

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Periodiski atjaunojamajā drošuma ziņojumā (PADZ), kas aptver laikposmu no 23.12.2005. līdz 01.06.2020., tika ziņots par nopietnu sirds vārstuļa traucējumu, plaušu hipertensijas un neapstiprinātas lietošanas gadījumiem (ilgāku laiku un/vai lielāku devu nekā ieteikts un lietošanu grūtniecības laikā). Ņemot vērā zināmās nopietnās bažas par drošumu saistībā ar šo terapeitisko klasi, tie radīja nopietnas bažas par spēkā esošo riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, un Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) uzskatīja, ka ir pamatoti turpmāk pētīt visus pieejamos datus par amfepramonu saturošām zālēm gan attiecībā uz drošumu, gan efektivitāti. Iepriekš minētās nopietnās bažas par drošumu saistībā ar neskaidrībām par klīnisko nozīmi attiecībā uz nelielu efektivitāti īslaicīgai ārstēšanai ar amfepramonu saturošām zālēm, ārstējot aptaukošanos, lika Rumānijas zāļu aģentūrai (ANMDMR) paust bažas par šo zāļu ieguvumu un riska attiecību.

Rumānija 2021. gada 25. janvārī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu uzsāka procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (PRAC) izvērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz amfepramonu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecību un izdot ieteikumu par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības būtu jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

PRAC 2022. gada 27. oktobrī pieņēma ieteikumu, kas tika pārskatīts 2022. gada 7. novembrī, un pēc tam CMDh to ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Amfepramons pieder pie farmakoterapeitiskās grupas "Centrālās darbības līdzekļi pret aptaukošanos (ATĶ kods A08AA03)". Tas ir simpatomimētisks līdzeklis ar netiešu iedarbību, kas pieder anoreksigēnu grupai. Eiropas Savienībā tās pašlaik ir reģistrētas Dānijā, Vācijā un Rumānijā kā papildu terapija diētai pieaugušajiem un bērniem no 12 vai 15 gadu vecuma ar aptaukošanos un ĶMI (ķermeņa masas indekss, ar ko mēra personas svaru attiecībā pret augumu) 30 kg/m² vai vairāk, kuri nav reaģējuši uz atbilstošu ķermeņa svara samazināšanas režīmu vienu pašu.

Aptaukošanās ir hroniska metaboliska slimība mūža garumā, kuras ārstēšanas pamatā ir uzvedības izmaiņas, diēta un fiziskā aktivitāte, ar vai bez farmakoterapijas vai bariatiskās operācijas, ar mērķi samazināt svaru un riska faktoros. Galvenie svara kontroles mērķi ir samazināt ķermeņa svaru un saglabāt mazāku ķermeņa svaru, lai panāktu kardiovaskulāru (KV), metabolisku un vispārēju ieguvumu veselībai.

PRAC ņēma vērā visus pieejamos datus par drošības problēmām saistībā ar plaušām, sirdi, cerebrovaskulāro, neiropsihiatrisko stāvokli, atkarību no zālēm un lietošanu grūtniecības laikā, kā arī par riska mazināšanas pasākumu efektivitāti amfepramona efektivitātes kontekstā. Tie ietvēra neklīniskos, klīniskos datus, datus no spontāniem ziņojumiem un no zinātniskās literatūras un divu pētījumu rezultātus, kuros tika izmantoti attiecīgi primārās aprūpes dati no Vācijas (ko veica EMA) un no Dānijas (ko veica Dānijas Zāļu aģentūras (DAC) datu analītiskais centrs). Tika ņemti vērā arī neatkarīgu ekspertu grupas (*ad-hoc* ekspertu grupas (AHEG)) viedokļi.

PRAC norādīja, ka pieejamie efektivitātes pētījumi liecina par mērenu īstermiņa svara samazinājumu (sākotnējā svara zuduma vidējā atšķirība 3,8 %), amfepramonam salīdzinot ar placebo pēc 12 nedēļām. Tomēr šiem pētījumiem ir nopietni ierobežojumi. PRAC ar AHEG atbalstu uzskatīja, ka trūkst nejaušinātu klīnisko pētījumu datu, kuros novērtēta 12 nedēļu ārstēšanas ar amfepramonu ietekme uz svara zudumu salīdzinājumā ar placebo. Tika norādīts, ka pieejamie dati neatbilst pašreizējiem kritērijiem, lai pierādītu svara kontrolēšanā izmantoto zāļu efektivitāti. Turklāt, lai gan svara zudumu var sasniegt pēc 12 nedēļu ilgas ārstēšanas ar amfepramonu, pieejamie ierobežotie dati liecina, ka svars atjaunojas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, un tāpēc tiek uzskatīts, ka tam var nebūt nekāda ilgtermiņa klīniska ieguvuma attiecībā uz ķermeņa svaru un pretaptaukošanās programmas

ietvaros. *PRAC* un *AHEG* uzskatīja, ka klīniskā nozīme marginālajam un īslaicīgajam svāra zudumam, ko novēroja, lietojot amfepramonu, ir apšaubāma, ņemot vērā nepieciešamību ilgstoši saglabāt svāra zudumu pacientiem ar aptaukošanos. Viņi arī norādīja, ka pašreizējās aptaukošanās ārstēšanas vadlīnijās nav minēts amfepramons.

AHEG atzina vajadzību pēc papildu aptaukošanās ārstēšanas pieaugušajiem. Tā rezultātā daži eksperti uzskatīja, ka var būt situācijas un apstākļi, kad īslaicīga ārstēšana ar amfepramonu papildus diētai, fiziskajām aktivitātēm un dzīvesveida izmaiņām var sniegt sākotnējo svāra zuduma efektu, motivējot pacientus ar aptaukošanos turpināt šīs dzīvesveida izmaiņas vai citas terapijas samazināta svāra uzturēšanai. Tomēr *AHEG* nevarēja definēt pacientu populāciju, kura no šādas ārstēšanas varētu gūt īpašu ieguvumu vai kurai amfepramons apmierinātu citādi neapmierinātu vajadzību. Eksperti norādīja, ka pēc amfepramona lietošanas bija pieejamas vairākas citas ārstēšanas iespējas, pamatojoties uz labi izstrādātu klīnisko pētījumu datiem, kas liecina par nozīmīgu klīniski nozīmīgu ķermeņa masas zudumu un pieņemamu drošuma profilu. Dažas no tām ir piemērotas arī pacientiem ar aptaukošanos un KV riska faktoriem.

Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūras Patentēto zāļu komiteja (*EMEA CPMP*, vēlāk aizstāta ar *EMA CHMP*) 1996. gadā saskaņā ar Padomes Direktīvas 75/319/EEK 12. pantu veiktajā pārskatīšanā secināja, ka epidemioloģiskais pētījums pierādīja, ka anoreksigēnu līdzekļu lietošana ir riska faktors, kas saistīts ar plaušu artērijas hipertensijas attīstību, un ka anoreksigēnu līdzekļu lietošana ir cieši saistīta ar šīs nevēlamās zāļu blakusparādības paaugstinātu risku. Tika arī secināts, ka ilgstoša ārstēšana ir saistīta ar farmakoloģiskas tolerances, atkarības un abstinences sindroma risku. Ņemot vērā šīs nopietnās bažas par drošumu, ārstēšanas ilgums bija ierobežots līdz 4–6 nedēļām un nepārsniedza trīs mēnešus. Indikācija bija arī ierobežota ar papildterapiju diētai pacientiem ar aptaukošanos un $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, kuri nav reaģējuši tikai uz atbilstošu ķermeņa masas samazināšanas režīmu. Tika iekļautas kontraindikācijas, kad vērojama plaušu artērijas hipertensija, smaga arteriālā hipertensija, kardiovaskulāra vai cerebrovaskulāra slimība, psihiatriski traucējumi, tostarp anoreksija un depresija, tieksme uz zāļu ļaunprātīgu lietošanu, zināmu alkoholismu, kā arī kombinācijā ar citiem centrālas darbības anoreksigēniem līdzekļiem (arī potenciāli letālas plaušu artērijas hipertensijas riska dēļ).

PRAC ņēma vērā *DAC* pētījuma rezultātus, kas liecināja par augstāku plaušu hipertensijas (PH), tostarp plaušu arteriālās hipertensijas (PAH), un sirds slimību risku pacientiem, kuri ārstēti ar amfepramonu, salīdzinot ar kontroles kohortu. Turklāt no sirds slimībām (galvenais nāves cēlonis ir miokarda infarkts) nomira vairāk pacientu, kurus ārstēja ar amfepramonu, salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem.

Tika atzīts, ka šie rezultāti tika iegūti grupās, kurām nebija atbilstošs KMI . Tā kā aptaukošanās ir riska faktors dažiem plaušu hipertensijas apakštipiem un sirds slimībām, tika veikta apakšgrupas analīze, izmantojot ICD kodus, kas tika uzskatīti par reprezentatīviem attiecībā uz aptaukošanos. Svarīgi ir tas, kā atzīmēja arī neatkarīgie eksperti, ar kuriem apspriedās procedūras laikā, tomēr aptaukošanās nav zināma PAH riska faktors. Šajā analīzē netika konstatēta statistiska atšķirība starp abām kohortām attiecībā uz PH, tostarp PAH, un sirds slimības riskiem. Apakšgrupu analīze tika veikta arī pacientu ar blakusslimībām apakšgrupā, kurā rezultāti bija dažādi, nepāra attiecības bija vērstas dažādos virzienos, bet nesasniedza statistisku nozīmību. *PRAC* uzskatīja, ka šīs analīzes bija ierobežotas apakšgrupu mazā izlases apjoma dēļ, kā arī tāpēc, ka apakšgrupas, iespējams, nebija reprezentatīvas un varēja būt citādi jauktas. Paredzams, ka dati par pacientu apakšgrupu, kurā slimnīcā diagnosticē aptaukošanos vai blakusslimības, būs nepilnīgi, jo aptaukošanos, hiperholesterinēmiju vai diabētu, visticamāk, diagnosticēs ārpus slimnīcas un tikai tādā gadījumā, ja tie ir saistīti ar uzturēšanos slimnīcā. Tādēļ *PRAC* uzskatīja, ka ir jāievēro piesardzība, ekstrapolējot šos rezultātus uz visu to pacientu kohortu, kurus ārstē ar amfepramonu.

Papildus tika analizētas kohortas pacientu apakšgrupā, kur kā papildu rādītāju aptaukošanās novēršanai tika izmantotas citas zāles ķermeņa masas samazināšanai, t. i., efedrīns, orlistats, deksfenfluramīns. Nav sagaidāms, ka šai analīzei būs viena un tā pati diagnostikas kodu pilnīguma problēma, un pat tad, ja tiktu apkopoti tikai dati par izrakstītajām zālēm, *PRAC* to uzskatīja par visuzticamāko datu kopu apakšgrupu analīzēs. Šajās analīzēs nav atbalstīta aptaukošanās kā nozīmīgs jaucējfaktors.

Ņemot vērā konstatētos ierobežojumus un to, ka šis nebija apstiprinājuma pētījums, nebija sagaidāms, ka pētījums varētu statistiski apstiprināt riskus. Tomēr lielākā daļa punktu aplēšu pārsniedz 1, tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka konstatējumi, visticamāk, nav attiecināmi uz nejaušību. Kopumā saistībā ar zināmo PAH risku, lietojot anoreksigēnos līdzekļus, *PRAC* uzskatīja, ka rezultāti vēl vairāk apliecināja šo bažu nopietnību attiecībā uz amfepramonu un norādīja uz riska saglabāšanos, neskatoties uz 1996. gadā īstenotajiem pasākumiem.

DAC pētījumā tika konstatēts, ka amfepramona lietošana pirms grūtniecības vai tās laikā ir saistīta arī ar kardiomiopātiju piedzimstot un, lietojot pirms grūtniecības, ar iedzimtiem defektiem kopumā. Tomēr aptaukošanās kā šīs analīzes jaucējfaktora ietekme nav novērtēta.

Neraugoties uz sagaidāmo nepietiekamas ziņošanas gadījumu skaitu, kopš riska mazināšanas pasākumu īstenošanas ir ziņots par atbilstošu gadījumu skaitu, apstiprinot zināmās bažas par drošību attiecībā uz plaušu, sirds, cerebrovaskulāriem un neiropsihiatriskiem traucējumiem un norādot uz priekšstatu, ka riski nav pietiekami mazināti. Arī *AHEG* piekrita šim viedoklim. Dati, kas kopš 1996. gada iegūti no zinātniskās literatūras, apstiprina, ka PAH risks palielinās līdz ar ārstēšanas ilguma palielināšanos, vismaz fenfluramīnam. *PRAC* secināja, ka šie dati kopā ar datiem no gadījumu ziņojumiem, zinātniskās literatūras un *DAC* pētījuma apstiprināja šīs klases iedarbības nozīmīgumu attiecībā uz simpatomimētiskajiem anoreksigēnajiem līdzekļiem, tostarp amfepramonu.

