

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Med redno posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR), ki zajema obdobje od 23. 12. 2005 do 1. 6. 2020, so poročali o primerih resnih motenj srčnih zaklopk, pljučne hipertenzije in nenamenske uporabe (daljše trajanje uporabe in/ali večji odmerki, kot je priporočen, ter uporaba v nosečnosti). Glede na znane resne pomisleke o varnosti, povezane s tem terapevtskim razredom, so ti pomisleki vzbudili resne pomisleke o učinkovitosti vzpostavljenih ukrepov za zmanjševanje tveganja, Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pa je menil, da je potrebna nadaljnja preiskava vseh razpoložljivih podatkov za zdravila, ki vsebujejo amfepramon, v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo. Zaradi zgoraj navedenih resnih pomislekov glede varnosti je romunska agencija za zdravila (ANMMDMR) v okviru negotovosti glede kliničnega pomena skromne učinkovitosti kratkotrajnega zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo amfepramon, pri zdravljenju debelosti izrazila zaskrbljenost glede razmerja med tveganji in koristmi teh zdravil.

Romunija je 25. januarja 2021 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/EC in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo amfepramon, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Odbor PRAC je 27. oktobra 2022 sprejel priporočilo, ki je bilo revidirano 7. novembra 2022 in ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/EC obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Amfepramon spada v farmakoterapevtsko skupino „zdravila proti debelosti, ki delujejo centralno (oznaka ATC A08AA03)“. Je simpatomimetik s posrednim delovanjem, ki spada v skupino anoreksigenov. V Evropski uniji je trenutno odobren na Danskem, v Nemčiji in Romuniji kot dodatno zdravljenje k prehrani pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let ali 15 let, z debelostjo in ITM (indeksom telesne mase – merilo telesne mase glede na telesno višino) 30 kg/m² ali več, ki se na samo ustrezen režim zmanjševanja telesne mase niso odzvali.

Debelost je kronična vseživljenjska presnovna bolezen, katere zdravljenje temelji na vedenjskih spremembah, prehrani in telesni vadbi, s farmakoterapijo ali bariatričnim kirurškim posegom ali brez njega in je njegov cilj izguba telesne mase in zmanjšanje dejavnikov tveganja. Glavna cilja obvladovanja telesne mase sta zmanjšati telesno maso in ohranjati nižjo telesno maso, da bi pridobili kardiovaskularne (CV), presnovne in splošne koristi za zdravje.

Odbor PRAC je upošteval vse razpoložljive podatke v zvezi s pljučnimi, srčnimi, cerebrovaskularnimi in nevropsihiatričnimi pomisleki, odvisnostjo od zdravil in uporabo v nosečnosti, pa tudi učinkovitostjo ukrepov za zmanjšanje tveganja, uvedenih v okviru učinkovitosti amfepramona. Ti so vključevali neklinične, klinične podatke, podatke iz spontanega poročanja in iz literature, poleg tega pa tudi rezultate dveh študij, v katerih so bili uporabljeni podatki o primarnem zdravstvenem varstvu iz Nemčije (ki jo je izvedla agencija EMA) in Danske (ki jo je izvedlo podatkovno analitično središče danske agencije za zdravila (DAC)). Upoštevana so bila tudi stališča skupine neodvisnih strokovnjakov (ad hoc strokovne skupine (AHEG)).

Odbor PRAC je ugotovil, da razpoložljive študije učinkovitosti po 12 tednih kažejo rahlo kratkotrajno zmanjšanje telesne mase (povprečna razlika pri izgubi začetne telesne mase za 3,8 %) pri uporabi amfepramona v primerjavi s placebom. Vendar imajo te študije resne omejitve. Odbor PRAC je ob podpori AHEG menil, da podatki iz randomiziranih kliničnih preskušanj, v katerih so ocenjevali učinek 12-tedenskega zdravljenja z amfepramonom na izgubo telesne mase v primerjavi s placebom, niso bili na voljo. Ugotovljeno je bilo, da razpoložljivi podatki ne izpolnjujejo trenutnih meril za dokazovanje učinkovitosti zdravil, ki se uporabljajo pri obvladovanju telesne mase. Čeprav je izgubo telesne mase mogoče doseči po 12-tedenskem zdravljenju z amfepramonom, omejeni razpoložljivi podatki poleg

tega kažejo, da se telesna masa po prekinitvi zdravljenja ponovno pridobi, in zato kažejo, da to morda nima dolgoročne klinične koristi na telesno maso in v programu proti debelosti. Odbor PRAC in skupina AHEG sta menila, da je klinični pomen mejne in začasne izgube telesne mase, ugotovljene pri amfepramonu, vprašljiv v smislu potrebe po dolgoročnem vzdrževanju izgube telesne mase pri debelih bolnikih. Nadalje je poudaril, da trenutne smernice za zdravljenje debelosti ne omenjajo amfepramona.

Skupina AHEG je potrdila potrebo po dodatnem zdravljenju debelosti pri odraslih. Zato so nekateri strokovnjaki presodili, da morda obstajajo okoliščine in pogoji, v katerih lahko kratkotrajno zdravljenje z amfepramonom poleg prehrane, telesne dejavnosti in sprememb življenjskega sloga zagotovi začetne učinke izgube telesne mase, s čimer so bolniki z debelostjo motivirani, da nadaljujejo s temi spremembami življenjskega sloga ali drugimi načini zdravljenja, da ohranijo zmanjšano telesno maso. Vendar pa skupina AHEG ni mogla opredeliti populacije bolnikov, ki bi lahko imela posebne koristi od takšnega zdravljenja ali za katero bi amfepramon zadovoljil sicer neizpolnjeno potrebo. Strokovnjaki so na podlagi podatkov iz dobro zasnovanih kliničnih preskušanj, ki so dokazala znatno klinično pomembno izgubo telesne mase in sprejemljiv varnostni profil, ugotovili, da je poleg amfepramona na voljo več drugih možnosti zdravljenja. Nekatere od njih so primerne tudi za bolnike z debelostjo z dejavniki tveganja za kardiovaskularne bolezni.

