

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Ajanjakson 23.12.2005–1.6.2020 kattavassa määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa ilmoitettiin vakavista sydänlähän häiriöistä, keuhkoverenpainetaudista ja käyttöaiheesta poikkeavasta käytöstä (suositeltua pidempi kesto ja/tai suositeltua suurempi annos sekä käyttö raskauden aikana). Tähän lääkeryhmään liittyvät tunnetut vakavat turvallisuushuolet herättivät vakavaa huolta käytössä olevien riskien minimoinnin tehokkuudesta, ja lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) katsoi, että kaikkien amfepramonia sisältävistä valmisteista saatavilla olevien tietojen lisätutkimukset olivat tarpeen sekä turvallisuuden että tehon osalta. Edellä mainitut vakavat turvallisuushuolet, jotka liittyivät epävarmuuteen siitä, mikä on amfepramonia sisältävien valmisteiden vaatimattoman tehon kliininen merkitys lyhytaikaisessa lihavuuden hoidossa, saivat Romanian lääkeviraston (ANMDMR) esittämään huolensa näiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteesta.

Romania käynnisti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 25. tammikuuta 2021 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta amfepramonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 27. lokakuuta 2022 suosituksen, joka tarkistettiin 7. marraskuuta 2022 ja jonka tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Amfepramoni kuuluu lääkeryhmään ”Keskushermostoon vaikuttavat laihdutuslääkkeet (ATC-koodi A08AA03)”. Se on sympatomimeettinen aine, jolla on epäsuora vaikutus ja joka kuuluu ruokahalua vähentävien lääkkeiden ryhmään. Euroopan unionissa se on tällä hetkellä hyväksytty Tanskassa, Saksassa ja Romaniassa ruokavaliota täydentävänä hoitona aikuisille ja 12–15-vuotiaille lihavuudesta kärsiville lapsille, joiden BMI (painoindeksi, jolla mitataan henkilön painoa suhteessa hänen pituuteensa) on vähintään 30 kg/m² ja joihinpelkkä asianmukainen painoa alentava hoito ei tehoa.

Lihavuus on krooninen elinikäinen aineenvaihduntasairaus, jonka hoito perustuu käyttäytymisen muutoksiin, ruokavalioon ja liikuntaan lääkehoidon tai laihdutusleikkauksen kanssa tai ilman sitä. Tavoitteena on painon aleneminen ja riskitekijöiden väheneminen. Painonhallinnan päätavoitteena on vähentää kehon painoa ja pitää paino alhaisena, jotta saadaan hyötyä sydämelle ja verenkiertoelimistölle, aineenvaihdunnalle ja yleensä terveydelle.

PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot turvallisuushuolista, jotka liittyvät keuhkojen, sydämen ja aivoverisuonijärjestelmän toimintaan, neuropsykiatriisiin vaikutuksiin, lääkeriippuvuuteen ja raskaudenaikaiseen käyttöön sekä amfepramonin tehoon liittyvien riskiminimointitoimien tehokkuuteen. Näihin sisältyi ei-kliinisiä ja kliinisiä tietoja, spontaaneista ilmoituksista ja kirjallisuudesta saatuja tietoja sekä tulokset kahdesta perushoitotietoa käyttäneestä tutkimuksesta Saksasta (EMA) ja Tanskasta (Tanskan lääkeviraston (DAC) tietojen analysointikeskus). Myös riippumattomien asiantuntijoiden ryhmän (ad hoc -asiantuntijaryhmä) näkemykset otettiin huomioon.

PRAC totesi, että saatavilla olevat tehoa koskevat tutkimukset osoittavat, että amfepramonia käytettäessä paino alenee lievästi lyhyellä aikavälillä (keskimääräinen ero alkupainon vähenemisessä 3,8 prosenttia) lumelääkkeeseen verrattuna 12 viikon hoidon jälkeen. Näissä tutkimuksissa on kuitenkin vakavia puutteita. PRAC katsoi asiantuntijaryhmän tukemana, että tiedot satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista, joissa arvioitiin 12 viikon amfepramoni-hoidon vaikutusta painonlaskuun lumelääkkeeseen verrattuna, puuttuivat. Todettiin, että saatavilla olevat tiedot eivät täyttäneet painonhallintaan käytettyjen lääkevalmisteiden tehon osoittamista koskevia nykyisiä kriteerejä. Vaikka 12 viikon amfepramoni-hoidon jälkeen paino saattaa pudota, vähäiset saatavilla olevat tiedot

osoittavat, että paino nousee uudelleen hoidon lopettamisen jälkeen, ja viittaavat näin ollen siihen, ettei tästä ehkä ole pitkäaikaista kliinistä hyötyä painon ja laihdutusohjelman kannalta. PRAC ja asiantuntijaryhmä katsoivat, että amfepramonin yhteydessä havaitun marginaalisen ja tilapäisen painonlaskun kliininen merkitys on kyseenalainen, kun otetaan huomioon, että lihavilla potilailla painonlasku on säilytettävä pitkällä aikavälillä. Lisäksi he totesivat, että nykyisissä lihavuutta koskeissa hoitosuosituksissa ei mainita amfepramonia.

Asiantuntijaryhmä totesi, että aikuisilla tarvitaan lisää lihavuushoitoja. Tämän vuoksi jotkut asiantuntijat katsoivat, että joissakin tilanteissa ja olosuhteissa lyhytaikainen amfepramoni-hoito voi ruokavalion, liikunnan ja elämäntapojen muutosten lisäksi aluksi alentaa painoa, mikä motivoi lihavia potilaita jatkamaan elintapojen muutoksia tai muita hoitoja painonlaskun ylläpitämiseksi.

Asiantuntijaryhmä ei kuitenkaan pystynyt määrittelemään potilasryhmää, joka voisi saada erityistä hyötyä tällaisesta hoidosta tai jolla amfepramoni tyydyttäisi muutoin täyttymättömän tarpeen.

Asiantuntijat totesivat, että amfepramonin jälkeen saataville oli tullut useita muita hoitovaihtoehtoja. Ne perustuvat hyvin suunnitelluista kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin, jotka osoittavat merkitsevää kliinisesti merkittävää painonlaskua ja hyväksyttävää turvallisuusprofiilia. Jotkin niistä soveltuvat myös lihaville potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä.