Divos pētījumos, kuros tika izmantoti primārās veselības aprūpes dati no Dānijas un Vācijas, tika pierādīts, ka, neraugoties uz atzītajiem ierobežojumiem, pastāv nepieņemams spēkā esošo riska mazināšanas pasākumu neievērošanas līmenis. Abos pētījumos tika novērots nepieņemams lietošanas līmenis, kas pārsniedz 3 mēnešus (13,6 % un aptuveni 12 %) un kas ir kritisks pasākums PAH riska, kā arī atkarības riska mazināšanai. Spontānajos ziņojumos tika konstatēta lietošana kombinācijā ar citiem centrālas darbības anoreksigēnajiem līdzekļiem, kā arī pacientiem, kuriem ir nosliece uz narkotiku ļaunprātīgu lietošanu, kas ir zināms kā alkoholisms, kā arī tas, ka pacientiem ir lielāks PAH un atkarības risks. Pacientiem ar anamnēzē esošu vai pašreizēju KV slimību vai smagu arteriālu hipertensiju un psihiskiem traucējumiem ir lielāks saistīto nevēlamo blakusparādību attīstības risks. Tāpēc tas attiecas arī uz to, ka pētījumā, izmantojot Vācijas datus, tika konstatēta aptuveni 4 % lietošana pacientiem ar KV slimībām vai 26–30 %, apsverot lietošanu arī pacientiem ar hipertensiju (smaga hipertensija ir kontraindikācija), bet par gadījumiem tika ziņots arī pacientiem ar KV un psihiskiem traucējumiem. Pētījumā, izmantojot Dānijas datus, tika konstatēta arī 1,5 % lietošana grūtniecēm (no kurām pēc 1997. gada 9 % otrajā un trešajā trimestrī) un gadījumi tika ziņoti grūtniecēm, neskatoties uz to, ka amfepramonu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo nevar izslēgt risku vēl nedzimušam bērnam.

Ņemot vērā pastāvošo riska mazināšanas pasākumu ievērojamo neievērošanas līmeni, *PRAC* secināja, ka šie pasākumi nebija efektīvi, lai pienācīgi samazinātu riskus, kas saistīti ar ārstēšanu ar amfepramonu saturošām zālēm.

Ņemot vērā *AHEG* viedokļus, *PRAC* apsvēra iespēju veikt izmaiņas zāļu informācijā, ieviest izglītojošu materiālu, piemēram, zāļu izrakstītāja kontrolsarakstu un pacienta karti, izņemt iepakojumus, kuros ir tabletes, kas paredzētas ilgākai nekā 30 dienu ārstēšanai, ieteikt valsts līmenī novērst atkārtotu recepšu un elektronisku recepšu izrakstīšanas iespēju, lai uzlabotu informētību par riskiem un ar tiem saistītajiem minimizēšanas pasākumiem un nodrošinātu regulāras ārsta vizītes, lai atkārtoti izvērtētu,

vai pacientiem ārstēšana ar amfepramonu ir piemērota. Tomēr *PRAC* uzskatīja, ka riski, kas saistīti ar ārstēšanu ar amfepramonu, kā arī ar tiem saistītie riska mazināšanas pasākumi ir ilgi un labi zināmi medicīnas speciālistu aprindās, kā norādīts medicīniskajā un zinātniskajā literatūrā. Tādēļ *PRAC* uzskatīja, ka labi zināmas informācijas tālāka paziņošana būtiski neietekmēs zāļu izrakstīšanu. *PRAC* arī norādīja, ka, lai gan pašlaik pieejamie iepakojumi atļauj maksimālo ārstēšanas ilgumu 4 mēneši ar turpmākiem norādījumiem, nešķiet, ka vienu mēnesi ilgāka ārstēšana noteicoši ietekmētu lietošanu ilgtermiņā, ņemot vērā novērotos izmantošanas modeļus. Turklāt iepakojuma izmēra ierobežojums arī neliegtu pacientiem saņemt receptes no vairākiem ārstiem, jo īpaši ņemot vērā zāļu atkarības risku. Vēl viens iespējamais iemesls novērotajam lietošanas veidam, kas ir ilgāks par ieteikto, ir aptaukošanās hroniskais raksturs, kam nepieciešama ilgstoša terapija. Tādēļ pacienti un zāļu izrakstītāji var mēģināt pagarināt ārstēšanu uz ilgāku laiku nekā apstiprinātie 3 mēneši. Tāpēc par galvenajiem ierobežojošajiem faktoriem papildu riska mazināšanas efektivitātei tiek uzskatīta atkarības iespējamība un nepieciešamība ilgstoši ārstēt aptaukošanos. *PRAC* arī apsprieda iespēju īstenot kontrolētas piekļuves programmu kā kontrolētas piegādes sistēmas formu, tomēr dažas dalībvalstis puda bažas par šādas programmas īstenošanas iespējamību, ņemot vērā amfepramona izrakstīšanā un piegādē iesaistīto veselības aprūpes speciālistu dažādību. Visbeidzot, ņemot vērā amfepramona mēreno pagaidu efektivitāti, *PRAC* uzskatīja, ka šādas programmas piemērošana šai ārstēšanai nebūtu samērīga.

Kopumā *PRAC* nevarēja noteikt īstenojamus pasākumus, kas nodrošinātu ar amfepramonu saturošu zāļu lietošanu saistīto risku efektīvu samazināšanu, jo īpaši attiecībā uz PAH risku, sirds/cerebrovaskulāro slimību un atkarību, ļaunprātīgu izmantošanu un toleranci.

Tāpēc, ņemot vērā nespēju pietiekami samazināt riskus, kas saistīti ar ārstēšanu ar amfepramonu saturošām zālēm, *PRAC* secināja, ka riski pārsniedz mērenos īslaicīgos ieguvumus, ko sniedz amfepramona apšaubāmā klīniskā nozīme, lietojot to kā papildu terapiju diētai pacientiem ar aptaukošanos un KMI 30 kg/m^2 vai lielāku, kuri nav reaģējuši tikai uz atbilstošu ķermeņa masas samazināšanas režīmu.

PRAC arī ņēma vērā *AHEG* viedokli, ka ilgtermiņa (2 gadu) drošuma dati, izveidojot reģistrus, varētu būt noderīgi, lai risinātu KV un PAH drošuma problēmas, un izvērtēja, vai turpmākie pētījumi varētu sniegt papildu pierādījumus, lai sīkāk raksturotu amfepramona efektivitāti un drošumu. Tomēr, ņemot vērā identificētās bažas par drošumu, jo īpaši saistībā ar lietošanu ilgāk par trim mēnešiem, tika uzskatīts, ka nav iespējams noteikt pacientu drošuma kontroles nosacījumus ilgtermiņa klīniskajā pētījumā, kas atbilst pašreizējiem standartiem. Pat klīniskā pētījuma kontrolētos apstākļos, kur pacientus var rūpīgi novērot, ir apšaubāmi, ka varētu novērst ar amfepramonu saistītas blakusparādības, piemēram, insultu vai atkarību. Lai gan būtiska KV notikuma (MACE) riska izslēgšanai būtu nepieciešami lieli pētījumi. Turklāt, ņemot vērā šo zāļu retumu, maz ticams, ka klīniskajos pētījumos tiks konstatēta PAH. Turklāt neintervences drošuma pētījumi nedotu iespēju iegūt nepieciešamos datus, lai pierādītu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību, jo īpaši ņemot vērā papildu datubāzu ierobežoto pieejamību un reģistrēto datu veidu (piemēram, datu par KMI trūkumu). Līdz ar to *PRAC* nevarēja identificēt nosacījumus, kuru izpildīšana nākotnē varētu uzrādīt pozitīvu šo zāļu ieguvumu un riska attiecību noteiktā pacientu populācijā.