Leta 1996 je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini Evropske agencije za vrednotenje zdravil (EMEA CPMP, ki ga je pozneje nadomestila EMA CHMP) kot izid pregleda v skladu s členom 12 Direktive Sveta 75/319/EGS zaključil, da je epidemiološka študija pokazala, da je uživanje anorektikov dejavnik tveganja za razvoj pljučne arterijske hipertenzije in da je uporaba anorektikov močno povezana s povečanim tveganjem za ta neželeni učinek zdravila. Poleg tega so zaključili, da je dolgotrajno zdravljenje povezano s tveganjem za farmakološko toleranco, odvisnost in odtegnitveni sindrom. Z upoštevanjem teh resnih pomislekov glede varnosti je bilo zdravljenje omejeno na 4–6 tednov in ni bilo daljše od treh mesecev. Indikacija je bila prav tako omejena na dodatno zdravljenje v obliki diete pri bolnikih z debelostjo in $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$, ki se niso odzvali samo na ustrezen režim zmanjševanja telesne mase. Vključene so bile kontraindikacije v primeru pljučne arterijske hipertenzije, hude hipertenzije, kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni, psihiatričnih motenj, vključno z anoreksijo nervozo in depresijo, nagnjenost k zlorabi zdravil, znani alkoholizem, pa tudi v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi anorektiki (tudi zaradi povečanega tveganja za potencialno smrtno pljučno arterijsko hipertenzijo).

Odbor PRAC je upošteval rezultate študije DAC, ki kažejo na večje tveganje za pljučno hipertenzijo (PH), vključno s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), in boleznimi srca pri bolnikih, zdravljenih z amfepramonom, v primerjavi s kontrolno kohorto. Poleg tega je več bolnikov, ki so se zdravili z amfepramonom, umrlo zaradi bolezni srca (miokardni infarkt je bil glavni vzrok smrti) v primerjavi z osebami v kontrolni skupini.

Ugotavljali so, da so bili ti rezultati pridobljeni pri skupinah, pri katerih vrednost ITM ni bila usklajena. Ker je debelost dejavnik tveganja za nekatere podvrste pljučne hipertenzije in bolezni srca, so izvedli analizo podskupin, pri čemer so uporabili kode ICD, ki veljajo kot reprezentativne za debelost. Kot so poudarili tudi neodvisni strokovnjaki, s katerimi je bilo opravljeno posvetovanje med postopkom, debelost kljub temu ni znan dejavnik tveganja za pljučno arterijsko hipertenzijo. V tej analizi ni bila ugotovljena nobena statistična razlika v tveganjih za pljučno hipertenzijo, vključno s pljučno arterijsko hipertenzijo, in za boleznimi srca med obema kohortama. Analiza podskupin je bila opravljena tudi pri podskupini bolnikov s pridruženimi boleznimi, pri katerih so bili rezultati različni, z lihim razmerji, ki so veljala v različnih smereh, niso pa dosegla statistične značilnosti. Odbor PRAC je menil, da so bile te analize omejene zaradi majhne velikosti vzorca podskupin, pa tudi zato, ker podskupine verjetno niso bile reprezentativne in so bile morda drugače zavajajoče. Zlasti za podskupino bolnikov z bolnišnično diagnozo debelosti ali povezanimi boleznimi se pričakuje, da bodo podatki nepopolni, saj se debelost, hiperholesterolemija ali sladkorna bolezen verjetno diagnosticirajo zunaj bolnišnice in so zabeležene le,

če je to pomembno za bivanje v bolnišnici. Odbor PRAC je zato menil, da je pri ekstrapolaciji teh rezultatov na celotno kohorto bolnikov, zdravljenih z amfepramonom, potrebna previdnost.

Poleg tega so kohorte analizirali v podskupini bolnikov, ki so jemali druga zdravila za zmanjšanje telesne mase, tj. efedrin, orlistat, deksfenfluramin, kot nadaljnja zdravljenja debelosti. Ker ni pričakovati, da bi pri tej analizi šlo za enako vprašanje glede celovitosti diagnoze, je odbor PRAC menil, da so ti podatki najzanesljivejši podatki med analizami podskupin, četudi so bili zbrani samo podatki o predpisanih zdravilih. Te analize ne podpirajo debelosti kot velikega motečega dejavnika.

Glede na ugotovljene omejitve in ob upoštevanju, da to ni potrditveno preskušanje, ni bilo mogoče pričakovati, da bo študija statistično potrdila tveganja. Ker pa je bila večina ocenjenih vrednosti boljša od 1, je odbor PRAC menil, da teh ugotovitev verjetno ni mogoče pripisati naključju. Na splošno je odbor PRAC v okviru znanega tveganja za pljučno arterijsko hipertenzijo z anorektiki menil, da rezultati dodatno podpirajo resnost tega pomisleka glede amfepramona, in poudaril, da se tveganje kljub ukrepom, uvedenim leta 1996, nadaljuje.

V študiji DAC so ugotovili, da je uporaba amfepramona pred ali med nosečnostjo povezana s kardiomiopatijo ob rojstvu in, kadar se je uporabljala pred nosečnostjo, s prirojenimi motnjami na splošno. Vendar pa učinek debelosti kot motečega dejavnika v tej analizi ni bil ocenjen.

Kljub pričakovanemu pomanjkljivemu poročanju so poročali o ustreznem številu primerov od uvedbe ukrepov za zmanjšanje tveganja, s čimer so potrdili znane varnostne pomisleke v zvezi s pljučnimi, srčnimi, cerebrovaskularnimi in nevropsihiatričnimi motnjami ter izpostavili koncept, da tveganja niso bila ustrezno zmanjšana. S tem stališčem se je strinjala tudi skupina AHEG. Podatki iz literature, ki so se pojavili od leta 1996, so potrdili, da se tveganje za pljučno arterijsko hipertenzijo povečuje s podaljševanjem trajanja zdravljenja, vsaj pri fenfluraminu. Odbor PRAC je zaključil, da ti podatki skupaj s podatki iz poročil o primerih, literature in študije DAC potrjujejo pomembnost tega učinka razreda pri simpatomimetičnem anorektičnem učinku, vključno z amfepramonom.