Euroopan lääkearviointiviraston lääkevalmistekomitea (EMA CPMP, joka korvattiin myöhemmin EMA CHMP:llä) katsoi vuonna 1996 neuvoston direktiivin 75/319/ETY 12 artiklan mukaisen arvioinnin perusteella, että epidemiologinen tutkimus oli osoittanut, että ruokahalua vähentävän lääkkeen käyttö on keuhkovaltimoiden verenpainetaudin kehittymisen riskitekijä ja että ruokahalua vähentävien lääkkeiden käyttöön liittyy vahvasti tämän haittavaikutuksen suurentunut riski. Lisäksi todettiin, että pitkäaikaiseen hoitoon liittyy farmakologisen toleranssin, riippuvuuden ja vieroitusoireiden riski. Näiden vakavien turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi hoidon kesto rajattiin 4–6 viikkoon ja enintään kolmeen kuukauteen. Myös käyttöaihe rajattiin ruokavaliota täydentävään hoitoon lihavuudesta kärsiville potilaille, joiden painoindeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ja joihin pelkkä asianmukainen painoa alentava hoito ei tehoa. Vasta-aiheita olivat keuhkovaltimoiden verenpainetauti, vaikea valtimohypertensio, sydän- ja verisuonitaudit tai aivoverisuonisairaus, psyykkiset häiriöt, kuten anoreksia nervosa ja masennus, alttius lääkkeiden väärinkäytölle, tunnettu alkoholismi sekä käyttö yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien ruokahalua vähentävien lääkkeiden kanssa (myös mahdollisesti kuolemaan johtavan keuhkovaltimoiden verenpainetaudin suurentuneen riskin vuoksi).

PRAC pani merkille DAC:n tutkimuksen tulokset, joiden mukaan amfepramonia saaneilla potilailla oli suurempi keuhkoverenpainetaudin (PH), mukaan lukien keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (PAH), sekä sydänsairauksien riski kuin verrokkiryhmässä. Lisäksi useammat amfepramonia saaneet potilaat kuolivat sydänsairauksiin (yleisimpänä kuolinsyynä sydäninfarkti) verrattuna vertailuryhmän potilaisiin.

Todettiin, että ryhmien painoindeksit eivät vastanneet toisiaan. Koska lihavuus on joidenkin keuhkoverenpainetaudin alatyyppejen sekä sydänsairauksien riskitekijä, tehtiin alaryhmäanalyysi käyttämällä lihavuuden kannalta edustaviksi katsottuja ICD-koodeja. Lihavuus ei kuitenkaan ole tunnettu keuhkovaltimoiden verenpainetaudin riskitekijä, kuten myös menettelyn aikana kuullut riippumattomat asiantuntijat totesivat. Analyysissa ei havaittu tilastollista eroa keuhkoverenpainetaudin, keuhkovaltimoiden verenpainetauti mukaan luettuna, ja sydänsairauden riskeissä näiden kahden kohortin välillä. Alaryhmäanalyysi tehtiin myös sairauksien yhteisesiintymisestä kärsivien potilaiden alaryhmässä. Tulokset vaihtelivat, ja ristitulosuhteet kehittyivät eri suuntiin mutta eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. PRAC katsoi, että näitä analyysseja rajoitti alaryhmien otoksen pienuus mutta myös se, että alaryhmät eivät todennäköisesti olleet edustavia ja ne saattoivat olla muutoin sekoittuneita. Erityisesti niiden potilaiden alaryhmän osalta, joilla on sairaaladiagnoosi liikalihavuudesta tai sairauksien yhteisesiintymistä, tietojen odotetaan olevan epätäydellisiä, koska lihavuus, hyperkolesterolemia tai diabetes diagnosoidaan todennäköisesti sairaalan ulkopuolella, ja ne koodataan vain, jos niillä on merkitystä sairaalassaolon kannalta. Siksi

PRAC katsoi, että näiden tulosten ekstrapoloinnissa koko amfepramoni-hoitoa saaneiden potilaiden kohorttiin on oltava varovaisia.

Lisäksi kohortteja analysoitiin potilaiden alaryhmässä, jossa käytettiin muita painonhallintalääkkeitä, kuten efedriiniä, orlistaattia ja deksfenfluramiinia, lihavuuden lisäändikaattorina. Tämän analyysin ei odoteta kärsivän samasta ongelmasta diagnosointikoodin täydellisyyden osalta, ja vaikka kerättiin vain reseptilääkkeitä koskevia tietoja, PRAC piti sitä luotettavimpana tietoaaineistona alaryhmäanalyysissä. Nämä analyysit eivät tue lihavuutta merkittävänä tekijänä.

Kun otetaan huomioon todetut rajoitukset ja se, ettei tämä ollut vahvistava tutkimus, ei voitu odottaa, että tutkimus voisi vahvistaa riskit tilastollisesti. Suurin osa piste-estimaateista on kuitenkin yli yhden, joten PRAC piti epätodennäköisenä, että tulokset johtuisivat sattumasta. PRAC katsoi, että ruokahalua vähentäviin lääkkeisiin liittyvän keuhkovaltimoiden verenpainetaudin tunnetun riskin osalta tulokset tukivat tämän amfepramonia koskevan huolenaiheen vakavuutta ja viittasivat riskin pysyvyyteen vuonna 1996 toteutetuista toimenpiteistä huolimatta.

DAC-tutkimuksessa havaittiin, että myös amfepramoni ennen raskautta tai sen aikana käytettynä liittyi synnynnäiseen kardiomyopatiaan ja ennen raskautta käytettynä synnynnäisiin häiriöihin yleensä. Lihavuuden sekoittavaa vaikutusta tässä analyysissä ei kuitenkaan ole arvioitu.

Odotetusta aliraportoinnista huolimatta on raportoitu merkittävä määrä tapauksia riskinminimointitoimien täytäntöönpanon jälkeen. Näin on vahvistettu keuhkoihin, sydämeen, aivoverisuoniin ja neuropsykiatriisiin häiriöihin liittyvät tunnetut turvallisuusongelmat ja saatu käsitys, että riskejä ei ole vähennetty riittävästi. Ad hoc -asiantuntijaryhmä oli samaa mieltä. Kirjallisuudesta vuonna 1996 saadut tiedot ovat vahvistaneet, että keuhkovaltimoiden verenpainetaudin riski kasvaa hoidon keston pidentyessä ainakin fenfluramiinin osalta. PRAC katsoi, että nämä tiedot yhdessä tapausselostuksista, kirjallisuudesta ja DAC:n tutkimuksesta saatujen tietojen kanssa vahvistivat tämän sympatomeettisten ruokahalua vähentävien lääkkeiden luokkavaikutuksen, joka koskee myös amfepramonia.

