

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În timpul raportului periodic actualizat privind siguranța (RPAS) care se referă la perioada cuprinsă între 23.12.2005 și 01.06.2020 au fost raportate cazuri de afecțiuni grave ale valvelor cardiace, hipertensiune pulmonară și utilizare în afara indicațiilor terapeutice (durată mai lungă și/sau doză mai mare decât cea recomandată și utilizarea în timpul sarcinii). Având în vedere motivele grave de îngrijorare cunoscute în materie de siguranță legate de această clasă terapeutică, cazurile respective au ridicat motive serioase de îngrijorare cu privire la eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor în vigoare, iar Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a considerat că se justifică o investigație suplimentară a tuturor datelor disponibile pentru medicamentele care conțin amfepramonă, atât în ceea ce privește siguranța, cât și eficacitatea. Motivele serioase de îngrijorare de mai sus în materie de siguranță, în contextul incertitudinilor cu privire la relevanța clinică a eficacității modeste a tratamentului de scurtă durată cu medicamente care conțin amfepramonă în tratamentul obezității, au determinat Agenția Națională a Medicamentului din România (ANM) să exprime motive de îngrijorare cu privire la raportul beneficiu-risc pentru aceste medicamente.

La 25 ianuarie 2021, România a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin amfepramonă și să emită o recomandare cu privire la menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizațiilor relevante de punere pe piață.

PRAC a adoptat o recomandare la 27 octombrie 2022, care a fost revizuită la 7 noiembrie 2022 și ulterior analizată de CMDh, în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Amfepramona aparține grupei farmacoterapeutice „Produse antiobezitate cu acțiune centrală (cod ATC A08AA03)”. Este un agent simpatomimetic cu acțiune indirectă, care aparține grupului de anorexigene. În Uniunea Europeană, acesta este autorizat în prezent în Danemarca, Germania și România ca terapie complementară dietei, la adulții și copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani care au obezitate și un IMC (indicele de masă corporală – o măsură a greutatei unei persoane în raport cu înălțimea) de 30 kg/m² sau mai mare, care nu au răspuns doar la un regim adecvat de scădere în greutate.

Obezitatea este o boală metabolică cronică de-a lungul vieții, al cărei tratament se bazează pe modificări comportamentale, regim alimentar și exercițiu fizic, cu sau fără farmacoterapie sau chirurgie bariatrică, urmărind scăderea în greutate și reducerea factorilor de risc. Principalele obiective ale gestionării greutatei sunt scăderea greutatei și menținerea unei greutăți mai mici pentru a obține beneficii cardiovasculare (CV), metabolice și de sănătate în general.

PRAC a luat în considerare toate datele disponibile în legătură cu motivele de îngrijorare în ceea ce privește siguranța pulmonară, cardiacă, cerebrovasculară, neuropsihiatrică, dependența de medicamente și utilizarea în timpul sarcinii, precum și în ceea ce privește eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor în vigoare în contextul eficacității amfepramonei. Acestea au inclus date non-clinice, clinice, date obținute din raportări spontane și din literatura de specialitate, dar și rezultatele a două studii care au utilizat date obținute din asistența medicală primară din Germania (realizată de EMA) și, respectiv, din Danemarca [realizate de centrul de analiză a datelor al Agenției pentru medicamente din Danemarca (DAC)]. De asemenea, au fost luate în considerare opiniile unui grup de experți independenți [grupul ad-hoc de experți (AHEG)].

PRAC a remarcat că studiile de eficacitate disponibile indică o ușoară scădere în greutate pe termen scurt (diferență medie de 3,8 % a scăderii ponderale inițiale) cu amfepramonă față de placebo, după 12 săptămâni. Cu toate acestea, studiile respective prezintă limitări importante. PRAC, cu sprijinul

AHEG, a considerat că lipsesc datele din studiile clinice randomizate care să evalueze efectul unui tratament cu amfepramonă timp de 12 săptămâni asupra scăderii ponderale în comparație cu placebo. S-a reținut că datele disponibile nu îndeplinesc criteriile actuale de demonstrare a eficacității medicamentelor utilizate în controlul greutateii. Mai mult, deși se poate obține o scădere în greutate după un tratament cu amfepramonă timp de 12 săptămâni, datele limitate disponibile arată o reluare a creșterii în greutate la întreruperea tratamentului și, prin urmare, sugerează că este posibil ca acest lucru să nu aibă niciun beneficiu clinic pe termen lung asupra greutateii și în cadrul unui program de combatere a obezității. PRAC și AHEG au considerat că relevanța clinică a scăderii marginale și temporare în greutate observate în asociere cu amfepramona este discutabilă în contextul necesității menținerii pe termen lung a scăderii ponderale la pacienții obezi. De asemenea, au remarcat că ghidurile actuale de tratament pentru obezitate nu menționează amfepramona.

AHEG a recunoscut necesitatea unor tratamente suplimentare pentru obezitate la adulți. Acest lucru i-a determinat pe unii experți să considere că pot exista unele situații și afecțiuni în care tratamentul de scurtă durată cu amfepramonă, în plus față de regim alimentar, activitate fizică și schimbări ale stilului de viață, poate asigura efecte inițiale de scădere în greutate pentru a motiva pacienții obezi să continue aceste schimbări ale stilului de viață sau alte tratamente pentru a menține o greutate redusă. Cu toate acestea, AHEG nu a putut defini o populație de pacienți care ar putea obține beneficii speciale în urma unui astfel de tratament sau în cazul căreia amfepramona ar răspunde unei astfel de nevoi nesatisfăcute. Experții au remarcat că, după amfepramonă, mai multe alte opțiuni de tratament au devenit disponibile, pe baza datelor din studii clinice bine concepute, care au demonstrat o scădere semnificativă în greutate, relevantă din punct de vedere clinic, și un profil de siguranță acceptabil. Unele dintre acestea sunt adecvate și pentru pacienții obezi cu factori de risc CV.

