mg	Cápsula	Via oral
Letónia	Sandoz d.d., Verovškova 57, SI-1000 Ljubljana, Slovenia	Orlistat Sandoz	60 mg	Cápsula	Via oral
Letónia	Sandoz d.d., Verovškova 57, SI-1000 Ljubljana, Slovenia	Orlistat Sandoz	120 mg	Cápsula	Via oral



<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Letónia	Pharmaceutical Works POLPHARMA SA, 19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Poland	Orlistat Polpharma	60 mg	Cápsula	Via oral
Letónia	Pharmaceutical Works POLPHARMA SA, 19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Poland	Orlistat Polpharma	120 mg	Cápsula	Via oral
Letónia	Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Orlistat Teva	60 mg	Cápsula	Via oral
Letónia	Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Orlistat Teva	120 mg	Cápsula	Via oral
Lituânia	Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542DR Utrecht, the Netherlands	Orlistat Teva	60 mg	Cápsula	Via oral
Lituânia	Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Orlistat Teva	120 mg	Cápsula	Via oral
Lituânia	Sandoz d.d. Verovškova 57 SI-1000 Ljubljana Slovénia	Orlistat Sandoz	120 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Lituânia	Sandoz d.d. Verovškova 57 SI-1000 Ljubljana Slovênia	Orlistat Sandoz	60 mg	Cápsula	Via oral
Lituânia	Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A., 19 Pelplinska Street, Starogard Gdanski 83-200 Poland	Orlistat Polpharma	60 mg	Cápsula	Via oral
Lituânia	Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A., 19 Pelplinska Street, Starogard Gdanski 83-200 Poland	Orlistat Polpharma	120 mg	Cápsula	Via oral
Noruega	Teva Sweden AB Järnvägsgatan 11, Box 1070, 251 10 Helsingborg Sweden	Orlistat Teva	60 mg	Cápsula	Via oral
Noruega	Teva Sweden AB Järnvägsgatan 11, Box 1070, 251 10 Helsingborg Sweden	Orlistat Teva	120 mg	Cápsula	Via oral
Noruega	Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 København S, Denmark	Orlistat Sandoz	60 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Polónia	Pharmaceutical Works POLPHARMA SA 19, Pelplińska Street 83-200 Starogard Gdański Poland	Orlistat Polpharma 120 mg	120 mg	Cápsula	Via oral
Polónia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 Kundl, A-6250 Austria	Orlistat Sandoz 120 mg	120 mg	Cápsula	Via oral
Polónia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 Bad Vilbel D-61118 Germany	Orlistat STADA 120 mg	120 mg	Cápsula	Via oral
Polónia	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa Poland	Orlistat Teva 120 mg	120 mg	Cápsula	Via oral
Polónia	Pharmaceutical Works POLPHARMA SA 19, Pelplińska Street 83-200 Starogard Gdański Poland	Orlistat Polpharma 60 mg	60 mg	Cápsula	Via oral
Polónia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 Kundl, A-6250 Austria	Orlistat Sandoz 60 mg	60 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Polónia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 Bad Vilbel D-61118 Germany	Orlistat STADA 60 mg	60 mg	Cápsula	Via oral
Portugal	Ciclum Farma Unipessoal, Lda. Quinta da Fonte, Rua Vitor Câmara, 2 - Edifício D. Amélia, Piso 1, Ala B 2770-229 Paço de Arcos Portugal	Orlistato Ciclum	60 mg	Cápsula	Via oral
Portugal	Ciclum Farma Unipessoal, Lda. Quinta da Fonte, Rua Vitor Câmara, 2 - Edifício D. Amélia, Piso 1, Ala B 2770-229 Paço de Arcos Portugal	Orlistato Ciclum	120 mg	Cápsula	Via oral
Portugal	Pharmaceutical Works Polpharma S.A. 19, Pelplinska street 83-200 Starogard Gdanski Poland	Orlistato Ratiopharm	60 mg	Cápsula	Via oral
Portugal	Pharmaceutical Works Polpharma S.A. 19, Pelplinska street 83-200 Starogard Gdanski Poland	Orlistato Ratiopharm	120 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Roménia	Pharmaceutical Works Polpharma SA, Address: 19, Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Poland	Sulixa	60 mg	Cápsula	Via oral
Roménia	Pharmaceutical Works Polpharma SA, Address: 19, Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Poland	Orlistat Polpharma	120 mg	Cápsula	Via oral
Eslováquia	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Teslova 26 Bratislava 821 02 Slovak Republic	Orlistat Teva 60 mg	60 mg	Cápsula	Via oral
Eslováquia	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Teslova 26 Bratislava 821 02 Slovak Republic	Orlistat Teva 120 mg	120 mg	Cápsula	Via oral
Eslováquia	Pharmaceutical Works POLPHARMA SA 19, Pelplińska Str. 83-200 Starogard Gdański Poland	Orlistat Polpharma 60 mg	60 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Eslováquia	Pharmaceutical Works POLPHARMA SA 19, Pelpliňska Str. 83-200 Starogard Gdaňski poland	Orlistat Polpharma 120 mg	120 mg	Cápsula	Via oral
Suécia	Sandoz A/S, , Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 Köpenhamn S, Denmark	Orlistat Sandoz	60mg	Cápsula	Via oral
Países Baixos	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH ALMERE The Netherlands	Orlistat Sandoz 60 mg	60 mg	Cápsula	Via oral
Países Baixos	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH ALMERE The Netherlands	Orlistat Sandoz 120 mg	120 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	TEVA UK Orlistat capsules 60mg	60mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Reino Unido	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	TEVA UK Orlistat capsules 120mg	120mg	Cápsula	Via oral

