

**Príloha II**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

V periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti (PSUR) za obdobie od 23. 12. 2005 do 1. 6. 2020 boli hlásené prípady závažných porúch srdcovej chlopne, pľúcnej hypertenzie a použitia mimo schválenej registrácie (dlhšie trvanie a/alebo vyššia dávka než sa odporúča a užívanie v gravidite). Vzhľadom na známe závažné výhrady týkajúce sa bezpečnosti v súvislosti s touto terapeutickou triedou vyvolali uvedené prípady závažné obavy, pokiaľ ide o účinnosť zavedených opatrení na minimalizovanie rizika, a Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) usúdil, že pre lieky obsahujúce amfepramón je potrebné ďalšie preskúmanie všetkých dostupných údajov o bezpečnosti aj účinnosti. V kontexte neistoty, pokiaľ ide o klinický význam miernej účinnosti krátkodobej liečby liekmi obsahujúcimi amfepramón pri liečbe obezity, viedli uvedené závažné výhrady týkajúce sa bezpečnosti rumunskú agentúru pre lieky (ANMDMR) k tomu, že vyjadrila obavy ohľadne pomeru prínosu a rizika týchto liekov.

Rumunsko preto 25. januára 2021 iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z údajov dohľadu nad liekmi a požiadalo výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich amfepramón a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 27. októbra 2022 odporúčanie, ktoré bolo zmenené 7. novembra 2022 a ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Amfepramón patrí do farmakoterapeutickej skupiny „Centrálne pôsobiace lieky proti obezite (ATC kód A08AA03)“. Je to sympatomimetikum s nepriamym účinkom, ktoré patrí do skupiny anorektík. V Európskej únii je v súčasnosti povolený v Dánsku, Nemecku a Rumunsku ako doplnková liečba k diéte u dospelých a detí vo veku od 12 alebo 15 rokov s obezitou a s BMI (index telesnej hmotnosti – pomer hmotnosti k výške) 30 kg/m<sup>2</sup> alebo vyšším, ktorí neodpovedali na vhodný režim znižovania hmotnosti samotný.

Obezita je chronické celoživotné metabolické ochorenie a jej liečba je založená na zmenách správania, diéte a cvičení, s farmakoterapiou alebo bariatrickým chirurgickým zákrokom alebo bez nich, s cieľom znížiť hmotnosť a rizikové faktory. Hlavným cieľom regulácie hmotnosti je znížiť telesnú hmotnosť a udržať nižšiu telesnú hmotnosť na dosiahnutie kardiovaskulárnych, metabolických a všeobecných zdravotných prínosov.

Výbor PRAC zvážil všetky dostupné údaje v súvislosti s bezpečnostnými obavami týkajúcimi sa pľúcneho, srdcového, cerebrovaskulárneho, neuropsychiatrického zdravia, závislosti od liekov a užívania v tehotenstve, ako aj účinnosti platných opatrení na minimalizáciu rizika, v kontexte účinnosti amfepramónu. Tieto údaje zahŕňali neklinické údaje, klinické údaje, údaje zo spontánnych hlásení a z literatúry a výsledky dvoch štúdií, v ktorých boli použité údaje o primárnej starostlivosti z Nemecka (štúdiu vykonala agentúra EMA) a z Dánska (štúdiu vykonalo dátové analytické centrum Dánskej agentúry pre lieky, DAC). Zvážili sa aj názory skupiny nezávislých odborníkov (*ad hoc* odbornej skupiny, AHEG).

Výbor PRAC konštatoval, že v dostupných štúdiách účinnosti sa preukázalo mierne krátkodobé zníženie hmotnosti (priemerný rozdiel v znížení pôvodnej hmotnosti 3,8 %) pri užívaní amfepramónu v porovnaní s placebom po 12 týždňoch. Tieto štúdie sú však poznačené závažnými obmedzeniami. Výbor PRAC s podporou skupiny AHEG usúdil, že údaje z randomizovaných klinických skúšaní, v ktorých sa hodnotil účinok 12-týždňovej liečby amfepramónom na zníženie hmotnosti v porovnaní s placebom, boli nedostatočné. Konštatovalo sa, že dostupné údaje nespĺňajú súčasné kritériá na preukázanie účinnosti liekov používaných na reguláciu hmotnosti. Obmedzené dostupné údaje navyše dokazujú, že aj po dosiahnutí úbytku hmotnosti po 12-týždňovej liečbe amfepramónom sa hmotnosť

po ukončení liečby znovu zvýši, a preto naznačujú, že liečba nemusí mať dlhodobý klinický prínos z hľadiska telesnej hmotnosti a v rámci programu boja proti obezite. Výbor PRAC a skupina AHEG považovali klinický význam marginálneho a dočasného zníženia hmotnosti zaznamenaného pri liečbe amfepramónom za sporný vzhľadom na potrebu dlhodobého udržania zníženej hmotnosti u obéznych pacientov. Ďalej konštatovali, že v súčasných usmerneniach pre liečbu obezity sa amfepramón neuvádza.

Skupina AHEG uznala, že sú potrebné ďalšie lieky na obezitu u dospelých. Niektorí odborníci preto dospeli k záveru, že môžu nastať určité situácie a stavy, v ktorých môže krátkodobá liečba amfepramónom spolu s diétou, fyzickou aktivitou a zmenami životného štýlu viesť k počiatočnému zníženiu hmotnosti v snahe motivovať obéznych pacientov, aby v týchto zmenách životného štýlu alebo v inej liečbe pokračovali a udržali si zníženú hmotnosť. AHEG však nedokázala definovať populáciu pacientov, pre ktorú môže mať takáto liečba osobitný prínos alebo u ktorej by amfepramón uspokojil inak nenaplnenú potrebu. Odborníci uviedli, že po amfepramóne bolo dostupných niekoľko ďalších možností liečby opierajúcich sa o údaje z dobre navrhnutých klinických skúšaní, pre ktoré bolo preukázané významné klinicky relevantné zníženie hmotnosti a prijateľný bezpečnostný profil. Niektoré z nich sú vhodné aj pre obéznych pacientov s rizikovými kardiovaskulárnymi faktormi.