În 1996, Comitetul pentru medicamente de uz uman al Agenției Europene pentru evaluarea medicamentelor (CPMP EMEA, care a fost înlocuită ulterior de CHMP EMA) a concluzionat, în urma unei revizuri realizate în temeiul articolului 12 din Directiva 75/319/CEE a Consiliului, că un studiu epidemiologic a demonstrat că aportul anorectic reprezintă un factor de risc implicat în dezvoltarea hipertensiunii arteriale pulmonare și că utilizarea de anorexigene este puternic asociată cu un risc crescut de apariție a acestei reacții adverse la medicament. S-a concluzionat, de asemenea, că tratamentul prelungit este asociat cu un risc de toleranță farmacologică, de dependență și de sindrom de sevraj. Având în vedere aceste motive grave de îngrijorare privind siguranța, durata tratamentului a fost limitată la 4-6 săptămâni, fără a depăși trei luni. De asemenea, indicația a fost restricționată la tratament adjuvant la regim alimentar, la pacienții cu obezitate și cu un IMC ≥ 30 kg/m² care nu au răspuns doar la un regim corespunzător de scădere în greutate. Au fost incluse contraindicații în cazul hipertensiunii arteriale pulmonare, hipertensiunii arteriale severe, bolii CV sau bolii cerebrovasculare, al afecțiunilor psihice, inclusiv anorexie nervoasă și depresie, al tendinței de abuz de droguri, al alcoolismului cunoscut, precum și în asociere cu alți agenți anorexigeni cu acțiune centrală (și din cauza riscului crescut de hipertensiune arterială pulmonară potențial fatală).

PRAC a luat notă de rezultatele studiului DAC care sugerează un risc mai mare de hipertensiune pulmonară (HP), inclusiv hipertensiune arterială pulmonară (HAP), și de boli cardiace, la pacienții tratați cu amfepramonă, în comparație cu cohorta de control. Mai mult, un număr mai mare de pacienți tratați cu amfepramonă au decedat din cauza bolilor cardiace (infarctul miocardic fiind principala cauză a decesului), în comparație cu subiecții din grupul de control.

S-a recunoscut că aceste rezultate au fost obținute la grupuri care nu erau corelate în funcție de IMC. Având în vedere că obezitatea este un factor de risc pentru unele subtipuri de hipertensiune pulmonară și pentru boli cardiace, a fost efectuată o analiză de subgrup utilizând coduri ICD considerate reprezentative pentru obezitate. După cum au remarcat și experții independenți consultați în timpul procedurii, este important că obezitatea nu este însă un factor de risc cunoscut pentru HAP. În această analiză, nu s-a constatat nicio diferență statistică între cele două cohorte în ceea ce privește riscurile

de HP, inclusiv HAP, și de boli cardiace. De asemenea, a fost efectuată o analiză de subgrup la un subgrup de pacienți cu comorbidități, la care rezultatele au variat, cu risc relativ având tendințe diferite, dar care nu au atins semnificația statistică. PRAC a considerat că aceste analize au fost limitate de mărimea redusă a eşantioanelor subgrupurilor, dar și de faptul că este posibil ca subgrupurile să nu fie reprezentative și să fi fost confundate în alt mod. În special pentru subgrupul de pacienți cu diagnostic spitalicesc de obezitate sau cu comorbidități, se așteaptă ca datele să fie incomplete, deoarece obezitatea, hipercolesterolemia sau diabetul sunt probabil diagnosticate în afara spitalului și sunt codificate doar dacă sunt relevante pentru spitalizare. Prin urmare, PRAC a considerat că trebuie acordată atenție atunci când se extrapolează aceste rezultate la întreaga cohortă de pacienți tratați cu amfepramonă.

În plus, cohortele au fost analizate în cadrul unui subgrup de pacienți care utilizau alte medicamente pentru scăderea în greutate, și anume efedrină, orlistat, dexfenfluramină, ca indicator suplimentar pentru obezitate. Nu se așteaptă ca această analiză să sufere din cauza aceleiași probleme privind caracterul complet al codului de diagnostic și, chiar dacă s-au colectat doar date privind medicamentele prescrise, PRAC a considerat că acesta este cel mai fiabil set de date dintre analizele de subgrup. Aceste analize nu susțin obezitatea ca un factor de confuzie important.

Având în vedere limitările identificate și luând în considerare că acesta nu era un studiu de confirmare, nu se putea anticipa că studiul va putea să confirme, din punct de vedere statistic, riscurile. Cu toate acestea, majoritatea estimărilor punctuale sunt superioare valorii de 1; prin urmare, PRAC a considerat că este puțin probabil ca aceste constatări să fie puse pe seama întâmplării. În general, în contextul riscului cunoscut de HAP asociată cu anorexigene, PRAC a considerat că rezultatele au susținut și mai mult gravitatea acestui motiv de îngrijorare asociat amfepramonei și au evidențiat o persistență a riscului, în pofida măsurilor puse în aplicare în 1996.

În studiul DAC, s-a constatat că utilizarea amfepramonei înainte sau în timpul sarcinii a fost, de asemenea, asociată cu cardiomiopatia la naștere și, când a fost utilizată înainte de sarcină, cu malformații congenitale în general. Cu toate acestea, în această analiză nu a fost evaluat efectul obezității ca factor de confuzie.

În pofida subraportării preconizate, a fost raportat un număr relevant de cazuri de la punerea în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor, confirmând motivele de îngrijorare cunoscute privind siguranța legate de afecțiunile pulmonare, cardiace, cerebrovasculare și neuropsihice și indicând ideea că riscurile nu au fost atenuate în mod adecvat. Această opinie a fost împărtășită și de AHEG. Datele din literatura de specialitate care au apărut din 1996 au confirmat că riscul de HAP crește odată cu creșterea duratei tratamentului, cel puțin pentru fenfluramină. PRAC a concluzionat că aceste date, luate împreună cu datele din rapoartele de caz, din literatura de specialitate și din studiul DAC, au confirmat relevanța acestui efect de clasă pentru medicamentul anorexigen simpatomimetic, inclusiv pentru amfepramonă.