Študiji, v katerih so uporabljali podatke primarnega zdravstvenega varstva iz Danske in Nemčije, sta kljub priznanim omejitvam pokazali nesprejemljivo raven neupoštevanja pri izvajanju ukrepov za zmanjšanje tveganja. V obeh študijah so opazili nesprejemljivo raven uporabe, daljšo od treh mesecev (13,6 % in približno 12 %), medtem ko gre za kritični ukrep za zmanjšanje tveganja za pljučno arterijsko hipertenzijo in tveganje za odvisnost. Pri spontanem poročanju je bilo ugotovljeno, da so bili bolniki izpostavljeni večjemu tveganju za pljučno arterijsko hipertenzijo in odvisnost, ko se je zdravilo uporabljalo v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi anorektiki ter pri bolnikih, nagnjenih k zlorabi zdravil, in znanih alkoholikih. Pri bolnikih z anamnezo ali trenutno kardiovaskularno boleznijo ali hudo arterijsko hipertenzijo in psihiatričnimi motnjami obstaja večje tveganje za pojav povezanih neželenih dogodkov. Zato je zaskrbljujoče tudi dejstvo, da so v študiji, v kateri so uporabljali podatke iz Nemčije, ugotovili približno 4-odstotno uporabo pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi ali 26–30-odstotno uporabo tudi pri bolnikih s hipertenzijo (huda hipertenzija je kontraindikacija), medtem ko so o primerih poročali tudi pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi in psihiatričnimi motnjami. V študiji, v kateri so uporabili podatke z Danske, so prav tako ugotovili 1,5-odstotno uporabo pri nosečnicah (od tega po letu 1997 9 % v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti), o primerih pa so poročali pri nosečnicah, kljub dejstvu, da se amfepramon ne sme uporabljati med nosečnostjo, saj tveganja za nerojenega otroka ni mogoče izključiti.

Glede na znatno stopnjo neupoštevanja vzpostavljenih ukrepov za zmanjšanje tveganja je odbor PRAC zaključil, da ti niso bili učinkoviti pri ustreznem zmanjševanju tveganj, povezanih z zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo amfepramon.

Ob upoštevanju stališč skupine AHEG je odbor PRAC proučil možnost spremembe informacij o zdravilu, in sicer z uvedbo izobraževalnega gradiva, kot sta kontrolni seznam za predpisovanje in kartica za

bolnika ter ukinitev pakiranja s tabletami za obdobje, daljše od 30 dni, s priporočilom, da se na nacionalni ravni prepreči možnost ponavljanja receptov in elektronskega predpisovanja zdravil, da se izboljša ozaveščenost o tveganjih in s tem povezanih ukrepih za zmanjšanje tveganja in zagotovijo redni obiski zdravnikov, da se ponovno oceni primernost zdravljenja z amfepramonom za njihove bolnike. Vendar pa je odbor PRAC menil, da so tveganja, povezana z zdravljenjem z amfepramonom, in s tem povezani ukrepi za zmanjšanje tveganja v medicinski skupnosti dolgo in dobro poznani, kar je razvidno iz medicinske in znanstvene literature. Odbor PRAC je zato menil, da nadaljnje sporočanje dobro znanih informacij ne bi pomembno vplivalo na predpisovanje zdravila. Poleg tega je odbor PRAC ugotovil, da trenutno razpoložljivi paketi sicer omogočajo najdaljše trajanje zdravljenja 4 mesece z naknadnimi recepti, vendar se zdi, da glede na opažene vzorce uporabe presežek enega meseca ni dejavnik dolgotrajne uporabe. Poleg tega omejitev velikosti pakiranja prav tako ne bi preprečila, da bi bolniki dobili recepte pri več zdravnikih, zlasti ob upoštevanju tveganja za odvisnost od zdravila. Drug verjeten razlog za opaženi vzorec uporabe, ki je daljša od priporočene, je kronična narava debelosti, zaradi katere je potrebno dolgotrajno zdravljenje. Bolniki in zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, bodo morda zato želeli zdravljenje podaljšati za daljše obdobje od odobrenih treh mesecev. Možnost odvisnosti in potreba po dolgoročnem zdravljenju debelosti se zato štejeta za glavna omejevalna dejavnika za učinkovitost dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganja. Odbor PRAC je razpravljal tudi o možnosti izvajanja programa nadzorovanega dostopa kot oblike nadzorovanega sistema oskrbe, vendar so nekatere države članice izrazile pomisleke glede možnosti izvajanja takega programa, pri čemer so upoštevale raznolikost zdravstvenih delavcev, vključenih v predpisovanje in dostavo amfepramona. Odbor PRAC je glede na skromno začasno učinkovitost amfepramona menil, da uvedba takega programa za to zdravljenje ne bi bila sorazmerna.

Na splošno odbor PRAC ni mogel določiti izvedljivih ukrepov, s katerimi bi zagotovili učinkovito zmanjšanje tveganj, povezanih z zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo amfepramon, zlasti tveganj za pljučno arterijsko hipertenzijo, kardio-/cerebrovaskularno bolezen, odvisnost, zlorabo in toleranco.

Odbor PRAC je zato glede na to, da tveganja, povezana z zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo amfepramon, ni mogoče zadostno zmanjšati, zaključil, da pri bolnikih z debelostjo in ITM 30 kg/m² ali več, ki se niso odzvali samo na ustrezen režim zmanjševanja telesne mase, tveganja odtehtajo skromne začasne koristi vprašljivega kliničnega pomena amfepramona kot dodatnega zdravljenja skupaj z dieto.

Odbor PRAC je prav tako upošteval stališča skupine AHEG, da bi bili dolgoročni (2 leti) podatki o varnosti z vzpostavitvijo registrov koristni za obravnavanje varnostnih pomislekov glede kardiovaskularne bolezni in pljučne arterijske hipertenzije, ter presodil, ali bi lahko nadaljnje študije zagotovile dodatne dokaze za nadaljnjo opredelitev učinkovitosti in varnosti amfepramona. Vendar zaradi ugotovljenih varnostnih zadržkov, zlasti v zvezi z uporabo, daljšo od treh mesecev, ni bilo mogoče določiti pogojev za nadzor varnosti bolnikov v dolgoročnem kliničnem preskušanju, ki bi izpolnjevalo trenutne standarde. Celo v nadzorovanih okoljih kliničnega preskušanja, v katerih je bolnike mogoče natančno spremljati, je vprašljivo, ali je mogoče preprečiti neželene učinke, povezane z amfepramonom, kot sta možganska kap ali odvisnost. Da bi izključili tveganje za večji kardiovaskularni dogodek, pa so potrebna velika preskušanja. Poleg tega zaradi redkosti pljučne arterijske hipertenzije v kliničnih preskušanjih verjetno ne bi bila odkrita. Poleg tega neintervencijske študije varnosti ne bi omogočile pridobitve potrebnih podatkov za dokaz pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi, zlasti ob upoštevanju omejene razpoložljivosti nadaljnjih podatkovnih zbirk in vrste zabeleženih podatkov (npr. pomanjkanja podatkov o ITM). Zato odbor PRAC ni mogel določiti pogojev, ki bi, če bi bili v prihodnje izpolnjeni, pokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil pri določeni populaciji bolnikov.