V roku 1996 Výbor pre humánne lieky Európskej agentúry pre hodnotenie liekov (EMEA CPMP, neskôr nahradený výborom EMA CHMP) dospel na základe výsledku preskúmania podľa článku 12 smernice Rady 75/319/EHS k záveru, že epidemiologická štúdia preukázala, že anorektický príjem je rizikový faktor, ktorý sa podieľa na rozvoji pľúcnej arteriálnej hypertenzie, a že použitie anorektík úzko súvisí so zvýšeným rizikom tejto nežiaducej reakcie na liek. Ďalej sa dospelo k záveru, že dlhodobá liečba sa spája s rizikom farmakologickej tolerancie, závislosti a abstinenčného syndrómu. Vzhľadom na tieto závažné výhrady týkajúce sa bezpečnosti bola liečba obmedzená na 4 až 6 týždňov a nie dlhšie ako tri mesiace. Indikácia bola tiež obmedzená na doplnkovú liečbu k diéte u pacientov s obezitou a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, ktorí neodpovedali na vhodný režim znižovania hmotnosti samotný. Do informácií boli zahrnuté kontraindikácie v prípade pľúcnej arteriálnej hypertenzie, závažnej arteriálnej hypertenzie, kardiovaskulárne alebo cerebrovaskulárneho ochorenia, psychiatrických porúch vrátane anorexie nervosa a depresie, tendencie k zneužitiu lieku, známeho alkoholizmu a tiež v kombinácii s iným centrálnym pôsobiacim anorektikom (tiež z dôvodu zvýšeného rizika potenciálne smrteľnej pľúcnej arteriálnej hypertenzie).

Výbor PRAC vzal na vedomie výsledky štúdie realizovanej agentúrou DAC, ktoré naznačili, že riziko pľúcnej hypertenzie (PH) vrátane pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) a ochorenia srdca je u pacientov liečených amfepramónom v porovnaní s kontrolnou kohortou vyššie. Navyše viac pacientov liečených amfepramónom zomrelo na srdcové ochorenia (hlavnou príčinou smrti bol infarkt myokardu) v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine.

Uznalo sa, že tieto výsledky boli získané v skupinách, ktoré neboli vyvážené z hľadiska BMI. Vzhľadom na to, že obezita je rizikový faktor pre niektoré podtypy pľúcnej hypertenzie a pre srdcové choroby, uskutočnila sa analýza podskupín s použitím kódov ICD, ktoré sa považujú za reprezentatívne pre obezitu. Je však dôležité poznamenať, že obezita nie je známym rizikovým faktorom pre PAH, ako konštatovali aj nezávislí odborníci, s ktorými sa v priebehu postupu konzultovalo. V tejto analýze nebol zistený žiadny štatistický rozdiel medzi oboma kohortami z hľadiska rizika PH vrátane PAH a rizika ochorenia srdca. Analýza podskupín sa vykonala aj v podskupine pacientov s komorbiditami, v ktorej sa výsledky rôznili, pričom pomery šancí sa chýlili rôznymi smermi, ale nedosiahli štatistickú významnosť. Výbor PRAC usúdil, že tieto analýzy boli obmedzené malou veľkosťou vzorky podskupín, ale aj preto, že podskupiny pravdepodobne neboli reprezentatívne a mohol sa v nich prejaviť aj iný mäťúci faktor. Najmä v prípade podskupiny pacientov s diagnózou obezity alebo komorbidít stanovenou v nemocnici sa očakáva, že údaje budú neúplné, pretože obezita, hypercholesterolémia alebo cukrovka bývajú diagnostikované mimo nemocnice a kódované len vtedy, ak je to relevantné pre

pobyt v nemocnici. Výbor PRAC preto usúdil, že pri extrapolácii týchto výsledkov na celú skupinu pacientov liečených amfepramónom je potrebná obozretnosť.

Kohorty sa ďalej analyzovali v podskupine pacientov, ktorí užívali iné lieky na zníženie hmotnosti, t. j. efedrín, orlistat, dexfenfluramín, ako ďalší zástupný ukazovateľ obezity. Neočakáva sa, že táto analýza bude poznačená rovnakým problémom, pokiaľ ide o úplnosť diagnostického kódu, a ak by sa aj získali len údaje o predpísaných liekoch, výbor PRAC ich považoval za najspoľahlivejší súbor údajov v analýzach podskupín. Podľa týchto analýz nie je obezita veľkým mäťúcim faktorom.

Vzhľadom na identifikované obmedzenia a vzhľadom na to, že nešlo o potvrdzujúce skúšanie, nebolo možné očakávať, že štúdiou bude možné štatisticky potvrdiť riziká. Väčšina bodových odhadov má však hodnotu vyššiu ako 1, preto výbor PRAC usúdil, že zistenia pravdepodobne nemožno pričítať náhode. V kontexte známeho rizika PAH pri anorektikách výbor PRAC celkovo usúdil, že výsledky ďalej podporili závažnosť tejto obavy v prípade amfepramónu a poukázali na pretrvávanie rizika napriek opatreniam zavedeným v roku 1996.

V štúdií agentúry DAC sa zistilo, že užívanie amfepramónu pred tehotenstvom alebo počas neho sa spája aj s kardiomyopatiou pri narodení a v prípade užívania pred tehotenstvom s vrodenými chybami všeobecne. Účinok obezity ako mäťúceho faktora sa však v tejto analýze nehodnotil.

Napriek očakávanému nedostatočnému hláseniu bol od zavedenia opatrení na minimalizáciu rizík hlásený relevantný počet prípadov, čo potvrdzuje známe obavy týkajúce sa bezpečnosti v súvislosti s pľúcnyimi, srdcovými, cerebrovaskulárnymi a neuropsychiatrickými poruchami a poukazuje na to, že riziká neboli primerane zmiernené. Tento názor zastáva aj skupina AHEG. Údaje, ktoré sa objavili od roku 1996 v literatúre, potvrdili, že riziko PAH sa zvyšuje s narastajúcou dĺžkou liečby, prinajmenšom pre fenfluramín. Výbor PRAC dospel k záveru, že tieto údaje spolu s údajmi z kazuistík, literatúry a štúdie agentúry DAC potvrdili význam tohto účinku triedy v prípade sympatomimetických anorektík vrátane amfepramónu.