Līdz ar to *PRAC* iesaka atsaukt amfepramonu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības.

Atkārtotas pārskatīšanas procedūra

Pēc *PRAC* ieteikuma pieņemšanas 2022. gada jūnijā reģistrācijas apliecības īpašnieki Artergodan un Temmler Pharma pieprasīja pārskatīt *PRAC* ieteikumu par pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, kas izriet no farmakovigilances datiem par amfepramonu saturošām zālēm.

PRAC šīs pārskatīšanas procedūras laikā izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegto detalizēto pamatojumu un šī pamatojuma zinātniskos datus, kas aplūkoti tālāk.

Drošums

Plaušu hipertensijas/PAH un sirds vārstuļu slimību riski zinātniskajā literatūrā un spontānos ziņojumos

Attiecībā uz zinātniskās literatūras datiem PRAC uzskatīja, ka SNAP pētījumā (epidemioloģiskais pētījums ar pacientiem, kuri ārstēti ar amfepramonu, kas publicēts pēc 1996. gada, kad tika konstatēts, ka PAH risks ir anoreksigēnu, tostarp amfepramona, klases efekts) nebija iekļauts pietiekams skaits pacientu, kuri ārstēti ar amfepramonu (5 vai mazāk katrā grupā), lai noteiktu PAH risku tieši ar šīm zālēm (Rich, 2000)³. Turklāt, pamatojoties uz IPPHS pētījumu, jau bija noteikts, ka pacientiem, kuri ārstēti ar anoreksigēnām zālēm ilgāk nekā trīs mēnešus, ir paaugstināts PAH risks. SNAP pētījumā kumulatīvi tika salīdzināts tikai ārstēšanas ilgums, kas pārsniedz 6 mēnešus, un ārstēšanas ilgums, kas ir mazāks par 6 mēnešiem, un tika atrasti papildu pierādījumi par pieaugošu PAH risku, lietojot anoreksigēnos līdzekļus ilgāk. Tāpēc šis jaunākais pētījums (SNAP) nesniedz pārliecību par PAH risku, lietojot amfepramonu kopumā, kā arī par kumulatīvo lietošanu mazāk nekā 6 mēnešu laikā. Turklāt tika ņemts vērā publicētais PAH gadījuma ziņojums pacientam ar BMPR2 mutāciju, bet netika ņemti vērā citi riska faktori, kas pamatotu iespējamo amfepramona aditīvo ietekmi uz PAH attīstību pacientiem, kuriem ir šādas mutācijas.

Attiecībā uz spontāniem ziņojumiem ir atzīts, ka ir ziņots par nelielu skaitu PH un VHD gadījumu, tomēr tas nav negaidīti. Patiesi, PAH ir reta slimība, kuras gadījumā diagnoze bieži vien tiek aizkavēta nespecifisku simptomu un pazīmju dēļ (piemēram, bieži vien to nepareizi attiecina uz vecumu vai citiem medicīniskiem stāvokļiem). Turklāt iespējamais ilgais laiks līdz PAH rašanās brīdim, kopā ar blakusslimībām un citām zālēm (tostarp svara samazināšanai) šajā pacientu populācijā, var traucēt izveidot saikni ar ārstēšanu ar amfepramonu, līdz ar to fakts, ka nav novērtēti gadījumi, kas noteikti saistīti ar amfepramonu, nav negaidīts. Šajā kontekstā ir norādīts ar plaušu hipertensiju saistīto identificēto gadījumu skaits (14), kuros iesaistīts amfepramons, tostarp tie gadījumi, par kuriem ziņots kopš 1996. gada (12). Līdzīgi zāļu izraisītu VHD galvenokārt diagnosticē ar ehokardiogrāfijas izmaiņām, aizkavējot klīniskos simptomus, kas, ņemot vērā iepriekš minētās pacientu populācijas īpašības un ieteicamo ārstēšanas ilgumu, var traucēt identificēt iespējamās zāles. Tāpēc, lai gan līdz šim pieejamie pierādījumi neļauj izslēgt vai apstiprināt cēloņsakarību starp VHD un amfepramonu, ir jānorāda to identificēto gadījumu skaits, kas saistīti ar VHD (23) un visvairāk ziņoti pēc 2000. gada (18), kad par šo jautājumu tika veikta ES pārskatīšana. Tādēļ VHD joprojām ir nopietna iespējamā drošuma problēma.

Turklāt, tā kā spontāni ziņotie dati, tostarp nepietiekamas ziņošanas gadījumi, ir ierobežoti, šie datu avoti nav noderīgi, novērtējot nevēlamo blakusparādību sastopamību, un tie nav piemēroti, lai apstiprinātu, ka nav noteiktu bažu saistībā ar drošumu.

No mehānikas viedokļa PRAC atkārtoti uzsvēra savu nostāju, ka, lai gan tiek uzskatīts, ka etkatinons, visticamāk, neiedarbojas uz 5-HT_{2B} receptoru, šā konstatējuma klīniskā nozīme nav skaidra, jo joprojām ir iespējama citu bioloģisko ceļu iesaiste, kas tiek norādīta zinātniskajā literatūrā. Tādējādi, lai gan zināšanas par mehānismiem, kas izraisa PAH un VHD rašanos, gadu gaitā ir paplašinājušās, iesniegtie pirmsklīniskie dati nav pietiekami, lai izslēgtu cēloņsakarību starp amfepramonu un PH/PAH vai iespējamo cēloņsakarību starp amfepramonu un VHD.

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

PRAC piekrita, ka fenfluramīna un amfepramona farmakoloģiskā darbība nav identiska, un tāpēc ietekmi, ko novēro galvenokārt saistībā ar fenfluramīna lietošanu, nevar tieši ekstrapolēt uz amfepramonu, ņemot vērā specifisku farmakoloģisko mehānismu. Tomēr, ņemot vērā īpaši ar amfepramonu saistītos drošuma datus saistībā ar bažām par šo zāļu klasi, tostarp citiem simpatomimētiskiem līdzekļiem (piemēram, fenilpropanolamīnu), joprojām pastāv bažas, kas tika identificētas kā pārskatīšanas rezultāts 1996. gadā.