Cele două studii care au utilizat date privind asistența medicală primară din Danemarca și din Germania au demonstrat, în pofida limitărilor recunoscute, un nivel inacceptabil de nerespectare a măsurilor în vigoare pentru reducerea la minimum a riscurilor. În ambele studii s-a observat un nivel inacceptabil de utilizare de peste 3 luni (13,6 % și aproximativ 12 %), deși aceasta constituie o măsură critică pentru reducerea la minimum a riscului de HAP, precum și a riscului de dependență. În raportările spontane, a fost identificată utilizarea în asociere cu alți agenți anorexigeni cu acțiune centrală, precum și la pacienții care au o tendință spre abuzul de droguri, alcoolism cunoscut, expunând, de asemenea, pacienții la un risc mai mare de HAP și, respectiv, de dependență. Pacienții cu antecedente sau cu boală CV actuală sau hipertensiune arterială severă și cu afecțiuni psihice au risc mai mare de apariție a evenimentelor adverse asociate. Prin urmare, este, de asemenea, îngrijorător că studiul care a utilizat date din Germania a identificat o utilizare de aproximativ 4 % la pacienții cu

afecțiuni CV sau de 26-30 % atunci când se ia în considerare și utilizarea la pacienții cu hipertensiune arterială (hipertensiunea arterială severă este o contraindicație), deși au fost raportate cazuri și la pacienții cu afecțiuni CV și psihiatrice. Studiul care a utilizat date din Danemarca a constatat, de asemenea, o utilizare de 1,5 % la femeile gravide (din care, după 1997, 9 % în al doilea și al treilea trimestru de sarcină) și au fost raportate cazuri la pacientele gravide în ciuda faptului că amfepramona este contraindicată în timpul sarcinii, deoarece nu poate fi exclus un risc pentru făt.

Având în vedere nivelul semnificativ de nerespectare a măsurilor în vigoare de reducere la minimum a riscurilor, PRAC a concluzionat că acestea nu au fost eficiente pentru reducerea adecvată la minimum a riscurilor asociate tratamentului cu medicamente care conțin amfepramonă.

Luând în considerare opiniile AHEG, PRAC a avut în vedere posibilitatea de a modifica informațiile referitoare la medicament, de a introduce materiale educaționale, precum o listă de verificare pentru medicul prescriptor și un card al pacientului, de a elimina ambalajele care conțin comprimate pentru un tratament mai lung de 30 de zile, de a recomanda ca posibilitatea de repetare a prescripțiilor medicale și a prescripțiilor medicale electronice să fie prevenită la nivel național, pentru a îmbunătăți conștientizarea riscurilor și a măsurilor de reducere la minimum asociate și pentru a asigura vizite regulate pentru ca medicul să reevalueze caracterul adecvat al tratamentului cu amfepramonă pentru pacienții lor. Cu toate acestea, PRAC a considerat că riscurile asociate tratamentului cu amfepramonă, precum și măsurile asociate de reducere la minimum a riscurilor sunt de mult timp și bine cunoscute în comunitatea medicală, astfel cum se reflectă în literatura medicală și științifică. Prin urmare, PRAC a considerat că o comunicare ulterioară a informațiilor bine cunoscute nu ar avea un impact semnificativ asupra prescripțiilor medicale. Mai mult, PRAC a remarcat că, deși ambalajele disponibile în prezent permit o durată maximă de tratament de 4 luni cu prescripții medicale ulterioare, depășirea cu o lună nu pare a fi forța motrice a utilizării de lungă durată, având în vedere tiparele de utilizare observate. În plus, o restricție privind mărimea ambalajului nu ar împiedica pacienții să obțină prescripții medicale de la mai mulți medici, în special având în vedere riscul de dependență de medicamente. Un alt motiv probabil pentru tiparul observat de utilizare pe o perioadă mai lungă decât cea recomandată este natura cronică a obezității care necesită un tratament de lungă durată. Prin urmare, este posibil ca pacienții și medicii prescriptori să încerce să prelungească tratamentul pe perioade mai lungi decât cele 3 luni autorizate. Prin urmare, atât potențialul de dependență, cât și necesitatea unui tratament de lungă durată al obezității sunt considerate factori majori limitatori pentru eficacitatea reducerii suplimentare la minimum a riscurilor. PRAC a discutat, de asemenea, posibilitatea implementării unui program de acces controlat, ca formă de sistem de aprovizionare controlată; cu toate acestea, unele state membre au exprimat motive de îngrijorare cu privire la fezabilitatea implementării unui astfel de program, având în vedere diversitatea profesioniștilor din domeniul sănătății implicați în prescrierea și administrarea amfepramonei. În cele din urmă, având în vedere eficacitatea temporară modestă a amfepramonei, PRAC a considerat că impunerea unui astfel de program pentru acest tratament nu ar fi proporțională.

În general, PRAC nu a putut identifica măsuri fezabile care să asigure reducerea la minimum, în mod eficiente, a riscurilor asociate cu tratamentul cu medicamente care conțin amfepramonă, în special a riscurilor de HAP, boală cardio/cerebrovasculară și dependență, abuz și toleranță.

Prin urmare, având în vedere imposibilitatea de a reduce suficient la minimum riscurile asociate tratamentului cu medicamente care conțin amfepramonă, PRAC a concluzionat că riscurile depășesc beneficiile temporare modeste ale relevanței clinice discutabile a amfepramonei ca tratament adjuvant la regimul alimentar, la pacienții cu obezitate și cu un IMC de 30 kg/m² sau mai mare, care nu au răspuns doar la un regim adecvat de scădere în greutate.

De asemenea, PRAC a luat notă de opiniile AHEG conform cărora datele privind siguranța pe termen lung (2 ani), prin crearea de registre, ar fi benefice pentru a răspunde la motivele de îngrijorare legate

de siguranță în ceea ce privește afecțiunile CV și HAP și a analizat dacă studiile suplimentare ar putea oferi dovezi suplimentare pentru a caracteriza suplimentar eficacitatea și siguranța amfepramonei. Cu toate acestea, având în vedere motivele de îngrijorare identificate privind siguranța, în special în asociere cu utilizarea pe o perioadă mai mare de trei luni, nu s-a considerat fezabilă determinarea condițiilor pentru controlul siguranței pacienților într-un studiu clinic pe termen lung care să respecte standardele actuale. Într-adevăr, chiar și în condițiile controlate ale unui studiu clinic, în care pacienții pot fi monitorizați îndeaproape, este discutabil dacă ar putea fi prevenite reacțiile adverse la medicament asociate cu amfepramona, cum sunt accidentul vascular cerebral sau dependența. Pentru a exclude riscul de evenimente CV majore (EACM), ar fi necesare studii ample. În plus, având în vedere raritatea sa, este puțin probabil ca HAP să fie detectată în studiile clinice. În plus, studiile de siguranță non-intervenționale nu ar permite generarea datelor necesare pentru a demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv, în special având în vedere disponibilitatea limitată a unor baze de date suplimentare și tipul de date înregistrate (de exemplu, lipsa datelor privind IMC). Prin urmare, PRAC nu a putut identifica condițiile care, dacă ar fi îndeplinite în viitor, ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru aceste medicamente la o populație de pacienți definită.