Kaksi tutkimusta, joissa käytettiin Tanskasta ja Saksasta saatuja perusterveydenhuollon tietoja, osoittivat todetuista rajoituksista huolimatta, että käytössä olevien riskinminimointitoimien noudattaminen ei ole ollut hyväksyttävällä tasolla. Kummassakin tutkimuksessa käytön todettiin kestävän liian usein yli kolme kuukautta (13,6 prosenttia ja noin 12 prosenttia). Tämä raja on kuitenkin olennaisen tärkeä toimi keuhkovaltimoiden verenpainetaudin sekä riippuvuuden riskin minimoimiseksi. Spontaaneissa ilmoituksissa todettiin yhteiskäyttöä muiden keskushermostoon vaikuttavien ruokahalua vähentävien lääkkeiden kanssa sekä käyttöä potilailla, jotka olivat alttiita lääkkeiden väärinkäytölle tai joilla oli tunnettu alkoholismi. Nämä altistavat potilaat suuremmalle keuhkovaltimoiden verenpainetaudin riskille ja toisaalta riippuvuudelle. Potilailla, joilla on tai on ollut sydän- ja verisuonitauti, vakava valtimohypertensio ja mielenterveyden häiriöitä, on suurempi riski saada niihin liittyviä haittatahtumia. Onkin huolestuttavaa, että Saksasta saatuja tietoja käyttäneessä tutkimuksessa noin neljällä prosentilla potilaista oli sydän- ja verisuonitautia, tai 26–30 prosentilla, kun mukaan luetaan kohonneesta verenpaineesta (vakava verenpainetauti on kontraindikaatio) kärsivät potilaat. Lisäksi raportoitiin tapauksista, joissa potilailla oli sydän- ja verisuonitautia ja mielenterveyden häiriöitä. Tanskan tietoja käyttäneessä tutkimuksessa havaittiin myös, että 1,5 prosentissa tapauksissa valmistetta oli käytetty raskaana olevilla naisilla (joista vuoden 1997 jälkeen 9 prosenttia oli ollut toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella), ja tapauksia oli ilmoitettu raskaana olevilla potilailla siitä huolimatta, että amfepramonia ei saa käyttää raskauden aikana, koska sikiöön kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

Koska riskinpienentämistoimien noudattamisessa oli vakavia puutteita, PRAC katsoi, etteivät ne olleet tehokkaita, jotta amfepramonia sisältävien valmisteiden käyttöön liittyviä riskejä voitaisiin pienentää asianmukaisesti.

PRAC otti huomioon asiantuntijaryhmän näkemykset ja tarkasteli mahdollisuutta tehdä muutoksia tuotetietoihin, lisätä perehdytysmateriaalia, kuten lääkkeen määrääjän tarkistuslistan ja potilaskortin, poistaa käytöstä pakkaukset, jotka sisältävät yli 30 päivän pituiseen hoitoon tarvittavan määrän tabletteja, ja suositella, että lääkemääräysten uusimisen ja sähköisten lääkemääräysten mahdollisuus estetään kansallisella tasolla. Näin voidaan parantaa tietoisuutta riskeistä ja niiden pienentämistoimista ja varmistaa säännölliset lääkärikäynnit, jotta amfepramoni-hoidon sopivuus potilaalle voidaan arvioida uudelleen. PRAC katsoi kuitenkin, että amfepramoni-hoitoon liittyvät riskit ja niihin liittyvät riskinminimointitoimet on tunnettu pitkään ja hyvin lääketieteellisessä yhteisössä, kuten lääketieteellisestä ja tieteellisestä kirjallisuudesta käy ilmi. Siksi PRAC katsoi, että tunnettujen tietojen ilmoittaminen edelleen ei vaikuta merkittävästi lääkkeen määräämiseen. Lisäksi PRAC totesi, että vaikka tällä hetkellä saatavilla olevissa pakkauksissa sallitaan neljän kuukauden enimmäishoito jatkomääräyksellä, yhtä kuukautta pitempi aika ei vaikuttanut olevan pitkäaikaisen käytön kannalta ratkaisevaa, kun otetaan huomioon havaitut käyttömallit. Pakkauskokorajoitus ei myöskään estäisi potilaita hankkimasta lääkemääräyksiä eri lääkäreiltä, etenkin kun otetaan huomioon lääkeriippuvuuden riski. Toinen todennäköinen syy havaittuun suositeltua pitempään käyttöön on lihavuuden krooninen luonne, joka edellyttää pitkäaikaista hoitoa. Siksi potilaat ja lääkkeen määrääjät voivat pyrkiä jatkamaan hoitoa pitempään kuin kolme kuukautta. Sekä mahdollista riippuvuutta että lihavuuden pitkäaikaisen hoidon tarvetta pidetäänkin keskeisinä riskinpienentämisen lisätoimien tehokkuutta rajoittavina tekijöinä. PRAC käsitteli myös mahdollisuutta toteuttaa valvottu saatavuusohjelma valvotun toimitusjärjestelmän muotona, mutta jotkin jäsenvaltiot esittivät huolensa tällaisen ohjelman toteuttamiskelpoisuudesta, kun otetaan huomioon amfepramonin määräämiseen ja toimittamiseen osallistuvien terveydenhuollon ammattilaisten moninaisuus. Koska amfepramonin teho on tilapäinen ja vähäinen, PRAC katsoi, ettei tällaisen ohjelman määrääminen hoitoon olisi oikeasuhteista.

PRAC ei pystynyt määrittämään toteuttamiskelpoisia toimia, joilla voitaisiin minimoida amfepramonia sisältävien valmisteiden käyttöön liittyvät riskit, erityisesti keuhkoverenpainetaudin, sydän-/aivoverisuonisairauden ja riippuvuuden, väärinkäytön ja toleranssin riskit.

Kun otetaan huomioon, ettei amfepramonia sisältävien valmisteiden käyttöön liittyviä riskejä voida minimoida riittävästi, PRAC katsoi, että amfepramonin riskit ylittävät sen lääketieteelliseltä merkitykseltään vaatimattoman tilapäisen hyödyn ruokavaliota täydentävänä hoitona. Tämä koskee lihavuudesta kärsiviä potilaita, joiden painoindeksi on vähintään 30 kg/m² ja joihin ei ole tehonnut pelkkä asianmukainen painoa alentava hoito.

PRAC pani myös merkille asiantuntijaryhmän näkemykset siitä, että rekisterien perustamisen kautta saatavat pitkän aikavälin (kahden vuoden) turvallisuustiedot olisivat hyödyllisiä sydän- ja verisuonitauteihin sekä keuhkovaltimoiden verenpainetautiin liittyvien turvallisuushuolien kannalta, ja pohti, voitaisiinko lisätutkimuksista saada lisää näyttöä amfepramonin tehon ja turvallisuuden määrittämiseksi tarkemmin. Havaittujen turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi – etenkin yli kolme kuukautta kestävässä käytössä – ei pidetty mahdollisena määritellä olosuhteita potilaiden turvallisuuden valvomiseksi nykyiset standardit täyttävässä pitkäaikaisessa kliinisessä tutkimuksessa. On kyseenalaista, voidaanko amfepramoniaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten aivohalvausta tai riippuvuutta, ehkäistä edes kliinisen tutkimuksen valvotuissa olissa, jolloin potilaita voidaan seurata tarkasti. Suuren sydän- ja verisuonitapahtuman (MACE) riskin poissulkeminen edellyttäisi laajoja tutkimuksia. Lisäksi keuhkovaltimoiden verenpainetautia ei sen harvinaisuuden vuoksi todennäköisesti havaittaisi kliinisissä tutkimuksissa. Ei-interventionaalisten turvallisuustutkimusten avulla ei myöskään voitaisi tuottaa tietoja, joita tarvitaan myönteisen hyöty-riskisuhteen osoittamiseksi, kun otetaan huomioon muiden tietokantojen rajallinen saatavuus ja tallennettujen tietojen tyyppi (esim. painoindeksiä koskevien tietojen puute). Siksi PRAC ei kyennyt määrittämään ehtoja, joiden

täyttyminen tulevaisuudessa osoittaisi näiden valmisteiden suotuisan hyöty-riskisuhteen määritellyllä potilasryhmällä.