Odbor PRAC zato priporoča preklic dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo amfepramon.

Postopek ponovne preučitve

Po sprejetju priporočila odbora PRAC junija 2022 sta imetnika dovoljenj za promet z zdravilom Artegodan in Temmler Pharma zahtevala ponovni pregled priporočila odbora PRAC o napotitvi v skladu s členom 31 za zdravila, ki vsebujejo amfepramon, v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES.

Odbor PRAC je proučil podrobno opisane razloge, ki sta jih predložila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v okviru tega postopka ponovne proučitve, in znanstvene podatke, na katerih temeljijo ti razlogi, ki so obravnavani v nadaljevanju:

Varnost

Tveganja za pljučno hipertenzijo/pljučno arterijsko hipertenzijo in bolezni srčnih zaklopk v literaturi ter spontano poročanje

Kar zadeva podatke iz literature, je odbor PRAC menil, da študija SNAP (epidemiološka študija z bolniki, ki so se zdravili z amfepramonom, objavljena po letu 1996, v kateri je bilo ugotovljeno, da je tveganje za pljučno arterijsko hipertenzijo pri anorektikih, vključno z amfepramonom, učinek razreda) ni vključevala zadostnega števila bolnikov, zdravljenih z amfepramonom (pet ali manj v vsaki skupini), da bi odkrili tveganje za pljučno arterijsko hipertenzijo, specifično pri teh zdravilih (Rich, 2000)³. Poleg tega je bilo na podlagi študije IPPHS že ugotovljeno, da se je tveganje za pljučno arterijsko hipertenzijo pri bolnikih, zdravljenih z anorektiki, povečalo za več kot tri mesece. V študiji SNAP so skupno primerjali samo trajanje zdravljenja, daljše od 6 mesecev, s trajanjem, krajšim od 6 mesecev, in našli dodatne dokaze o povečanju tveganja za pljučno arterijsko hipertenzijo pri daljšem trajanju zdravljenja z anorektiki. Zato ta novejša študija (SNAP) ne zagotavlja jamstva glede tveganja za pljučno arterijsko hipertenzijo pri uporabi amfepramona na splošno niti glede kumulativne uporabe, krajše od 6 mesecev. Poleg tega je bilo objavljeno poročilo o primeru pljučne arterijske hipertenzije pri bolniku z mutacijo BMPR2, vendar ni bilo ocenjeno, da bi kakršni koli drugi dejavniki tveganja podpri morebiten aditivni učinek amfepramona pri razvoju pljučne arterijske hipertenzije pri bolnikih, ki imajo take mutacije.

Kar zadeva spontana poročila, je ugotovljeno, da je bilo sporočeno majhno število primerov pljučne hipertenzije in boleznih srčnih zaklopk, vendar to ni nepričakovano. Pljučna arterijska hipertenzija je dejansko redko stanje, pri katerem je diagnoza pogosto zapoznena zaradi nespecifičnih simptomov in znakov (npr. pogosto nepravilno pripisanega starosti ali drugim zdravstvenim stanjem). Poleg tega lahko morebitno dolg čas do pojava pljučne arterijske hipertenzije v kombinaciji s pridruženimi boleznimi in drugimi zdravljenji (vključno z izgubo telesne mase) pri tej populaciji bolnikov ovira vzpostavitev povezave z zdravljenjem z amfepramonom, zato odsotnost primerov, ki so bili ocenjeni kot zagotovo povezani z amfepramonom, ni nepričakovana. V tem okviru je treba opozoriti na število ugotovljenih primerov, ki so povezani s pljučno hipertenzijo (14) in so vključevali amfepramon, vključno s primeri, o katerih so poročali od leta 1996 (12). Podobno je z zdravili povzročena bolezen srčnih zaklopk v glavnem diagnosticirana z ehokardiografskimi spremembami, zakasnenimi kliničnimi simptomi, ki lahko glede na zgoraj navedene značilnosti populacije bolnikov in priporočeno trajanje zdravljenja ovirajo prepoznavanje domnevnih zdravil. Čeprav do zdaj razpoložljivi dokazi ne omogočajo izključitve ali potrditve vzročne povezave med boleznijo srčnih zaklopk in amfepramonom, je bilo ugotovljenih največ primerov, povezanih z boleznijo srčnih zaklopk (23), o katerih so poročali po letu 2000 (18), ko je bilo to vprašanje predmet pregleda, ki ga je opravila EU. Zato je bolezen srčnih zaklopk še vedno resen možen varnostni zadržek.

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

Poleg tega ti viri podatkov zaradi omejitve podatkov, o katerih so spontano poročali, vključno z neprijavljenim poročanjem, niso koristni pri ocenjevanju pojavnosti neželenih učinkov in ne zadoščajo za potrditev pomanjkanja določenih varnostnih zadržkov.

Z mehanističnega vidika je odbor PRAC ponovil svoje stališče, da je malo verjetno, da bi etkatinon deloval na receptor 5-HT_{2B}, vendar klinični pomen te ugotovitve ni jasen, saj ostaja možnost vpletenosti drugih bioloških poti, kar je dokazano v literaturi. Medtem ko se je poznavanje mehanizmov, ki povzročajo pojav pljučne arterijske hipertenzije in boleznih srčnih zaklopk, z leti povečalo, predstavljeni neklinični podatki ne zadoščajo za izključitev vzročne povezave med amfepramonom in pljučno hipertenzijo/pljučno arterijsko hipertenzijo ali možno povezavo med amfepramonom in boleznijo srčnih zaklopk.

Odbor PRAC se je strinjal, da farmakološko delovanje fenfluramina in amfepramona ni enako, zato učinkov, ki so jih opazili predvsem pri uporabi fenfluramina, ni mogoče neposredno ekstrapolirati na amfepramon v smislu posebnega farmakološkega mehanizma. Vendar ob upoštevanju zbranih podatkov o varnosti, posebej za amfepramon, v kontekstu pomislekov, povezanih s tem razredom zdravil, vključno z drugimi simpatomimetiki (npr. fenilpropanolaminom), pomisleki, opredeljeni kot izid pregleda leta 1996, ostajajo.