În consecință, PRAC recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin amfepramonă.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării recomandării PRAC în iunie 2022, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, Artogodan și Temmler Pharma, au solicitat o reexaminare a recomandării PRAC privind sesizarea în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, rezultată din datele de farmacovigilență pentru medicamentele care conțin amfepramonă.

PRAC a luat în considerare motivele detaliate astfel cum au fost prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în cadrul acestei proceduri de reexaminare, precum și datele științifice care stau la baza acestor motive, care sunt discutate mai jos:

Aspecte de siguranță

Riscurile de hipertensiune pulmonară/HAP și de cardiopatii valvulare în literatura de specialitate și în raportările spontane

În ceea ce privește datele din literatura de specialitate, PRAC a considerat că studiul SNAP (studiul epidemiologic care include pacienții tratați cu amfepramonă, publicat după 1996, când s-a constatat că riscul de HAP este un efect de clasă în cazul anorexigenelor, inclusiv al amfepramonei) nu a inclus un număr suficient de pacienți tratați cu amfepramonă (5 sau mai puțini în fiecare grup) pentru a detecta riscul de HAP în mod specific în cazul acestor medicamente (Rich, 2000)³. În plus, pe baza studiului IPPHS s-a stabilit deja că riscul de HAP a crescut la pacienții tratați cu medicamente anorexigene pentru mai mult de trei luni. Studiul SNAP a comparat doar duratele de tratament de peste 6 luni cu cele de sub 6 luni, în mod cumulativ, și a găsit dovezi suplimentare privind creșterea riscului de HAP în cazul perioadelor mai lungi de tratament cu anorexigene. Prin urmare, acest studiu mai recent (SNAP) nu oferă asigurări în ceea ce privește riscul de HAP cu amfepramonă în general și nici în ceea ce privește utilizarea cumulativă sub 6 luni. În plus, s-a considerat că raportul de caz publicat privind HAP la un pacient cu mutație BMPR2, dar fără alți factori de risc vine în sprijinul unui posibil efect aditiv al amfepramonei în dezvoltarea HAP la pacienții purtători de astfel de mutații.

În ceea ce privește raportările spontane, este recunoscut faptul că a fost raportat un număr mic de cazuri de HP și cardiopatie valvulară, însă acest lucru nu este neașteptat. Într-adevăr, HAP este o

³ Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenhaim L. Anorexigenele și hipertensiunea pulmonară în Statele Unite: rezultatele obținute în urma supravegherii hipertensiunii pulmonare în America de Nord. Chest. 2000;117(3):870-4.

afecțiune rară pentru care diagnosticul este adesea întârziat din cauza unor simptome și semne nespecifice (de exemplu, adesea atribuite incorect vârstei sau altor afecțiuni medicale). În plus, timpul scurs până la debutul de HAP, împreună cu comorbiditățile și cu alte medicamente (inclusiv pentru scăderea în greutate) la respectiva populație de pacienți, poate împiedica stabilirea unei legături cu tratamentul cu amfepramonă și, prin urmare, absența cazurilor evaluate ca fiind, în mod cert, legate cu amfepramonă nu este neașteptată. În acest context, se remarcă numărul de cazuri identificate legate de hipertensiunea pulmonară (14) care au implicat amfepramonă, inclusiv cele raportate începând din 1996 (12). În mod similar, cardiopatia valvulară indusă de medicamente este diagnosticată în principal prin modificări ecocardiografice, simptomele clinice fiind întârziate, care, având în vedere caracteristicile menționate mai sus ale populației de pacienți și durata recomandată a tratamentului, pot împiedica identificarea medicamentelor suspectate. Prin urmare, deși dovezile disponibile până în prezent nu permit excluderea sau confirmarea unei legături cauzale între cardiopatia valvulară și amfepramonă, se remarcă numărul de cazuri identificate legate de cardiopatia valvulară (23), cele mai multe fiind raportate după 2000 (18) când acest motiv de îngrijorare a făcut obiectul unei evaluări la nivelul UE. Prin urmare, cardiopatia valvulară rămâne un motiv de îngrijorare potențial grav privind siguranța.

În plus, din cauza limitării datelor raportate spontan, inclusiv a subraportării, aceste surse de date nu sunt utile pentru evaluarea incidenței reacțiilor adverse și nu sunt adecvate pentru a confirma lipsa anumitor motive de îngrijorare privind siguranța.

Dintr-o perspectivă mecanicistă, PRAC și-a reiterat poziția conform căreia, deși se consideră că este puțin probabil ca etcatinona să exercite o activitate asupra receptorului 5-HT_{2B}, relevanța clinică a acestei constatări este neclară, deoarece implicarea altor căi biologice rămâne posibilă, acest lucru fiind identificat în literatura de specialitate. Astfel, deși cunoștințele privind mecanismele care au dus la apariția HAP și a cardiopatiei valvulare s-au extins de-a lungul anilor, datele non-clinice prezentate nu sunt suficiente pentru a exclude o asociere cauzală între amfepramonă și HP/HAP sau o posibilă asociere între amfepramonă și cardiopatia valvulară.