V uvedených dvoch štúdiách, v ktorých sa použili údaje o primárnej starostlivosti z Dánska a Nemecka, sa aj napriek uznaným obmedzeniam preukázala neprijateľná miera nedodržiavania zavedených opatrení na minimalizáciu rizika. V oboch štúdiách bola zaznamenaná neprijateľná miera užívania dlhšie ako tri mesiace (13,6 % a približne 12 %), pričom ide o kritické opatrenie na minimalizáciu rizika PAH a tiež rizika závislosti. Zo spontánnych hlásení sa zistilo podávanie v kombinácii s inými centrálnymi pôsobiacimi anorektikami a tiež u pacientov s náchylnosťou k zneužívaniu liekov, so známym alkoholizmom, čo vystavuje pacientov vyššiemu riziku PAH a závislosti, v uvedenom poradí. Pacienti s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo so súčasným kardiovaskulárnym ochorením alebo závažnou arteriálnou hypertenziou a psychiatrickými poruchami majú vyššie riziko vzniku súvisiacich nežiaducich udalostí. Obavy preto vyvoláva aj skutočnosť, že v štúdií, v ktorej sa použili údaje z Nemecka, sa zistilo v približne 4 % prípadov podávanie pacientom s CV ochoreniami, alebo v 26 až 30 % prípadov, ak sa zohľadní aj podávanie pacientom s hypertenziou (závažná hypertenzia je kontraindikáciou), pričom boli hlásené prípady aj kazuistiky u pacientov s kardiovaskulárnymi a psychickými poruchami. V štúdií, v ktorej sa použili údaje z Dánska, sa ďalej v 1,5 % prípadov zistilo podávanie u gravidných žien (z toho po roku 1997 bolo 9 % v druhom a treťom trimestri) a boli hlásené prípady u gravidných pacientok napriek skutočnosti, že amfepramón sa nesmie užívať počas tehotenstva, keďže riziko pre nenarodené dieťa nemožno vylúčiť.

Vzhľadom na významnú mieru nedodržiavania zavedených opatrení na minimalizovanie rizík dospel výbor PRAC k záveru, že tieto opatrenia nie sú účinné na primeranú minimalizáciu rizík spojených s liečbou liekmi obsahujúcimi amfepramón.

Výbor PRAC vzal do úvahy názory skupiny AHEG a zvažil možnosť zmien v informáciách o lieku, zavedenia vzdelávacích materiálov, ako sú kontrolný zoznam pre predpisujúcich lekárov a karta pre

pacientov, odstránenia balení obsahujúcich tablety na liečbu dlhšiu ako 30 dní, odporúčania, aby sa na vnútroštátnej úrovni zabránilo možnosti opakovaného predpisovania a elektronického predpisovania liekov, s cieľom zlepšiť informovanosť o rizikách a súvisiacich opatreniach na ich minimalizovanie a zabezpečiť pravidelné návštevy u lekára, aby sa u pacientov opätovne posudzovala vhodnosť liečby amfepramónom. Výbor PRAC však usúdil, že riziká spojené s liečbou amfepramónom, ako aj súvisiace opatrenia na minimalizovanie rizík, sú v lekárskej komunite dlho a dobre známe, čo sa odráža v lekárskej a vedeckej literatúre. Výbor PRAC preto usúdil, že ďalšie oznamovanie dobre známych informácií by významne neovplyvnilo predpisovanie lieku. Výbor PRAC ďalej konštatoval, že hoci aktuálne dostupné balenia umožňujú liečbu v maximálnej dĺžke 4 mesiace pri následnom predpisovaní, vzhľadom na pozorované spôsoby použitia sa zdá, že tento jeden mesiac navyše nie je stimulom dlhodobého užívania. Obmedzenie veľkosti balenia by navyše pacientom nezabránilo získať predpisy od viacerých lekárov, najmä vzhľadom na riziko závislosti od lieku. Ďalším pravdepodobným dôvodom pozorovaného vzorca užívania po dlhšiu dobu, než sa odporúča, je chronický charakter obezity vyžadujúci dlhodobú liečbu. Pacienti a predpisujúci lekári sa preto môžu snažiť predĺžiť liečbu na dlhšie obdobie, než schválené tri mesiace. Potenciál vzniku závislosti a potreba dlhodobej liečby obezity sa preto považujú za hlavné faktory obmedzujúce účinnosť ďalšej minimalizácie rizík. Výbor PRAC diskutoval aj o možnosti zavedenia programu kontrolovaného prístupu ako formy systému kontrolovanej dodávky, avšak niektoré členské štáty vyjadrili obavy týkajúce sa vykonávania takéhoto programu vzhľadom na rozmanitosť zdravotníckych pracovníkov podieľajúcich sa na predpisovaní a podávaní amfepramónu. Vzhľadom na miernu a dočasnú účinnosť amfepramónu výbor PRAC napokon usúdil, že zavedenie takéhoto programu by nebolo pre tento liek primerané.

Výbor PRAC celkovo nedokázal identifikovať uskutočniteľné opatrenia, ktoré by zabezpečili účinnú minimalizáciu rizík spojených s liečbou liekmi obsahujúcimi amfepramón, najmä rizík PAH, kardio/cerebrovaskulárneho ochorenia a závislosti, zneužívania a tolerancie.

Vzhľadom na to, že nie je možné dostatočne minimalizovať riziká spojené s liečbou liekmi obsahujúcimi amfepramón, dospel výbor PRAC k záveru, že riziká prevyšujú mierny a dočasný prínos so sporným klinickým významom amfepramónu ako doplnkovej liečby k diéte u pacientov s obezitou a BMI 30 kg/m<sup>2</sup> alebo vyšším, ktorí neodpovedali na vhodný režim znižovania hmotnosti samotný.