Siten PRAC suosittelee, että amfepramonia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.

Uudelleenarviointimenettely

PRACin suosituksen hyväksymisen jälkeen kesäkuussa 2022 myyntiluvan haltijat Artegodan ja Temmler Pharma pyysivät lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen uudelleenarviointia. Suositus koski direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaista menettelyä, joka oli laadittu amfepramonia sisältäviä valmisteita koskevien lääkevalvontatietojen perusteella.

PRAC tarkasteli uudelleenarviointimenettelyssä myyntiluvan haltijoiden toimittamia yksityiskohtaisia perusteluja ja perustelujen perustana olevia tieteellisiä tietoja, joita käsitellään seuraavassa:

Turvallisuus

Keuhkoverenpainetaudin / keuhkovaltimoiden verenpainetaudin sekä läppävian riskit kirjallisuudessa ja spontaanit ilmoitukset

Kirjallisuustietojen osalta PRAC katsoi, että SNAP-tutkimukseen (julkaistu epidemiologinen tutkimus, jossa oli mukana amfepramonia saaneita potilaita ja joka julkaistiin vuoden 1996 jälkeen, jolloin keuhkovaltimoiden verenpainetaudin riskin todettiin olevan ruokahalua vähentävien lääkkeiden (joihin amfepramoni kuuluu) ryhmäriski, ei sisältynyt riittävästi amfepramonilla hoidettuja potilaita (viisi tai vähemmän kummassakin ryhmässä), jotta näiden valmisteiden aiheuttama keuhkovaltimoiden verenpainetaudin riski olisi voitu havaita (Rich, 2000)³. Lisäksi IPPHS-tutkimuksen perusteella todettiin jo, että keuhkoverenpainetaudin riski kasvoi potilailla, joita oli hoidettu ruokahalua vähentävillä lääkkeillä yli kolmen kuukauden ajan. SNAP-tutkimuksessa vertailtiin vain yli kuuden kuukauden ja alle kuuden kuukauden hoitojaksoja kumulatiivisesti ja saatiin lisänäyttöä keuhkoverenpainetaudin riskin lisääntymisestä, kun hoito ruokahalua vähentävillä lääkkeillä kesti pidempään. Siksi tämä uudempi tutkimus (SNAP) ei anna varmuutta amfepramonin aiheuttamasta keuhkovaltimoiden verenpainetaudin riskistä yleensä eikä alle kuuden kuukauden kumulatiivisessa käytössä. Lisäksi katsottiin, että julkaistu tapausraportti keuhkovaltimoiden verenpainetautiin sairastavalla potilaalla, jolla oli BMPR2-mutaatio mutta ei muita riskitekijöitä, tuki amfepramonin mahdollista additiivista vaikutusta keuhkovaltimoiden verenpainetaudin kehittymiseen potilailla, joilla on tällaisia mutaatioita.

Spontaanien ilmoitusten osalta todetaan, että muutamia keuhkoverenpainetauti- ja läppävika-tapauksia on raportoitu. Tämä ei kuitenkaan ole odottamatonta. Keuhkovaltimoiden verenpainetauti on harvinainen sairaus, jonka diagnosointi usein viivästyy, koska oireet ja merkit ovat epäspesifisiä (niiden tulkitaan usein virheellisesti johtuvan iästä tai muista sairauksista). Lisäksi keuhkovaltimoiden verenpainetauti saattaa puhjeta vasta pitkän ajan kuluttua. Tämä yhdessä muiden sairauksien ja muiden lääkkeiden (myös painon alentamiseen käytettävien) kanssa kyseisessä potilasryhmässä saattaa estää yhteyden havaitsemisen amfepramoni-hoitoon. Näin ollen ei ole yllättävää, ettei ole ilmennyt tapauksia, joiden olisi varmasti katsottu liittyvän amfepramoni-hoitoon. Tässä yhteydessä todetaan, että keuhkoverenpainetautiin liittyviä tapauksia, joihin liittyi amfepramonia, on havaittu 14. Niihin sisältyvät vuodesta 1996 lähtien ilmoitetut 12 tapausta. Samalla tavalla lääkkeen aiheuttama läppävika (VHD) diagnosoidaan pääasiassa kaikukardiografisten muutosten perusteella, ja kliiniset oireet ilmenevät viiveellä, mikä voi vaikeuttaa epäiltyjen lääkkeiden yhteyden tunnistamista, kun otetaan huomioon edellä mainitut potilasryhmän ominaisuudet ja hoidon suositeltu kesto. Vaikka tähän mennessä saatavilla olevan näytön perusteella ei voida sulkea pois tai vahvistaa syy-yhteyttä

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

läppävian ja amfepramonin välillä, on otettava huomioon läppävikaan liittyvien tunnistettujen tapausten määrä (23), josta suurin osa on ilmoitettu vuoden 2000 jälkeen (18), jolloin asiasta tehtiin EU:n arviointi. Sen vuoksi läppävika on edelleen vakava mahdollinen turvallisuuteen liittyvä huolenaihe.

Koska spontaanisti ilmoitetut tiedot ovat rajalliset ja myös aliraportointia esiintyy, nämä tietolähteet eivät ole hyödyllisiä arvioitaessa haittavaikutusten ilmaantuvuutta, eivätkä ne riitä vahvistamaan, ettei turvallisuuteen liittyisi tiettyjä huolenaiheita.

Mekanistisesta näkökulmasta PRAC toisti kantansa, jonka mukaan vaikka etikatinonin ei katsota todennäköisesti vaikuttavan 5-HT2B-reseptoriin, tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä, koska vaikutus muiden biologisten reittien kautta on edelleen mahdollista, mikä on mainittu kirjallisuudessa. Vaikka tiedot keuhkovaltimoiden verenpainetaudin ja läppävian esiintymiseen johtavista mekanismeista ovat lisääntyneet vuosien mittaan, esitetyt ei-kliiniset tiedot eivät riitä sulkemaan pois amfepramonin ja keuhkoverenpainetaudin / keuhkovaltimoiden verenpainetaudin sekä amfepramonin ja läppävian välistä syy-yhteyttä.

PRAC oli samaa mieltä siitä, että fenfluramiinin ja amfepramonin farmakologinen vaikutus ei ole sama, ja siksi pääasiassa fenfluramiinin käytön yhteydessä havaittuja vaikutuksia ei voida ekstrapoloida suoraan amfepramoni-valmisteseen tietyinä farmakologisena mekanismina. Kun kuitenkin otetaan huomioon erityisesti amfepramonia koskevat kertyneet turvallisuustiedot tähän lääkeluokkaan liittyvien huolenaiheiden osalta, mukaan lukien muut sympatomeettiset aineet (esim. fenyylipropanolamiini), vuonna 1996 tehdyn arvioinnin tuloksena havaitut huolenaiheet pysyvät ennallaan.

Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin sekä sydän- ja verisuonitautien riskit saksalaisissa ja tanskalaisissa tietokannoissa tehdyissä tutkimuksissa

PRAC tarkasteli kahden saksalaisissa ja tanskalaisissa terveydenhuollon tietokannoissa tehdyn havaintotutkimuksen tuloksia. Retrospektiiviset analyysit olemassa olevista tietokannoista, kuten sähköisistä terveydenhuoltotietokannoista, ovat tärkeitä välineitä arvioitaessa turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita havainnointiympäristössä. Analyyseissa on kuitenkin myös monia rajoituksia ja haasteita. Niitä on käsiteltävä tapauskohtaisesti sairauden tilanteen, saatavilla olevien tietojen ja tutkimuksen tavoitteen mukaan.

Saksan terveydenhuollon tietokannasta saadut havainnoivan tutkimuksen tulokset eivät viitanneet siihen, että amfepramoni-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi enemmän valittuja kardiovaskulaarisia tapahtumia kuin orlistaattia saaneilla potilailla. Kyseessä oli kuitenkin kuvaileva tutkimus, joka rajoittui muihin kuin kuolemaan johtaneisiin tuloksiin. Vaikka joitakin käyttöaiheen mukaan sekoittavia vaikutuksia voitaisiin vähentää vertaamalla orlistaattiin, jäljelle jäävä sekoittava vaikutus voi silti vääristää tuloksia sellaisten erilaisten potilaiden ominaisuuksien vuoksi, joiden vaikutusta ei ole oikaistu riittävästi. Tuloksia nimitetäänkin karkeiksi tapausluvuiksi, ja amfepramoni on vasta-aiheena useissa sairauksissa, mukaan lukien perussairautena olevat sydän- ja verisuonitaudit. Orlistaatilla näin ei ole, joten orlistaattia käyttävillä potilailla on saattanut olla suurempi kardiovaskulaaristen tapahtumien riski. Orlistaatilla hoidetut potilaat olivat vanhempia kuin amfepramonia saaneet potilaat (keskimääräinen ja mediaaniero noin kuusi vuotta), ja potilaiden liikalihavuuden tasossa tai muissa tärkeissä ominaisuuksissa voi olla eroja, eikä niitä ole oikaistu. Siksi tällä analyysillä näyttää olevan merkittäviä rajoituksia. Tulosten perusteella amfepramoniin liittyviä sydän- ja verenpainetautien (tai keuhkoverenpainetaudin) riskejä ei voida kumota.

Tapaus-verrokkitutkimuksessa, jossa analysoitiin amfepramonin käyttöä Tanskan terveydenhuoltotietokannassa, havaittiin amfepramonia saaneiden potilaiden kohortissa suurempi riski sairastua keuhkoverenpainetautiin, mukaan lukien keuhkovaltimoiden verenpainetauti, sekä sydänsairauksiin verrattuna verrokkiryhmään, jolle sitä ei koskaan määrätty. Jotta saataisiin tietoa

mahdollisesta painoindeksin sekoittavasta vaikutuksesta, tehtiin alaryhmäanalyysit käyttämällä saatavilla olevia muuttujia, joiden katsottiin olevan painoindeksin edustaja. Painoindeksi on joidenkin keuhkoverenpainetaudin alatyypin riskitekijä, mutta sen ei tiedetä olevan keuhkovaltimoiden verenpainetaudin riskitekijä. Näihin kuuluivat lihavuuden sairaaladiagnoosi, tietyt liitännäissairaudet ja muiden painonpudotukseen tarkoitettujen lääkkeiden käyttö. Amfepramoni-ryhmän OR > 1, joka viittaa suurentuneeseen keuhkoverenpainetaudin riskiin, mukaan lukien keuhkovaltimoiden verenpainetauti, havaittiin alaryhmäanalyysissä muiden painonpudotukseen tarkoitettujen lääkkeiden kanssa, vaikkakaan tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu. Muissa alaryhmäanalyysissä ei havaittu suurentuneita keuhkoverenpainetaudin, mukaan lukien keuhkovaltimoiden verenpainetaudin, eikä sydänsairauden riskejä. Näiden alaryhmäanalyysien rajoitukset kuitenkin korostuivat. Niitä olivat muun muassa otoksen pieni koko ja mahdollinen valintaharha niissä alaryhmissä, joilla oli diagnosoitu lihavuus tai siihen liittyviä muita sairauksia, joiden vakavuutta tai kestoja ei myöskään otettu huomioon. On kyseenalaista, ovatko kaikki alaryhmäanalyysissä käytetyt muuttujat painoindeksin (samanarvoisia) edustajia, joten ne ovat mahdollisten sekoittavien tekijöiden valikoima. Lisäksi on todettava, että tähän tutkimukseen sisällytettiin vain potilaat, jotka olivat elossa seurantajakson ajan. Tämä aiheutti todennäköisesti kuolemattomuusharhan, joka on huolestuttava vertailuanalyyysien tulkin kannalta. Tässä tapauksessa se voi johtaa amfepramonin riskien aliarviointiin. Rajoituksena on pidettävä myös sitä, että tuloksissa käytettiin mitä tahansa sydänsairauksia, joiden diagnosoikoodeja käytettiin painottamattomina ja yhdessä. Tämä on saattanut olla liian laaja fokus luotettavien tulosten saamiseksi.

Merkittävää eroa ei havaittu, kun verrattiin tapahtumien riskiä käytettäessä amfepramoni-hoitoa alle tai yli 90 päivän ajan lukuun ottamatta sydänsairauden riskiä koko hoitojaksoa tarkasteltaessa. Tätä vertailua on kuitenkin tulkittava varovasti ottaen huomioon mahdolliset sekoittavat tekijät ja hoitoajan varovainen määritelmä. Niissä on todennäköisesti aliarvioitu pitkäaikaista käyttöä, mikä on voinut vaikuttaa tuloksiin. Myöskään kumulatiivista käyttöaikaa ei otettu huomioon.

Kun otetaan huomioon todetut rajoitukset ja se, ettei tämä ollut vahvistava tutkimus, ei voitu odottaa, että tutkimus voisi vahvistaa riskit tilastollisesti. Samoista syistä riskejä ei ole mahdollista hylätä näiden tietojen perusteella. On yleisesti tiedossa, että tilastollisen merkitsevyyden puuttuminen testatun yhteyden osalta ei ole osoitus yhteyden puuttumisesta. Tämä on erityisen tärkeää turvallisuutta koskevien tulosten kannalta. Näin ollen väitettä siitä, että merkittävän yhteyden häviäminen osittamisen jälkeen johtaisi syy-yhteyttä koskevan epäilyn hylkäämiseen, ei puolleta. PRAC pysyi kannassaan, jonka mukaan oli epätodennäköistä, että löydökset johtuisivat sattumasta, kun suurin osa keuhkoverenpainetaudin, myös keuhkovaltimoiden verenpainetaudin, piste-ennusteista oli suurempi kuin yksi. Johtopäätöksenä pysyi, että ruokahalua vähentäviin lääkkeisiin liittyvän keuhkovaltimoiden verenpainetaudin tunnetun riskin osalta tulokset tukivat tämän amfepramonian koskevan huolenaiheen vakavuutta ja viittasivat riskin pysyvyyteen vuonna 1996 toteutetuista toimenpiteistä huolimatta.