PRAC a fost de acord că acțiunea farmacologică a fenfluraminei și a amfepramonei nu este identică și, prin urmare, efectele observate în principal în asociere cu utilizarea fenfluraminei nu pot fi extrapolate direct la amfepramonă, din cauza unui mecanism farmacologic specific. Cu toate acestea, având în vedere datele de siguranță acumulate în mod specific pentru amfepramonă în contextul motivelor de îngrijorare asociate acestei clase de medicamente, inclusiv altor agenți simpatomimetici (de exemplu, fenilpropanolamină), motivele de îngrijorare identificate ca rezultat al evaluării din 1996 rămân valabile.

Riscurile de HAP și de afecțiuni cardiovasculare în studiile din bazele de date germane și daneze

PRAC a luat în considerare rezultatele a două studii observaționale realizate în bazele de date medicale germane și daneze. Analizele retrospective ale datelor din bazele de date existente, cum sunt bazele de date electronice din domeniul sănătății, sunt instrumente importante în evaluarea motivelor de îngrijorare privind siguranța în cadru observațional. Cu toate acestea, există, de asemenea, o serie de limitări și provocări în cazul unor astfel de analize, care trebuie abordate de la caz la caz, în funcție de contextul bolii, de datele disponibile și de scopul studiului realizat.

Rezultatele studiului observațional realizat din baza de date germană din domeniul sănătății nu au indicat că pacienții care au inițiat amfepramonă au avut o incidență mai mare a evenimentelor CV finale selectate în comparație cu pacienții care au inițiat orlistat; totuși, acesta a fost un studiu descriptiv, limitat la rezultate non-fatale. Chiar dacă unele confuzii prin indicație pot fi reduse prin compararea cu orlistatul, o confuzie reziduală poate totuși să influențeze rezultatele din cauza caracteristicilor diferite ale pacienților, care nu au fost suficient ajustate. Într-adevăr, aceste rezultate

sunt numite rate brute ale evenimentelor, iar amfepramona este contraindicată într-o serie de afecțiuni, inclusiv cele legate de boala CV subiacentă, ceea ce nu este cazul orlistatului; prin urmare, este posibil ca pacientul cu orlistat să fi fost expus unui risc mai mare de evenimente CV. Pacienții tratați cu orlistat au fost mai în vârstă decât cei tratați cu amfepramonă (o diferență medie și mediană de aproximativ 6 ani) și este posibil să existe un nivel de obezitate sau alte diferențe importante în ceea ce privește caracteristicile pacienților, care să nu fi fost ajustate. Prin urmare, această analiză pare să aibă limitări importante. Rezultatele nu permit infirmarea riscurilor CV (sau de HAP) asociate amfepramonei.

În studiul de caz-control care a analizat utilizarea amfepramonei în baza de date daneză din domeniul sănătății, s-a observat un risc mai mare de HP, inclusiv HAP, și de boli cardiace în cohorta de pacienți tratați cu amfepramonă, în comparație cu cohorta de control căreia nu i s-a prescris niciodată acest medicament. Pentru a furniza informații cu privire la posibila confuzie a IMC, un factor de risc pentru anumite subtipuri de HP și pentru boli cardiace, dar care nu este un factor de risc cunoscut pentru HAP, analizele de subgrup au fost efectuate utilizând variabilele disponibile considerate reprezentative pentru IMC. Acestea au inclus diagnosticarea obezității la spitalizare, anumite comorbidități și alte medicamente pentru scăderea în greutate. Deși un $RU > 1$ în grupul tratat cu amfepramonă, care indică un risc crescut de HP, inclusiv HAP, a fost identificat în analizele de subgrup cu alte medicamente pentru scăderea în greutate, deși nu s-a atins semnificația statistică, în celelalte analize de subgrup nu s-au identificat riscuri crescute de HP, inclusiv HAP și boală cardiacă. Cu toate acestea, au fost evidențiate limitările acestor analize de subgrup, inclusiv mărimea mică a eşantioanelor și posibila selecție părtinitoare a subgrupurilor diagnosticate cu obezitate sau comorbidități asociate, a căror severitate sau durată nu a fost, de asemenea, luată în considerare. Este discutabil că toate variabilele utilizate pentru analizele de subgrup sunt reprezentanți (egali) ai IMC și, prin urmare, reprezintă o selecție adecvată a eventualilor factori de confuzie. De asemenea, s-a reținut că în acest studiu au fost incluși doar pacienții în viață în timpul perioadei de urmărire. S-a introdus astfel, cel mai probabil, o eroare de predispoziție la mortalitate, care vizează interpretarea analizelor comparative. În acest caz, ar putea subestima riscurile asociate cu amfepramona. O altă limitare în ceea ce privește rezultatele pentru orice boală cardiacă constă în codurile de diagnostic utilizate, care, neponderate și utilizate în comun, ar fi putut fi prea extinse pentru a obține rezultate fiabile.

Nu s-a observat nicio diferență semnificativă atunci când s-a comparat riscul de evenimente asociate tratamentului cu amfepramonă pentru mai puțin sau mai mult de 90 de zile, cu excepția riscului de boală cardiacă atunci când se ia în considerare întreaga perioadă. Această comparație trebuie însă interpretată cu atenție, luând în considerare potențialii factori de confuzie și definiția conservatoare a perioadei de tratament, care probabil au subestimat utilizarea de lungă durată și care este posibil să fi influențat astfel rezultatele. În plus, nu a fost luată în considerare durata cumulată de utilizare.

Având în vedere limitările identificate și luând în considerare că acesta nu era un studiu de confirmare, nu se putea anticipa că studiul va putea să confirme, din punct de vedere statistic, riscurile. Din aceleași motive, aceste riscuri nu pot fi respinse pe baza acestor date. Este bine cunoscut faptul că absența semnificației statistice în raport cu o asociere testată nu constituie o dovadă a absenței unei asocieri. Acest lucru este important în special pentru obiectivele finale privind siguranța. Prin urmare, nu este acceptată afirmația potrivit căreia dispariția unei asocieri semnificative după stratificare ar duce la respingerea suspiciunii de cauzalitate. PRAC și-a menținut opinia potrivit căreia este puțin probabil ca rezultatele să fie puse pe seama întâmplării dat fiind că majoritatea estimărilor punctuale pentru HP, inclusiv pentru HAP, au fost mai mari de 1. S-a menținut concluzia că, în general, în contextul riscului cunoscut de HAP cu anorexigene, rezultatele au susținut și mai mult gravitatea acestui motiv de îngrijorare asociat amfepramonei și au indicat o persistență a riscului în pofida măsurilor puse în aplicare în 1996.

