

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Περιστατικά σοβαρών διαταραχών της καρδιακής βαλβίδας, πνευμονικής υπέρτασης και μη προβλεπόμενης χρήσης (μεγαλύτερη διάρκεια και/ή υψηλότερη δόση από τη συνιστώμενη και χρήση κατά την κύηση) αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την περίοδο 23.12.2005 έως 01.06.2020. Λαμβανομένων υπόψη των γνωστών σοβαρών ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη θεραπευτική κατηγορία, οι ασθενείς εξέφρασαν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου και η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έκρινε αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση όλων των διαθέσιμων δεδομένων για τα προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη, τα οποία σχετίζονται τόσο με την ασφάλεια όσο και με την αποτελεσματικότητα. Οι ανωτέρω σοβαρές ανησυχίες για την ασφάλεια, στο πλαίσιο της αβεβαιότητας σχετικά με την κλινική σημασία της μέτριας αποτελεσματικότητας της βραχυπρόθεσμης θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη στη θεραπεία της παχυσαρκίας, οδήγησαν τον ρουμανικό οργανισμό φαρμάκων (ANMDMR) να διατυπώσει ανησυχίες σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

Στις 25 Ιανουαρίου 2021 η Ρουμανία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμφεπραμόνη και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC εξέδωσε σύσταση στις 27 Οκτωβρίου 2022, η οποία αναθεωρήθηκε στις 7 Νοεμβρίου 2022 και στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CMDh σύμφωνα με το άρθρο 107 παράγραφος ια της οδηγίας 2001/83/EK.

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Η αμφεπραμόνη ανήκει στη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία «Κεντρικώς δρώντα προϊόντα κατά της παχυσαρκίας (κωδικός ATC A08AA03)». Είναι ένα συμπαθητικομιμητικό φάρμακο με έμμεση δράση, που ανήκει στην ομάδα των ανορεξιογόνων. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση είναι επί του παρόντος εγκεκριμένο στη Δανία, τη Γερμανία και τη Ρουμανία ως επικουρική θεραπεία στη δίαιτα, σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας από 12 ή 15 ετών με παχυσαρκία και ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος - μέτρο βάρους ενός ατόμου σε σχέση με το ύψος του)  $30 \text{ kg/m}^2$  ή υψηλότερο, στους οποίους δεν έχει αποδώσει αποτελέσματα η κατάλληλη δίαιτα αδυνατίσματος και μόνο.

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια διά βίου μεταβολική νόσος, η θεραπεία της οποίας βασίζεται σε αλλαγές στη συμπεριφορά, στη διατροφή και στην άσκηση, με ή χωρίς φαρμακοθεραπεία ή βariatρική χειρουργική, με στόχο την απώλεια βάρους και τη μείωση των παραγόντων κινδύνου της νόσου. Οι κύριοι στόχοι της διαχείρισης του βάρους είναι η μείωση του σωματικού βάρους και η διατήρηση χαμηλότερου σωματικού βάρους προκειμένου να επιτευχθούν καρδιαγγειακά (CV), μεταβολικά οφέλη και γενικά οφέλη για την υγεία.

Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις ανησυχίες για την ασφάλεια όσον αφορά τις πνευμονικές, καρδιακές, αγγειοεγκεφαλικές, νευροψυχιατρικές διαταραχές, την εξάρτηση από το φάρμακο και τη χρήση κατά την εγκυμοσύνη, καθώς και την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόζονται στο πλαίσιο της αποτελεσματικότητας της αμφεπραμόνης. Σε αυτά περιλαμβάνονταν μη κλινικά, κλινικά δεδομένα, δεδομένα από αυθόρμητες αναφορές και από τη βιβλιογραφία, αλλά αποτελέσματα από δύο μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα δεδομένα από τη Γερμανία (που διενεργήθηκαν από τον EMA) και από τη Δανία [που διενεργήθηκαν από το κέντρο ανάλυσης δεδομένων του δανικού οργανισμού φαρμάκων (DAC)]. Εξετάστηκαν επίσης οι απόψεις μιας ομάδας ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων (ad-hoc ομάδα εμπειρογνομόνων (AHEG)).

Η PRAC επεσήμανε ότι οι διαθέσιμες μελέτες αποτελεσματικότητας καταδεικνύουν μέτρια βραχυπρόθεσμη μείωση βάρους (μέση διαφορά στην απώλεια αρχικού βάρους 3,8%) με την αμφεπραμόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου μετά από 12 εβδομάδες. Ωστόσο, οι εν λόγω μελέτες πάσχουν από σοβαρούς περιορισμούς. Η PRAC, υποστηριζόμενη από την AHEG, έκρινε ότι δεν υπήρχαν δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που να αξιολογούν την επίδραση της θεραπείας 12 εβδομάδων με αμφεπραμόνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά την απώλεια βάρους. Επισημάνθηκε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν πληρούσαν τα υφιστάμενα κριτήρια για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση του βάρους. Επιπλέον, ενώ η απώλεια βάρους μπορεί να επιτευχθεί μετά από θεραπεία 12 εβδομάδων με αμφεπραμόνη, τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ανάκτηση του βάρους μετά τη διακοπή της θεραπείας και, ως εκ τούτου, υποδηλώνουν ότι η θεραπεία αυτή μπορεί να μην έχει μακροπρόθεσμο κλινικό όφελος όσον αφορά το σωματικό βάρος και το πρόγραμμα κατά της παχυσαρκίας. Η PRAC και η AHEG έκριναν ότι η κλινική συνάφεια της οριακής και προσωρινής απώλειας βάρους που παρατηρήθηκε με την αμφεπραμόνη είναι αμφισβητήσιμη στο πλαίσιο της ανάγκης για μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους για τους παχύσαρκους ασθενείς. Επεσήμαναν επίσης ότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας για την παχυσαρκία δεν αναφέρουν την αμφεπραμόνη.

Η AHEG αναγνώρισε την ανάγκη για πρόσθετες θεραπείες παχυσαρκίας σε ενήλικες. Κατά συνέπεια, ορισμένοι εμπειρογνώμονες εξέτασαν το ενδεχόμενο να υπάρχουν ορισμένες καταστάσεις και παθήσεις στις οποίες η βραχυχρόνια θεραπεία με αμφεπραμόνη, παράλληλα με δίαιτα, σωματική άσκηση και αλλαγές στον τρόπο ζωής, μπορεί να προκαλέσει αρχική απώλεια βάρους, παρακινώντας τους παχύσαρκους ασθενείς να συνεχίσουν αυτές τις αλλαγές στον τρόπο ζωής ή με άλλες θεραπείες προκειμένου να διατηρήσουν μειωμένο βάρος. Ωστόσο, η AHEG δεν μπορούσε να ορίσει έναν πληθυσμό ασθενών που μπορεί να αντλούν ειδικό όφελος από την εν λόγω θεραπεία ή για τον οποίο η αμφεπραμόνη θα ικανοποιούσε μια κατά τα άλλα μη καλυπτόμενη ανάγκη. Οι εμπειρογνώμονες επεσήμαναν ότι, μετά την αμφεπραμόνη έχουν καταστεί διαθέσιμες αρκετές άλλες θεραπευτικές επιλογές, βάσει δεδομένων από καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές που καταδεικνύουν σημαντική κλινικά συναφή απώλεια βάρους και αποδεκτή εικόνα ασφάλειας. Ορισμένες από αυτές είναι κατάλληλες και για παχύσαρκους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.

Το 1996, η Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (CPMP του EMEA, η οποία αντικαταστάθηκε αργότερα από την CHMP του EMA) κατέληξε στο συμπέρασμα, στο πλαίσιο επανεξέτασης σύμφωνα με το άρθρο 12 της οδηγίας 75/319//ΕΟΚ του Συμβουλίου, ότι μια επιδημιολογική μελέτη έχει καταδείξει ότι η λήψη ανορεκτικών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και ότι η χρήση των ανορεκτικών συνδέεται στενά με αυξημένο κίνδυνο αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας του φαρμάκου. Επιπλέον, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η παρατεταμένη θεραπεία σχετίζεται με κίνδυνο φαρμακολογικής ανοχής, εξάρτησης και συνδρόμου στέρησης. Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις σοβαρές ανησυχίες για την ασφάλεια, η διάρκεια της θεραπείας περιορίστηκε στις 4-6 εβδομάδες και δεν υπερέβη τους τρεις μήνες. Η ένδειξη περιορίστηκε επίσης στη συμπληρωματική αγωγή σε δίαιτα, σε ασθενείς με παχυσαρκία και  $\Delta\text{M}\Sigma \geq 30 \text{ kg/m}^2$  οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε κατάλληλη δίαιτα αδυνατίσματος μόνο. Συμπεριλήφθηκαν αντενδείξεις σε περίπτωση πνευμονικής υπέρτασης, σοβαρής αρτηριακής υπέρτασης, καρδιαγγειακής ή αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, ψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της ανορεξίας και της κατάθλιψης, της τάσης κατάχρησης φαρμάκων, διαπιστωμένου αλκοολισμού, καθώς και σε συνδυασμό με άλλο ανορεξιογόνο κεντρικής δράσης (επίσης λόγω του αυξημένου κινδύνου δυνητικά θανατηφόρας πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης).