Valmistetietojen noudattamatta jättäminen

PRAC yhtyi näkemykseen, jonka mukaan spontaanien ilmoitusten perusteella on tunnistettu tapauksia, joissa amfepramonia on käytetty käyttöaiheesta poikkeavalla tavalla, mikä on mahdollisesti ollut haitallista.

Saksan terveydenhuollon tietokannassa tehty havainnoiva tutkimus viittaa siihen, että käyttöaiheiden vastainen käyttö on jatkuvaa ja sen osuus on ollut viime vuosina noin 12 prosenttia. Hoidon kesto arvioitiin määrätystä päivittäisestä annoksesta tai, jos mahdollista, tietyn valmisteen tablettien määrästä pakkauksessa ja määrättyjen pakkausten määrästä. Tässä analyysissä päivittäin otettujen tablettien määrä puuttui kylläkin useimpien potilaiden osalta, ja heidän osaltaan käytettiin tablettien

mediaanimäärää (yksi tabletti päivässä). Noin kolmannes Saksassa vuodesta 1998 myydyistä amfepramoni-lääkemuodoista on 25 mg:n tabletteja, jotka otetaan kolme kertaa päivässä, mutta tutkimuksessa tämä vastasi alle kolmea prosenttia lääkemääräyksistä. Näin ollen riski hoidon keston yliarvioinnista oli tällä menetelmällä pieni. Joitakin herkkyysanalyyseja tehtiin käyttämällä aineistoon kirjattua tablettien päivittäistä enimmäismäärää, vaikka tiedoista ei käy ilmi, että tämä olisi yleisesti käytetty annos, ja siksi hoidon kestoa aliarvioitiin huomattavasti. "Jatkuvan hoidon keston" analyysi mahdollisti 365 päivän enimmäisvälin lääkemääräysten välillä, jotta niiden voitiin katsoa olevan osa samaa ajanjaksoa. Nämä tulokset siis pikemminkin ilmoittivat PRACille jaksoittaisesta käytöstä pidempinä ajanjaksoina; 39,5 prosenttia potilaista käytti amfepramonia jaksoittain useita vuosia. Vaikka PRAC myönsikin rajoitukset, se pysyi kaiken kaikkiaan kannassaan, jonka mukaan rajoituksilla ei katsota olevan merkittävää vaikutusta tietoihin ja ne ovat tarkkaillun ryhmän kannalta valideja. Tämä huomautus on kuitenkin korostettu.

Tässä tutkimuksessa niiden potilaiden absoluuttinen määrä, joilla oli ollut aiemmin sydän- ja verisuonisairauksia ja joita oli hoidettu amfepramonilla, kasvoi tutkimusjakson aikana. Tekniset rajoitukset potilaiden seurantatoimille tietokannassa ovat saattaneet johtaa hoidon keston aliarviointiin tai siihen, että valituilla tapahtumilla on aikaisempaa historiaa.

DAC:n tutkimuksen mukaan vuoden 1996 riskinminimointitoimien toteuttamisen jälkeen 13,6 prosenttia potilaista sai amfepramonia enimmäiskäyttöaikaa pidemmän ajan, kun koko tutkimuksen aikana vastaava osuus oli 14,9 prosenttia. Tässä tutkimuksessa kaksi lunastettua lääkemääräystä laskettiin osaksi samaa hoitojaksoa siten, että lääkemääräyksen viimeisen tabletin ja seuraavan lääkemääräyksen välissä oli yhden viikon puskuri. Tätä pidettiin epätavallisen varovaisena lähestymistapana, joka todennäköisesti johtaisi yhteenkuuluvien hoitojaksojen mielivaltaiseen erottamiseen, ja siksi näiden lukujen katsottiin todennäköisesti aliarvioivan pisimmän suositellun hoitoajan noudattamatta jättämistä. Myös lyhyiden keskeytysten jälkeen toistuvien hoitojaksojen tulkintaa on harkittava turvallisuuden kannalta. Tätä kuvaavat henkilöt, joilla oli yleensä useampi kuin yksi hoitojakso (keskimääräinen hoitokertojen määrä henkilöä kohti 4,6 ja mediaani 2) ja kaikkien hoitojaksojen välisen ajan mediaani oli 39 päivää.

Tässä tutkimuksessa ilmoitettiin myös käytöstä raskauden aikana (1,5 prosenttia, joista vuoden 1997 jälkeen 9 prosenttia toisella ja kolmannella kolmanneksella). Näitä valmisteita ei kuitenkaan saa käyttää raskauden aikana sikiöön kohdistuvan riskin takia.

Analyysi perustui lunastettujen lääkemääräysten määrään, eikä siinä otettu huomioon, otettiinko lunastetut tabletit. Tämä on yleinen epävarmuustekijä tämäntyyppisissä analyyseissa. Kun kuitenkin otetaan huomioon muut tutkimussuunnitelmaan liittyvät näkökohdat, kuten käytetty varovainen hoitoajan määritelmä, tämän vaikutuksen katsotaan olevan vähäinen. PRAC pysyi kannassaan, jonka mukaan suositeltua hoitoaikaa pitempiaikaisen käytön yleisyyttä on pikemmin aliarvioitu.

PRAC oli samaa mieltä siitä, että käyttöaiheesta poikkeavan käytön laajuutta on aina tarkasteltava ottaen huomioon siihen mahdollisesti liittyvät riskit. PRAC totesi, että näissä kahdessa havainnoivassa tutkimuksessa ei ollut mahdollista arvioida sydän- ja verisuonitautien ja keuhkoverenpainetaudin / keuhkovaltimoiden verenpainetaudin riskejä, jotka johtuvat valmistetiedoista poikkeavasta käytöstä. Tämä johtui osittain merkittävistä potilaiden ominaispiirteistä koskevista tiedoista. Näin ollen tiedot eivät voi vahvistaa tai kumota riskejä, jotka johtuvat lääkkeen käyttöaiheista poikkeavasta käytöstä. Nämä riskit on kuitenkin todettu aiemmin, ja tapauksia on edelleen raportoitu, myös niillä potilailla, jotka ovat käyttäneet amfepramonia sallittua pitempään.