Nerespectarea informațiilor referitoare la medicament

PRAC a fost de acord cu opinia conform căreia au fost identificate cazuri din raportările spontane care demonstrează utilizarea potențial dăunătoare a amfepramoniei în afara indicațiilor terapeutice.

Studiul observațional realizat din baza de date germană din domeniul sănătății sugerează o utilizare persistentă în nerespectarea informațiilor referitoare la medicament, care se situează în ultimii ani la aproximativ 12 %. Durata tratamentului a fost estimată pornind de la doza zilnică prescrisă sau, în cazul în care aceasta era disponibilă, de la numărul de comprimate din ambalaj pentru formula specifică și de la numărul de ambalaje prescrise. Se recunoaște că, în această analiză, a lipsit numărul zilnic de comprimate la majoritatea pacienților, iar pentru aceștia a fost imputat numărul mediu de comprimate (1 comprimat zilnic). Deoarece aproximativ o treime din formulele de amfepramonă vândute în Germania din 1998 sunt comprimate de 25 mg, care se administrează de trei ori pe zi, în cadrul studiului acest lucru a corespuns cu mai puțin de 3 % din prescripțiile medicale; prin urmare, riscul de supraestimare a duratei tratamentului cu această imputare era redus. S-au efectuat unele analize de sensibilitate cu numărul maxim zilnic de comprimate înregistrate în setul de date, iar datele nu indică că aceasta ar putea fi o doză utilizată în mod obișnuit și, prin urmare, nu subestimează în mare măsură durata tratamentului. O analiză a „duratei continue a tratamentului” a permis o diferență maximă de 365 de zile între prescripțiile medicale, pentru ca acestea să fie considerate parte a aceleiași perioade. Prin urmare, aceste rezultate au informat mai degrabă PRAC cu privire la utilizarea intermitentă pe perioade mai lungi; în special, 39,5 % din pacienți au utilizat amfepramonă intermitent, timp de mai mulți ani. În general, PRAC și-a menținut opinia potrivit căreia, deși sunt recunoscute limitările, acestea nu se consideră a avea un impact semnificativ asupra datelor, care rămân valabile pentru populația observată, cu avertismentul evidențiat.

În acest studiu, numărul absolut de pacienți cu antecedente de afecțiuni CV tratate cu amfepramonă a crescut în perioada examinată. În cele din urmă, este posibil ca limitările tehnice ale monitorizării pacienților din baza de date să fi dus la subestimarea duratei tratamentului sau la prezența antecedentelor de evenimente selectate.

Studiul DAC raportează, de asemenea, că, după punerea în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor din 1996, 13,6 % din pacienți au fost tratați cu amfepramonă pentru o perioadă mai lungă decât durata maximă de utilizare, față de 14,9 % pe parcursul întregului studiu. În acest studiu, două prescripții medicale compensate au fost considerate ca făcând parte din aceeași perioadă de tratament, cu o perioadă tampon de o săptămână între ultimul comprimat de pe o prescripție medicală și următorul comprimat compensat, ceea ce a fost considerat o abordare conservatoare neconvențională, care a dus probabil la o separare arbitrară a episoadelor de tratament asociate și, prin urmare, aceste cifre au fost considerate ca fiind susceptibile de a subestima nerespectarea duratei maxime recomandate de tratament. Interpretarea unor perioade repetate de tratament, întrerupte de perioade scurte de timp, trebuie, de asemenea, să fie luată în considerare din perspectiva siguranței. Acest lucru este ilustrat de persoanele care au în mod obișnuit mai multe episoade de tratament (numărul mediu de tratamente per persoană: 4,6, valoare mediană: 2), iar timpul median dintre toate perioadele de tratament a fost de 39 de zile.

În acest studiu a fost raportată și utilizarea în timpul sarcinii (1,5 %, din care 9 % în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, după 1997), deși aceste medicamente sunt contraindicate în timpul sarcinii deoarece nu se poate exclude un risc pentru făt.

S-a remarcat că analiza se baza pe numărul de prescripții medicale compensate și nu a luat în considerare dacă s-au luat comprimatele compensate. Aceasta este o incertitudine frecventă în cazul acestor tipuri de analize. Cu toate acestea, având în vedere alte aspecte ale conceptului studiului, cum este definiția perioadei utilizate de tratament conservator, acest lucru este considerat ca având un

impact limitat, iar PRAC și-a menținut poziția conform căreia gradul de utilizare care depășește durata recomandată a tratamentului este, în orice caz, subestimat.

PRAC a fost de acord cu opinia conform căreia amplexarea utilizării în afara indicațiilor terapeutice trebuie luată întotdeauna în considerare în contextul riscurilor cu care poate fi asociată. PRAC a remarcat că evaluarea riscurilor CV și de HP/HAP ca urmare a utilizării în cazul nerespectării informațiilor referitoare la medicament nu a fost posibilă în aceste două studii observaționale, parțial din cauza unor date importante privind caracteristicile pacienților. Astfel, aceste date nici nu pot confirma în continuare, nici nu pot infirma aceste riscuri din cauza utilizării în afara indicațiilor terapeutice. Totuși, aceste riscuri au fost stabilite anterior și au continuat să fie raportate cazuri, inclusiv de la pacienți care au utilizat amfepramonă pentru perioade de tratament mai lungi decât cele autorizate.

Incidența dependenței nu a fost investigată în aceste studii; totuși, acest risc a fost, de asemenea, stabilit anterior, iar utilizarea pe perioade mai lungi decât cea recomandată poate reflecta, de asemenea, riscul dependenței de amfepramonă. În general, având în vedere motivele grave de îngrijorare cunoscute privind siguranța legate de afecțiunile pulmonare, cardio/cerebrovasculare, neuropsihice și de dependență, PRAC și-a menținut opinia conform căreia rezultatele acestor studii, împreună cu informațiile din raportările spontane (și anume, pacienții care utilizează medicamentul fără a respecta măsurile de reducere la minimum a riscurilor introduse în informațiile referitoare la medicament în 1996), indică un nivel inacceptabil de nerespectare a informațiilor referitoare la medicament din punct de vedere al duratei tratamentului și al afecțiunilor pentru care amfepramona este contraindicată.