Výbor PRAC vzal tiež na vedomie názor skupiny AHEG, že dlhodobé (2 roky) údaje o bezpečnosti, ktoré by sa získali prostredníctvom registrov, by mohli pomôcť pri riešení bezpečnostných obáv súvisiacich s kardiovaskulárnymi ochoreniami a PAH, a zvážil, či by ďalšie štúdie mohli poskytnúť ďalšie dôkazy na bližšiu charakterizáciu účinnosti a bezpečnosti amfepramónu. Vzhľadom na identifikované výhrydy týkajúce sa bezpečnosti, najmä v súvislosti s používaním dlhším ako tri mesiace, sa však nepovažovalo za možné určiť podmienky na kontrolu bezpečnosti pacientov v dlhodobom klinickom skúšaní, ktorá by spĺňala súčasné normy. Dokonca aj v kontrolovaných podmienkach klinického skúšania, v ktorom je možné pacientov pozorne sledovať, je otáznе, či by bolo možné predísť nežiaducim reakciám spájaným s amfepramónom, ako sú mozgová príhoda alebo závislosť. Na vylúčenie rizika závažnej kardiovaskulárnej udalosti (MACE) by pritom boli potrebné rozsiahle skúšania. Vzhľadom na zriedkavosť výskytu PAH by okrem toho nebolo pravdepodobné, že by sa v klinických skúšaníach zistila. Neintervenčné štúdie bezpečnosti by navyše neumožnili získať potrebné údaje na preukázanie pozitívneho pomeru prínosu a rizika, najmä vzhľadom na obmedzenú dostupnosť ďalších databáz a druh zaznamenaných údajov (napr. nedostatok údajov o BMI). Výbor PRAC preto nedokázal identifikovať podmienky, pri ktorých, ak by boli v budúcnosti splnené, by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika týchto liekov v definovanej populácii pacientov.

Výbor PRAC preto odporúča zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce amfepramón.

## Postup opätovného preskúmania

Po prijatí odporúčania výboru PRAC v júni 2022 držiteľia povolenia na uvedenie na trh, spoločnosti Artogodan a Temmler Pharma, požiadali o opätovné preskúmanie odporúčania výboru PRAC týkajúceho sa postúpenia veci podľa článku 31 podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúceho z údajov dohľadu nad liekmi pre lieky obsahujúce amfepramón.

Výbor PRAC posúdil podrobné odôvodnenie, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v rámci postupu opätovného preskúmania, a vedecké údaje podporujúce toto odôvodnenie, ktoré sú opísané ďalej:

### **Bezpečnosť**

#### Riziká pľúcnej hypertenzie/PAH a chlopňových chýb srdca v literatúre a spontánnych hláseniach

Pokiaľ ide o údaje z literatúry, výbor PRAC usúdil, že štúdia SNAP (epidemiologická štúdia zahŕňajúca pacientov liečených amfepramónom uverejnená po roku 1996, keď sa zistilo, že riziko PAH je účinok charakteristický pre triedu anorektík vrátane amfepramónu) nezahŕňala dostatočný počet pacientov liečených amfepramónom (päť alebo menej v každej skupine) na zistenie rizika PAH špecificky pri týchto liekoch (Rich, 2000)<sup>3</sup>. Navyše bolo už na základe štúdie IPPHS stanovené, že riziko PAH sa zvyšuje u pacientov liečených anorektikami počas viac ako troch mesiacov. V štúdii SNAP sa kumulatívne porovnávala len liečba dlhšia ako 6 mesiacov s liečbou kratšou ako 6 mesiacov a boli v nej získané ďalšie dôkazy o zvyšujúcom sa riziku PAH pri dlhšej anorektickej liečbe. Táto novšia štúdia (SNAP) preto neprináša uistenie, pokiaľ ide o riziko PAH pri liečbe amfepramónom všeobecne ani pri kumulatívnej liečbe kratšej ako 6 mesiacov. Okrem toho sa usudzuje, že publikovaná kazuistika o PAH u pacienta s mutáciou BMPR2, ale bez ďalších rizikových faktorov, nepodporuje možný doplnkový účinok amfepramónu pri vzniku PAH u pacientov s takýmito mutáciami.

Pokiaľ ide o spontánne hlásenia, konštatuje sa, že bol hlásený malý počet prípadov PH a VHD, to však nie je neočakávané. PAH je skutočne zriedkavé ochorenie, ktoré býva často diagnostikované oneskorene pre jeho nešpecifické znaky a príznaky (napr. často chybne pripisované veku alebo iným zdravotným stavom). Stanoveniu súvislosti s liečbou amfepramónom môže brániť aj prípadný dlhý čas do nástupu PAH spolu s komorbiditami a užívaním iných liekov (vrátane liekov na zníženie hmotnosti) v tejto populácii pacientov, preto nie je absencia prípadov považovaných za prípady určite súvisiace s amfepramónom neočakávaná. V tejto súvislosti sa berie na vedomie počet identifikovaných prípadov súvisiacich s pľúcnou hypertenziou (14) v spojitosti s amfepramónom vrátane prípadov hlásených od roku 1996 (12). Podobne aj VHD vyvolaná liekom sa diagnostikuje najmä na základe echokardiografických zmien, keďže klinické príznaky sú oneskorené, a tak môže byť vzhľadom na uvedené charakteristiky populácie pacientov a odporúčanú dĺžku liečby zložitá identifikovať podozrivé lieky. Hoci dostupné dôkazy zatiaľ neumožňujú vylúčiť alebo potvrdiť príčinnú súvislosť medzi VHD a amfepramónom, berie sa na vedomie počet identifikovaných prípadov súvisiacich s VHD (23), väčšinou hlásených po roku 2000 (18), keď bola táto záležitosť predmetom preskúmania na úrovni EÚ. VHD preto zostáva závažnou potenciálnou bezpečnostnou výhradou.

Vzhľadom na obmedzenia spontánne hlásených údajov vrátane nedostatočného hlásenia navyše tieto zdroje údajov nie sú užitočné pri posudzovaní incidencie nežiaducich reakcií a nie sú dostatočné na potvrdenie absencie určitých výhrad týkajúcich sa bezpečnosti.

Z mechanistického hľadiska výbor PRAC zopakoval svoje stanovisko, že hoci sa predpokladá, že etkatinón pravdepodobne nepôsobí na receptor 5-HT<sub>2B</sub>, klinický význam tohto zistenia nie je jasný,

---

<sup>3</sup>Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneweiss 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.

keďže zostáva možnosť zapojenia ďalších biologických dráh, čomu nasvedčujú údaje v literatúre. Hoci sa teda poznatky o mechanizmoch vedúcich k výskytu PAH a VHD v priebehu rokov rozšírili, predložené neklinické údaje nie sú dostatočné na vylúčenie príčinnej súvislosti medzi amfepramónom a PH/PAH alebo možnej súvislosti medzi amfepramónom a VHD.