Η PRAC επεσήμανε τα αποτελέσματα της μελέτης της DAC που υποδεικνύουν υψηλότερο κίνδυνο πνευμονικής υπέρτασης (PH), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ), και καρδιακών νόσων σε ασθενείς που λαμβάνουν αμφεπραμόνη σε σύγκριση με την κούρτη ελέγχου. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμφεπραμόνη απεβίωσαν λόγω καρδιακών παθήσεων

(το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου) σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου.

Αναγνωρίστηκε ότι τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν σε ομάδες μη αντίστοιχου ΔΜΣ. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ορισμένους υποτύπους πνευμονικής υπέρτασης και για καρδιακές παθήσεις, διενεργήθηκε ανάλυση υποομάδας με τη χρήση κωδικών ICD που θεωρούνται αντιπροσωπευτικοί της παχυσαρκίας. Ωστόσο, όπως επισημάνθηκε και από τους ανεξάρτητους εμπειρογνώμονες των οποίων ζητήθηκε η γνώμη κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, η παχυσαρκία δεν είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για την ΠΑΥ. Στην εν λόγω ανάλυση δεν διαπιστώθηκαν στατιστικές διαφορές στους κινδύνους της ΠΥ, συμπεριλαμβανομένης της ΠΑΥ, και της καρδιακής νόσου μεταξύ των δύο κοορτών. Μια ανάλυση υποομάδας διενεργήθηκε επίσης σε υποομάδα ασθενών με συννοσηρότητες, στην οποία τα αποτελέσματα διέφεραν, με αναλογίες πιθανοτήτων να τείνουν σε διαφορετικές κατευθύνσεις, χωρίς όμως να καταδεικνύουν στατιστική σημαντικότητα. Η PRAC έκρινε ότι οι εν λόγω αναλύσεις ήταν περιορισμένες λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος των υποομάδων, αλλά και λόγω του γεγονότος ότι οι υποομάδες ήταν πιθανώς μη αντιπροσωπευτικές και υπήρχαν πιθανώς άλλοι συγχυτικοί παράγοντες. Ιδιαίτερα για την υποομάδα ασθενών με νοσοκομειακή διάγνωση παχυσαρκίας ή συννοσηρότητας, τα δεδομένα αναμένεται να είναι ελλιπή, καθώς η παχυσαρκία, η υπερχοληστερολαιμία ή ο διαβήτης ενδέχεται να διαγνωστούν εκτός του νοσοκομείου και κωδικοποιούνται μόνο εφόσον σχετίζονται με τη νοσηλεία. Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την παρέκταση των εν λόγω αποτελεσμάτων σε ολόκληρη την κοόρτη ασθενών που λαμβάνουν αμφεπραμόνη.

Επιπλέον, αναλύθηκαν κοόρτες σε υποομάδα ασθενών στην οποία χρησιμοποιήθηκαν άλλα φάρμακα για την απώλεια βάρους, όπως η εφεδρίνη, η ορλιστάτη, η δεξφενφλουραμίνη, ως υποκατάστατα μεταβλητή της παχυσαρκίας. Η ανάλυση αυτή δεν αναμένεται να επηρεαστεί από το ίδιο πρόβλημα της πληρότητας του διαγνωστικού κώδικα και, ακόμη και αν συλλέχθηκαν μόνο δεδομένα για συνταγογραφούμενα φάρμακα, η PRAC έκρινε ότι τα δεδομένα αυτά αποτελούν το πιο αξιόπιστο σύνολο δεδομένων μεταξύ των αναλύσεων των υποομάδων. Οι αναλύσεις αυτές δεν υποστηρίζουν ότι η παχυσαρκία είναι σημαντικός συνεπιδρών παράγοντας.

Λαμβανομένων υπόψη των περιορισμών που προσδιορίστηκαν και του γεγονότος ότι δεν επρόκειτο για επιβεβαιωτική δοκιμή, δεν ήταν δυνατόν να αναμένεται ότι η μελέτη θα μπορούσε να επιβεβαιώσει στατιστικά τους κινδύνους. Ωστόσο, η πλειονότητα των σημειακών εκτιμήσεων είναι άνω του 1 και, ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι τα ευρήματα δεν είναι πιθανό να είναι τυχαία. Συνολικά, στο πλαίσιο του γνωστού κινδύνου εμφάνισης ΠΑΥ με ανεροκτικά, η PRAC έκρινε ότι τα αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ της σοβαρότητας αυτής της ανησυχίας για την αμφεπραμόνη και επισήμανε ότι οι κίνδυνοι παραμένουν παρά τα μέτρα που εφαρμόστηκαν το 1996.

Στη μελέτη της DAC διαπιστώθηκε επίσης ότι η χρήση αμφεπραμόνης πριν ή κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται με καρδιομυοπάθεια κατά τη γέννηση και, όταν χρησιμοποιείται πριν από την εγκυμοσύνη, με συγγενείς διαμαρτίες γενικά. Ωστόσο, η επίδραση της παχυσαρκίας ως συνεπιδρώντος παράγοντα σε αυτή την ανάλυση δεν έχει αξιολογηθεί.

Παρά την αναμενόμενη ελλιπή αναφορά, μετά την εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου έχει αναφερθεί σημαντικός αριθμός περιστατικών, γεγονός που επιβεβαιώνει τις γνωστές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια που συνδέονται με πνευμονικές, καρδιακές, εγκεφαλοαγγειακές και νευροψυχιατρικές διαταραχές και καταδεικνύει την άποψη ότι οι κίνδυνοι δεν έχουν μετριαστεί επαρκώς. Την άποψη αυτή συμμερίστηκε και η ΑΗΕΓ. Τα δεδομένα που προέκυψαν από το 1996 από τη βιβλιογραφία επιβεβαιώνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΠΑΥ αυξάνεται με την αύξηση της διάρκειας της θεραπείας, τουλάχιστον για τη φενφλουραμίνη. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα εν λόγω δεδομένα, σε συνδυασμό με δεδομένα από αναφορές περιστατικών, τη βιβλιογραφία και τη μελέτη της

DAC, επιβεβαίωσαν τη σημασία αυτής της επίδρασης της κατηγορίας των συμπαθητικομιμητικών ανορεκτικών, συμπεριλαμβανομένης της αμφεπραμόνης.

Οι δύο μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την πρωτοβάθμια περίθαλψη της Δανίας και της Γερμανίας κατέδειξαν, παρά τους αναγνωρισμένους περιορισμούς, μη αποδεκτό επίπεδο έλλειψης συμμόρφωσης με τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Σε αμφότερες τις μελέτες παρατηρήθηκε μη αποδεκτό επίπεδο χρήσης πέραν των 3 μηνών (13,6% και περίπου 12%), ενώ πρόκειται για κρίσιμο μέτρο για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ΠΑΥ καθώς και του κινδύνου εξάρτησης. Στις αυθόρμητες αναφορές, διαπιστώθηκε η χρήση σε συνδυασμό με άλλα ανορεξιογόνα κεντρικής δράσης, καθώς και η χρήση από ασθενείς με προδιάθεση κατάχρησης φαρμάκων και διαπιστωμένο αλκοολισμό, που συνεπάγεται επίσης ότι οι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΠΑΥ και εξάρτησης. Οι ασθενείς με ιστορικό ή τρέχουσα καρδιαγγειακή νόσο ή σοβαρή αρτηριακή υπέρταση και ψυχιατρικές διαταραχές διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων. Είναι επίσης ανησυχητικό ότι στο πλαίσιο της μελέτης στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη Γερμανία εντοπίστηκε η χρήση σε ποσοστό περίπου 4% σε ασθενείς με καρδιακές παθήσεις ή 26-30%, εάν ληφθεί υπόψη και η χρήση σε ασθενείς με υπέρταση (η σοβαρή υπέρταση αποτελεί αντένδειξη), ενώ αναφέρθηκαν επίσης περιπτώσεις σε ασθενείς με καρδιαγγειακές και ψυχιατρικές διαταραχές. Στη μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη Δανία, διαπιστώθηκε επίσης χρήση σε ποσοστό 1,5% σε έγκυες γυναίκες (εκ των οποίων, μετά το 1997, 9% στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο) και αναφέρθηκαν περιστατικά σε έγκυες ασθενείς, παρά το γεγονός ότι η αμφεπραμόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς ο κίνδυνος για το έμβρυο δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Λαμβάνοντας υπόψη το σημαντικό επίπεδο μη συμμόρφωσης με τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα εν λόγω μέτρα δεν ήταν αποτελεσματικά για την επαρκή ελαχιστοποίηση των κινδύνων που σχετίζονται με τη θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη.

Λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις της AHEG, η PRAC εξέτασε το ενδεχόμενο να τροποποιηθούν οι πληροφορίες του προϊόντος, να παρασχεθεί εκπαιδευτικό υλικό, όπως κατάλογος ελέγχου για τους συνταγογράφους και κάρτα ασθενούς, να αποσυρθούν τα πακέτα που περιέχουν δισκία για θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας από 30 ημέρες, να διατυπωθεί σύσταση ώστε να αποτρέπεται η πιθανότητα επαναλαμβανόμενων συνταγογραφήσεων και της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης σε εθνικό επίπεδο, με σκοπό την ενίσχυση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τους κινδύνους και τα συναφή μέτρα ελαχιστοποίησης, καθώς και τη διασφάλιση τακτικής ιατρικής παρακολούθησης, ώστε ο γιατρός να επαναξιολογεί την καταλληλότητα της θεραπείας αμφεπραμόνης για τους ασθενείς του. Ωστόσο, η PRAC έκρινε ότι οι κίνδυνοι που συνδέονται με τη θεραπεία ε αμφεπραμόνης, καθώς και με τα συναφή μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, είναι μακροχρόνιοι και ευρέως γνωστοί στην ιατρική κοινότητα, όπως αντικατοπτρίζεται στην ιατρική και επιστημονική βιβλιογραφία. Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι η περαιτέρω κοινοποίηση γνωστών πληροφοριών δεν θα έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συνταγογράφηση. Επιπλέον, η PRAC επεσήμανε ότι, ενώ οι επί του παρόντος διαθέσιμες συσκευασίες επιτρέπουν μέγιστη διάρκεια θεραπείας 4 μηνών με επακόλουθες συνταγογραφήσεις, η υπέρβαση του ενός μηνός δεν φαίνεται να είναι ο κύριος λόγος της μακροχρόνιας χρήσης, λαμβανομένων υπόψη των παρατηρούμενων τρόπων χρήσης. Επιπλέον, ο περιορισμός στο μέγεθος της συσκευασίας δεν θα εμπόδιζε επίσης τους ασθενείς να λαμβάνουν συνταγές από πολλούς γιατρούς, λαμβάνοντας ιδίως υπόψη τον κίνδυνο εξάρτησης από το φάρμακο. Ένας άλλος πιθανός λόγος για τον παρατηρούμενο τρόπο χρήσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το συνιστώμενο είναι η χρόνια φύση της παχυσαρκίας η οποία χρήζει μακροχρόνιας θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς και οι συνταγογράφοι μπορούν να επιδιώξουν την παράταση της θεραπείας για μεγαλύτερη διάρκεια από τους 3 εγκεκριμένους μήνες. Συνεπώς, η πιθανότητα εξάρτησης και η ανάγκη για μακροχρόνια θεραπεία της παχυσαρκίας θεωρούνται αμφότερα σημαντικοί περιοριστικοί παράγοντες για την αποτελεσματικότητα των πρόσθετων

ελαχιστοποιήσεων κινδύνου. Η PRAC εξέτασε επίσης τη δυνατότητα εφαρμογής ενός προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης, με τη μορφή συστήματος ελεγχόμενης παροχής, ωστόσο ορισμένα κράτη μέλη εξέφρασαν ανησυχίες σχετικά με τη σκοπιμότητα της εφαρμογής ενός τέτοιου προγράμματος, λαμβάνοντας υπόψη την ποικιλομορφία των επαγγελματιών του τομέα της υγείας που συμμετέχουν στη συνταγογράφηση και τη διανομή της αμφεπραμόνης. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψη τη μέτρια προσωρινή αποτελεσματικότητα της αμφεπραμόνης, η PRAC έκρινε ότι η επιβολή τέτοιου προγράμματος για τη συγκεκριμένη θεραπεία δεν θα ήταν αναλογική.

Συνολικά, η PRAC δεν μπόρεσε να προσδιορίσει εφικτά μέτρα που θα διασφαλίσουν την αποτελεσματική ελαχιστοποίηση των κινδύνων που σχετίζονται με τη θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη, ιδίως των κινδύνων της ΠΑΥ, της καρδιαγγειακής/εγκεφαλικής αγγειακής νόσου και της εξάρτησης, της κατάχρησης και της ανοχής.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη την αδυναμία ελαχιστοποίησης επαρκώς των κινδύνων που σχετίζονται με τη θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι υπερτερούν των μέτρων προσωρινών οφελών αμφισβητήσιμης κλινικής συνάφειας της αμφεπραμόνης ως συμπληρωματικής θεραπείας σε δίαιτα, σε ασθενείς με παχυσαρκία και ΔΜΣ 30 kg/m<sup>2</sup> ή υψηλότερο, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε κατάλληλη δίαιτα μείωσης του βάρους μόνο.

Η PRAC επεσήμανε επίσης τις απόψεις της AHEG ότι τα δεδομένα μακροπρόθεσμης (2 ετών) ασφάλειας μέσω της δημιουργίας μητρώων θα ήταν χρήσιμα για την αντιμετώπιση των ανησυχιών για την ασφάλεια σχετικά με καρδιαγγειακές νόσους και ΠΑΥ και εξέτασε εάν περαιτέρω μελέτες θα μπορούσαν να παράσχουν πρόσθετα στοιχεία για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αμφεπραμόνης. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη των ανησυχιών που διατυπώθηκαν σχετικά με την ασφάλεια, ιδίως σε ό,τι αφορά τη χρήση για διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών, δεν κρίθηκε εφικτός ο προσδιορισμός των συνθηκών για τον έλεγχο της ασφάλειας των ασθενών σε μια μακροχρόνια κλινική δοκιμή η οποία πληροί τα ισχύοντα πρότυπα. Πράγματι, ακόμη και υπό τις ελεγχόμενες συνθήκες μιας κλινικής δοκιμής, όπου οι ασθενείς μπορούν να παρακολουθούνται στενά, είναι αμφίβολο αν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αμφεπραμόνη, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο ή εξάρτηση, θα μπορούσαν να προληφθούν. Ωστόσο, για να αποκλειστεί ο κίνδυνος μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος (MACE), απαιτούνται μεγάλες δοκιμές. Επιπλέον, δεδομένης της σπανιότητας της, η ΠΑΥ είναι απίθανο να ανιχνευθεί σε κλινικές δοκιμές. Περαιτέρω, οι μη παρεμβατικές μελέτες ασφάλειας δεν θα επέτρεπαν την παραγωγή των απαραίτητων δεδομένων ώστε να καταδειχθεί θετική σχέση οφέλους-κινδύνου, λαμβάνοντας ιδίως υπόψη την περιορισμένη διαθεσιμότητα περαιτέρω βάσεων δεδομένων και τον τύπο των καταγεγραμμένων δεδομένων (π.χ. έλλειψη δεδομένων σχετικά με τον ΔΜΣ). Ως εκ τούτου, η PRAC δεν ήταν σε θέση να προσδιορίσει προϋποθέσεις οι οποίες, εφόσον πληρούνται στο μέλλον, θα καταδείξουν θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω προϊόντα σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Συνεπώς, η PRAC εισηγείται την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμφεπραμόνη.