Näissä tutkimuksissa ei tutkittu riippuvuuden ilmaantuvuutta, mutta tämä riski on kuitenkin todettu jo aiemmin, ja suositeltua pidempiaikainen käyttö saattaa kuvastaa myös amfepramoniin syntyvän riippuvuuden riskiä. Kun otetaan huomioon keuhkoverenkierron sairauksien, sydän- ja aivoverisuonitautien, neuropsykiatristen häiriöiden ja riippuvuuden tunnetut vakavat turvallisuuteen

liittyvät huolenaiheet, PRAC pysyi kannassaan, jonka mukaan näiden tutkimusten tulokset ja spontaaneista ilmoituksista (eli potilaista, jotka käyttävät valmistetta valmistetietoihin vuonna 1996 sisällytettyjen riskinminimointitoimien vastaisesti) saadut tiedot osoittavat, että käyttöaiheen vastainen käyttö on kestävämmällä tasolla hoidon keston ja niiden sairauksien osalta, jotka ovat amfepramonin käytön vasta-aiheita.

Romaniassa, kuten Tanskassakin, amfepramoni on lisätty narkoottisten aineiden luetteloon. Romaniassa näitä aineita saa apteekkeista vain erityisellä lääkemääräyksellä, mutta käytössä ei ole tiukkaa valvontaa yhdelle potilaalle annettavien lääkemääräysten määrän rajoittamiseksi. Tanskassa apteekkien ja varastojen on ilmoitettava vuotuinen vastaanotettu, lähetetty ja varastossa oleva määrä. PRAC totesi, että Romaniasta ei ole saatavana lääkkeen määräämistä eikä käyttöä koskevia tietoja. Koska myyntitiedoista ei saada tietoja lääkemääräysten yksityiskohdista, valmistetietojen noudattamista ei voida arvioida myyntitietojen perusteella. Vaikka havainnoivien tutkimusten tuloksia ei voida suoraan ekstrapoloida Romaniaan, voidaan olettaa, että noudattamatta jättämisen tasot ovat vertailukelpoisia, kun otetaan huomioon kummassakin jäsenvaltiossa käytössä olevat toimenpiteet. PRAC pysyi kannassaan, jonka mukaan kaikki tiedot yhdessä myyntiluvan vastaisen käytön kanssa herättävät huolta käytössä olevien riskinminimointitoimien tehokkuudesta.

Teho

PRAC vahvisti kantansa, jonka mukaan saatavilla olevat tehoa tukevat tutkimukset osoittavat, että amfepramonin ja lumelääkkeen välinen keskimääräinen ero on 3,8 prosenttia alkupainon vähenemisen osalta 12 viikon hoidon jälkeen. Tutkimuksia ei oleteta tehdyn nykyisten vaatimusten mukaisesti, joten on tärkeää tarkastella tutkimusten rakennetta ja toteuttamista, jotta voitaisiin ymmärtää niiden vahvuudet ja niihin liittyvät epävarmuustekijät tehon suhteen. PRAC:n aiemmin esittämät kyseisiin tutkimuksiin liittyvät rajoitukset ovat edelleen voimassa. Niitä ovat esimerkiksi otoksen pienuus, tutkimusryhmien ja hoidon noudattamisen huono kuvaus sekä (esimerkiksi painoindeksiin ja sairauksien yhteisesiintymisen osalta) epäyhtenäisen ryhmän tulosten yhdistäminen. On myös todettava, että asiantuntijaryhmän mukaan ei ollut satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista saatua riittävän luotettavia tietoja, joissa verrattaisiin painonlaskua lyhytaikaisella amfepramoni-hoidolla ja lumelääkkeellä.

PRAC totesi, että vaikka hoidon lopettamisen yhteydessä havaittu painon palautuminen ei ole odottamatonta, ei ole riittävästi kliinistä näyttöä tukemaan väitteitä siitä, että joissakin tilanteissa ruokahalua vähentävällä lääkkeellä annetun kolmen kuukauden mittaisen hoidon voidaan katsoa hyödyttävän lihavuudesta kärsivää potilasta osana laajaa painonpudotusohjelmaa tai jos hoito toisella lihavuusvalmisteella on lopetettava intoleranssin vuoksi. Erityisesti ei ole tietoja siitä, mitkä potilasryhmät voisivat saada hoidosta tällaisia hyötyjä. Lisäksi huomautettiin, että ei ole tietoja amfepramonin väitetystä tehosta potilailla, joilla esiintyy emotionaalista syömistä ja joita amfepramoni kannustaisi aloittamaan vähäkalorisen ruokavalion ja jatkamaan sitä ja laihtumaan käyttäytymismuutosten vuoksi. Asiantuntijaryhmä yhtyi tähän näkemykseen.

Kaiken kaikkiaan amfepramoni-hoidon kliininen merkitys on kyseenalainen.

Riskinpientämistoimet

PRAC totesi, että mahdollisuutta ottaa käyttöön muita riskinminimointitoimia arvioidaan yleensä tapauskohtaisesti. Arvioinnissa otetaan huomioon turvallisuutta koskevien huolenaiheiden luonne suhteessa valmisteeseen hyöty-riskisuhteeseen, valmisteeseen hoidollinen tarve, kohderyhmä ja tarvittavat kliiniset toimet sekä tarkasteltavien toimenpiteiden mahdollinen teho, toteutettavuus ja oikeasuhteisuus.

PRAC käsitteli myös sitä, miten hyvin lääkärit ja lääkemääräysten antajat ovat tietoisia amfepramonin riskeistä. Vaikka amfepramonia sisältäviä valmisteita oli palautettu markkinoille joissakin jäsenvaltioissa komission 9.3.2000 tekemän päätöksen kumoamisen jälkeen, sittemmin julkaistu lääketieteellinen kirjallisuus ei ole lieventänyt amfepramoni-hoidon tunnettuja riskejä. Lisäksi vuodesta 1996 lähtien näiden valmisteiden tuotetietojen pienistä eroista huolimatta kaikkien amfepramonia sisältävien valmisteiden valmistetiedoissa on kuvattu merkittäviä riskejä. Näin ollen ei ole perusteita olettaa, että markkinoille palauttaminen olisi katsottu turvallisuutta koskevien tunnettujen huolenaiheiden kumoamiseksi. Mikään perustelu, jonka mukaan lääkärien olisi vaikea muistaa kaikkia vasta-aiheita, ei myöskään ole kestävä, koska useissa niistä kuvataan yleisiä keuhko-, sydän- ja verisuonitauteihin ja aivoverenkierron häiriöihin liittyviä sekä neuropsykiatrisia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, jotka ovat olleet pitkään tiedossa tämän luokan valmisteiden osalta. Lääkkeen määrääjien ei myöskään odoteta nojautuvan pelkästään muistiin lääkkeitä määrätessään.

Kun otetaan huomioon se, missä määrin Tanskassa on havaittu noudattamatta jättämisistä käytössä olevista toimenpiteistä huolimatta, ja se, että lihavuus edellyttää pitkäaikaista hoitoa, PRAC pysyi kannassaan, jonka mukaan valmistetietoihin ehdotetut muutokset ja tunnettujen riskien sekä niihin liittyvien toimien ilmoittaminen lääkärin tarkistuslistan ja terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen avulla eivät vaikuta merkittävästi lääkemääräystottumuksiin ja johda siten riskien riittävään minimointiin.