Výbor PRAC súhlasil s tým, že farmakologický účinok fenfluramínu a amfepramónu nie je rovnaký, a preto účinky pozorované najmä pri používaní fenfluramínu nemožno priamo extrapolovať na amfepramón z hľadiska konkrétneho farmakologického mechanizmu. Vzhľadom na zhromaždené údaje o bezpečnosti konkrétne pre amfepramón a v súvislosti výhradami spájanými s touto triedou liekov vrátane ďalších sympatomimetických liekov (napr. fenylpropanolamínu) však výhrady identifikované ako výsledok preskúmania v roku 1996 pretrvávajú.

#### Riziká PAH a kardiovaskulárnych porúch v štúdiách v nemeckých a dánskych databázach

Výbor PRAC zvážil výsledky z dvoch pozorovacích štúdií vykonaných v nemeckých a dánskych databázach zdravotnej starostlivosti. Retrospektívne analýzy údajov z existujúcich databáz, ako sú elektronické databázy zdravotnej starostlivosti, sú pri observačnom postupe dôležitými nástrojmi na hodnotenie obáv týkajúcich sa bezpečnosti. Takéto analýzy však majú aj rad obmedzení a problémov. Tie sa musia riešiť individuálne v závislosti od ochorenia, dostupných údajov a cieľa uskutočňovanej štúdie.

Výsledky pozorovacej štúdie v nemeckej databáze zdravotnej starostlivosti nenaznačovali, že pacienti, ktorí začali užívať amfepramón, mali vyšší výskyt vybraných kardiovaskulárnych udalostí s dôsledkami oproti pacientom, ktorí začali užívať orlistat, išlo však o opisnú štúdiu obmedzenú na výsledky bez smrteľných následkov. Aj keď určitý mätúci vplyv indikácie možno znížiť porovnaním s orlistatom, zvyškové mätúce vplyvy môžu aj tak skresliť výsledky kvôli odlišným charakteristikám pacientov, ktoré neboli dostatočne zohľadnené. Tieto výsledky sa teda označujú ako hrubé miery udalosti, keďže amfepramón je na rozdiel od orlistatu kontraindikovaný pri rade stavov vrátane stavov súvisiacich so základným kardiovaskulárnym ochorením, a preto u pacienta s orlistatom môže existovať vyššie riziko kardiovaskulárnych udalostí. Pacienti liečení orlistatom boli starší ako pacienti liečení amfepramónom (priemer a medián rozdielu približne 6 rokov) a môže existovať miera obezity alebo iné významné rozdiely v charakteristikách pacientov, ktoré neboli zohľadnené. Preto sa zdá, že táto analýza má významné nedostatky. Výsledky neumožňujú vyvrátenie kardiovaskulárneho rizika (ani rizika PAH) súvisiaceho s amfepramónom.

V prípadovej kontrolnej štúdií, v ktorej sa analyzovalo podávanie amfepramónu v dánskej databáze zdravotnej starostlivosti, bolo u pacientov liečených amfepramónom zaznamenané vyššie riziko PH vrátane PAH a ochorenia srdca v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorej nebol tento liek nikdy predpísaný. S cieľom získať informácie o možnom mätúcom vplyve BMI, ktorý je rizikovým faktorom pre niektoré podtypy PH a pre ochorenia srdca, ale nie je známym rizikovým faktorom pre PAH, sa uskutočnili analýzy podskupín s využitím dostupných premenných považovaných za zástupné ukazovatele pre BMI. Patrili k nim hospitalizácia s diagnózou obezity, určité komorbidity a iné lieky na zníženie hmotnosti. Zatiaľ čo hodnota OR > 1 v skupine s amfepramónom poukazuje na zvýšené riziko PH vrátane PAH bola zistená v analýzach podskupín s inými liekmi na zníženie hmotnosti, aj keď bez dosiahnutia štatistickej významnosti, v analýzach ostatných podskupín sa zvýšené riziká PH vrátane PAH ani ochorenia srdca nezistili. Boli však zdôraznené obmedzenia týchto analýz podskupín vrátane malej veľkosti vzorky a možnej odchýlky pri výbere podsúborov pacientov s diagnostikovanou obezitou alebo súvisiacimi komorbiditami, ktorých závažnosť alebo trvanie tiež neboli zohľadnené. Je sporné, či všetky premenné použité na analýzy podskupín sú (rovnocennými) zástupnými ukazovateľmi pre BMI a či sú teda vhodnou voľbou možných mätúcich faktorov. Ďalej sa konštatuje, že do tejto štúdie boli zaradení len pacienti, ktorí v priebehu obdobia sledovania žili. To

pravdepodobne viedlo k odchýlke z hľadiska imortality, čo vedie k obavám pri interpretácii porovnávacích analýz. V tomto prípade by sa mohli podceňovať riziká spojené s amfepramónom. Ďalšie obmedzenie, pokiaľ ide o výsledky týkajúce sa akýchkoľvek srdcových ochorení, spočíva v použitých diagnostických kódoch, ktoré neboli vážené a používali sa spoločne a ktoré mohli byť na získanie spoľahlivých výsledkov príliš široké.

Pri porovnaní rizika udalostí v súvislosti s liečbou amfepramónom kratšou alebo dlhšou ako 90 dní nebol zaznamenaný významný rozdiel, s výnimkou rizika choroby srdca pri posudzovaní celého obdobia. Toto porovnanie však treba interpretovať opatrne vzhľadom na potenciálne matúce faktory a konzervatívnu definíciu obdobia liečby, ktorou sa pravdepodobne podhodnotilo dlhodobé užívanie, čo mohlo ovplyvniť výsledky. Navyše sa nebrala do úvahy kumulovaná dĺžka užívania.

Vzhľadom na identifikované obmedzenia a vzhľadom na to, že nešlo o potvrdzujúce skúšanie, nebolo možné očakávať, že štúdiou bude možné štatisticky potvrdiť riziká. Z rovnakých dôvodov nie je možné uvedené riziká na základe týchto údajov zamietnuť. Je všeobecne známe, že absencia štatistickej významnosti v súvislosti s testovanou súvislosťou nie je dôkazom absencie súvislosti. To je dôležité najmä v prípade ukazovateľov bezpečnosti. Tvrdenie, že vymiznutie významnej súvislosti po stratifikácii by malo viesť k odmietnutiu podozrenia na príčinnú súvislosť, preto nie je schválené. Výbor PRAC trvá na svojom stanovisku, že keďže väčšina bodových odhadov pre PH vrátane PAH má hodnotu vyššiu ako 1, tieto zistenia pravdepodobne nemožno pričítať náhode. Naďalej platí záver, že v kontexte známeho rizika PAH pri užívaní anorektík tieto výsledky ešte podporili závažnosť výhrady v prípade amfepramónu a poukázali na pretrvávajúce riziko napriek opatreniam zavedeným v roku 1996.