Tveganja za pljučno arterijsko hipertenzijo in srčno-žilne bolezni v študijah v nemških in danskih podatkovnih zbirkah

Odbor PRAC je upošteval rezultate dveh opazovalnih študij, izvedenih v nemških in danskih zbirkah podatkov o zdravstvenem varstvu. Retrospektivne analize podatkov iz obstoječih zbirk podatkov, kot so elektronske zbirke podatkov zdravstvenega varstva, so pomembna orodja za ocenjevanje varnostnih pomislekov v opazovalnem okolju. Kljub temu za tovrstne analize obstajajo tudi številne omejitve in izzivi. Te je treba obravnavati za vsak primer posebej, odvisno od okvira bolezni, razpoložljivih podatkov in cilja izvedene študije.

Rezultati opazovalne študije, izvedene v nemški zbirki podatkov zdravstvenega varstva, niso pokazali, da so imeli bolniki, ki so začeli zdravljenje z amfepramonom, večjo pojavnost izbranih kardiovaskularnih dogodkov v primerjavi z bolniki, ki so začeli zdravljenje z orlistatom, vendar je bila to opisna študija, omejena na rezultate brez smrtnega izida. Tudi če je mogoče nekatere moteče dejavnike pri indikaciji zmanjšati s primerjavo z orlistatom, lahko preostale motnje še vedno vplivajo na rezultate zaradi različnih lastnosti bolnikov, ki niso bile dovolj prilagojene. Ti rezultati se dejansko imenujejo neprilagojene stopnje dogodkov, amfepramon pa je kontraindiciran pri številnih stanjih, vključno s tistimi, povezanimi z osnovno kardiovaskularno boleznijo, kar ne velja za orlistat, zato je bilo pri bolniku, ki je prejemal orlistat, tveganje za kardiovaskularne dogodke, večje. Bolniki, zdravljeni z orlistatom, so bili starejši od bolnikov, zdravljenih z amfepramonom (povprečna vrednost približno 6 let in mediana razlike), lahko pa obstaja tudi stopnja debelosti ali druge pomembne razlike v značilnostih bolnikov, ki niso bile prilagojene. Zato se zdi, da ima ta analiza pomembne omejitve. Z rezultati ne moremo zanikati tveganj za kardiovaskularne dogodke (ali pljučno arterijsko hipertenzijo), povezane z amfepramonom.

V študiji s kontrolno skupino, v kateri so analizirali uporabo amfepramona v danski zbirki podatkov zdravstvenega varstva, so pri kohorti bolnikov, zdravljenih z amfepramonom, opazili večje tveganje za pljučno hipertenzijo, vključno s pljučno arterijsko hipertenzijo, in za srčne bolezni v primerjavi s kontrolno kohorto, ki ji to zdravilo ni bilo nikoli predpisano. Za pojasnitev morebitnih motečih dejavnikov ITM, dejavnika tveganja za nekatere podvrste pljučne hipertenzije in za srčne bolezni, vendar ne znanega dejavnika tveganja za pljučno arterijsko hipertenzijo, so analizo podskupin opravili z uporabo razpoložljivih spremenljivk, ki veljajo za približek, reprezentativen za ITM. Te so vključevale diagnozo hospitalizacije zaradi debelosti, nekaterih sočasnih obolenj in drugih zdravljenj za izgubo

telesne mase. V analizah podskupin z drugimi zdravili za zmanjšanje telesne mase je bil v skupini z amfepramonom ugotovljen $OR > 1$, ki kaže na povečano tveganje za pljučno hipertenzijo, vključno s pljučno arterijsko hipertenzijo, čeprav statistična značilnost ni bila dosežena, v drugih analizah podskupin pa niso našli povečanega tveganja za pljučno hipertenzijo, vključno s pljučno arterijsko hipertenzijo in srčno boleznijo. Vendar so bile poudarjene omejitve teh analiz podskupin, vključno z majhnostjo vzorca in možno pristranskostjo izbora podskupin z diagnozo debelosti ali povezanimi pridruženimi boleznimi, pri katerih resnost ali trajanje prav tako nista bila upoštevana. Vprašljivo je, ali so vse spremenljivke, ki se uporabljajo za analize podskupin, (enaki) predstavniki približkov za ITM in so zato ustrezni za izbiro morebitnih motečih dejavnikov. Nadalje je treba opozoriti, da so bili v to študijo vključeni samo bolniki, ki so živeli v obdobju spremljanja. To je verjetno povzročilo pristranskost zaradi nesmrtnosti, kar je povezano z razlago primerjalnih analiz. V tem primeru bi lahko podcenil tveganja, povezana z amfepramonom. Dodatna omejitev glede rezultatov za katero koli srčno bolezen je v uporabljenih diagnostičnih kodeksih, ki so bili neponderirani in uporabljeni skupaj, ki so bili morda preširoki, da bi zagotovili zanesljive rezultate.

Pri primerjavi tveganja za dogodke v povezavi z zdravljenjem z amfepramonom manj kot 90 dni ali več, razen tveganja za bolezni srca ob upoštevanju celotnega obdobja, niso opazili nobene pomembne razlike. Vendar je treba to primerjavo razlagati previdno ob upoštevanju morebitnih motečih dejavnikov in konzervativne opredelitve obdobja zdravljenja, ki so verjetno podcenjevali dolgotrajno uporabo in so zato vplivali na rezultate. Poleg tega niso upoštevali kumulativnega trajanja uporabe.

Glede na ugotovljene omejitve in ob upoštevanju, da to ni potrditveno preskušanje, ni bilo mogoče pričakovati, da bo študija statistično potrdila tveganja. Iz istih razlogov teh tveganj na podlagi teh podatkov ni mogoče zavrniti. Splošno znano je, da odsotnost statistične značilnosti v povezavi s testirano povezavo ne predstavlja dokaza odsotnosti povezave. To je zlasti pomembno za opazovane dogodke v zvezi z varnostjo. Zato trditev, da bi morale izginotje pomembne povezave po stratifikaciji povzročiti zavrnitev suma vzročnosti, ni sprejeta. Odbor PRAC je vztrajal pri svojem stališču, da je za večino ocenjenih vrednosti za pljučno hipertenzijo, vključno s pljučno arterijsko hipertenzijo, večjih od 1, malo verjetno, da bi te ugotovitve lahko pripisali naključju. Zaključek je bil, da v okviru znanega tveganja za pljučno arterijsko hipertenzijo z anorektiki rezultati na splošno podpirajo resnost tega pomisleka glede amfepramona in so pokazali, da tveganje kljub ukrepom, uvedenim leta 1996, ostaja nespremenjeno.