PAH un kardiovaskulāro traucējumu riski pētījumos Vācijas un Dānijas datubāzēs

PRAC ņēma vērā rezultātus no diviem novērošanas pētījumiem, kas veikti Vācijas un Dānijas veselības aprūpes datubāzēs. Datu retrospektīva analīze no esošajām datubāzēm, piemēram, elektroniskajām veselības aprūpes datubāzēm, ir svarīgs instruments, lai novērtētu bažas par drošumu novērošanas apstākļos. Neskatoties uz to, šādām analīzēm ir arī vairāki ierobežojumi un problēmas. Tie ir jārisina katrā gadījumā atsevišķi atkarībā no slimības gaitas, pieejamajiem datiem un veiktā pētījuma mērķa.

Vācijas veselības aprūpes datubāzē veiktā novērošanas pētījuma rezultāti nenorādīja, ka pacientiem, kuri sāka lietot amfepramonu, bija lielāka atlasīto KV iznākuma gadījumu sastopamība nekā pacientiem, kuri uzsāka lietot orlistatu, tomēr tas bija aprakstošs pētījums, kas aprobežojās ar rezultātiem, kuri nebija letāli. Pat tad, ja kādu neskaidrības ar indikāciju var mazināt, salīdzinot ar orlistatu, atlikušais jaucējfaktors joprojām var ietekmēt rezultātus sakarā ar dažādām pacientu īpašībām, kurām nav veikti pietiekami pielāgojumi. Šie rezultāti patiešām tiek dēvēti par nekoriģēto notikumu līmeni, savukārt amfepramons ir kontrindicēts vairāku slimību gadījumā, tostarp tādu, kas saistītas ar pamatā esošu KV slimību, bet tas nav orlistata gadījumā, tāpēc pacientiem, kuri lieto orlistatu, var būt lielāks KV notikumu risks. Ar orlistatu ārstētie pacienti bija vecāki par tiem, kurus ārstēja ar amfepramonu (aptuveni 6 gadu vidējā un mediālā atšķirība), un var pastāvēt aptaukošanās līmenis vai citas būtiskas pacientu raksturlielumu atšķirības, kurām netika veiktas korekcijas. Tāpēc šai analīzei, šķiet, ir būtiski ierobežojumi. Rezultāti neļauj ignorēt ar amfepramonu saistītos riskus attiecībā uz KV (vai PAH).

Gadījumu kontroles pētījumā, kurā tika analizēta amfepramona lietošana Dānijas veselības aprūpes datubāzē, ar amfepramonu ārstēto pacientu kohortā tika novērots augstāks PH, tostarp PAH, un sirds slimību risks, salīdzinot ar kontroles kohortu, kurai šīs zāles nekad netika parakstītas. Lai iegūtu informāciju par iespējamo maldinošo ietekmi uz KMI, riska faktoru dažiem PH apakštipiem un sirds slimībām, bet nav zināms PAH riska faktors, tika veiktas apakšgrupu analīzes, izmantojot pieejamos mainīgos lielumus, kas tiek uzskatīti par reprezentatīviem attiecībā uz KMI. To skaitā bija aptaukošanās diagnosticēšana hospitalizācijas brīdī, noteiktas blakusslimības un citi svāra samazināšanas līdzekļi. Lai gan apakšgrupu analīzēs ar citām svāra zuduma zālēm tika konstatēts OR > 1 amfepramona grupā, kas norāda uz paaugstinātu PH, tostarp PAH, risku, lai gan statistiskais nozīmīgums netika sasniegts, citās apakšgrupu analīzēs netika konstatēts paaugstināts PH, tostarp PAH un sirds slimības risks. Tomēr uzmanība tika vērsta uz šo apakšgrupu analīžu ierobežojumiem, tostarp mazu paraugu skaitu un iespējamu atlases neobjektivitāti apakšgrupās, kurām diagnosticēta aptaukošanās vai saistītas blakusslimības un kuru smagums vai ilgums arī netika ņemts vērā. Ir apšaubāmi, ka visi apakšgrupu analīzēs izmantotie mainīgie ir (vienādi) KMI aizstājējvērtības un līdz ar to ir piemērota iespējamo jaucējfaktoru izvēle. Turklāt tiek norādīts, ka šajā pētījumā tika iekļauti tikai tie pacienti, kuri novērošanas periodā bija dzīvi. Tas, iespējams, izraisīja nemirstības neobjektivitāti, kas attiecas uz salīdzinošo analīžu interpretāciju. Šajā gadījumā tas varētu novērtēt par zemu ar amfepramonu saistītos riskus. Papildu ierobežojumi attiecībā uz jebkādu sirds slimību rezultātiem ir saistīti ar izmantotajiem diagnožu kodiem, kas, iespējams, ir nesvērti un izmantoti kopīgi, lai iegūtu uzticamus rezultātus.

Salīdzinot notikumu risku saistībā ar ārstēšanu ar amfepramonu mazāk nekā 90 dienas vai ilgāk, netika novērota būtiska atšķirība, izņemot sirds slimības risku, apsverot visu periodu. Tomēr šis salīdzinājums ir jāinterpretē piesardzīgi, ņemot vērā iespējamus jaucējfaktorus un ārstēšanas perioda konservatīvo definīciju, kas, iespējams, nepietiekami novērtē ilgtermiņa lietošanu un tādēļ var būt ietekmējusi rezultātus. Turklāt netika ņemts vērā kumulatīvs lietošanas ilgums.

Ņemot vērā konstatētos ierobežojumus un to, ka šis nebija apstiprinājuma pētījums, nebija sagaidāms, ka pētījums varētu statistiski apstiprināt riskus. Šo pašu iemeslu dēļ, pamatojoties uz šiem datiem, šos riskus nav iespējams noraidīt. Vispārzināms ir fakts, ka statistiskas nozīmīguma trūkums attiecībā uz pārbaudīto saistību nav pietiekams pierādījums šādas saistības neesamībai. Tas ir īpaši svarīgi attiecībā uz drošuma mērķparametriem. Līdz ar to nav saskaņots apgalvojums, ka būtiskas saistības izzušanai pēc stratifikācijas būtu jāizraisa aizdomu par cēloņsakarību noraidīšana. *PRAC* atkārtoti puda viedokli, ka lielākā daļa vērtēto punktu par PH, tostarp PAH, kas pārsniedz 1 punktu, konstatējumi, visticamāk, nebija attiecināmi uz nejausību. Nemainīgs palika secinājums, ka kopumā saistībā ar zināmo PAH risku, lietojot anoreksigēnus, rezultāti vēl vairāk apliecina šo bažu nopietnību attiecībā uz amfepramonu un norādīja uz riska saglabāšanos, neskatoties uz 1996. gadā īstenotajiem pasākumiem.