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS APRESENTADOS PELA EMA**



## **Conclusões científicas**

### **Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo orlistato**

O orlistato afeta o metabolismo dos nutrientes no lúmen intestinal e impede a absorção de lípidos sem afetar o apetite. Isto permite que cerca de 30% da gordura ingerida durante uma refeição passe pelo intestino sem ser digerida. Como resultado, o corpo não pode utilizar esta gordura alimentar para produzir energia, nem pode convertê-la em tecido adiposo, o que ajuda a reduzir o peso.

Neste momento, há três formulações de orlistato autorizadas na União Europeia através do procedimento centralizado. O Xenical (orlistato 120 mg, cápsulas) foi autorizado em julho de 1998. Em julho de 2007, uma Autorização de Introdução no Mercado foi concedida ao Alli (orlistato 60 mg, cápsulas). A terceira formulação, o Alli 27 mg, comprimidos para mastigar, foi autorizada em novembro de 2010. O orlistato está disponível na Europa como medicamento sujeito a receita médica (Xenical) e como medicamento não sujeito a receita médica (Alli). As formulações dos genéricos de 60 mg e de 120 mg de orlistato também estão autorizadas a nível nacional em diferentes Estados-Membros.

Os riscos de reação hepática com o orlistato têm estado em análise rigorosa desde os primeiros sinais em maio de 2001. Esses riscos são abordados nos Planos de Gestão dos Riscos (RMP) de ambos os medicamentos. Em junho de 2009, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) solicitou aos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) do Xenical e do Alli a apresentação de revisões cumulativas relativas a perturbações hepáticas induzidas pelo orlistato. Relativamente ao Xenical, 21 casos de toxicidade hepática grave foram comunicados entre 1997 e janeiro de 2011, para os quais não se pode excluir a causalidade. Relativamente ao Alli, um total de 9 casos de insuficiência hepática/transplante do fígado foram comunicados durante o período de maio de 2007 a janeiro de 2011. Tendo em conta o descrito acima, a Comissão Europeia iniciou procedimentos ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada, remetendo o assunto para o CHMP a 8 de agosto de 2011. A Comissão Europeia solicitou ao CHMP que avaliasse o risco de hepatotoxicidade grave e o seu impacto na relação risco-benefício de todos os medicamentos contendo orlistato e que desse o seu parecer sobre as medidas necessárias para assegurar a utilização segura e eficaz desses medicamentos, bem como sobre a necessidade de manter, alterar, suspender ou retirar as Autorizações de Introdução no Mercado desses medicamentos.

### **Benefício**

O CHMP avaliou os dados apresentados pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, bem como todo o conjunto de dados disponível, e concluiu que ficou demonstrado um grau clinicamente relevante de perda de peso com os medicamentos contendo orlistato, o que se podia traduzir em melhorias clinicamente significativas a nível dos fatores de risco da diabetes e doença cardiovascular.

### **Riscos**

#### **Hepatotoxicidade**

O ponto central desta revisão estava na solidez das evidências relacionadas com a hepatotoxicidade grave com orlistato. As evidências disponíveis de estudos pré-clínicos não sugerem a possibilidade de toxicidade hepática após a exposição à terapêutica normal no ser humano. Os ensaios clínicos não mostraram diferenças significativas, entre o orlistato e o placebo, no que respeita à ocorrência de valores anormais a nível dos testes à função hepática. Contudo, uma meta-análise de alguns ensaios clínicos com orlistato identificou um pequeno aumento, sem significância estatística, da ocorrência de valores anormais nas medições da alanina aminotransferase e da bilirrubina com o orlistato, em comparação com o placebo. Este facto pode proporcionar alguma evidência de um efeito adverso do orlistato na função hepática, mas não proporciona evidência de hepatotoxicidade grave. Foi registado

que as evidências de estudos epidemiológicos sugerem que a obesidade em si pode estar associada a um maior risco de doença hepática.