Neupoštevanje informacij o zdravilu

Odbor PRAC se je strinjal s stališčem, da so bili pri spontanem poročanju ugotovljeni primeri, ki kažejo na potencialno škodljivo nenamensko uporabo amfepramona.

Opazovalna študija, izvedena v nemški zbirki podatkov o zdravstvenem varstvu, kaže na dolgotrajno uporabo ob neupoštevanju informacij o zdravilu, ki v zadnjih letih vztraja pri okrog 12 %. Trajanje zdravljenja je bilo ocenjeno na podlagi predpisanega dnevnega odmerka ali, če je na voljo, števila tablet v pakiranju za določeno formulacijo in števila predpisanih pakiranj. Priznava se, da je število tablet na dan v tej analizi manjkalo za večino bolnikov, in jim je bila pripisana mediana števila tablet (kar ustreza eni tableti na dan). Medtem ko je približno tretjina formulacij amfepramona, prodanih v Nemčiji od leta 1998, 25-mg tablet, ki se jemljejo trikrat na dan, je v študiji to ustrezalo za manj kot 3 % receptov, zato je bilo tveganje za precenitev trajanja zdravljenja s takim pripisom majhno. Opravljenih je bilo nekaj analiz občutljivosti za največje dnevno število tablet, zabeleženo v naboru podatkov, medtem ko podatki ne kažejo, da bi bil to pogosto uporabljen odmerek in da bi bilo zato trajanje zdravljenja močno podcenjeno. Analiza „neprekinjenega trajanja zdravljenja“ je pokazala največjo dovoljeno vrzel med recepti, ki znaša 365 dni, da se zdravilo šteje za del istega obdobja. Zato so ti rezultati odboru PRAC več povedali o občasni uporabi v daljših časovnih obdobjih, predvsem pri

39,5 % bolnikov, ki so amfepramon uporabljali občasno več let. Na splošno je odbor PRAC vztrajal pri svojem stališču, da čeprav so omejitve priznane, se šteje, da te ne vplivajo pomembno na podatke, ki ostajajo veljavni za opaženo populacijo, pri čemer je treba opozoriti na pridržek.

V tej študiji se je absolutno število bolnikov z anamnezo kardiovaskularnih bolezni, ki so se zdravili z amfepramonom, v proučevanem obdobju povečalo. Zaradi tehničnih omejitev spremljanja bolnikov v zbirki podatkov je morda prišlo do podcenjevanja trajanja zdravljenja ali prisotnosti izbranih dogodkov v anamnezi.

Študija DAC poroča tudi, da je bilo po izvedbi ukrepov za zmanjšanje tveganja iz leta 1996 13,6 % bolnikov zdravljenih z amfepramonom dlje od najdaljšega trajanja uporabe, v primerjavi s 14,9 % med celotno študijo. V tej študiji sta se dva unovčena recepta štela kot del istega obdobja zdravljenja z enotedenskim varovalom med zadnjo tableto na recept in naslednjo tableto iz recepta, ki je bil unovčen, kar je veljalo za nekonvencionalno konzervativen pristop, ki je verjetno privedel do samovoljnega ločevanja povezanih epizod zdravljenja, zato je bilo ocenjeno, da bodo s temi številkami verjetno podcenjene neskladnosti z največjim priporočenim trajanjem zdravljenja. Z vidika varnosti je treba upoštevati tudi razlago večkratnih obdobj zdravljenja, ki so bila prekinjena s kratkimi obdobji. To ponazarjajo posamezniki, ki imajo pogosto več kot eno epizodo zdravljenja (povprečno število zdravljenj na osebo: 4,6, mediana: 2), povprečni čas med vsemi obdobji zdravljenja pa je 39 dni.

V tej študiji so poročali tudi o uporabi med nosečnostjo (1,5 % žensk, od tega po letu 1997 9 % v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti), čeprav se teh zdravil med nosečnostjo ne sme uporabljati, saj ni mogoče izključiti tveganja za nerojenega otroka.

Poudarjeno je bilo, da je analiza temeljila na številu unovčenih receptov in da v njej ni bilo preučeno, ali so bile tablete iz unovčenega recepta vzete. To je pogosta negotovost pri tovrstnih analizah. Vendar se glede na druge vidike zasnove študije, kot je uporabljena konzervativna opredelitev obdobja zdravljenja, šteje, da ima to omejen vpliv, odbor PRAC pa je vztrajal pri svojem stališču, da je stopnja uporabe, ki presega priporočeno trajanje zdravljenja, zelo verjetno podcenjena.

Odbor PRAC se je strinjal s stališčem, da je treba obseg nenamenske uporabe vedno upoštevati v okviru tveganj, s katerimi je lahko povezana. Odbor PRAC je ugotovil, da v teh dveh opazovalnih študijah tveganja za kardiovaskularne bolezni in pljučno hipertenzijo/pljučno arterijsko hipertenzijo zaradi uporabe ob neupoštevanju informacij o zdravilu ni bilo mogoče ovrednotiti, deloma zaradi pomembnih podatkov o značilnostih bolnikov. Zato ti podatki ne morejo dodatno potrditi ali ovreči teh tveganj zaradi nenamenske uporabe. Vendar so bila ta tveganja že ugotovljena in o primerih so še naprej poročali, tudi pri bolnikih, ki so amfepramon uporabljali dlje časa zdravljenja, kot je bilo odobreno.

V teh študijah niso proučevali pojavnosti odvisnosti, vendar je bilo to tveganje že ugotovljeno, prav tako pa lahko njegova uporaba za daljša obdobja od priporočene odraža tudi tveganje za nastanek odvisnosti od amfepramona. Na splošno je odbor PRAC glede na znane resne varnostne pomisleke v zvezi s pljučnimi, kardio-/cerebrovaskularnimi, nevropsihiatričnimi motnjami in odvisnostjo vztrajal pri stališču, da rezultati teh študij, skupaj z informacijami iz spontanih poročil (tj. bolniki, ki zdravilo uporabljajo v nasprotju z ukrepi za zmanjšanje tveganja, uvedenimi v informacijah o zdravilu leta 1996), kažejo na nesprejemljivo raven neupoštevanja informacij o zdravilu v smislu trajanja zdravljenja in stanj, pri katerih je amfepramon kontraindiciran.