Zāļu informācijas neievērošana

PRAC piekrita viedoklim, ka tika konstatēti gadījumi, kas izrietēja no spontāniem ziņojumiem par iespējami kaitīgu amfepramona lietošanu neatbilstoši indikācijām.

Vācijas veselības aprūpes datubāzē veiktajā novērošanas pētījumā norādīts, ka zāļu informācijas neievērošana joprojām notiek, pēdējo gadu laikā norādot aptuveni 12 % gadījumu. Ārstēšanas ilgums tika aplēsts no parakstītās dienas devas vai, ja pieejams, no konkrētai zāļu formai paredzēto tablešu skaita iepakojumā un no parakstīto iepakojumu skaita. Tiek atzīts, ka šajā analīzē lielākajai daļai pacientu trūka tablešu skaits dienā, un tiem tika attiecināts vidējais tablešu skaits (1 tablete dienā). Lai gan aptuveni trešā daļa no amfepramona preparātiem, ko Vācijā pārdod kopš 1998. gada, ir 25 mg tabletes, kas jālieto trīs reizes dienā, pētījumā tas atbilda mazāk nekā 3 % no zāļu izrakstīšanas gadījumiem, tāpēc risks pārvērtēt ārstēšanas ilgumu ar šādu aprēķinu bija zems. Tika veiktas dažas jutīguma analīzes ar maksimālo tablešu skaitu dienā, kas reģistrēts datu kopā, lai gan dati neliecina, ka tā varētu būt bieži lietota deva, tāpēc lielā mērā nepietiekami tiek novērtēts ārstēšanas ilgums. "Nepārtraukta ārstēšanas ilguma" analīze ļāva noteikt maksimālo 365 dienu starplaiku starp zāļu izrakstīšanas reizēm, lai tās uzskatītu par vienu un tā paša perioda daļu. Tāpēc šie rezultāti diezgan labi informēja *PRAC* par zāļu intermitējošu lietošanu ilgākā laika posmā, proti, 39,5 % pacientu, kuri lietoja amfepramonu ar pārtraukumiem vairākus gadus. Kopumā *PRAC* atkārtoti puda viedokli, ka, lai gan ir norādīti ierobežojumi, netiek uzskatīts, ka tie būtiski ietekmē datus, kas joprojām ir derīgi novērotajai populācijai, īpaši norādot uz brīdinājumu.

Šajā pētījumā pārbaudāmajā periodā palielinājās absolūtais to pacientu skaits, kuriem anamnēzē bija KV stāvokļi, ko ārstēja ar amfepramonu. Visbeidzot, datubāzē esošie pacientu novērošanas tehniskie ierobežojumi varēja novest pie tā, ka par zemu tiek novērtēts ārstēšanas ilgums vai izvēlēto notikumu iepriekšējā vēsture.

DAC pētījumā arī ziņots, ka pēc 1996. gada riska mazināšanas pasākumu īstenošanas 13,6 % pacientu tika ārstēti ar amfepramonu ilgāk par maksimālo lietošanas ilgumu salīdzinājumā ar 14,9 % visa pētījuma laikā. Šajā pētījumā tika uzskaitīti divi izpirkti zāļu izrakstīšanas gadījumi kā viena ārstēšanas perioda daļa ar vienas nedēļas rezervi starp pēdējo receptes tableti un nākamo, kad zāles tika izpirktas, kas tika uzskatīta par neierasti konservatīvu pieeju, kas, iespējams, izraisa saistītu ārstēšanas epizožu patvaļīgu nošķiršanu, un tāpēc tika uzskatīts, ka šie skaitļi, visticamāk, nepietiekami novērtē maksimālā ieteicamā ārstēšanas ilguma neievērošanu. No drošuma viedokļa ir jāapsver arī tādu atkārtotu ārstēšanas periodu interpretācija, kas apturēti uz īsu laika periodu. Par to

liecina personas, kurām parasti ir vairāk nekā viena ārstēšanas epizode (vidējais ārstēšanas gadījumu skaits uz vienu personu): 4,6, mediāna: 2), un laika mediāna starp visiem ārstēšanas periodiem bija 39 dienas.

Šajā pētījumā tika ziņots arī par lietošanu grūtniecības laikā (1,5 %, no kuriem pēc 1997. gada 9 % bija otrajā un trešajā trimestrī), bet šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo nevar izslēgt risku vēl nedzimušam bērnam.

Tika atzīmēts, ka analīzes pamatā bija izpirkto zāļu recepšu skaits un netika ņemts vērā, vai izpirkto tablešu lietošana ir notikusi. Šī ir bieži sastopama nenoteiktība saistībā ar šāda veida analizēm. Tomēr, ņemot vērā citus pētījuma plānojuma aspektus, piemēram, izmantoto piesardzīgo ārstēšanas perioda definīciju, to uzskata par ierobežotu ietekmi, un PRAC saglabāja savu nostāju, ka lietošanas līmenis, kas pārsniedz ieteicamo ārstēšanas ilgumu, ir novērtēts par zemu.

PRAC piekrita viedoklim, ka neapstiprinātas lietošanas apmērs vienmēr ir jāapsver to risku kontekstā, ar kuriem tas var būt saistīts. PRAC norādīja, ka šajos divos novērojumpētījumos nebija iespējams izvērtēt ar zāļu informācijas neievērošanu saistītos KV un PH/PAH riskus, daļēji tāpēc, ka bija pieejami svarīgi dati par pacientu īpašībām. Līdz ar to šie dati nevar ne papildus apstiprināt, ne atspēkot šos riskus neapstiprinātas lietošanas dēļ. Tomēr šie riski ir iepriekš noteikti, un joprojām ir ziņots par gadījumiem, tostarp no pacientiem, kuri lietojuši amfepramonu ilgāku ārstēšanas laiku, nekā reģistrēts.

Šajos pētījumos netika pētīta atkarības sastopamība, neskatoties uz to, ka arī šis risks ir konstatēts iepriekš, un lietošana ilgāku laiku, nekā ieteikts, var atspoguļot atkarības risku no amfepramona. Kopumā, ņemot vērā zināmās nopietnās bažas par drošumu saistībā ar plaušu, sirds un asinsvadu, neiropsihiskiem traucējumiem un atkarību, PRAC atkārtoti pauda viedokli, ka šo pētījumu rezultāti kopā ar informāciju no spontāniem ziņojumiem (t. i., pacientiem, kuri lieto zāles, neievērojot 1996. gadā zāļu aprakstā ieviestos riska mazināšanas pasākumus) liecina par nepieņemamu zāļu informācijas neievērošanas līmeni attiecībā uz ārstēšanas ilgumu un apstākļiem, kuru gadījumā amfepramons ir kontrindicēts.