#### Nedodržanie informácií o lieku

Výbor PRAC súhlasil s názorom, že na základe spontánnych hlásení boli identifikované prípady, ktoré predstavujú potenciálne škodlivé použitie amfepramónu mimo schválenej registrácie.

Pozorovacia štúdia vykonaná v nemeckej databáze zdravotnej starostlivosti poukazuje na pretrvávajúce používanie pri nedodržaní informácií o lieku, ktoré sa v posledných rokoch pohybovalo okolo 12 %. Dĺžka liečby bola odhadnutá z predpísanej dennej dávky alebo, ak boli tieto údaje k dispozícii, z počtu tabliet v balení pre konkrétnu formu a počtu predpísaných balení. Uznáva sa, že v tejto analýze chýbal denný počet tabliet u väčšiny pacientov a priemerný počet tabliet (1 tableta denne) bol pre týchto pacientov stanovený imputáciou. Zatiaľ čo približne tretinu foriem amfepramónu predávaných v Nemecku od roku 1998 predstavujú 25 mg tablety, ktoré sa majú užívať trikrát denne, v štúdiu zodpovedali menej ako 3 % predpisov, takže riziko nadhodnotenia dĺžky liečby touto imputáciou bolo nízke. Niektoré analýzy citlivosti sa uskutočnili s maximálnym denným počtom tabliet zaznamenaným v súbore údajov, avšak z údajov nevyplýva, že by to mohla byť bežne užívaná dávka a teda by sa značne podhodnotila dĺžka liečby. V analýze „dĺžky kontinuálnej liečby“ bol možný maximálny časový odstup 365 dní medzi predpismi, aby sa mohli považovať za súčasť rovnakého obdobia. Z týchto výsledkov preto výbor PRAC získal skôr informácie o prerušovanom užívaní počas dlhších období, konkrétne 39,5 % pacientov užívalo amfepramón prerušovane niekoľko rokov. Výbor PRAC naďalej zastával názor, že hoci existujú obmedzenia, ich vplyv na údaje sa nepovažuje za významný a údaje si zachovávajú platnosť pre sledovanú populáciu, avšak s upozornením.

V tejto štúdiu sa počas skúmaného obdobia zvýšil absolútny počet pacientov s predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami v anamnéze liečených amfepramónom. Technické obmedzenia sledovania pacientov v databáze mohli viesť k podhodnoteniu dĺžky liečby alebo existencie predchádzajúcej anamnézy vybraných udalostí.

V štúdiu agentúry DAC sa tiež uvádza, že po zavedení opatrení na minimalizovanie rizík z roku 1996 bolo 13,6 % pacientov liečených amfepramónom dlhšie než je maximálna dĺžka užívania, a to oproti



14,9 % počas celej štúdie. V tejto štúdii sa dva vyzdvižené predpisy počítali ako súčasť rovnakého obdobia liečby s rezervou jedného týždňa medzi poslednou tabletou na lekársky predpis a ďalším vyzdviženým predpisom, čo sa považovalo za nezvyčajne konzervatívny prístup, ktorý pravdepodobne viedol k svojvoľnému oddeleniu spojených epizód liečby, takže uvedené údaje pravdepodobne podhodnocovali nedodržanie maximálnej odporúčanej dĺžky liečby. Interpretáciu opakovaných období liečby prerušených krátkymi obdobiami je treba zvážiť aj z hľadiska bezpečnosti. Dokazuje to skutočnosť, že pacienti zvyčajne absolvovali viac ako jednu epizódu liečby (priemerný počet terapií na osobu: 4,6; medián: 2) a že medián času medzi všetkými obdobiami liečby je 39 dní.

V tejto štúdii bolo hlásené aj užívanie počas gravidity (1,5 %, z čoho 9 % v druhom a treťom trimestri po roku 1997), pričom tieto lieky sa nesmú užívať počas gravidity, pretože nemožno vylúčiť riziko pre nenarodené dieťa.

Konštatovalo sa, že analýza vychádzala z počtu vyzdvižených predpisov a nezohľadňovala, či boli vyzdvižené tablety užité. V týchto druhoch analýz je to častá neistota. Vzhľadom na ďalšie aspekty dizajnu štúdie, ako je použitá konzervatívna definícia obdobia liečby, sa však jej vplyv považuje za obmedzený a výbor PRAC naďalej zastáva stanovisko, že miera užívania nad rámec odporúčanej dĺžky liečby je skôr podhodnotená.

Výbor PRAC súhlasil s názorom, že rozsah použitia lieku mimo schválenej registrácie sa má vždy zvážiť v kontexte rizík, s ktorými môže byť spojené. Výbor PRAC konštatoval, že v týchto dvoch pozorovacích štúdiách nebolo možné vyhodnotiť kardiovaskulárne riziká a riziká PH/PAH v dôsledku použitia pri nedodržaní informácií o lieku, čiastočne z dôvodu dôležitých údajov o charakteristikách pacientov. Na základe týchto údajov teda nemožno bližšie potvrdiť ani vyvrátiť riziká v dôsledku použitia mimo schválenej registrácie. Tieto riziká však boli v minulosti stanovené a boli hlásené ďalšie prípady, a to aj u pacientov, ktorí užívali amfepramón dlhšie, ako je povolené.

V štúdiách sa neskúmal výskyt závislosti, aj toto riziko však už bolo stanovené a užívanie lieku dlhšie, než sa odporúča, môže tiež odrážať riziko závislosti od amfepramónu. Vzhľadom na známe závažné výhrady týkajúce sa bezpečnosti v súvislosti s pľúcny, kardio-/cerebrovaskulárnymi, neuropsychiatrickými poruchami a závislosťou výbor PRAC naďalej zastáva názor, že výsledky uvedených štúdií spolu s informáciami zo spontánnych hlásení (t. j. pacienti užívajúci liek pri nedodržaní opatrení na minimalizovanie rizík zavedených v informáciách o lieku v roku 1996) poukazujú na neprijateľnú úroveň nedodržiavania informácií o lieku, pokiaľ ide o dĺžku liečby a stavy, pri ktorých je amfepramón kontraindikovaný.