PRAC oli myös yhtä mieltä siitä, että ehdotettu pakkauskoon pienentäminen ei riittävästi lyhentäisi hoidon kestoa, koska se ei estäisi useiden pakkausten määräämistä eikä lääkemääräysten hakemista useammilta lääkäreiltä, mikä on erityinen huolenaihe todetun lääkeriippuvuuden riskin vuoksi. PRAC totesi myös, että Saksassa on havaittu käyttöaiheesta poikkeavaa käyttöä, vaikka 120 tabletin pakkausta ei ole saatavilla.

Mahdollisuus saada lääkemääräyksiä useilta lääkäreiltä ja lihavuuden pitkäaikaisen hoidon tarve sekä riippuvuuden mahdollisuus heikentäisivät myös ehdotetun potilaskortin mahdollista tehoa.

PRAC oli myös keskustellut mahdollisuudesta ottaa käyttöön valvotun toimitusjärjestelmän muoto, mutta kun otetaan huomioon amfepramonin lyhytaikaisen hoidon vähäiset väliaikaiset hyödyt, sitä ei pidetty oikeasuhteisena. Myös tällaisen ohjelman toteuttamiskelpoisuudesta esitettiin huolenaiheita.

PRAC pysyi kaiken kaikkiaan kannassaan, jonka mukaan ei voitu määrittää toteuttamiskelpoisia toimia, joilla voitaisiin minimoida riittävän tehokkaasti amfepramonia sisältävien valmisteiden käyttöön liittyvät riskit, erityisesti keuhkoverenpainetaudin, sydän-/aivoverisuonisairauden sekä riippuvuuden, väärinkäytön ja toleranssin riskit.

Ehdotettujen riskinminimointitoimien tehottomuuden varmistaminen lisätutkimuksilla altistaisi potilaat edelleen vakavien haittavaikutusten riskille, mitä ei pidetty hyväksyttävänä.

Lääketieteellinen tarve

Vaikka tiedetään, että eri hoitovaihtoehtojen saatavuus on etu millä tahansa sairauden alalla, myös painonhallinnassa, PRAC totesi, että nykyisissä lihavuutta koskevissa hoito-ohjeissa ei mainita amfepramonia ja että viime vuosina EU:ssa on tullut saataville useita painonhallintaan tarkoitettuja lääkkeitä, myös suun kautta otettavia valmisteita. PRAC katsoi, että amfepramonia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttaminen ei johtaisi täyttämättömiin lääketieteellisiin tarpeisiin.

Päätelmät hyöty-riskisuhteesta uudelleen käsittelymenettelyn jälkeen

Kun otetaan huomioon, ettei amfepramonia sisältävien valmisteiden käyttöön liittyviä riskejä voida minimoida riittävästi, PRAC vahvisti näin ollen päätelmänsä, jonka mukaan amfepramonin riskit ylittävät sen lääketieteelliseltä merkitykseltään vaatimattoman tilapäisen hyödyn ruokavaliota

täydentävänä hoitona. Tämä koskee lihavuudesta kärsiviä potilaita, joiden painoindeksi on vähintään 30 kg/m² ja joihin ei ole tehonnut pelkkä asianmukainen painoa alentava hoito.

PRAC ei pystynyt määrittämään ehtoja, joiden täyttyminen tulevaisuudessa merkitsisi, että näillä valmisteilla olisi suotuisa hyöty-riskisuhde määritellyssä potilasryhmässä. Näin ollen PRAC suosittelee amfepramonia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski amfepramonia sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot turvallisuushuolista, jotka liittyvät keuhkojen, sydämen ja aivoverisuonijärjestelmän toimintaan, neuropsykiatriisiin vaikutuksiin, lääkeriippuvuuteen ja raskaudenaikaiseen käyttöön sekä riskinminimointitoimien tehokkuuteen suhteessa amfepramonin tehoon lihavuudesta kärsivillä potilailla. Näihin sisältyivät myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset ja suullisten selvitysten aikana saadut vastaukset, tulokset kahdesta Saksan ja Tanskan terveydenhuollon tietokannoissa tehdystä havaintotutkimuksesta, riippumattomien asiantuntijoiden ryhmän esittämät näkemykset sekä myyntiluvan haltijoiden toimittamat uudelleenarvioinnin perusteet.
- PRAC totesi, että tutkimuksissa, jotka tukivat amfepramonin painonlaskuvaikutusta, oli vakavia rajoituksia. Se katsoi, että amfepramonin yhteydessä havaitun lievän ja tilapäisen painonlaskun kliininen merkitys on kyseenalainen, kun otetaan huomioon, että lihavuudesta kärsivien potilaiden painonlasku on säilytettävä pitkällä aikavälillä.
- PRAC katsoi, että tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot eivät muuta CPMP:n neuvoston direktiivin 75/319/ETY 12 artiklan mukaisen arvioinnin perusteella aiemmin määrittämiä riskejä, jotka liittyvät amfepramoni-hoitoon.
- PRAC otti huomioon havaintotutkimusten tulokset ja spontaaneista myynnin jälkeisistä ilmoituksista saadut tiedot, joiden mukaan ei noudateta riittävästi nykyisiä toimia, joiden tarkoituksena on minimoida amfepramoni-hoidon riskit potilailla, joilla on suurempi riski saada haittavaikutuksia, sekä riskit, joiden tiedetään suurenevan hoidon keston myötä. PRAC katsoi, että tämä herätti merkittäviä kansanterveydellisiä huolenaiheita.
- Siksi PRAC katsoi, etteivät nämä toimenpiteet ole olleet tehokkaita, jotta amfepramoni-hoitoon liittyviä riskejä voitaisiin minimoida riittävästi.
- PRAC käsitteli mahdollisuutta toteuttaa riskinminimoinnin lisätoimia ja totesi, että toteuttamiskelpoisilla ja oikeasuhteisilla toimilla ei voida varmistaa, että amfepramonia sisältävien valmisteiden käyttöön liittyvät riskit, erityisesti keuhkoverenpainetaudin, sydän- ja aivoverisuonisairauksien sekä riippuvuuden, väärinkäytön ja toleranssin riskit, minimoidaan tehokkaasti.
- Näin ollen PRAC katsoi, että amfepramonin riskit ovat suuremmat kuin sen vähäinen tilapäinen hyöty ruokavaliota täydentävänä hoitona lihavuudesta kärsivillä potilailla, joiden painoindeksi on vähintään 30 kg/m² ja jotka eivät ole hyötäneet pelkästä asianmukaisesta painoa alentavasta hoidosta.
- PRAC ei voinut myöskään määrittää mitään ehtoa, jonka täyttyminen osoittaisi amfepramonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteen olevan suotuisa määritetyssä potilasryhmässä.

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että amfepramonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole enää suotuisa ja että direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla sen myyntilupa olisi peruutettava.

CMDh:n lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CMDh hyväksyy PRAC:n yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

Päätelmät

CMDh katsoo, että amfepramonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa. Näin ollen CMDh suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla, että amfepramonia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.