În România, la fel ca în Danemarca, amfepramona este inclusă pe lista de stupefiante. În România, aceste substanțe sunt eliberate din farmacii numai pe bază de rețetă specială, însă nu există o supraveghere strictă care să limiteze numărul de rețete eliberate pentru un pacient. În Danemarca, farmaciile și depozitele trebuie să raporteze anual cantitățile primite, trimise și aflate în stoc. PRAC a remarcat că, pentru România, nu sunt disponibile date privind prescrierea sau utilizarea. Întrucât datele referitoare la vânzări nu pot furniza informații cu privire la detaliile rețetelor, respectarea informațiilor referitoare la medicament nu poate fi evaluată pe baza datelor referitoare la vânzări. Deși rezultatele studiilor observaționale nu pot fi extrapolate direct la România, se poate presupune că există niveluri comparabile de nerespectare, având în vedere măsurile în vigoare în ambele state membre. În concluzie, PRAC și-a menținut opinia potrivit căreia toate datele luate împreună cu privire la nerespectarea utilizării autorizate ridică motive de îngrijorare privind eficacitatea măsurilor în vigoare de reducere la minimum a riscurilor.

Eficacitatea

PRAC a fost de acord și și-a menținut opinia potrivit căreia studiile disponibile prezentate în sprijinul eficacității demonstrează o diferență medie de 3,8 % între amfepramonă și placebo în ceea ce privește scăderea inițială în greutate după 12 săptămâni. Deși nu este de așteptat ca aceste studii să fi fost realizate în conformitate cu standardele actuale, este important să se examineze conceptul și desfășurarea acestor studii, pentru a înțelege punctele forte și incertitudinile legate de datele privind eficacitatea. Limitările remarcate anterior de PRAC în legătură cu aceste studii rămân valabile, inclusiv mărimea mică a eșantioanelor, descrierea deficitară a populațiilor din cadrul studiilor și a respectării tratamentului, cumularea rezultatelor pentru o populație eterogenă (de exemplu, în ceea ce privește IMC și comorbiditățile). Se remarcă, de asemenea, că AHEG a evidențiat lipsa de date suficient de solide din studiile clinice randomizate care să compare scăderea în greutate cu tratamentul de scurtă durată cu amfepramonă față de placebo.

PRAC a remarcat că, deși luarea din nou în greutate, observată la întreruperea tratamentului nu este neașteptată, nu există dovezi clinice suficiente care să susțină afirmațiile potrivit cărora există situații în care tratamentul inițial timp de 3 luni cu un medicament care scade apetitul alimentar poate fi considerat benefic pentru un pacient cu obezitate, ca parte a unui program cuprinzător de scădere în greutate, sau dacă tratamentul cu alt produs împotriva obezității trebuie întrerupt din cauza intoleranței și, în special, nu există date privind identificarea grupului (grupurilor) de pacienți care ar putea obține astfel de beneficii. S-a remarcat, de asemenea, lipsa de date cu privire la eficacitatea pretinsă a amfepramonei la pacienții cu mâncat emoțional, care ar fi încurajați prin utilizarea amfepramonei să înceapă și să continue un regim alimentar hipocaloric și să scadă în greutate prin modificări comportamentale. Această opinie a fost împărtășită de AHEG.

În general, relevanța clinică a tratamentului de scurtă durată cu amfepramonă rămâne discutabilă.

Măsuri de reducere la minimum a riscurilor

PRAC a remarcat că posibilitatea de a introduce măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor este evaluată, în general, de la caz la caz. Într-o astfel de evaluare, se ține cont de natura motivelor de îngrijorare privind siguranța în contextul raportului beneficiu-risc al medicamentului, de necesitatea terapeutică a medicamentului, de populația țintă și de acțiunile clinice necesare, precum și de eficacitatea potențială, fezabilitatea și proporționalitatea măsurilor avute în vedere.

De asemenea, PRAC a reflectat asupra nivelului de conștientizare al medicilor și medicilor prescriptori cu privire la riscurile amfepramonei. Deși medicamentele care conțin amfepramonă au fost reintroduse pe piață în unele state membre după anularea deciziei Comisiei din 9.3.2000, literatura medicală publicată de atunci nu a redus niciodată riscurile bine cunoscute ale tratamentului cu amfepramonă. În plus, începând din 1996, indiferent de discrepanțele minore dintre informațiile referitoare la medicament pentru aceste medicamente, riscurile importante au fost descrise în informațiile referitoare la medicament pentru toate medicamentele care conțin amfepramonă. Prin urmare, orice ipoteză conform căreia reintroducerea pe piață ar fi fost percepută ca o infirmare a motivelor de îngrijorare cunoscute privind siguranța este nefondată. În plus, nu se susține niciun argument conform căruia toate contraindicațiile ar fi dificil de memorat de către medici, deoarece mai multe dintre acestea descriu afecțiuni legate de motivele generale de îngrijorare privind siguranța la nivel pulmonar, cardiovascular, cerebrovascular și neuropsihic, care sunt cunoscute de mult timp pentru această clasă de medicamente. În plus, nu este de așteptat ca medicii prescriptori să se bazeze doar pe memorie atunci când prescriu medicamente.

Având în vedere gradul de nerespectare observat în Danemarca, în pofida măsurilor în vigoare, și necesitatea unui tratament de lungă durată pentru obezitate, PRAC și-a menținut opinia conform căreia modificările propuse la informațiile referitoare la medicament și comunicarea suplimentară a riscurilor bine cunoscute și a măsurilor asociate printr-o listă de verificare pentru medici și printr-un comunicat direct adresat personalului medical nu ar avea un impact semnificativ asupra obiceiurilor de prescriere și, prin urmare, nu ar duce la o reducere suficientă a riscurilor.

