



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 Αυγούστου 2010
EMA/808179/2009 rev
EMA/H/A-107/1256

Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την αναστολή των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σιβουτραμίνη Αποτέλεσμα διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/EK

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της σιβουτραμίνης. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη της σιβουτραμίνης δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν και εισηγήθηκε την αναστολή όλων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σιβουτραμίνη σε ολόκληρη την Ευρώπη.

Τι είναι η σιβουτραμίνη;

Η σιβουτραμίνη είναι αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (SNRI). Δρα εμποδίζοντας την επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών 5-υδροξυτρυπταμίνης (γνωστής και ως σεροτονίνης) και νοραδρεναλίνης από τα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου. Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες που επιτρέπουν την επικοινωνία μεταξύ των νευρικών κυττάρων.

Αναστέλλοντας την επαναπρόσληψή τους, η σιβουτραμίνη αυξάνει την ποσότητα των εν λόγω νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σιβουτραμίνη χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση της παχυσαρκίας. Τα αυξημένα επίπεδα νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο βοηθούν τους ασθενείς να αισθάνονται κορεσμό μετά από ένα γεύμα, γεγονός που συμβάλλει στη μείωση της πρόσληψης τροφής. Τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με διατροφή και άσκηση, σε παχύσαρκους ασθενείς (υπερβολικά υπέρβαρους) με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) 30 kg/m² ή μεγαλύτερο, καθώς και σε υπέρβαρους ασθενείς (με ΔΜΣ 27 kg/m² ή μεγαλύτερο) επί παρουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως διαβήτη τύπου 2 ή δυσλιπιδαιμία (μη φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σιβουτραμίνη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) από το 1999. Διατίθενται υπό μορφή καψακίων που περιέχουν 10 mg ή



15 mg σιβουτραμίνης με την εμπορική ονομασία Reductil, καθώς και με άλλες εμπορικές ονομασίες¹, όπως επίσης και ως γενόσημα φάρμακα.

Για ποιούς λόγους επανεξετάστηκε η σιβουτραμίνη;

Η σιβουτραμίνη εξετάστηκε αρχικά από τον Οργανισμό το 1999 και το 2002, μετά από ανησυχίες που εγέρθηκαν σχετικά με την ασφάλειά της, ιδίως λόγω των καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών της (αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένοι καρδιακοί παλμοί). Κατά τη χρονική εκείνη περίοδο, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη της σιβουτραμίνης στη διαχείριση παχύσαρκων και υπέρβαρων ασθενών υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν. Ωστόσο, η επιτροπή ζήτησε από την παρασκευάστρια εταιρεία του Reductil, την Abbott Laboratories, να διενεργήσει μια μελέτη για τη σιβουτραμίνη σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, στην οποία θα εξετάζεται ειδικά η ασφάλεια του φαρμάκου. Η επιτροπή ζήτησε επίσης από την εταιρεία να παράσχει έξι μηνιαίες ενημερώσεις σχετικά με την πρόοδο της μελέτης.

Κατόπιν τούτου, το 2002 η εταιρεία ξεκίνησε τη διενέργεια της μελέτης SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial, Δοκιμή καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χρήση σιβουτραμίνης) για τον προσδιορισμό της επίδρασης της απώλειας βάρους με σιβουτραμίνη στα καρδιαγγειακά προβλήματα, σε μεγάλη μερίδα υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων. Η μελέτη συνέκρινε τη σιβουτραμίνη με εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία) και εξέτασε όχι μόνο την απώλεια βάρους στους ασθενείς αλλά και την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως η καρδιακή προσβολή, το εγκεφαλικό επεισόδιο και η καρδιακή ανακοπή. Συνολικά, τέθηκαν υπό παρακολούθηση περίπου 9.800 ασθενείς για έξι χρόνια.

Παρά το γεγονός ότι τα πλήρη δεδομένα από τη μελέτη SCOUT δεν έχουν αναλυθεί ακόμη, το συμβούλιο παρακολούθησης δεδομένων ασφαλείας της μελέτης (οργάνωση ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων με αντικείμενο την τακτική εξέταση των αποτελεσμάτων κλινικών δοκιμών) ενημέρωσε τον Οργανισμό τον Οκτώβριο του 2009 για τα προκαταρκτικά δεδομένα τα οποία καταδεικνύουν ότι η σιβουτραμίνη σχετίζεται με περισσότερα καρδιαγγειακά προβλήματα απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο.

Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων της Γερμανίας (BfArM) κίνησε τον Νοέμβριο του 2009 επανεξέταση δυνάμει του άρθρου 107 της οδηγίας 2001/83/EK. Ζήτησε από την CHMP να αξιολογήσει την επίδραση των νέων δεδομένων στη σχέση οφέλους/κινδύνου της σιβουτραμίνης προκειμένου να συντάξει γνώμη σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σιβουτραμίνη πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν σε ολόκληρη την ΕΕ.

Ποια δεδομένα εξέτασε η CHMP;

Η CHMP εξέτασε τις απαντήσεις που υποβλήθηκαν από την εταιρεία στον κατάλογο των ερωτήσεων σχετικά με τη μελέτη SCOUT. Η επιτροπή εξέτασε επίσης άλλες μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της σιβουτραμίνης στην απώλεια βάρους.

Η επιτροπή συμβουλευθήκε επίσης μια ομάδα εμπειρογνομόνων ειδικευμένων στη θεραπεία μεταβολικών παθήσεων.

¹ Afibon, Ectiva, Lindaxa, Meissa, Meridia, Minimacin, Minimectil, Obesan, Sibutral, Sibutril, Siluton, Sitrane, Redoxade, Zelixa και Zelium.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Η CHMP επεσήμανε ότι η μελέτη SCOUT κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (όπως καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο) σε ασθενείς με διαπιστωμένη καρδιαγγειακή νόσο που λαμβάνουν σιβουτραμίνη.

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη SCOUT δεν έπρεπε κανονικά να λαμβάνουν σιβουτραμίνη, καθώς το φάρμακο αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους. Η επιτροπή όμως έκρινε ότι ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος μπορεί να ισχύει και για ασθενείς στους οποίους συνταγογραφείται η σιβουτραμίνη αφού οι παχύσαρκοι ή οι υπέρβαροι ασθενείς διατρέχουν ενδεχομένως κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Τέλος, εξετάζοντας όλες τις μελέτες που διενεργήθηκαν με τη σιβουτραμίνη για τη διαχείριση της παχυσαρκίας, η CHMP επεσήμανε ότι η απώλεια βάρους που παρατηρείται με τη σιβουτραμίνη είναι μέτρια σε σύγκριση με την αντίστοιχη που επιτυγχάνεται με το εικονικό φάρμακο, καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν σιβουτραμίνη χάνουν κατά μέσο όρο δύο έως τέσσερα κιλά περισσότερο από τους ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Η επιτροπή επεσήμανε επίσης ότι δεν είναι σαφές εάν η συγκεκριμένη επίδραση στην απώλεια βάρους μπορεί να διατηρηθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας με σιβουτραμίνη.

Βάσει της αξιολόγησης των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων και της επιστημονικής συζήτησης που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σιβουτραμίνη δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά και, ως εκ τούτου, εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σιβουτραμίνη σε ολόκληρη την ΕΕ. Η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας θα ισχύσει έως ότου η εταιρεία υποβάλλει επαρκή δεδομένα για τον προσδιορισμό ομάδας ασθενών για τους οποίους το όφελος της σιβουτραμίνης υπερτερεί σαφώς των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν.

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους συνταγογράφους και τους ασθενείς;

- Οι γιατροί πρέπει να διακόψουν τη συνταγογράφηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σιβουτραμίνη σε παχύσαρκους ή υπέρβαρους ασθενείς. Επίσης, πρέπει να επανεξετάσουν τη θεραπεία ασθενών που επί του παρόντος λαμβάνουν το φάρμακο.
- Οι φαρμακοποιοί δεν πρέπει να διανέμουν πλέον φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σιβουτραμίνη.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιέχουν σιβουτραμίνη για την απώλεια βάρους πρέπει να επισκεφθούν με την πρώτη ευκαιρία τον γιατρό τους προκειμένου να συζητήσουν μαζί του εναλλακτικά μέτρα για την απώλεια βάρους. Οι ασθενείς που επιθυμούν να διακόψουν τη θεραπεία προτού επισκεφθούν τον γιατρό τους, μπορούν να το κάνουν ανά πάσα στιγμή.
- Για τυχόν απορίες, οι ασθενείς πρέπει να επικοινωνούν με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιοό τους.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 6 Αυγούστου 2010.