### **Διαδικασία επανεξέτασης**

Μετά την έγκριση της σύστασης της PRAC τον Ιούνιο του 2022, οι KAK Artegodan και Temmler Pharma ζήτησαν επανεξέταση της σύστασης της PRAC σχετικά με την παραπομπή δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη.

Η PRAC έλαβε υπόψη την αναλυτική αιτιολόγηση που υπέβαλαν οι KAK στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας επανεξέτασης, καθώς και τα επιστημονικά δεδομένα στα οποία βασίζεται αυτή η αιτιολόγηση, τα οποία αναλύονται παρακάτω:

## **Ασφάλεια**

### Κίνδυνοι πνευμονικής υπέρτασης/ΠΑΥ και βαλβιδικής καρδιοπάθειας στη βιβλιογραφία και αυθόρμητη αναφορά

Σε ό,τι αφορά τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η PRAC έκρινε ότι η μελέτη SNAP (η επιδημιολογική μελέτησε ασθενείς που έλαβαν αμφεπραμόνη, η οποία δημοσιεύτηκε μετά το 1996, όταν διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΠΑΥ συνιστά επίδραση της κατηγορίας των ανορεκτικών, συμπεριλαμβανομένης της αμφεπραμόνης), δεν περιελάμβανε επαρκή αριθμό ασθενών που έλαβαν αμφεπραμόνη (5 ή λιγότεροι σε κάθε ομάδα) για την ανίχνευση κινδύνου εμφάνισης ΠΑΥ ειδικά με τα εν λόγω προϊόντα (Rich, 2000)<sup>3</sup>. Επιπλέον, με βάση τη μελέτη της IPPHS, έχει ήδη τεκμηριωθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΠΑΥ αυξήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανορεκτικά φάρμακα για περισσότερο από τρεις μήνες. Η μελέτη SNAP συνέκρινε μόνο τη διάρκεια της θεραπείας άνω των 6 μηνών με τη διάρκεια θεραπείας μικρότερης των 6 μηνών, και εντόπισε περαιτέρω στοιχεία που αποδεικνύουν την αύξηση του κινδύνου ΠΑΥ με μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπειών με ανορεκτικά. Ως εκ τούτου, αυτή η πιο πρόσφατη μελέτη (SNAP) δεν παρέχει διαβεβαιώσεις σχετικά με τον κίνδυνο της ΠΑΥ με αμφεπραμόνη γενικά, ούτε σε σχέση με τη σωρευτική χρήση κάτω των 6 μηνών. Επιπλέον, η δημοσιευμένη αναφορά περιστατικών ΠΑΥ σε ασθενείς με μετάλλαξη BMPR2 χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου θεωρήθηκε ότι υποστηρίζει την πιθανή αθροιστική επίδραση της αμφεπραμόνης στην ανάπτυξη ΠΑΥ σε ασθενείς που φέρουν τέτοιες μεταλλάξεις.

Όσον αφορά τις αυθόρμητες αναφορές, αναγνωρίζεται ότι έχει αναφερθεί μικρός αριθμός περιστατικών PH και VHD, ωστόσο αυτό δεν είναι απροσδόκητο. Πράγματι, η ΠΑΥ είναι μια σπάνια πάθηση για την οποία η διάγνωση καθυστερεί συχνά λόγω μη συγκεκριμένων συμπτωμάτων και σημείων (π.χ. συχνά αποδίδεται εσφαλμένα στην ηλικία ή σε άλλες ιατρικές παθήσεις). Επιπλέον, το πιθανώς μεγάλο χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση της ΠΑΥ, σε συνδυασμό με τις συννοσηρότητες και άλλα φάρμακα (μεταξύ άλλων για την απώλεια βάρους) στον εν λόγω πληθυσμό ασθενών, μπορεί να παρεμποδίσει τη συσχέτιση με τη θεραπεία με αμφεπραμόνη και, ως εκ τούτου, η απουσία περιστατικών που έχουν αξιολογηθεί ως σαφώς σχετιζόμενα με την αμφεπραμόνη είναι αναμενόμενη. Σε αυτό το πλαίσιο, επισημαίνεται ο αριθμός των διαπιστωμένων περιστατικών που σχετίζονται με την πνευμονική υπέρταση (14) και συνδέονται με τη θεραπεία με αμφεπραμόνη, συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών από το 1996 και μετά (12). Ομοίως, η φαρμακοεπαγόμενη VHD διαγιγνώσκεται κυρίως μέσω ηχοκαρδιογραφικών αλλαγών, δεδομένης της καθυστέρησης των κλινικών συμπτωμάτων, η οποία, λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών και τη συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να εμποδίσει την αναγνώριση πιθανολογούμενων φαρμάκων. Ως εκ τούτου, ενώ τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα στοιχεία δεν επιτρέπουν να αποκλειστεί ή να επιβεβαιωθεί η αιτιώδης σχέση μεταξύ VHD και αμφεπραμόνης, επισημαίνεται ο αριθμός των εντοπισθέντων περιστατικών που σχετίζονται με VHD (23), τα περισσότερα από τα οποία αναφέρθηκαν μετά το 2000 (18) όταν η εν λόγω πάθηση αποτέλεσε αντικείμενο επανεξέτασης από την ΕΕ. Ως εκ τούτου, η VHD παραμένει μια σοβαρή ανησυχία ως προς την ασφάλεια.

Επιπλέον, λόγω του περιορισμού των δεδομένων που αναφέρονται αυθόρμητα, συμπεριλαμβανομένης της ανεπαρκούς αναφοράς, αυτές οι πηγές δεδομένων δεν είναι χρήσιμες κατά την αξιολόγηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και δεν επαρκούν για την επιβεβαίωση της έλλειψης ορισμένων ανησυχιών ως προς την ασφάλεια.

Από μηχανιστική άποψη, η PRAC επανέλαβε τη θέση της ότι, παρότι η ουσία εθκαθινόνη θεωρείται απίθανο να προκαλέσει δραστηριότητα στον υποδοχέα 5-HT<sub>2B</sub>, η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι σαφής, καθώς η επίδραση άλλων βιολογικών οδών εξακολουθεί να αποτελεί ένα ενδεχόμενο, γεγονός που αναγνωρίζεται στη βιβλιογραφία. Συνεπώς, ενώ η γνώση των μηχανισμών που οδηγούν

<sup>3</sup> Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenham L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. Chest. 2000;117(3):870-4.

στην εμφάνιση ΠΑΥ και VHD έχει αυξηθεί με την πάροδο των ετών, τα υποβληθέντα μη κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για τον αποκλεισμό αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της αμφεπραμόνης και της ΠΥ/ΠΑΥ ή μιας πιθανής συσχέτισης μεταξύ της αμφεπραμόνης και της VHD.

Η PRAC συμφώνησε ότι η φαρμακολογική δράση της φενφλουραμίνης και της αμφεπραμόνης δεν είναι πανομοιότυπη και, ως εκ τούτου, οι επιδράσεις που παρατηρούνται κυρίως με τη χρήση φενφλουραμίνης δεν μπορούν να παρεκταθούν απευθείας στην αμφεπραμόνη όσον αφορά συγκεκριμένο φαρμακολογικό μηχανισμό. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα συσσωρευμένα δεδομένα ασφάλειας ειδικά για την αμφεπραμόνη στο πλαίσιο των ανησυχιών που σχετίζονται με αυτήν την κατηγορία φαρμάκων, καθώς και με άλλους συμπαθητικομιμητικούς παράγοντες (π.χ. φαινυλοπροπανολαμίνη), οι ανησυχίες που προσδιορίστηκαν ως αποτέλεσμα της επανεξέτασης του 1996 παραμένουν.

#### Κίνδυνοι ΠΑΥ και καρδιαγγειακών διαταραχών στις μελέτες των βάσεων δεδομένων της Γερμανίας και της Δανίας

Η PRAC εξέτασε τα αποτελέσματα δύο μελετών παρατήρησης που διενεργήθηκαν σε βάσεις δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης της Γερμανίας και της Δανίας. Οι αναδρομικές αναλύσεις δεδομένων από υφιστάμενες βάσεις δεδομένων, όπως οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης, αποτελούν σημαντικά εργαλεία για την αξιολόγηση των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια σε ένα πλαίσιο παρατήρησης. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης ορισμένοι περιορισμοί και προκλήσεις για τις εν λόγω αναλύσεις, οι οποίες πρέπει να εξετάζονται κατά περίπτωση, ανάλογα με το περιβάλλον της νόσου, τα διαθέσιμα δεδομένα και τον στόχο της μελέτης που διενεργήθηκε.