V Romuniji je, tako kot na Danskem, amfepramon vključen na seznam narkotikov. V Romuniji se te snovi v lekarnah izdajajo samo na poseben recept, vendar ni strogega nadzora, da bi se omejilo število receptov, izdanih za enega bolnika. Na Danskem morajo lekarne in skladišča sporočiti letne količine, in sicer prejete, poslano in tiste na zalogi. Odbor PRAC je ugotovil, da za Romunijo ni na voljo podatkov o predpisovanju ali uporabi. Ker s podatki o prodaji ni mogoče zagotoviti podatkov o predpisovanju, na

podlagi podatkov o prodaji ni mogoče oceniti upoštevanja informacij o zdravilu. Rezultatov opazovalnih študij ni mogoče neposredno ekstrapolirati na Romunijo, vendar je mogoče predvidevati, da so ravni neupoštevanja primerljive glede na ukrepe, vzpostavljene v obeh državah članicah. Odbor PRAC je torej vztrajal pri svojem stališču, da vsi podatki, vzeti skupaj s podatki o neupoštevanju odobrene uporabe, vzbujajo pomisleke o učinkovitosti vzpostavljenih ukrepov za zmanjševanje tveganja.

Učinkovitost

Odbor PRAC se je strinjal in vztrajal pri svojem stališču, da razpoložljive študije, predložene v podporo učinkovitosti, kažejo povprečno razliko 3,8 % med amfepramonom in placebo v smislu izgube začetne telesne mase po 12 tednih. Čeprav ni pričakovati, da bi bile te študije izvedene v skladu s trenutnimi standardi, je pomembno proučiti zasnovo in izvedbo teh študij, da bi razumeli prednosti in negotovosti v zvezi s podatki o učinkovitosti. Omejitve, ki jih je odbor PRAC predhodno izpostavil v zvezi s temi preskušnji, ostajajo veljavne, vključno z majhno velikostjo vzorca, pomanjkljivim opisom populacij v preskušanjih in skladnostjo zdravljenja ter združevanjem rezultatov za heterogeno populacijo (npr. z vidika ITM in pridruženih bolezni). Opozoriti je treba tudi, da je skupina AHEG poudarila pomanjkanje dovolj zanesljivih podatkov iz randomiziranih kliničnih preskušanj, v katerih so izgubo telesne mase primerjali po kratkoročnem zdravljenju z amfepramonom in jemanju placeba.

Odbor PRAC je opozoril, da kljub temu, da ponovno povečanje telesne mase, opaženo po prekinitvi zdravljenja, ni nepričakovano, ni zadostnih kliničnih dokazov v podporo trditvam, da je v nekaterih primerih začetno trimesečno zdravljenje s sredstvom za zmanjševanje teka kot del celovitega programa za izgubo telesne mase lahko koristno za bolnika z debelostjo ali če je treba zdravljenje z drugim zdravilom za zdravljenje debelosti prekiniti zaradi intolerance, zlasti pa ni podatkov za ugotavljanje skupin bolnikov, ki bi lahko imele takšne koristi. Opaženo je bilo tudi pomanjkanje podatkov v zvezi s trditvijo o učinkovitosti amfepramona pri bolnikih s čustvenim prehranjevanjem, pri katerih bi amfepramon spodbudil k začetku in nadaljevanju diete z nizko vsebnostjo kalorij ter k izgubi telesne mase zaradi vedenjskih sprememb. Tako stališče je delila tudi skupina AHEG.

Na splošno klinični pomen kratkotrajnega zdravljenja z amfepramonom ostaja vprašljiv.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja

Odbor PRAC je ugotovil, da se možnost uvedbe dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja na splošno ocenjuje za vsak primer posebej. V tej oceni se upoštevajo narava varnostnih zadržkov v okviru razmerja med tveganji in koristmi zdravila, terapevtska potreba po zdravilu, ciljna populacija in potrebni klinični ukrepi, pa tudi morebitna učinkovitost, izvedljivost in sorazmernost obravnavanih ukrepov.

Odbor PRAC je nadalje izpostavil stopnjo ozaveščenosti zdravnikov in zdravnikov, ki predpisujejo zdravilo, o tveganjih za amfepramon. Medtem ko so bila zdravila, ki vsebujejo amfepramon, v nekaterih državah članicah ponovno uvedena na trg po razveljavitvi odločbe Komisije z dne 9. marca 2000, pa objavljena medicinska literatura od takrat ni nikoli omilila znanih tveganj pri zdravljenju z amfepramonom. Poleg tega so bila od leta 1996, ne glede na manjše razlike med informacijami o teh zdravilih, v informacijah o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo amfepramon, opisana pomembna tveganja. Zato je vsaka predpostavka, da bi bila ponovna uvedba na trgu razumljena kot ovržba znanih varnostnih zadržkov, neutemeljena. Poleg tega ni utemeljen noben argument, da bi si zdravniki težko zapomnili vse kontraindikacije, saj nekateri od njih opisujejo bolezni, povezane z glavnimi pomisleki glede pljučne, kardiovaskularne, cerebrovaskularne in nevropsihiatrične varnosti, ki so že dolgo znani za ta razred zdravil. Poleg tega se od zdravnikov, ki predpisujejo zdravila, ne pričakuje, da se bodo pri predpisovanju zdravil zanašali izključno na spomin.

Ob upoštevanju stopnje neupoštevanja, opažene na Danskem kljub uvedenim ukrepom, in potrebe po dolgoročnem zdravljenju debelosti je odbor PRAC vztrajal pri svojem stališču, da predlagane spremembe informacij o zdravilu in nadaljnje obveščanje o dobro znanih tveganjih in povezanih ukrepih s pomočjo zdravnikovega kontrolnega seznama in neposrednega obvestila za zdravstvene delavce ne bi pomembno vplivale na prakse predpisovanja, da bi s tem omogočile zadostno zmanjšanje tveganja.