V Rumunsku, podobne ako v Dánsku, je amfepramón uvedený na zozname omamných látok. V Rumunsku sa tieto látky vydávajú v lekárňach iba na základe osobitného predpisu, neexistuje však prísny dohľad s cieľom obmedziť počet predpisov vydaných pre jedného pacienta. V Dánsku musia lekárne a sklady vykazovať ročné množstvá prijaté, odoslané a na sklade. Výbor PRAC konštatoval, že pre Rumunsko nie sú k dispozícii žiadne údaje o predpisovaní ani použití. Keďže údaje o predaji neposkytujú podrobné informácie o predpise lieku, nemožno na základe údajov o predaji hodnotiť dodržiavanie informácií o lieku. Hoci výsledky pozorovacích štúdií nemožno priamo extrapolovať na Rumunsko, vzhľadom na opatrenia zavedené v oboch členských štátoch možno predpokladať porovnateľnú úroveň nedodržiavania opatrení. Výbor PRAC preto v závere trvá na svojom stanovisku, že všetky údaje týkajúce sa nedodržiavania povoleného použitia v súhrne vyvolávajú obavy, pokiaľ ide o účinnosť zavedených opatrení na minimalizovanie rizík.

### **Účinnosť**

Výbor PRAC súhlasil s názorom a naďalej zastával názor, že dostupné štúdie predložené na podporu účinnosti ukazujú priemerný rozdiel 3,8 % medzi amfepramónom a placebo, pokiaľ ide o zníženie

pôvodnej hmotnosti po 12 týždňoch. Hoci sa neočakáva, že by tieto štúdie boli realizované v súlade so súčasnými normami, je dôležité preskúmať dizajn a realizáciu štúdií s cieľom pochopiť silné stránky a neistoty, pokiaľ ide o údaje o účinnosti. Obmedzenia, ktoré už výbor PRAC zaznamenal v súvislosti s týmito skúšaniami, naďalej platia vrátane malej veľkosti vzorky, nedostatočného opisu populácií a dodržiavania liečby v skúšaníach, zlučovania výsledkov heterogénnej populácie (napr. z hľadiska BMI a komorbidít). Konštatuje sa tiež, že skupina AHEG poukázala na nedostatok dostatočne spoľahlivých údajov z randomizovaných klinických skúšaní na porovnanie úbytku hmotnosti pri krátkodobej liečbe amfepramónom oproti placebo.

Výbor PRAC konštatoval, že hoci opätovné zvýšenie hmotnosti pozorované po ukončení liečby nie je neočakávané, nie sú k dispozícii dostatočné klinické dôkazy na podporu tvrdení, že existujú situácie, keď sa úvodná liečba liekom potláčajúcim chuť do jedla počas 3 mesiacov môže považovať za prínosnú pre pacienta s obezitou ako súčasť komplexného programu na zníženie hmotnosti alebo ak sa liečba iným liekom proti obezite musí ukončiť z dôvodu neznášanlivosti, najmä však nie sú k dispozícii údaje na identifikáciu skupiny (skupín) pacientov, pre ktorých by mohla mať takýto prínos. Ďalej sa konštatoval nedostatok údajov o nárokovanej účinnosti amfepramónu u pacientov s emocionálnym jedením, ktorých by amfepramón podporil, aby začali s nízkokalorickou diétou a dodržiavali ju a aby znížili hmotnosť prostredníctvom zmien v správaní. Tento názor zastáva aj skupina AHEG.

Klinický význam krátkodobej liečby amfepramónom je celkovo naďalej sporný.

### ***Opatrenia na minimalizovanie rizík***

Výbor PRAC poznamenal, že možnosť zavedenia ďalších opatrení na minimalizovanie rizík sa zvyčajne posudzuje individuálne. Pri takomto posudzovaní sa zohľadňuje povaha výhrad týkajúcich sa bezpečnosti v kontexte pomeru rizika a prínosu lieku, terapeutická potreba lieku, cieľová populácia a požadované klinické kroky, ako aj potenciálna účinnosť, uskutočniteľnosť a primeranosť zvažovaných opatrení.

Výbor PRAC ďalej uvažoval o miere informovanosti lekárov a predpisujúcich lekárov o rizikách amfepramónu. Hoci boli lieky s obsahom amfepramónu po zrušení rozhodnutia Komisie z 9. marca 2000 znova uvedené na trh v niektorých členských štátoch, podľa lekárskej literatúry, ktorá bola odvtedy uverejnená, sa dobre známe riziká liečby amfepramónom nikdy nezmiernili. Od roku 1996 boli bez ohľadu na menšie nezrovnalosti v informáciách o lieku pre tieto lieky dôležité riziká opísané v informáciách o lieku pre všetky lieky obsahujúce amfepramón. Akýkoľvek predpoklad, že opätovné uvedenie na trh by bolo vnímané ako vyvrátenie známych výhrad týkajúcich sa bezpečnosti, je preto neopodstatnený. Navyše nemožno prijať ani argument, že pre lekárov by bolo ťažké zapamätať si všetky kontraindikácie, keďže viaceré z nich opisujú stavy súvisiace s celkovými bezpečnostnými obavami týkajúcimi sa pľúcneho, kardiovaskulárneho, cerebrovaskulárneho a neuropsychiatrického zdravia, ktoré sú pre túto triedu liekov už dlho známe. Neočakáva sa ani, že predpisujúci lekári sa pri predpisovaní liekov budú spoliehať výlučne na pamäť.

Vzhľadom na úroveň nedodržiavania odporúčaní zaznamenanú v Dánsku napriek zavedeným opatreniam a vzhľadom na potrebu dlhodobej liečby obezity výbor PRAC trvá na svojom stanovisku, že navrhované zmeny informácií o lieku a ďalšie oznamovanie dobre známych rizík a súvisiacich opatrení prostredníctvom kontrolného zoznamu pre lekárov a DHPC by významne neovplyvnili návyky pri predpisovaní lieku a teda neviedli k dostatočnej minimalizácii rizika.

Výbor PRAC tiež súhlasil s tým, že navrhované zmenšenie veľkosti balenia by dostatočne neprispelo k obmedzeniu dĺžky liečby, keďže by nezabránilo predpisovaniu niekoľkých balení ani získavaniu lekárskeho predpisu od viacerých lekárov, čo je vzhľadom na stanovené riziko závislosti od lieku

mimoriadne znepokojujúce. Výbor PRAC tiež poukázal na úroveň nedodržovania odporúčaní v Nemecku napriek tomu, že nie je dostupné balenie so 120 tabletami.