De asemenea, PRAC a fost de acord că reducerea propusă a mărimii ambalajului nu ar contribui suficient la limitarea duratei tratamentului, întrucât nu ar împiedica nici prescrierea mai multor pachete, nici obținerea prescripțiilor de la mai mulți medici, ceea ce reprezintă un motiv de îngrijorare deosebit având în vedere riscul stabilit de dependență de medicament. De asemenea, PRAC a remarcat gradul de nerespectare observat în Germania în pofida lipsei de disponibilitate a ambalajului de 120 de comprimate.

S-a considerat, de asemenea, că posibilitatea de a obține prescripții de la mai mulți medici, împreună cu necesitatea tratamentului de lungă durată pentru obezitate și cu potențialul de dependență, ar fi de natură să afecteze eficacitatea posibilă a cardului propus pentru pacienți.

De asemenea, PRAC a discutat posibilitatea punerii în aplicare a unei forme de sistem de aprovizionare controlată, însă având în vedere beneficiile temporare modeste ale tratamentului de scurtă durată cu amfepramonă, acesta nu a fost considerat proporțional. De asemenea, au fost exprimate motive de îngrijorare cu privire la fezabilitatea implementării unui astfel de program.

În general, PRAC și-a menținut opinia conform căreia nu au putut fi identificate măsuri fezabile care să asigure o reducere la minimum suficient de eficace a riscurilor asociate cu tratamentul cu medicamente care conțin amfepramonă, în special a riscurilor de HAP, boală cardio/cerebrovasculară și dependență, abuz și toleranță.

În acest context, dacă se permite verificarea suplimentară a lipsei de eficacitate a măsurilor propuse pentru reducerea la minimum a riscurilor prin intermediul unor studii suplimentare, pacienții ar continua să fie expuși riscului de reacții adverse grave, ceea ce nu a fost considerat acceptabil.

Necesitate medicală

Deși este recunoscut că disponibilitatea diferitelor opțiuni de tratament reprezintă un avantaj în orice tip de boală, inclusiv pentru controlul greutateii, PRAC a remarcat că ghidurile actuale de tratament pentru obezitate nu menționează amfepramonă și că, în ultimii ani, în UE au devenit disponibile mai multe formulări farmacologice pentru controlul greutateii, printre care se numără și formulări orale. PRAC a considerat că revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin amfepramonă nu ar avea ca rezultat o necesitate medicală nesatisfăcută.

Concluzie privind raportul beneficiu-risc în urma procedurii de reexaminare

Având în vedere imposibilitatea de a reduce suficient riscurile asociate tratamentului cu medicamente care conțin amfepramonă, PRAC și-a menținut concluzia conform căreia riscurile depășesc beneficiile temporare modeste de relevanță clinică discutabilă ale amfepramonei ca terapie adjuvantă la regimul alimentar, la pacienții cu obezitate și cu un IMC de 30 kg/m² sau mai mare, care nu au răspuns doar la un regim adecvat de scădere în greutate.

PRAC nu a putut identifica condițiile care, dacă ar fi îndeplinite în viitor, ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru aceste medicamente la o populație definită de pacienți. În consecință, PRAC recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin amfepramonă.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, care a rezultat din datele de farmacovigilență pentru medicamentele care conțin amfepramonă.
- PRAC a analizat toate datele disponibile în legătură cu motivele de îngrijorare privind siguranța bolilor legate de bolile pulmonare, cardiace, cerebrovasculare, neuropsihice, dependența de medicamente și utilizarea în timpul sarcinii, precum și eficacitatea măsurilor în vigoare de reducere la minimum a riscurilor în contextul eficacității amfepramonei la pacienții cu obezitate. Printre ele s-au numărat răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în scris și în timpul explicațiilor verbale, rezultatele a două studii observaționale realizate din bazele de date germane și daneze din domeniul sănătății, opiniile

exprimate de un grup de experți independenți, precum și motivele pentru reexaminarea prezentată de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață.

- PRAC a remarcat că studiile care susțineau efectul amfepramonei de scădere în greutate aveau limitări grave și a considerat că relevanța clinică a scăderii modeste și temporare în greutate observate în asociere cu amfepramona este discutabilă în contextul necesității de menținere pe termen lung a scăderii în greutate la pacienții cu obezitate.
- PRAC a concluzionat că datele disponibile în prezent nu modifică riscurile identificate anterior de CPMP ca rezultat al unei evaluări realizate în temeiul articolului 12 din Directiva 75/319/CEE a Consiliului, care urmează să fie asociate cu tratamentul cu amfepramonă.
- PRAC a luat notă de rezultatele studiilor observaționale și de informațiile din raportările spontane ulterioare punerii pe piață care demonstrează un nivel inacceptabil de nerespectare a măsurilor actuale care vizează reducerea la minimum a riscurilor tratamentului cu amfepramonă la pacienții cu risc mai mare de a dezvolta reacții adverse la medicament și a riscurilor cunoscute ca fiind în creștere odată cu durata tratamentului. PRAC a considerat că acest lucru a ridicat motive importante de îngrijorare privind sănătatea publică.
- Prin urmare, PRAC a concluzionat că aceste măsuri nu au fost eficiente în reducerea la minimum în mod adecvat a riscurilor asociate tratamentului cu amfepramonă.
- PRAC a discutat posibilitatea de a pune în aplicare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor și a concluzionat că nu există măsuri fezabile și proporționale care să poată asigura reducerea la minimum, în mod eficace, a riscurilor asociate tratamentului cu medicamente care conțin amfepramonă, în special în ceea ce privește riscurile de hipertensiune arterială pulmonară, boli cardiovasculare și cerebrovasculare și riscurile de dependență, abuz și toleranță.
- Prin urmare, PRAC a concluzionat că riscurile depășesc beneficiile temporare modeste ale amfepramonei ca terapie adjuvantă la regimul alimentar, la pacienții cu obezitate și cu un IMC de 30 kg/m² sau mai mare, care nu au răspuns doar la un regim adecvat de scădere în greutate.
- În plus, PRAC nu a putut identifica nicio condiție a cărei îndeplinire ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicamentele care conțin amfepramonă la o populație definită de pacienți.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin amfepramonă nu mai este favorabil și, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, trebuie revocat.

Poziția CMDh

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin amfepramonă nu este favorabil. Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, CMDh recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin amfepramonă.