Τα αποτελέσματα της μελέτης παρατήρησης που διενεργήθηκε στη γερμανική βάση δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης δεν υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με αμφεπραμόνη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης των επιλεγμένων συμβάντων καρδιαγγειακής έκβασης σε σύγκριση με τους ασθενείς που ξεκίνησαν ορλιστάτη. Ωστόσο, επρόκειτο για περιγραφική μελέτη, η οποία περιοριζόταν στις μη θανατηφόρες εκβάσεις. Ακόμη και αν κάποια σύγκριση ως προς την ένδειξη μπορεί να μειωθεί μέσω σύγκρισης με την ορλιστάτη, η παραμένουσα σύγκριση μπορεί να εξακολουθεί να επηρεάζει τα αποτελέσματα λόγω διαφορετικών χαρακτηριστικών των ασθενών, τα οποία δεν έχουν προσαρμοστεί επαρκώς. Πράγματι, αυτά τα αποτελέσματα αναφέρονται ως ποσοστά πρωτογενών συμβάντων, ενώ η αμφεπραμόνη αντενδείκνυται σε ορισμένες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με την υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο, κάτι που δεν ισχύει για την ορλιστάτη και, ως εκ τούτου, ο ασθενής υπό θεραπεία με ορλιστάτη ενδέχεται να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ορλιστάτη ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από εκείνους που έλαβαν αμφεπραμόνη (μέση και διάμεση διαφορά περίπου 6 ετών) και ενδέχεται να υπάρχουν διαφορές στο επίπεδο της παχυσαρκίας ή άλλες σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών, οι οποίες δεν έχουν αναπροσαρμοστεί. Ως εκ τούτου, η ανάλυση αυτή φαίνεται να έχει σημαντικούς περιορισμούς. Τα αποτελέσματα δεν επιτρέπουν την άρνηση των καρδιαγγειακών κινδύνων (ή ΠΑΥ) που συνδέονται με την αμφεπραμόνη.

Στη μελέτη ελέγχου περιστατικών στην οποία αναλύεται η χρήση της αμφεπραμόνης στη δανική βάση δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης, παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος ΠΥ, συμπεριλαμβανομένης της ΠΑΥ, και καρδιακών νόσων στην κοόρτη ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με αμφεπραμόνη, σε σύγκριση με την κοόρτη ελέγχου στην οποία δεν είχε συνταγογραφηθεί ποτέ το συγκεκριμένο φάρμακο. Για την παροχή πληροφοριών σχετικά με την πιθανή σύγκριση με τον ΔΜΣ, έναν παράγοντα κινδύνου για ορισμένους υποτύπους ΠΥ και για καρδιακές παθήσεις που όμως δεν αποτελούν γνωστό παράγοντα κινδύνου για την ΠΑΥ, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υποομάδων με τη χρήση των διαθέσιμων μεταβλητών που θεωρούνται αντιπροσωπευτικές του ΔΜΣ. Σε αυτές περιλαμβάνονταν η διάγνωση της παχυσαρκίας σε νοσοκομείο, ορισμένες συννοσηρότητες και άλλες φαρμακευτικές αγωγές απώλειας βάρους. Ενώ στις αναλύσεις υποομάδων με άλλα φάρμακα για την απώλεια βάρους βρέθηκε OR > 1



στην ομάδα της αμφεπραμόνης, που έδειξε αυξημένο κίνδυνο ΠΥ, συμπεριλαμβανομένης της ΠΑΥ, παρόλο που δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημασία, δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος ΠΥ, συμπεριλαμβανομένης της ΠΑΥ, και καρδιακής νόσου στις αναλύσεις των άλλων υποομάδων. Ωστόσο, επισημάνθηκαν περιορισμοί στις εν λόγω αναλύσεις υποομάδων, συμπεριλαμβανομένου του μικρού μεγέθους του δείγματος και της πιθανής μεροληψίας επιλογής των υποσυνόλων που έχουν διαγνωστεί με παχυσαρκία ή σχετικές συννοσηρότητες, η σοβαρότητα ή η διάρκεια των οποίων επίσης δεν είχε ληφθεί υπόψη. Είναι αμφισβητούμενο κατά πόσον οι μεταβλητές που χρησιμοποιούνται για τις αναλύσεις των υποομάδων είναι (ισοδύναμοι) αντιπροσωπευτικοί δείκτες για τον BMI και, ως εκ τούτου, αποτελούν κατάλληλη επιλογή πιθανών συνεπιδρώντων παραγόντων. Επιπλέον, επισημαίνεται ότι στην εν λόγω μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς που ήταν ζωντανοί κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Αυτό πιθανώς αποτέλεσε μεροληψία ως προς τη θνησιμότητα, η οποία γεννά ανησυχία για την ερμηνεία των συγκριτικών αναλύσεων. Σε αυτή την περίπτωση, ενδέχεται να υποτιμούνται οι κίνδυνοι που συνδέονται με την αμφεπραμόνη. Ένας περαιτέρω περιορισμός στα αποτελέσματα σχετικά με ενδεχόμενη καρδιακή νόσο αφορά τους κωδικούς διαγνώσεων που χρησιμοποιούνται, οι οποίοι δεν έχουν σταθμιστεί και χρησιμοποιούνται από κοινού και ενδέχεται να ήταν πολύ γενικοί για την επίτευξη αξιόπιστων αποτελεσμάτων.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά κατά τη σύγκριση του κινδύνου συμβάντων που σχετίζονται με τη θεραπεία με αμφεπραμόνη για διάστημα μικρότερο ή μεγαλύτερο των 90 ημερών, με εξαίρεση τον κίνδυνο καρδιακής νόσου κατά την εξέταση ολόκληρης της περιόδου. Ωστόσο, η σύγκριση αυτή πρέπει να ερμηνεύεται προσεκτικά λαμβάνοντας υπόψη τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και τον συντηρητικό ορισμό της περιόδου θεραπείας που πιθανώς υποτίμησε τη μακροχρόνια χρήση και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να επηρέασε τα αποτελέσματα. Επιπλέον, δεν ελήφθη υπόψη η συνολική διάρκεια χρήσης.

Λαμβανομένων υπόψη των περιορισμών που προσδιορίστηκαν και του γεγονότος ότι δεν επρόκειτο για επιβεβαιωτική δοκιμή, δεν ήταν δυνατόν να αναμένεται ότι η μελέτη θα επιβεβαιώσει στατιστικά τους κινδύνους. Για τους ίδιους λόγους, δεν είναι δυνατή η απόρριψη αυτών των κινδύνων βάσει αυτών των δεδομένων. Είναι ευρέως γνωστό ότι η απουσία στατιστικής σημαντικότητας σε σχέση με μια συσχέτιση που έχει εξεταστεί δεν αποτελεί απόδειξη απουσίας συσχέτισης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να γίνει δεκτός ο ισχυρισμός ότι η κατάργηση σημαντικής συσχέτισης μετά τη διαστρωμάτωση θα πρέπει να επιφέρει την απόρριψη της υπόνοιας αιτιώδους συνάφειας. Η PRAC ενέμεινε στη γνώμη της ότι οι περισσότερες σημειακές εκτιμήσεις για την ΠΥ, συμπεριλαμβανομένης της ΠΑΥ, που ήταν υψηλότερες από 1, ήταν απίθανο να είναι τυχαίες. Το συμπέρασμα παρέμεινε αμετάβλητο, σύμφωνα με το οποίο, λαμβανομένου υπόψη του γνωστού κινδύνου ΠΑΥ που συνδέεται με τα ανορεκτικά, τα αποτελέσματα υποστηρίζουν περαιτέρω τη σοβαρότητα της συγκεκριμένης ανησυχίας για την αμφεπραμόνη και τη διατήρηση του κινδύνου παρά τα μέτρα που εφαρμόστηκαν το 1996..

#### Μη τήρηση των πληροφοριών του προϊόντος

Η PRAC συμφώνησε με την άποψη ότι εντοπίστηκαν περιστατικά απόαυθόρμητες αναφορές που κατέδειξαν ενδεχόμενη επιβλαβή μη προβλεπόμενη χρήση της αμφεπραμόνης.