Rumānijā, tāpat kā Dānijā, amfepramons ir iekļauts narkotiku sarakstā. Rumānijā šīs vielas izsniedz aptiekās, tikai pret īpašu recepti, tomēr nav stingras uzraudzības, lai ierobežotu vienam pacientam izrakstīto recepšu skaitu. Dānijā aptiekām un noliktavām ir jāziņo par gada laikā saņemtajiem, nosūtītajiem un uzkrātajiem daudzumiem. PRAC norādīja, ka par Rumāniju nav pieejami dati par zāļu izrakstīšanu vai lietošanu. Tā kā tirdzniecības datus nevar izmantot, lai informētu par zāļu parakstīšanas informāciju, atbilstību zāļu informācijai nevar novērtēt, pamatojoties uz tirdzniecības datiem. Lai gan novērojumpētījumu rezultātus nevar tieši ekstrapolēt uz Rumāniju, var pieņemt, ka, ņemot vērā abās dalībvalstīs spēkā esošos pasākumus, saistību neievērošana ir līdzīga. Visbeidzot, PRAC saglabāja savu viedokli, ka visi dati kopā ar informāciju par reģistrētā lietošanas veida neievērošanu rada bažas par spēkā esošo riska mazināšanas pasākumu efektivitāti.

Efektivitāte

PRAC piekrita un saglabāja savu viedokli, ka efektivitātes pamatošanai iesniegtie pieejamie pētījumi liecina, ka pēc 12 nedēļām vidējā atšķirība starp amfepramonu un placebo sākotnējās masas zuduma ziņā ir 3,8 %. Lai gan nav sagaidāms, ka šie pētījumi būtu veikti saskaņā ar pašreizējiem standartiem, ir svarīgi pārbaudīt šo pētījumu plānojumu un veikšanu, lai izprastu zāļu stiprumu un neskaidrības saistībā ar datiem par efektivitāti. Ierobežojumi, ko PRAC iepriekš norādīja saistībā ar šiem pētījumiem, joprojām ir spēkā, tostarp mazs parauga lielums, pētījumu populāciju un ārstēšanas atbilstības nepietiekams apraksts, rezultātu apkopošana heterogēnām populācijām (piemēram, attiecībā uz KMI un blakusslimībām). Tika arī norādīts, ka AHEG uzsvēra to, ka trūkst pietiekami

ticamu datu no randomizētiem klīniskajiem pētījumiem, kuros svāra zudumu salīdzināja ar īstermiņa ārstēšanu ar amfepramonu, salīdzinot ar placebo.

PRAC norādīja, ka, lai gan, pārtraucot ārstēšanu, novērotā ķermeņa masas atgūšana nav negaidīta, nav pietiekamu klīnisko pierādījumu, kas pamatotu apgalvojumus, ka ir situācijas, kurās sākotnējā trīs mēnešu ilgā ārstēšana ar ēstgribu nomācošu līdzekli var tikt uzskatīta par labvēlīgu pacientam ar aptaukošanos visaptverošas svāra zaudēšanas programmas ietvaros vai ja ārstēšana ar citām aptaukošanās zālēm ir jāpārtrauc nepanesamības dēļ, un jo īpaši nav datu, lai identificētu pacientu grupu(-as), kas varētu gūt šādus ieguvumus. Tāpat tika norādīts uz datu trūkumu par norādīto amfepramona efektivitāti pacientiem ar emocionālu uzturu, kurus amfepramons iedrošinātu sākt un turpināt diētu ar zemu kaloriju saturu un zaudēt svāru, mainot uzvedību. Šim viedoklim piekrīt arī *AHEG*.

Kopumā amfepramona īstermiņa terapijas klīniskā nozīme joprojām ir apšaubāma.

Riska mazināšanas pasākumi

PRAC norādīja, ka iespēju ieviest turpmākus riska mazināšanas pasākumus parasti novērtē katrā gadījumā atsevišķi. Šādā novērtējumā tiek ņemta vērā drošuma bažu būtība saistībā ar zāļu riska un ieguvumu samēru, zāļu terapeitiskā nepieciešamība, mērķa populācija un nepieciešamās klīniskās darbības, kā arī apsvērtā pasākumu potenciālā efektivitāte, iespējamība un samērīgums.

PRAC vēl plašāk norādīja uz ārstu un zāļu izrakstītāju informētības līmeni par amfepramona riskiem. Lai gan dažās dalībvalstīs amfepramonu saturošas zāles tika atkārtoti laistas tirgū pēc Komisijas 2000. gada 9. marta lēmuma pieņemšanas, publicētā medicīnas literatūra nekad nav mazinājusi labi zināmos riskus, ko rada ārstēšana ar amfepramonu. Kopš 1996. gada visu amfepramonu saturošo zāļu informācijā ir aprakstīti arī svarīgākie riski, neraugoties uz nelielām atšķirībām šo zāļu informācijā. Tāpēc jebkurš pieņēmums, ka atkārtota laišana tirgū tiktu uztverta kā zināmo drošuma problēmu noliegšana, ir nepamatots. Turklāt neviens arguments, ka ārstiem būtu grūti iegaumēt visas kontraindikācijas, nav pamatots, jo vairākas no tām apraksta apstākļus, kas saistīti ar vispārējām bažām par plaušu, sirds un asinsvadu, cerebrovaskulāro un neiropsihiatrisko drošumu, kas jau sen ir zināmas šai zāļu klasei. Turklāt nav paredzams, ka zāļu izrakstītāji, izrakstot zāles, paļausies tikai uz atmiņu.

Ņemot vērā Dānijā novēroto neievērošanas līmeni, neskatoties uz spēkā esošajiem pasākumiem, kā arī nepieciešamību ilgtermiņā ārstēt aptaukošanos, *PRAC* saglabāja savu viedokli, ka ierosinātie zāļu lietošanas instrukcijas grozījumi un turpmāka saziņa par labi zināmiem riskiem un ar tiem saistītiem pasākumiem, izmantojot ārsta kontrolsarakstu un *DHPC*, būtiski neietekmētu zāļu izrakstīšanas paradumus, tādējādi nodrošinot pietiekamu riska mazināšanu.

PRAC arī piekrita, ka ierosinātais iepakojuma izmēra samazinājums pietiekami nepalīdzēs ierobežot ārstēšanas ilgumu, jo tas neliegs izrakstīt vairākus iepakojumus un vairākiem ārstiem izrakstīt receptes, kas rada īpašas bažas, ņemot vērā konstatēto zāļu atkarības risku. *PRAC* arī norādīja uz Vācijā novēroto neatbilstības līmeni, neraugoties uz 120 tablešu iepakojuma nepieejamību.