Predpokladá sa, že aj možnosť získať predpisy od viacerých lekárov spolu s potrebou dlhodobej liečby obezity a potenciálom závislosti znižujú možnú účinnosť navrhovanej karty pacienta.

Výbor PRAC diskutoval aj o možnosti zavedenia určitej formy systému kontrolovanej dodávky, ale vzhľadom na nízky dočasný prínos krátkodobej liečby amfepramónom sa to nepovažovalo za primerané. Boli tiež vznesené výhrady týkajúce sa uskutočniteľnosti takéhoto programu.

Výbor PRAC celkovo trvá na svojom stanovisku, že nebolo možné identifikovať žiadne uskutočniteľné opatrenia, ktoré by zabezpečili dostatočne účinnú minimalizáciu rizík spojených s liečbou liekmi obsahujúcimi amfepramón, najmä rizík PAH, kardio-/cerebrovaskulárneho ochorenia a závislosti, zneužívania a tolerancie.

V tejto súvislosti by umožnenie ďalšieho overenia neúčinnosti navrhovaných opatrení na minimalizovanie rizík prostredníctvom ďalších štúdií naďalej vystavovalo pacientov riziku závažných nežiaducich reakcií, čo sa nepovažuje za prijateľné.

### **Lekárska potreba**

Aj keď sa uznáva, že dostupnosť rôznych možností liečby je výhodou v každej terapeuticko-oblasti vrátane manažmentu hmotnosti, výbor PRAC konštatoval, že v súčasných usmerneniach pre liečbu obezity sa amfepramón neuvádza a že v posledných rokoch je v EÚ k dispozícii niekoľko farmakologických možností regulácie hmotnosti vrátane perorálnych foriem. Výbor PRAC usúdil, že zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce amfepramón by nevedlo k vzniku nenaplnenej lekárskej potreby.

### **Záver týkajúci sa pomeru prínosu a rizika na základe postupu opätovného preskúmania**

Vzhľadom na to, že nie je možné dostatočne minimalizovať riziká spojené s liečbou liekmi obsahujúcimi amfepramón, trvá výbor PRAC na svojom závere, že riziká prevyšujú mierny a dočasný prínos so sporným klinickým významom amfepramónu ako doplnkovej liečby k diéte u pacientov s obezitou a BMI 30 kg/m<sup>2</sup> alebo vyšším, ktorí neodpovedali na vhodný režim znižovania hmotnosti samotný.

Výbor PRAC nedokázal identifikovať podmienky, pri ktorých, ak by boli v budúcnosti splnené, by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika pre tieto lieky v definovanej populácii pacientov. Výbor PRAC preto odporúča zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce amfepramón.

### **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Keďže

- Výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov dohľadu nad liekmi pre lieky obsahujúce amfepramón.
- Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje v súvislosti s bezpečnostnými obavami týkajúcimi sa pľúcnych, srdcových, cerebrovaskulárnych, neuropsychiatrických ochorení, závislosti od liekov a užívania v tehotenstve, ako aj účinnosti platných opatrení na minimalizovanie rizík, v kontexte účinnosti amfepramónu u pacientov s obezitou. Preskúmanie zahŕňalo odpovede, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh písomne a počas ústnych vysvetlení, výsledky dvoch pozorovacích štúdií uskutočnených v nemeckých a dánskych databázach zdravotnej starostlivosti, názory vyjadrené skupinou nezávislých odborníkov a tiež odôvodnenie opätovného preskúmania, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh.

- Výbor PRAC konštatoval, že štúdie, ktoré podporujú účinok amfepramónu na zníženie hmotnosti, sú poznačené závažnými obmedzeniami, a usúdil, že klinický význam mierneho a dočasného zníženia hmotnosti zaznamenaného pri liečbe amfepramónom je sporný vzhľadom na potrebu dlhodobého udržania zníženej hmotnosti u pacientov s obezitou.
- Výbor PRAC dospel k záveru, že na základe údajov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sa nemenia riziká spájané s liečbou amfepramónom, ktoré predtým stanovil výbor CPMP ako výsledok preskúmania podľa článku 12 smernice Rady 75/319/EHS.
- Výbor PRAC vzal na vedomie výsledky pozorovacích štúdií a informácie zo spontánnych hlásení po uvedení na trh, ktoré poukazujú na neprijateľnú úroveň nedodržiavania súčasných opatrení na minimalizovanie rizík liečby amfepramónom u pacientov s vyšším rizikom vzniku nežiaducich reakcií na liek a rizík, o ktorých je známe, že sa zvyšujú s dĺžkou liečby. Výbor PRAC usúdil, že z nich vyplývajú dôležité výhrady týkajúce sa verejného zdravia.
- Výbor PRAC preto dospel k záveru, že tieto opatrenia neboli účinné tak, aby sa dostatočne minimalizovali riziká liečby amfepramónom.
- Výbor PRAC diskutoval o možnosti zavedenia ďalších opatrení na minimalizovanie rizík a dospel k záveru, že žiadne uskutočniteľné a primerané opatrenia by nemohli zabezpečiť účinnú minimalizáciu rizík spojených s liečbou liekmi obsahujúcimi amfepramón, najmä pokiaľ ide o riziká pľúcnej arteriálnej hypertenzie, kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych ochorení a závislosti, zneužívania a tolerancie.
- Výbor PRAC preto dospel k záveru, že riziká prevyšujú mierny a dočasný prínos amfepramónu ako doplnkovej liečby k diéte u pacientov s obezitou a BMI 30 kg/m<sup>2</sup> alebo vyšším, ktorí neodpovedali na vhodný režim znižovania hmotnosti samotný.
- Výbor PRAC okrem toho nedokázal identifikovať žiadnu podmienku, pri splnení ktorej by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich amfepramón v definovanej populácii pacientov.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich amfepramón už nie je priaznivý a podľa článku 116 smernice 2001/83/ES sa povolenia majú zrušiť.

#### **Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh**

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

#### ***Celkový záver***

Koordinačná skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich amfepramón nie je priaznivý. Koordinačná skupina CMDh preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce amfepramón.