Η μελέτη παρατήρησης που διενεργήθηκε στη γερμανική βάση δεδομένων υγειονομικής περιθαλψης υποδεικνύει παρατεταμένη έλλειψη συμμόρφωσης με τις πληροφορίες του προϊόντος, η οποία κυμάνθηκε τα τελευταία χρόνια περίπου στο 12%. Η διάρκεια της θεραπείας υπολογίστηκε με βάση τη συνταγογραφούμενη ημερήσια δόση ή, όπου ήταν διαθέσιμος, τον αριθμό των δισκίων στη συσκευασία για το συγκεκριμένο σκεύασμα και τον αριθμό των συνταγογραφούμενων συσκευασιών. Είναι γνωστό ότι στην ανάλυση αυτή ο ημερήσιος αριθμός των δισκίων απουσίαζε στους περισσότερους ασθενείς, στους οποίους αποδιδόταν ο διάμεσος αριθμός των δισκίων (1 δισκίο ημερησίως). Ενώ περίπου το ένα

τρίτο των σκευασμάτων αμφεπραμόνης που πωλούνται στη Γερμανία από το 1998 είναι δισκία των 25 mg, τα οποία πρέπει να λαμβάνονται τρεις φορές την ημέρα, στη μελέτη το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί σε λιγότερο από το 3% των συνταγογραφήσεων και, ως εκ τούτου, ο κίνδυνος υπερεκτίμησης της διάρκειας της θεραπείας με αυτή την τεκμηριωμένη εκτίμηση ήταν χαμηλός. Πραγματοποιήθηκαν ορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας με τον μέγιστο ημερήσιο αριθμό δισκίων που καταγράφηκαν στο σύνολο δεδομένων, ενώ τα δεδομένα δεν υποδεικνύουν ότι πρόκειται για μια ευρέως χρησιμοποιούμενη δόση και, ως εκ τούτου, υποεκτιμούν σε μεγάλο βαθμό τη διάρκεια της θεραπείας. Η ανάλυση της «συνεχούς διάρκειας της θεραπείας» επέτρεψε μέγιστη απόκλιση 365 ημερών μεταξύ των συνταγογραφήσεων, ώστε αυτές να θεωρηθούν μέρος της ίδιας περιόδου. Ως εκ τούτου, τα εν λόγω αποτελέσματα μάλλον παρείχαν πληροφορίες στην PRAC σχετικά με τη διαλείπουσα χρήση σε μεγαλύτερες περιόδους· συγκεκριμένα, το 39,5% των ασθενών υπό διαλείπουσα θεραπεία με αμφεπραμόνη για αρκετά χρόνια. Συνολικά, η PRAC ενέμεινε στην άποψη της ότι, αν και οι περιορισμοί αναγνωρίζονται, δεν θεωρείται ότι επηρεάζουν σημαντικά τα δεδομένα, τα οποία εξακολουθούν να ισχύουν για τον υπό παρακολούθηση πληθυσμό, και τόνισε την επιφύλαξη αυτή.

Στην εν λόγω μελέτη, ο απόλυτος αριθμός ασθενών με ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με αμφεπραμόνη αυξήθηκε κατά την υπό εξέταση περίοδο. Τέλος, οι τεχνικοί περιορισμοί στην παρακολούθηση των ασθενών στη βάση δεδομένων μπορεί να οδήγησαν σε υποεκτίμηση της διάρκειας της θεραπείας ή στην ύπαρξη ιστορικού των επιλεγμένων συμβάντων.

Στη μελέτη της DAC αναφέρεται επίσης ότι μετά την εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου του 1996, το 13,6% των ασθενών έλαβαν αμφεπραμόνη για μεγαλύτερη διάρκεια από τη μέγιστη διάρκεια χρήσης, έναντι 14,9% κατά τη διάρκεια ολόκληρης της μελέτης. Στην εν λόγω μελέτη, δύο εισπραχθείσες ιατρικές συνταγογραφήσεις καταμετρήθηκαν στο πλαίσιο της ίδιας περιόδου θεραπείας με διάστημα μίας εβδομάδας μεταξύ του τελευταίου δισκίου μιας συνταγογράφησης και της επόμενης επιστρεφόμενης συνταγογράφησης. Η προσέγγιση αυτή, η οποία θεωρήθηκε μη συμβατική, συντηρητική προσέγγιση πιθανόν να οδήγησε σε αυθαίρετο διαχωρισμό των συνδεδεμένων θεραπευτικών περιόδων και, ως εκ τούτου, θεωρήθηκε ότι τα εν λόγω αριθμητικά στοιχεία ενδεχομένως υποεκτιμούν τη μη τήρηση της μέγιστης συνιστώμενης διάρκειας θεραπείας. Η ερμηνεία των επαναλαμβανόμενων περιόδων θεραπείας που διακόπτονται από μικρά χρονικά διαστήματα πρέπει επίσης να εξετάζεται από άποψη ασφάλειας. Αυτό καταδεικνύεται από τα στοιχεία των ατόμων που συνήθως υποβάλλονται σε περισσότερες από μία θεραπευτικές περιόδους (μέσος αριθμός θεραπειών ανά άτομο: 4,6, διάμεση τιμή: 2), ενώ ο διάμεσος χρόνος μεταξύ όλων των περιόδων θεραπείας ήταν 39 ημέρες.

Σε αυτή τη μελέτη αναφέρθηκε επίσης η χρήση κατά την κύηση (1,5%, εκ του οποίου 9% μετά το 1997, κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο), ενώ τα εν λόγω προϊόντα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το έμβρυο.

Επισημάνθηκε ότι η ανάλυση βασίστηκε στον αριθμό των εξαργυρωμένων συνταγογραφήσεων και δεν εξέτασε εάν ελήφθησαν τα εν λόγω δισκία. Αυτό αποτελεί συχνή αβεβαιότητα στις αναλύσεις αυτού του τύπου. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη και άλλων πτυχών του σχεδιασμού της μελέτης, όπως ο συντηρητικός καθορισμός του χρόνου θεραπείας που χρησιμοποιήθηκε, ο αντίκτυπος αυτός θεωρείται περιορισμένος και η PRAC ενέμεινε στη θέση της ότι ο βαθμός χρήσης πέραν της συνιστώμενης διάρκειας θεραπείας είναι αν μη τι άλλο υποεκτιμημένος.

Η PRAC συμφώνησε με την άποψη ότι η έκταση της μη προβλεπόμενης χρήσης θα πρέπει πάντα να εξετάζεται στο πλαίσιο των κινδύνων με τους οποίους ενδέχεται να συνδέεται. Η PRAC επεσήμανε ότι η αξιολόγηση των καρδιαγγειακών κινδύνων και των κινδύνων ΠΥ/ΠΑΥ λόγω χρήσης μη συμμορφούμενης με τις πληροφορίες του προϊόντος δεν ήταν εφικτή σε αυτές τις δύο μελέτες παρατήρησης, εν μέρει λόγω δεδομένων για σημαντικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Συνεπώς, τα δεδομένα αυτά δεν μπορούν ούτε να επιβεβαιώσουν ούτε να διαψεύσουν περαιτέρω αυτούς τους κινδύνους λόγω μη προβλεπόμενης χρήσης. Ωστόσο, αυτοί οι κίνδυνοι έχουν τεκμηριωθεί στο παρελθόν και συνεχίζουν να αναφέρονται

περιστατικά, μεταξύ άλλων από ασθενείς που έχουν χρησιμοποιήσει αμφεπραμόνη για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας από την εγκεκριμένη.

Η συχνότητα εμφάνισης της εξάρτησης δεν διερευνήθηκε στις εν λόγω μελέτες, παρόλα αυτά ο κίνδυνος αυτός έχει ήδη τεκμηριωθεί στο παρελθόν και η χρήση για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα από τα συνιστώμενα μπορεί να αντικατοπτρίζει τον κίνδυνο εξάρτησης από την αμφεπραμόνη. Συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη τις γνωστές σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των πνευμονικών, καρδιαγγειακών/εγκεφαλικών αγγειακών, νευροψυχιατρικών διαταραχών και της εξάρτησης, η PRAC επανέλαβε την άποψή της ότι τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, σε συνδυασμό με πληροφορίες από αυθόρμητες αναφορές (δηλαδή ασθενείς που χρησιμοποιούν το προϊόν σε περιπτώσεις μη συμμόρφωσης με τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που εισήχθησαν στις πληροφορίες προϊόντος το 1996), υποδεικνύουν μη αποδεκτό επίπεδο μη συμμόρφωσης με τις πληροφορίες προϊόντος όσον αφορά τη διάρκεια της θεραπείας και τις παθήσεις για τις οποίες η αμφεταμίνη αντενδείκνυται.