O CHMP registou um total de 881 notificações de “acontecimentos hepáticos relacionados com o medicamento” recebidas relativamente a medicamentos contendo orlistato, desde julho de 1998, com base numa estimativa de 53 milhões de doentes expostos. A maioria dos casos não era grave. Relativamente ao Alli, 60% dos casos descreviam um aumento dos valores das enzimas hepáticas sem características clínicas, ao passo que outros 25% descreviam sinais e sintomas isolados de eventual doença hepática, mas não eram indicativos de hepatotoxicidade. Foi identificado um total de 18 casos de perturbação hepática grave, sendo que a maioria apresentava eventuais fatores de confusão, etiologias alternativas ou dados limitados que impossibilitavam uma avaliação completa. Relativamente ao Xenical, nove casos envolveram fatalidades e seis envolveram um transplante hepático, tendo sido identificado um total de 21 casos de hepatotoxicidade grave, em que o papel do orlistato não pode ser definitivamente excluído. O CHMP considerou que as notificações espontâneas não proporcionam senão evidências pouco sólidas de uma relação causal entre o orlistato e a hepatotoxicidade grave. É de notar que não existe um padrão específico relativamente à natureza da hepatotoxicidade comunicada, nem qualquer padrão particular em relação ao tempo até ao início dos acontecimentos, além de que, em muitos casos, há explicações alternativas. O potencial mecanismo de perturbações hepáticas em associação com o orlistato não é conhecido; porém, algumas notificações de casos publicados relativos a lesões hepáticas em associação com o orlistato sugerem que esses casos podem ser uma reação idiossincrática rara. O CHMP considerou pequeno o número de notificações recebidas em associação com o orlistato, no contexto da utilização cumulativa desse medicamento.

Além disso, o CHMP considerou que os resultados das análises de “casos esperados versus casos observados”, relativamente às notificações de hepatotoxicidade grave, indicavam que o número observado de casos de reações hepáticas graves comunicados em associação com o orlistato está dentro do número esperado de casos numa população obesa e concluiu que o número de notificações de reações hepáticas graves pode refletir acontecimentos não relacionados com o medicamento numa população de utilizadores muito vasta.

O risco de hepatite e os aumentos a nível das transaminases e da fosfatase alcalina foram incluídos na informação do medicamento e no Plano de Gestão dos Riscos (RMP) dos medicamentos contendo orlistato. Tendo em conta as evidências disponíveis, o CHMP considerou que o texto “hepatite, que pode ser grave” deve estar refletido na secção “Efeitos indesejáveis” do Resumo das Características do Medicamento (RCM) de todos os medicamentos contendo orlistato. O CHMP também considerou que o Folheto Informativo (FI) deve ser atualizado em conformidade, por forma a garantir que os doentes estejam cientes dos sinais e sintomas hepáticos. O CHMP concluiu não haver necessidade de outras medidas de minimização dos riscos para resolver a questão das reações hepáticas graves com o orlistato.

### **Outros riscos**

Além do risco de hepatotoxicidade, o CHMP reviu igualmente outras preocupações de segurança relativas ao orlistato, incluindo acontecimentos hepatobiliares (coletíase), pancreatite, nefropatia por oxalato, lesão renal aguda, acontecimentos gastrointestinais, reações de hipersensibilidade, hipoglicemia, hipocalemia, interações medicamentosas, utilização inadequada e uso não contemplado no RCM. As reações gastrointestinais foram os efeitos secundários mais frequentes com o orlistato e estão relacionadas com os seus efeitos farmacológicos. Na altura da aprovação do CHMP, o perfil de segurança gastrointestinal para o orlistato 60 mg foi considerado melhor do que o do orlistato 120 mg, causando efeitos adversos gastrointestinais mais ligeiros. O CHMP registou que a interação com a acarbose e o risco de nefropatia por oxalato estavam mencionados no RCM, mas não no FI, pelo que reviu o FI, de modo a que o texto relativo à acarbose e à nefropatia por oxalato esteja em conformidade.

### **Plano de Gestão dos Riscos**

O CHMP foi de opinião que todas as preocupações de segurança estão adequadamente refletidas nos Planos de Gestão dos Riscos dos medicamentos contendo orlistato, pelo que considerou que estes não precisam de ser revistos.