Odbor PRAC se je tudi strinjal, da predlagano zmanjšanje velikosti pakiranja ne bi v zadostni meri prispevalo k omejitvi trajanja zdravljenja, saj ne bi preprečilo predpisovanja več pakiranj ali pridobitve receptov pri več zdravnikih, kar je glede na ugotovljeno tveganje za odvisnost od zdravila še posebej zaskrbljujoče. Odbor PRAC je opozoril tudi na stopnjo neupoštevanja v Nemčiji kljub nedostopnosti pakiranja s 120 tabletami.

Ocenjeno je bilo tudi, da je zaradi možnosti pridobitve receptov pri več zdravnikih, skupaj s potrebo po dolgoročnem zdravljenju debelosti in možnostjo odvisnosti, učinkovitost predlagane kartice za bolnike lahko otežena.

Odbor PRAC je razpravljal tudi o možnosti uvedbe določene vrste nadzorovanega sistema oskrbe, vendar ga ob upoštevanju skromnih začasni koristi kratkotrajnega zdravljenja z amfepramonom ni štel za sorazmernega. Pojavili so se tudi pomisleki glede izvedljivosti izvajanja takega programa.

Na splošno je odbor PRAC vztrajal pri svojem mnenju, da ni mogoče določiti izvedljivih ukrepov, ki bi zagotovili dovolj učinkovito zmanjšanje tveganj, povezanih z zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo amfepramon, zlasti tveganje za pljučno arterijsko hipertenzijo, kardio-/cerebrovaskularno bolezen, odvisnost, zlorabo in toleranco.

V tem okviru bi nadaljnje preverjanje neučinkovitosti predlaganih ukrepov za zmanjšanje tveganja z dodatnimi študijami za bolnike še naprej pomenilo tveganje za resne neželene učinke, kar je bilo nesprejemljivo.

Zdravstvene potrebe

Čeprav se priznava, da je razpoložljivost različnih možnosti zdravljenja prednost na vsakem področju bolezni, vključno z obvladovanjem telesne mase, je odbor PRAC ugotovil, da trenutne smernice za zdravljenje debelosti ne omenjajo amfepramona in da je v zadnjih letih v EU na voljo več farmakoloških načinov za obvladovanje telesne mase, vključno s peroralnimi formulacijami. Odbor PRAC je menil, da preklic dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo amfepramon, ne bi povzročil neizpolnjene zdravstvene potrebe.

Zaključki o razmerju med tveganji in koristmi po postopku ponovne proučitve

Ker tveganja, povezana z zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo amfepramon, ni mogoče zadostno zmanjšati, je odbor PRAC vztrajal pri svojem sklepu, da pri bolnikih z debelostjo in ITM 30 kg/m² ali več, ki se na samo ustrezen režim zmanjševanja telesne mase niso odzvali, tveganja odtehtajo skromne začasne koristi vprašljivega kliničnega pomena amfepramona kot dodatnega zdravljenja skupaj z dieto.

Odbor PRAC ni mogel določiti pogojev, ki bi ob prihodnji izpolnitvi pokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi za ta zdravila pri določeni populaciji bolnikov. Odbor PRAC zato priporoča ukinitve dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo amfepramon.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/EC, ki je bil na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožen za zdravila, ki vsebujejo amfepramon;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke v zvezi z varnostnimi pomisleki glede pljučnih, srčnih, cerebrovaskularnih in nevropsihiatričnih bolezni, odvisnosti od drog in uporabe zdravila med nosečnostjo ter učinkovitost ukrepov za zmanjšanje tveganja, uvedenih v okviru učinkovitosti amfepramona pri bolnikih z debelostjo. To je vključevalo odgovore, ki so jih pisno in med ustno obrazložitvijo predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, rezultate dveh opazovalnih študij, opravljenih v nemških in danskih zdravstvenih zbirkah podatkov, stališča, ki jih je izrazila skupina neodvisnih strokovnjakov, ter razloge za ponovni pregled, ki so ga predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom;
- odbor PRAC je ugotovil, da so študije, ki podpirajo učinek amfepramona na zmanjšanje telesne mase, imele resne omejitve, in menil, da je klinični pomen skromne in začasne izgube telesne mase, opažene pri zdravljenju z amfepramonom, v okviru potrebe po dolgoročnem vzdrževanju izgube telesne mase pri bolnikih z debelostjo vprašljiv;
- odbor PRAC je zaključil, da trenutno razpoložljivi podatki ne spreminjajo tveganj, ki jih je predhodno ugotovil CPMP, kot izid pregleda v skladu s členom 12 Direktive Sveta 75/319/EGS, ki naj bi bila povezana z zdravljenjem z amfepramonom;
- odbor PRAC je ugotovil, da rezultati opazovalnih študij in informacije iz spontanah poročil iz obdobja trženja kažejo nesprejemljivo raven neupoštevanja trenutnih ukrepov za zmanjšanje tveganja zdravljenja z amfepramonom pri bolnikih z večjim tveganjem za pojav neželenih učinkov zdravila in tveganjem, za katera je znano, da se s trajanjem zdravljenja povečujejo. Odbor PRAC je menil, da to vzbuja pomembne pomisleke v zvezi z javnim zdravjem;
- odbor PRAC je zato zaključil, da navedeni ukrepi niso bili učinkoviti pri ustreznem zmanjševanju tveganj pri zdravljenju z amfepramonom;
- odbor PRAC je razpravljal o možnosti uvedbe nadaljnjih ukrepov za zmanjšanje tveganja in zaključil, da noben izvedljiv in sorazmeren ukrep ne bi mogel zagotoviti učinkovitega zmanjšanja tveganj, povezanih z zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo amfepramon, zlasti v zvezi s tveganji za pljučno arterijsko hipertenzijo, kardio- in cerebrovaskularne bolezni ter odvisnost, zlorabo in toleranco;
- odbor PRAC je zato zaključil, da tveganja presegajo skromne začasne koristi amfepramona kot dodatnega zdravljenja skupaj z dieto pri bolnikih z debelostjo in ITM 30 kg/m² ali več, ki se na samo ustrezen režim zmanjševanja telesne mase niso odzvali.
- poleg tega odbor PRAC ni mogel določiti nobenega pogoja, ki bi ob njegovi izpolnitvi dokazal pozitivno razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo amfepramon, pri določeni populaciji bolnikov.

Glede na zgoraj navedeno je odbor PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo amfepramon, ni več ugodno in da je treba dovoljenja za promet s temi zdravili v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES ukiniti.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Posledično skupina CMDh meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo amfepramon, ni ugodno. Zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča ukinitvev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo amfepramon.