Στη Ρουμανία, όπως και στη Δανία, η αμφεπραμόνη περιλαμβάνεται στον κατάλογο των ναρκωτικών. Στη Ρουμανία, οι ουσίες αυτές απελευθερώνονται από τα φαρμακεία μόνο με ειδική συνταγή, ωστόσο δεν υπάρχει αυστηρή επίβλεψη για τον περιορισμό του αριθμού των συνταγογραφήσεων που χορηγούνται σε έναν ασθενή. Στη Δανία, τα φαρμακεία και οι αποθήκες πρέπει να αναφέρουν τις ετήσιες ποσότητες που παραλαμβάνουν, αποστέλλουν και θέτουν σε απόθεμα. Η PRAC επεσήμανε ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα συνταγογράφησης ή χρήσης για τη Ρουμανία. Καθώς τα δεδομένα πωλήσεων δεν μπορούν να παράσχουν πληροφορίες σχετικά με τις λεπτομέρειες συνταγογράφησης, η τήρηση των πληροφοριών του προϊόντος δεν μπορεί να αξιολογηθεί με βάση τα δεδομένα πωλήσεων. Παρότι τα αποτελέσματα των μελετών παρατήρησης δεν μπορούν να παρεκταθούν άμεσα στη Ρουμανία, μπορούν να γίνουν παραδοχές συγκρίσιμων επιπέδων μη συμμόρφωσης λαμβάνοντας υπόψη τα μέτρα που εφαρμόζονται και στα δύο κράτη μέλη. Συμπερασματικά, η PRAC ενέμεινε στην άποψή της ότι όλα τα δεδομένα, σε συνδυασμό με τη μη τήρηση της εγκεκριμένης χρήσης, εγείρουν ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

### **Αποτελεσματικότητα**

Η PRAC συμφώνησε και ενέμεινε στην άποψή της ότι οι διαθέσιμες μελέτες που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της αποτελεσματικότητας δείχνουν μέση διαφορά 3,8% μεταξύ της αμφεπραμόνης και του εικονικού φαρμάκου σε ό,τι αφορά την απώλεια του αρχικού βάρους μετά από 12 εβδομάδες. Παρότι αναμένεται ότι οι εν λόγω μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί σύμφωνα με τα υφιστάμενα πρότυπα, είναι σημαντικό να εξεταστεί ο σχεδιασμός και η διεξαγωγή των εν λόγω μελετών, προκειμένου να γίνουν κατανοητές οι περιεκτικότητες και οι αβεβαιότητες σε σχέση με τα δεδομένα αποτελεσματικότητας. Οι περιορισμοί που είχε επισημάνει στο παρελθόν η PRAC σε σχέση με τις εν λόγω δοκιμές εξακολουθούν να ισχύουν, όπως το μικρό μέγεθος του δείγματος, η ελλιπής περιγραφή των πληθυσμών των δοκιμών και η συμμόρφωση προς τη θεραπεία, η συγκέντρωση των αποτελεσμάτων για ετερογενή πληθυσμό (π.χ. όσον αφορά τον ΔΜΣ και τις συννοσηρότητες). Επισημαίνεται επίσης ότι η AHEG τόνισε την έλλειψη επαρκώς αξιόπιστων δεδομένων από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την απώλεια βάρους με τη βραχυχρόνια θεραπεία με αμφεπραμόνη έναντι εικονικού φαρμάκου.

Η PRAC επεσήμανε ότι, ενώ η ανάκτηση βάρους που παρατηρήθηκε κατά τη διακοπή της θεραπείας δεν είναι απροσδόκητη, δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά στοιχεία που να υποστηρίζουν τους ισχυρισμούς ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου η αρχική θεραπεία με καταστολείς της όρεξης για 3 μήνες μπορεί να θεωρηθεί επωφελής για έναν ασθενή με παχυσαρκία, στο πλαίσιο ενός ολοκληρωμένου προγράμματος απώλειας βάρους, ή εάν η θεραπεία με άλλο προϊόν παχυσαρκίας πρέπει να διακοπεί λόγω δυσανεξίας, και συγκεκριμένα δεν υπάρχουν δεδομένα για τον εντοπισμό ομάδας/-ων ασθενών που θα μπορούσαν να αντλήσουν τέτοια οφέλη. Επισημάνθηκε επίσης η έλλειψη δεδομένων όσον αφορά την ισχυριζόμενη αποτελεσματικότητα της αμφεπραμόνης σε ασθενείς με συναισθηματική υπερφαγία, οι οποίοι θα

ενθαρρύνονταν από την αμφεπραμόνη να ξεκινήσουν και να συνεχίσουν μια διατροφή χαμηλής θερμιδικής αξίας και να χάσουν βάρος μέσω αλλαγών στη συμπεριφορά. Η ΑΗΕΓ συμφώνησε με την άποψη αυτή.

Συνολικά, η κλινική σημασία της βραχυπρόθεσμης θεραπείας με αμφεπραμόνη παραμένει αμφίβολη.

### ***Μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου***

Η PRAC επεσήμανε ότι η πιθανότητα εισαγωγής περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου αξιολογείται γενικά κατά περίπτωση. Σε μια τέτοια αξιολόγηση, λαμβάνονται υπόψη η φύση των ανησυχιών για την ασφάλεια στο πλαίσιο της σχέσης κινδύνου-οφέλους του προϊόντος, η θεραπευτική ανάγκη για το προϊόν, ο πληθυσμός-στόχος και οι απαιτούμενες κλινικές δράσεις, καθώς και η πιθανή αποτελεσματικότητα, σκοπιμότητα και αναλογικότητα των υπό εξέταση μέτρων.

Η PRAC εξέτασε επίσης το επίπεδο ενημέρωσης των ιατρών και των συνταγογράφων σχετικά με τους κινδύνους της αμφεπραμόνης. Ενώ τα προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη είχαν επανεισαχθεί στην αγορά ορισμένων κρατών μελών μετά την ακύρωση της απόφασης της Επιτροπής της 09.03.2000, η ιατρική βιβλιογραφία που έχει δημοσιευτεί έκτοτε δεν μετρίασε ποτέ τους γνωστούς κινδύνους της θεραπείας με αμφεπραμόνη. Επιπλέον, από το 1996, ανεξάρτητα από μικρές διαφορές μεταξύ των πληροφοριών προϊόντος αυτών των προϊόντων, οι σοβαροί κίνδυνοι περιγράφονται στις πληροφορίες προϊόντος όλων των προϊόντων που περιέχουν αμφεπραμόνη. Ως εκ τούτου, οποιαδήποτε παραδοχή ότι η επαναφορά στην αγορά θα είχε θεωρηθεί ως αντίκρουση των γνωστών ανησυχιών ως προς την ασφάλεια είναι αβάσιμη. Επιπλέον, δεν υποστηρίζεται το επιχειρήμα ότι όλες οι αντενδείξεις θα ήταν δύσκολο να απομνημονευθούν από τους ιατρούς, καθώς αρκετές από αυτές τις αντενδείξεις περιγράφουν παθήσεις που σχετίζονται με τις γενικότερες ανησυχίες για την πνευμονική, καρδιαγγειακή, εγκεφαλική αγγειακή και νευροψυχιατρική ασφάλεια, οι οποίες είναι επί μακρόν γνωστές για τη συγκεκριμένη κατηγορία προϊόντων. Επιπλέον, οι συνταγογράφοι δεν πρέπει να βασίζονται αποκλειστικά στη μνήμη κατά τη συνταγογράφηση φαρμάκων.

Λαμβάνοντας υπόψη το επίπεδο μη συμμόρφωσης που παρατηρήθηκε στη Δανία, παρά τα ισχύοντα μέτρα και την ανάγκη για μακροχρόνια θεραπεία της παχυσαρκίας, η PRAC επανέλαβε την άποψή της ότι οι προτεινόμενες τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος και η περαιτέρω κοινοποίηση των γνωστών κινδύνων και των συναφών μέτρων μέσω ενός καταλόγου ελέγχου των γιατρών και μιας άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας δεν θα επηρεάσουν σημαντικά τις συνήθειες συνταγογράφησης και, ως εκ τούτου, θα οδηγήσουν σε επαρκή ελαχιστοποίηση του κινδύνου.