### **Relação risco-benefício**

Em geral, o CHMP considerou que os benefícios dos medicamentos contendo orlistato são superiores aos riscos associados no que respeita às respetivas indicações atuais. O CHMP recomendou que o texto atual dos RCM aprovados fosse revisto, de modo a incluir o risco de “Hepatite, que pode ser grave” na secção 4.8, e que os FI fossem harmonizados e revistos com vista a incluir outros sintomas de lesão hepática, bem como declarações sobre a interação com a acarbose e o risco de nefropatia por oxalato.

### **Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo**

O Comité reviu a totalidade dos dados disponíveis sobre medicamentos contendo orlistato, incluindo dados pré-clínicos e clínicos, dados epidemiológicos e notificações espontâneas, bem como análises de casos observados *versus* casos esperados.

O CHMP considerou que ficou demonstrado um grau clinicamente relevante de perda de peso com os medicamentos contendo orlistato, o que se podia traduzir em melhorias clinicamente significativas a nível dos fatores de risco da diabetes e doença cardiovascular.

O Comité considerou que os dados disponíveis de ensaios clínicos e notificações espontâneas relativamente ao risco de acontecimentos de hepatotoxicidade grave associados ao orlistato não proporcionavam senão evidências pouco sólidas de uma relação causal entre o orlistato e a hepatotoxicidade grave.

O Comité considerou que os resultados das análises de “casos observados *versus* casos esperados”, relativamente à hepatotoxicidade grave, indicavam que o número observado de casos de reações hepáticas graves comunicados em associação com o orlistato está dentro do número esperado de casos em doentes obesos e que não fundamentavam uma associação causal entre o orlistato e a hepatotoxicidade grave.

O Comité considerou que, com as revisões propostas para os RCM, relativamente ao risco de hepatite, que pode ser grave, e para os Folhetos Informativos, chamando a atenção para os sintomas de hepatite, a informação do medicamento reflete adequadamente os riscos identificados dos medicamentos contendo orlistato.

Em geral, o CHMP considerou que os benefícios do orlistato são superiores aos riscos associados nas respetivas indicações atuais. Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo orlistato permanece positiva em condições normais de utilização.

O Comité concordou que os atuais Planos de Gestão dos Riscos refletem adequadamente os riscos identificados e potenciais do orlistato, pelo que considerou que não requerem revisão.

Tendo em conta o descrito acima, o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo orlistato (ver Anexo I), para os quais o Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo revistos se encontram estabelecidos no Anexo III do parecer.

Na medida em que outros medicamentos contendo orlistato não incluídos no Anexo I poderão estar atualmente autorizados na UE, ou sujeitos a futuros procedimentos de autorização pelos Estados-Membros, o CHMP recomenda que os Estados-Membros envolvidos tomem em devida consideração as conclusões científicas do Anexo II.

### **ANEXO III**

#### **ALTERAÇÕES A INCLUIR NAS SECÇÕES RELEVANTES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM)**

A seguinte redação deve ser incluída no RCM das Autorizações de Introdução no Mercado a alterar, conforme seja relevante:

### **4.8**

*“Hepatite que pode ser grave”*

## **FOLHETO INFORMATIVO**

A seguinte redação deve ser incluída no Folheto Informativo das Autorizações de Introdução no Mercado a alterar, conforme seja relevante:

### **2. ANTES DE TOMAR [NOME DO MEDICAMENTO]**

*“Outros medicamentos e [Nome do Medicamento]”*

Para o orlistato 60 mg, cápsulas:

- *“acarbose (um medicamento antidiabético usado para tratar a diabetes mellitus tipo 2). [Nome do Medicamento] não está recomendado para quem toma acarbose.”*

Para o orlistato 120 mg, cápsulas:

*“Não se recomenda o tratamento com [Nome do Medicamento] para pessoas a tomar acarbose (um medicamento anti-diabético utilizado para tratar a diabetes mellitus tipo 2).”*

### **3. COMO TOMAR [NOME DO MEDICAMENTO]**

- *“[Nome do Medicamento] pode ser tomado imediatamente antes, durante a refeição ou até uma hora após cada refeição principal. A cápsula deve ser engolida com água.”*

### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

- *“Hepatite (inflamação do fígado). Os sintomas podem incluir amarelecimento da pele e dos olhos, comichão, urina de cor escura, dor de estômago e dureza do fígado (indicado por dor sob a parte frontal da caixa torácica do seu lado direito), por vezes com perda de apetite..*
- *Nefropatia por oxalato (acumulação de oxalato de cálcio que pode levar a pedras nos rins). Ver capítulo 2, tomar especial cuidado com [Nome do Medicamento]”*