Tika uzskatīts, ka iespēja saņemt receptes no vairākiem ārstiem, kā arī vajadzība pēc ilgstošas aptaukošanās ārstēšanas un atkarības iespējamība arī mazina ierosinātās pacienta kartes iespējamo efektivitāti.

PRAC arī apsprieda iespēju ieviest kontrolētas piegādes sistēmas formu, tomēr, ņemot vērā mērenos īslaicīgos amfepramona terapijas ieguvumus, tā netika uzskatīta par samērīgu. Tika paustas bažas arī par šādas programmas īstenošanas iespējamību.

Kopumā *PRAC* atkārtoti pauda uzskatu, ka nevar noteikt realizējamus pasākumus, kas nodrošinātu pietiekami efektīvu risku samazināšanu saistībā ar ārstēšanu ar amfepramonu saturošām zālēm, jo īpaši saistībā ar PAH risku, sirds/cerebrovaskulāro slimību un atkarību, ļaunprātīgu izmantošanu un toleranci.

Šajā kontekstā, ļaujot veikt turpmāku ierosināto riska mazināšanas pasākumu efektivitātes pārbaudi, izmantojot papildu pētījumus, arī turpmāk pacientiem tiktu radīts nopietnu blakusparādību risks, kas netika uzskatīts par pieņemamu.

Medicīniska vajadzība

Lai gan ir atzīts, ka dažādu ārstēšanas iespēju pieejamība ir priekšrocība jebkurā slimības jomā, tostarp ķermeņa masas samazināšanas jomā, *PRAC* norādīja, ka pašlaik spēkā esošajās aptaukošanās ārstēšanas vadlīnijās nav minēts amfepramons un ka pēdējos gados ES ir kļuvušas pieejamas vairākas farmakoloģiskās ķermeņa masas samazināšanas metodes, tostarp iekšķīgi lietojamas zāļu formas. *PRAC* uzskatīja, ka amfepramonu saturošu zāļu reģistrācijas apliecību atsaukšana neizraisītu neapmierinātas medicīniskas vajadzības.

Secinājums par ieguvumu un risku attiecību pēc pārskatīšanas procedūras

Tā kā nav iespējams pietiekami samazināt riskus, kas saistīti ar ārstēšanu ar amfepramonu saturošām zālēm, *PRAC* atkārtoti norādīja uz savu secinājumu, ka riski pārsniedz mērenos īslaicīgos ieguvumus, ko sniedz amfepramona apšaubāmā klīniskā nozīme, lietojot to kā papildu terapiju diētai pacientiem ar aptaukošanos un KMI 30 kg/m^2 vai lielāku, kuri nav reaģējuši tikai uz atbilstošu ķermeņa masas samazināšanas režīmu.

PRAC nevarēja identificēt nosacījumus, kuru gadījumā, ja tie tiktu izpildīti nākotnē, būtu redzama pozitīva šo zāļu ieguvumu un riska attiecība noteiktā pacientu populācijā. Līdz ar to *PRAC* iesaka atsaukt amfepramonu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, izmantojot farmakovigilances datus par amfepramonu saturošām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja visus pieejamos datus par bažām attiecībā uz drošumu saistībā ar plaušu, sirds, cerebrovaskulāro, neiropsihiatrisko slimību, atkarību no zālēm un lietošanu grūtniecības laikā, kā arī par riska mazināšanas pasākumu efektivitāti saistībā ar amfepramona efektivitāti pacientiem ar aptaukošanos. Tas ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku (RAĪ) rakstveidā un mutisku skaidrojumu sniegšanas laikā iesniegtās atbildes, divu Vācijas un Dānijas veselības aprūpes datu bāzēs veiktu novērošanas pētījumu rezultātus, neatkarīgu ekspertu grupas paustos viedokļus, kā arī reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegto atkārtotas izvērtēšanas pamatojumu;
- *PRAC* norādīja, ka amfepramona svara samazināšanas iedarbības pamatā esošajos pētījumos bija nopietni ierobežojumi, un uzskatīja, ka ar amfepramonu novērotā pieticīgā un īslaicīgā svara zuduma klīniskā nozīme ir apšaubāma, ņemot vērā nepieciešamību ilgtermiņā saglabāt svara zudumu pacientiem ar aptaukošanos;
- *PRAC* secināja, ka pašlaik pieejamie dati nemaina *CPMP* iepriekš noteiktos riskus, kas saskaņā ar Padomes Direktīvas 75/319/EEK 12. pantu veiktās pārskatīšanas rezultātā ir saistīti ar ārstēšanu ar amfepramonu;

- *PRAC* ņēma vērā novērojuma pētījumu rezultātus un informāciju no spontāniem pēcreģistrācijas ziņojumiem, kas liecina par nepieņemamu pašreizējo pasākumu neievērošanas līmeni, kuru mērķis ir samazināt risku, ko rada ārstēšana ar amfepramonu pacientiem ar augstāku nevēlamu zāļu blakusparādību attīstības risku, un risku, par kuru ir zināms, ka tas palielinās līdz ar ārstēšanas ilgumu; *PRAC* uzskatīja, ka tas rada būtiskas bažas par sabiedrības veselību;
- Tāpēc *PRAC* secināja, ka šie pasākumi nav bijuši efektīvi, lai pienācīgi samazinātu risku, ko rada ārstēšana ar amfepramonu;
- *PRAC* apsprieda iespēju īstenot turpmākus riska mazināšanas pasākumus un secināja, ka nekādi realizējami un samērīgi pasākumi nevar nodrošināt efektīvu risku samazināšanu saistībā ar ārstēšanu ar amfepramonu saturošām zālēm, jo īpaši attiecībā uz plaušu arteriālās hipertensijas, sirds un asinsvadu slimību, kā arī atkarības, ļaunprātīgas lietošanas un tolerances risku;
- Tāpēc *PRAC* secināja, ka riski pārsniedz mērenos īslaicīgos amfepramona ieguvumus kā papildu terapiju diētai pacientiem ar aptaukošanos un $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ vai lielāku, kuri nav reaģējuši uz atbilstošu ķermeņa masas samazināšanas režīmu vienu pašu;
- Turklāt *PRAC* nevarēja identificēt nevienu nosacījumu, kuru izpildot, varētu panākt pozitīvu amfepramonu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecību noteiktā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* secināja, ka amfepramonu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība vairs nav labvēlīga un atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 116. pantam ir jāatsauc.

***CMDh* nostāja**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CMDh* piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārīgais secinājums

Attiecīgi *CMDh* uzskata, ka amfepramonu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība vairs nav labvēlīga. Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu *CMDh* iesaka atsaukt amfepramonu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.