Η PRAC συμφώνησε επίσης ότι η προτεινόμενη μείωση του μεγέθους της συσκευασίας δεν θα συμβάλει επαρκώς στον περιορισμό της διάρκειας της θεραπείας, καθώς δεν θα αποτρέψει τη συνταγογράφηση διάφορων πακέτων ούτε τη λήψη συνταγογραφήσεων από πολλούς γιατρούς, γεγονός που αποτελεί ιδιαίτερη ανησυχία υπό το πρίσμα του τεκμηριωμένου κινδύνου εξάρτησης από το φάρμακο. Η PRAC επεσήμανε επίσης το επίπεδο μη συμμόρφωσης που παρατηρήθηκε στη Γερμανία παρά τη μη διαθεσιμότητα της συσκευασίας των 120 δισκίων.

Η δυνατότητα λήψης συνταγογραφήσεων από πολλούς γιατρούς, σε συνδυασμό με την ανάγκη για μακροχρόνια θεραπεία της παχυσαρκίας και την πιθανότητα εξάρτησης, θεωρήθηκε επίσης ότι παρεμποδίζουν την πιθανή αποτελεσματικότητα της προτεινόμενης κάρτας ασθενούς.

Η PRAC είχε επίσης εξετάσει το ενδεχόμενο εφαρμογής μιας μορφής συστήματος ελεγχόμενης παροχής, ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα μέτρια προσωρινά οφέλη της βραχυπρόθεσμης θεραπείας με αμφεπραμόνη, το μέτρο αυτό δεν θεωρήθηκε αναλογικό. Διατυπώθηκαν επίσης ανησυχίες σχετικά με τη σκοπιμότητα της εφαρμογής ενός τέτοιου προγράμματος.

Συνολικά, η PRAC ενέμεινε στη γνώμη της ότι δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστούν εφικτά μέτρα που θα διασφαλίσουν την επαρκώς αποτελεσματική ελαχιστοποίηση των κινδύνων που σχετίζονται με τη θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη, ιδίως των κινδύνων της ΠΑΥ, της καρδιαγγειακής/εγκεφαλικής αγγειακής νόσου, καθώς και της εξάρτησης, της κατάχρησης και της ανοχής.

Σε αυτό το πλαίσιο, η περαιτέρω επαλήθευση της μη αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου μέσω πρόσθετων μελετών θα εξακολουθούσε να θέτει τους ασθενείς σε κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ο οποίος δεν θεωρήθηκε αποδεκτός.

### **Ιατρική ανάγκη**

Παρότι αναγνωρίζεται ότι η διαθεσιμότητα διαφορετικών θεραπευτικών επιλογών αποτελεί πλεονέκτημα σε κάθε θεραπευτικό τομέα, συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης του βάρους, η PRAC επισήμανε ότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για την παχυσαρκία δεν αναφέρουν τη αμφεπραμόνη και ότι τα τελευταία χρόνια διατίθενται αρκετά φαρμακευτικά προϊόντα στην ΕΕ για τη διαχείριση του βάρους, συμπεριλαμβανομένων των πόσιμων σκευασμάτων. Η PRAC έκρινε ότι η ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμφεπραμόνη δεν θα οδηγήσει σε μη ικανοποιούμενη ιατρική ανάγκη.

### **Συμπεράσματα σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου μετά τη διαδικασία επανεξέτασης**

Λαμβάνοντας υπόψη την αδυναμία ελαχιστοποίησης επαρκώς των κινδύνων που σχετίζονται με τη θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη, η PRAC επέμεινε στο συμπέρασμά της ότι οι κίνδυνοι υπερτερούν των μέτρων προσωρινών οφελών της αμφισβητήσιμης κλινικής συνάφειας της αμφεπραμόνης ως συμπληρωματικής θεραπείας στη διατροφή, σε ασθενείς με παχυσαρκία και ΔΜΣ 30 kg/m<sup>2</sup> ή υψηλότερη, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν μόνο σε κατάλληλη δίαιτα μείωσης του βάρους.

Η PRAC δεν ήταν σε θέση να προσδιορίσει προϋποθέσεις οι οποίες, εφόσον πληρούνται στο μέλλον, θα καταδείξουν θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω προϊόντα σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Συνεπώς, η PRAC εισηγείται την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμφεπραμόνη.

### **Λόγοι για τη διατύπωση συστάσεων από την PRAC**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη.
- Η PRAC επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σε σχέση με τις ανησυχίες για την ασφάλεια των πνευμονικών, καρδιακών, εγκεφαλικών αγγειακών, νευροψυχιατρικών νόσων, της εξάρτησης από το φάρμακο και της χρήσης κατά την εγκυμοσύνη, καθώς και την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόζονται στο πλαίσιο της αποτελεσματικότητας της αμφεπραμόνης σε ασθενείς με παχυσαρκία. Σε αυτές περιλαμβάνονταν οι γραπτές απαντήσεις των κατόχων άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) και οι προφορικές επεξηγήσεις, τα αποτελέσματα δύο μελετών παρατήρησης που διενεργήθηκαν σε βάσεις δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης της Γερμανίας και της Δανίας, οι απόψεις που εκφράστηκαν από ομάδα ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων, καθώς και οι λόγοι επανεξέτασης που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ.
- Η PRAC επεσήμανε ότι οι μελέτες που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα μείωσης του βάρους της αμφεπραμόνης πάσχουν από σοβαρούς περιορισμούς και έκρινε ότι η κλινική

συνάφεια της μέτριας και προσωρινής απώλειας βάρους που παρατηρήθηκε με την αμφεπραμόνη είναι αμφισβητήσιμη στο πλαίσιο της ανάγκης για μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους σε ασθενείς με παχυσαρκία.

- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα δεν μεταβάλλουν τους κινδύνους που είχε προηγουμένως τεκμηριώσει η CPMP, κατόπιν επανεξέτασης δυνάμει του άρθρου 12 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου, και οι οποίοι συνδέονται με τη θεραπεία αμφεπραμόνης.
- Η PRAC έλαβε υπόψη τα αποτελέσματα των μελετών παρατήρησης και τις πληροφορίες από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, από τα οποία προκύπτει μη αποδεκτό επίπεδο έλλειψης συμμόρφωσης με τα τρέχοντα μέτρα που αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση τόσο των κινδύνων της θεραπείας αμφεπραμόνης σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όσο και των κινδύνων που είναι γνωστό ότι αυξάνονται με τη διάρκεια της θεραπείας. Η PRAC έκρινε ότι το γεγονός αυτό εγείρει σημαντικές ανησυχίες για τη δημόσια υγεία.
- Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα εν λόγω μέτρα δεν ήταν αποτελεσματικά στην επαρκή ελαχιστοποίηση των κινδύνων της θεραπείας με αμφεπραμόνη.
- Η PRAC εξέτασε το ενδεχόμενο εφαρμογής περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι κανένα εφικτό και αναλογικό μέτρο δεν θα μπορούσε να διασφαλίσει αποτελεσματική ελαχιστοποίηση των κινδύνων που σχετίζονται με τη θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη, ιδίως όσον αφορά τους κινδύνους πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, καρδιαγγειακών παθήσεων και αγγειακών ασθενειών του εγκεφάλου, καθώς και τους κινδύνους εξάρτησης, κατάχρησης και ανοχής.
- Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι υπερτερούν των μέτρων προσωρινών οφελών της αμφεπραμόνης ως επικουρικής θεραπείας σε συνδυασμό με δίαιτα, σε ασθενείς με παχυσαρκία και ΔΜΣ ίσο ή μεγαλύτερο από 30 kg/m<sup>2</sup>, οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί σε κατάλληλη δίαιτα μείωσης του βάρους μόνο.
- Επιπλέον, η PRAC δεν μπόρεσε να προσδιορίσει κάποιους όρους, υπό τους οποίους θα μπορούσε να καταδειχθεί η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμφεπραμόνη σε έναν καθορισμένο πληθυσμό ασθενών.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμφεπραμόνη δεν είναι πλέον ευνοϊκή και, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, θα πρέπει να ανακληθεί.

### **Η θέση της CMDh**

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

### **Γενικό συμπέρασμα**

Κατά συνέπεια, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμφεπραμόνη δεν είναι θετική. Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η CMDh εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμφεπραμόνη.