

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

U periodičkom izvješću o neškodljivosti lijeka (PSUR) za razdoblje od 23.12.2005. do 1.6.2020. prijavljeni su slučajevi ozbiljnih poremećaja srčanih zalistaka, plućne hipertenzije i primjene lijeka izvan odobrene indikacije (dulje trajanje i/ili veća doza od preporučene i primjena u trudnoći). S obzirom na poznate ozbiljne zabrinutosti u pogledu sigurnosti ovog terapijskog razreda, pojavila se ozbiljna zabrinutost u pogledu učinkovitosti postojećih mjera za minimizaciju rizika te je Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) smatrao da je potrebno daljnje istraživanje svih dostupnih podataka za lijekove koji sadrže amfepramon, a koji su povezani sa sigurnošću i djelotvornošću. Spomenuta ozbiljna sigurnosna pitanja, u kontekstu nesigurnosti kad je riječ o kliničkoj relevantnosti skromne djelotvornosti kratkoročnog liječenja lijekovima koji sadrže amfepramon u liječenju pretilosti, navela su rumunjsku agenciju za lijekove (ANMDMR) da izrazi zabrinutost u pogledu omjera koristi i rizika tih lijekova.

Rumunjska je 25. siječnja 2021. pokrenula postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju podataka o farmakovigilanciji te je od PRAC-a zatražila procjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže amfepramon i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, privremeno oduzeti ili ukinuti.

PRAC je 27. listopada 2022. donio preporuku koja je revidirana 7. studenoga 2022. i koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Amfepramon pripada farmakoterapijskoj skupini „Lijekovi protiv pretilosti s centralnim djelovanjem (ATK oznaka A08AA03)“. To je simpatomimetičko sredstvo s neizravnim djelovanjem koje pripada skupini anoreksigena. U Europskoj uniji trenutačno je odobren u Danskoj, Njemačkoj i Rumunjskoj kao dodatna terapija uz prehranu u odraslih i djece u dobi od 12 ili 15 godina s pretilošću i ITM-om (indeks tjelesne mase – mjera tjelesne težine osobe u odnosu na njezinu visinu) od 30 kg/m² ili višim, koji nisu odgovorili samo na odgovarajući režim smanjenja težine.

Pretilost je kronična, doživotna metabolička bolest čije se liječenje temelji na promjenama u ponašanju, prehrani i tjelovježbi, a može uključivati i farmakoterapiju ili barijatrijski kirurški zahvat, s ciljem smanjenja težine i smanjenja čimbenika rizika. Glavni su ciljevi regulacije tjelesne težine smanjenje tjelesne težine i održavanje manje tjelesne težine kako bi se postigle kardiovaskularne, metaboličke i opće zdravstvene koristi.

PRAC je razmotrio sve dostupne podatke koji se odnose na zabrinutosti u pogledu sigurnosti kad je riječ o plućnim, kardiološkim, cerebrovaskularnim i neuropsihijatrijskim aspektima, ovisnosti o lijeku i primjeni u trudnoći te podatke o učinkovitosti mjera za minimizaciju rizika koje se provode u kontekstu djelotvornosti amfepramona. Obuhvaćeni su bili neklinički podatci, klinički podatci, podatci iz spontanijh prijava i iz literature, ali i rezultati dvaju ispitivanja u kojima su upotrijebljeni podatci iz primarne skrbi iz Njemačke (koje je provela EMA) i Danske (koje je proveo podatkovni analitički centar danske agencije za lijekove (DAC)). Razmotrena su i stajališta skupine neovisnih stručnjaka (*ad hoc* stručna skupina (AHEG)).

PRAC je napomenuo da dostupna ispitivanja djelotvornosti pokazuju skromno kratkoročno smanjenje tjelesne težine (srednja razlika u gubitku početne težine od 3,8 %) uz primjenu amfepramona u odnosu na placebo nakon 12 tjedana. Međutim, ta ispitivanja imaju ozbiljna ograničenja. PRAC je, uz potporu AHEG-a, smatrao da nedostaju podatci iz randomiziranih kliničkih ispitivanja u kojima se procjenjuje učinak liječenja amfepramonom u trajanju od 12 tjedana na gubitak tjelesne težine u usporedbi s placebo. Uočeno je da dostupni podatci ne ispunjavaju trenutačne kriterije za dokazivanje djelotvornosti lijekova koji se primjenjuju u kontroli tjelesne težine. Nadalje, iako se

gubitak tjelesne težine može postići nakon liječenja amfepramonom u trajanju od 12 tjedana, dostupni ograničeni podatci pokazuju da se nakon prestanka liječenja tjelesna težina ponovno povećava i stoga upućuju na to da možda ne postoji dugoročna klinička korist za tjelesnu težinu niti u okviru programa protiv pretilosti. PRAC i AHEG smatrali su da je klinička relevantnost marginalnog i privremenog gubitka tjelesne težine opaženog kod amfepramona upitna u kontekstu potrebe za dugoročnim održavanjem gubitka tjelesne težine kod pretilih bolesnika. Nadalje, napomenuli su da se u postojećim smjernicama za liječenje pretilosti ne spominje amfepramon.

AHEG je potvrdio potrebu za dodatnim načinima liječenja pretilosti u odraslih. Zbog toga su neki stručnjaci smatrali da mogu postojati određene situacije i stanja u kojima se kratkoročnim liječenjem amfepramonom, uz promjene u prehrani, tjelesnoj aktivnosti i načinu života, može ostvariti učinak početnog gubitka tjelesne težine koji bi pretile bolesnike mogao motivirati da nastave s tim promjenama u načinu života ili drugim terapijama za održavanje smanjene tjelesne težine. Međutim, AHEG nije mogao definirati populaciju bolesnika koja bi mogla imati posebne koristi od takvog liječenja ili za koju bi amfepramon zadovoljio inače nezadovoljenu potrebu. Stručnjaci su napomenuli da je nakon amfepramona postalo dostupno nekoliko drugih mogućnosti liječenja, na temelju podataka iz dobro osmišljenih kliničkih ispitivanja koji pokazuju značajan klinički relevantan gubitak težine i prihvatljiv sigurnosni profil. Neke od tih mogućnosti prikladne su i za pretile bolesnike s kardiovaskularnim čimbenicima rizika.

Odbor za lijekove sa zaštićenim nazivom Europske agencije za ocjenjivanje lijekova (EMA CPMP, koji je kasnije zamijenjen EMA CHMP-om) zaključio je 1996. kao ishod procjene u skladu s člankom 12. Direktive Vijeća 75/319/EEZ da je epidemiološko ispitivanje pokazalo da je unos anorektika čimbenik rizika povezan s razvojem plućne arterijske hipertenzije i da je primjena anorektika snažno povezana s povećanim rizikom za tu nuspojavu lijeka. Nadalje, zaključeno je da je produljeno liječenje povezano s rizikom od farmakološke tolerancije, ovisnosti i sindroma ustezanja. Uzimajući u obzir ta ozbiljna sigurnosna pitanja, trajanje liječenja bilo je ograničeno na 4 – 6 tjedana i ne dulje od tri mjeseca. Indikacija je isto tako bila ograničena na dopunsku terapiju uz prehranu u bolesnika s pretilošću i $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ koji nisu odgovorili samo na odgovarajući režim smanjenja težine. Kontraindikacije su uključivale plućnu arterijsku hipertenziju, tešku arterijsku hipertenziju, kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, psihijatrijske poremećaje uključujući anoreksiju nervozu i depresiju, sklonost zlouporabi lijekova, prethodno dijagnosticiran alkoholizam te primjenu u kombinaciji s drugim anorektičkim sredstvima sa centralnim djelovanjem (također zbog povećanog rizika od potencijalno smrtonosne plućne arterijske hipertenzije).

PRAC je uzeo u obzir rezultate ispitivanja DAC-a koji upućuju na veći rizik od plućne hipertenzije, uključujući plućnu arterijsku hipertenziju, te od srčanih bolesti u bolesnika liječenih amfepramonom, u usporedbi s kontrolnom kohortom. Nadalje, više bolesnika liječenih amfepramonom umrlo je od bolesti srca (infarkt miokarda bio je glavni uzrok smrti) u usporedbi s ispitanicima u kontrolnoj skupini.

Potvrđeno je da su ti rezultati dobiveni u skupinama čiji ITM-ovi nisu bili usklađeni. S obzirom na to da je pretilost čimbenik rizika za neke podvrste plućne hipertenzije i za srčane bolesti, provedena je analiza podskupine prema šiframa MKB-a koje se smatraju reprezentativnima za pretilost. Međutim, kako su istaknuli i neovisni stručnjaci s kojima se savjetovalo tijekom postupka, pretilost nije poznati čimbenik rizika za plućnu arterijsku hipertenziju. U toj analizi nije utvrđena statistička razlika između dviju kohorti u pogledu rizika od plućne hipertenzije, uključujući plućnu arterijsku hipertenziju, i bolesti srca. Analiza podskupine također je provedena u podskupini bolesnika s komorbiditetima, u kojoj su rezultati varirali, s nepravilnim omjerima različitih tendencija koji nisu dosegli statističku značajnost. PRAC je smatrao da su te analize ograničene malom veličinom uzorka podskupina, ali i zbog činjenice da podskupine vjerojatno nisu bile reprezentativne i da su na neki drugi način mogle biti kompromitirane. Posebno se očekuje da su podatci za podskupinu bolesnika s bolničkom dijagnozom pretilosti ili komorbiditetom nepotpuni jer se pretilost, hiperkolesterolemija ili dijabetes obično

dijagnosticiraju izvan bolnice i evidentiraju samo ako je to relevantno za boravak u bolnici. Stoga PRAC smatra da je potreban oprez prilikom ekstrapolacije tih rezultata na cijelu kohortu bolesnika liječenih amfepramonom.

Osim toga, kohorte su analizirane u podskupini bolesnika koja je primala druge lijekove za mršavljenje, tj. efedrin, orlistat, deksfenfluramin, kao dodatni pokazatelj pretilosti. Ne očekuje se da će ta analiza imati isti problem u pogledu potpunosti šifre dijagnoze i, čak i ako su prikupljeni samo podatci o propisanim lijekovima, PRAC je smatrao da je to najpouzdaniji skup podataka u analizama podskupine. Te analize ne govore u prilog tome da je pretilost veliki ometajući čimbenik.

S obzirom na utvrđena ograničenja i uzimajući u obzir da to nije bilo potvrdno ispitivanje, nije se moglo očekivati da će se ispitivanjem moći statistički potvrditi rizici. Međutim, većina točkovnih procjena veća je od 1, pa je PRAC smatrao da se nalazi vjerojatno ne mogu pripisati slučajnosti. Ukupno gledajući, u kontekstu poznatog rizika od plućne arterijske hipertenzije kod anorektika, PRAC je smatrao da rezultati dodatno potvrđuju ozbiljnost te zabrinutosti u pogledu amfepramona i ukazao je na to da rizik i dalje postoji unatoč mjerama provedenima 1996.

U ispitivanju DAC-a utvrđeno je da je primjena amfepramona prije ili tijekom trudnoće također povezana s kardiomiopatijom pri rođenju i, kada se primjenjuje prije trudnoće, s urođenim manama općenito. Međutim, učinak pretilosti kao ometajućeg čimbenika u toj analizi nije ocijenjen.

Unatoč očekivanom nedostatnom prijavljivanju, nakon provedbe mjera za minimizaciju rizika prijavljen je relevantan broj slučajeva kojima se potvrđuju poznati sigurnosni problemi kad je riječ o plućnim, srčanim, cerebrovaskularnim i neuropsihijatrijskim poremećajima i koji upućuju na to da rizici nisu dostatno smanjeni. To je mišljenje iznio i AHEG. Podatci iz literature koji su se pojavili od 1996. potvrđuju da se rizik od plućne arterijske hipertenzije povećava s trajanjem liječenja, barem za fenfluramin. PRAC je zaključio da su ti podatci, zajedno s podacima iz prijavljenih slučajeva, literature i ispitivanja DAC-a, potvrdili relevantnost tog učinka za razred simpatomimetičkih anorektika, uključujući amfepramon.

Dva ispitivanja u kojima su se upotrebljavali podatci iz primarne skrbi iz Danske i Njemačke pokazala su, unatoč priznatim ograničenjima, neprihvatljivu razinu nepridržavanja uspostavljenih mjera minimizacije rizika. Neprihvatljiva razina primjene nakon tri mjeseca uočena je u oba ispitivanja (13,6 % i oko 12 %) s obzirom na to da se radi o ključnoj mjeri za smanjenje rizika od plućne arterijske hipertenzije i rizika od ovisnosti o lijeku. U spontanom izvješćivanju utvrđena je primjena u kombinaciji s drugim anorekticima s centralnim djelovanjem kao i primjena u bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova ili bolesnika s prethodno dijagnosticiranom alkoholizmom, što također izlaže bolesnike većem riziku od plućne arterijske hipertenzije odnosno ovisnosti. Bolesnici s kardiovaskularnom bolesti u anamnezi ili trenutačnom kardiovaskularnom bolesti ili teškom arterijskom hipertenzijom i psihijatrijskim poremećajima izloženi su većem riziku od razvoja povezanih nuspojava. Stoga je također zabrinjavajuće da je u ispitivanju na temelju podataka iz Njemačke utvrđena primjena od oko 4 % u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, odnosno od 26 – 30 % kada se u obzir uzme i primjena u bolesnika s hipertenzijom (teška hipertenzija je kontraindikacija), dok su slučajevi zabilježeni i u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima i psihijatrijskim poremećajima. U ispitivanju na temelju podataka iz Danske također je utvrđena primjena od 1,5 % u trudnica (od čega je nakon 1997. 9 % bilo u drugom i trećem tromjesečju), a slučajevi su prijavljeni u trudnica unatoč činjenici da se amfepramon ne smije primjenjivati tijekom trudnoće jer se ne može isključiti rizik za nerođeno dijete.

S obzirom na značajnu razinu nepridržavanja mjera minimizacije rizika, PRAC je zaključio da one nisu učinkovite u odgovarajućem smanjivanju rizika povezanih s liječenjem lijekovima koji sadrže amfepramon.

Uzimajući u obzir mišljenja AHEG-a, PRAC je razmotrio mogućnost izmjena informacija o lijeku, uvođenja edukativnih materijala kao što su kontrolni popis za liječnike koji propisuju lijek i kartica za bolesnike, povlačenja pakiranja koja sadrže tablete za liječenje dulje od 30 dana, preporuke da se na nacionalnoj razini ukine mogućnost ponavljanja receptata i elektroničkog recepta kako bi se poboljšala svijest o rizicima i povezanim mjerama minimizacije rizika te osigurali redoviti posjeti liječniku kako bi liječnici mogli ponovno procijeniti prikladnost liječenja amfepramonom za svoje pacijente. Međutim, PRAC je smatrao da su rizici povezani s liječenjem amfepramonom, kao i povezane mjere minimizacije rizika, dugo i dobro poznati u medicinskoj zajednici, što je vidljivo iz medicinske i znanstvene literature. Stoga je PRAC smatrao da daljnje priopćavanje dobro poznatih informacija ne bi znatno utjecalo na propisivanje. Nadalje, PRAC je napomenuo da, iako trenutačno dostupna pakiranja omogućuju najdulje trajanje liječenja od četiri mjeseca s naknadnim receptima, čini se da s obzirom na uočene obrasce primjene prekoračenje od jednog mjeseca nije bilo presudno za dugoročnu primjenu. Nadalje, ograničenje veličine pakiranja također ne bi spriječilo bolesnike da recept dobiju od više liječnika, posebno uzimajući u obzir rizik od ovisnosti o lijeku. Još jedan vjerojatan razlog opaženog obrasca primjene dulje od preporučenog jest kronična priroda pretilosti koja iziskuje dugotrajnu terapiju. Stoga bolesnici i liječnici koji propisuju lijek mogu nastojati produljiti liječenje na dulje razdoblje od odobrena 3 mjeseca. Mogućnost ovisnosti o lijeku i potreba za dugoročnim liječenjem pretilosti stoga se smatraju glavnim ograničavajućim čimbenicima za učinkovitost dodatnih mjera minimizacije rizika. PRAC je također raspravljao o mogućnosti provedbe programa kontroliranog pristupa kao oblika kontroliranog sustava opskrbe, međutim, neke su države članice izrazile zabrinutost u pogledu izvedivosti takvog programa s obzirom na raznolikost zdravstvenih radnika uključenih u propisivanje i primjenu amfepramona. Naposljetku, s obzirom na skromnu privremenu djelotvornost amfepramona, PRAC je smatrao da uvođenje takvog programa za ovo liječenje ne bi bilo razmjerno.

Ukupno gledajući, PRAC nije mogao utvrditi izvedive mjere kojima bi se osiguralo učinkovito smanjenje rizika povezanih s liječenjem lijekovima koji sadrže amfepramon, posebice rizika od plućne arterijske hipertenzije, kardio-/cerebrovaskularne bolesti te ovisnosti, zlorabe i tolerancije.

Stoga je PRAC zaključio da, s obzirom na nemogućnost dostatnog smanjenja rizika povezanih s liječenjem lijekovima koji sadrže amfepramon, rizici nadmašuju skromne privremene koristi od upitne kliničke relevantnosti amfepramona kao pomoćne terapije uz prehranu u bolesnika s pretilošću i ITM-om od 30 kg/m² ili višim koji nisu odgovorili samo na odgovarajući režim smanjenja težine.

PRAC je također napomenuo stajališta AHEG-a da bi dugoročni (dvogodišnji) podatci o sigurnosti putem uspostave registara bili korisni za rješavanje pitanja povezanih sa sigurnošću u slučaju kardiovaskularnih bolesti i plućne arterijske hipertenzije te je razmotrio mogu li dodatna ispitivanja pružiti dodatne dokaze za daljnju karakterizaciju djelotvornosti i sigurnosti amfepramona. Međutim, s obzirom na utvrđene zabrinutosti u pogledu sigurnosti, posebno u pogledu primjene dulje od tri mjeseca, nije se smatralo izvedivim utvrditi uvjete za kontrolu sigurnosti bolesnika u dugoročnom kliničkom ispitivanju koji bi bili u skladu s trenutačnim standardima. Čak bi i u kontroliranim uvjetima kliničkog ispitivanja, gdje se bolesnike može pomno pratiti, bilo upitno mogu li se spriječiti nuspojave povezane s amfepramonom, kao što su moždani udar ili ovisnost. Kako bi se isključio rizik od značajnih kardiovaskularnih događaja, bila bi potrebna velika ispitivanja. Nadalje, s obzirom na rijetkost plućne arterijske hipertenzije, vjerojatnost njezina otkrivanja u kliničkim ispitivanjima bila bi mala. Osim toga, neintervencijska ispitivanja sigurnosti ne bi omogućila stvaranje potrebnih podataka kojima bi se dokazao pozitivan omjer koristi i rizika, posebno s obzirom na ograničenu dostupnost dodatnih baza podataka i vrstu zabilježenih podataka (npr. nedostatak podataka o ITM-u). Stoga PRAC nije mogao utvrditi uvjete koji bi, da se u budućnosti ispune, dokazali pozitivan omjer koristi i rizika za te lijekove u definiranoj populaciji bolesnika.

Zbog toga PRAC preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže amfepramon.

Postupak preispitivanja

Nakon donošenja preporuke PRAC-a u lipnju 2022. nositelji odobrenja za stavljanje u promet Artegoda i Temmler Pharma zatražili su preispitivanje preporuke PRAC-a u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ o upućivanju na temelju podataka o farmakovigilanciji za lijekove koji sadrže amfepramon.

PRAC je razmotrio detaljne razloge koje su podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u okviru ovog postupka preispitivanja te znanstvene podatke na kojima se temelje ti razlozi, a pojašnjeni su u nastavku:

Sigurnost

Rizici od plućne hipertenzije/PAH-a i poremećaja srčanih zalistaka u literaturi i spontanom prijavljivanju

U pogledu podataka iz literature, PRAC je smatrao da ispitivanje SNAP (epidemiološko ispitivanje koje je uključivalo bolesnike liječene amfepramonom, objavljeno nakon 1996., kada je utvrđeno da je rizik od PAH-a učinak koji imaju lijekovi iz razreda anorektika, uključujući amfepramon) nije uključivalo dovoljan broj bolesnika liječenih amfepramonom (pet ili manje u svakoj skupini) kako bi se posebno uočio rizik od PAH-a kod tih lijekova (Rich, 2000.)³. Nadalje, na temelju ispitivanja IPPHS već je utvrđeno da se rizik od PAH-a povećava u bolesnika liječenih anorekticima dulje od tri mjeseca. U ispitivanju SNAP kumulativno su uspoređena trajanja liječenja dulja od 6 mjeseci s trajanjem liječenja kraćim od 6 mjeseci te su pronađeni dodatni dokazi o povećanom riziku od PAH-a u slučaju duljeg liječenja anorekticima. Stoga se ovim novijim ispitivanjem (SNAP) ne pružaju jamstvo u pogledu rizika od PAH-a pri primjeni amfepramona općenito niti u pogledu kumulativne primjene kraće od šest mjeseci. Osim toga, smatra se da objavljeni prijavljeni slučaj PAH-a u bolesnika s mutacijom BMPR2, ali bez drugih čimbenika rizika, podupire mogući aditivni učinak amfepramona u razvoju PAH-a u bolesnika koji su nositelji takvih mutacija.

Kad je riječ o spontanijim prijavama, potvrđuje se da je prijavljen mali broj slučajeva plućne hipertenzije i poremećaja srčanih zalistaka, no to nije neočekivano. Naime, PAH je rijetka bolest koja se često kasno dijagnosticira zbog nespecifičnih simptoma i znakova (npr. često se pogrešno pripisuje dobi ili drugim zdravstvenim stanjima). Nadalje, moguće dugo vrijeme do pojave PAH-a kao i komorbiditeti i drugi lijekovi (uključujući one za gubitak težine) u toj populaciji bolesnika mogu sprječavati uspostavu veze s liječenjem amfepramonom te stoga izostanak slučajeva za koje se procjenjuje da su sigurno povezani s amfepramonom nije neočekivan. U tom se kontekstu napominje da je zabilježeno 14 utvrđenih slučajeva plućne hipertenzije koji su uključivali amfepramon, uključujući 12 slučajeva prijavljenih od 1996. Slično tome, poremećaji srčanih zalistaka inducirani lijekovima uglavnom se dijagnosticiraju na temelju ehokardiografskih promjena jer su klinički simptomi odgođeni, što s obzirom na prethodno navedene karakteristike populacije bolesnika i preporučeno trajanje liječenja može otežati identifikaciju lijekova na koje se sumnja. Stoga, iako dosad dostupni dokazi ne omogućuju isključivanje ili potvrđivanje uzročno-posljedične veze između poremećaja srčanih zalistaka i amfepramona, uzima se obzir broj utvrđenih slučajeva povezanih s poremećajima srčanih zalistaka (23), koji su najčešće prijavljeni nakon 2000. (18) kada je to pitanje bilo predmet procjene na razini EU-a. Stoga poremećaji srčanih zalistaka ostaju ozbiljan potencijalni sigurnosni rizik.

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

Nadalje, zbog ograničenja spontano prijavljenih podataka, uključujući nedostatno prijavljivanje, ti izvori podataka nisu korisni pri procjeni slučajeva nuspojava i nisu primjereni za potvrdu nepostojanja određenih sigurnosnih problema.

Iz mehanističke perspektive, PRAC je ponovio svoje stajalište da, iako se smatra da postoji mala vjerojatnost da će etkinon djelovati na receptor 5-HT_{2B}, klinička relevantnost tog nalaza nije jasna jer je uključenost drugih bioloških putova i dalje moguća, što je vidljivo iz literature. Stoga, iako se znanje o mehanizmima koji dovode do pojave PAH-a i poremećaja srčanih zalistaka povećalo tijekom godina, dostupni neklinički podatci nisu dovoljni da bi se isključila uzročna veza između amfepramona i PH-a/PAH-a ili moguća veza između amfepramona i poremećaja srčanih zalistaka.

PRAC se složio s time da farmakološko djelovanje fenfluramina i amfepramona nije identično te se stoga učinci opaženi uglavnom pri uporabi fenfluramina ne mogu izravno ekstrapolirati na amfepramon u smislu posebnog farmakološkog mehanizma. Međutim, uzimajući u obzir prikupljene sigurnosne podatke posebno za amfepramon u kontekstu zabrinutosti povezanih s tim razredom lijekova, uključujući druga simpatomimetička sredstva (npr. fenilpropanolamin), razlozi za zabrinutost utvrđeni kao ishod procjene iz 1996. i dalje su prisutni.

Rizici od PAH-a i kardiovaskularnih poremećaja u ispitivanjima na njemačkim i danskim bazama podataka

PRAC je razmotrio rezultate dvaju opservacijskih ispitivanja provedenih na njemačkim i danskim zdravstvenim bazama podataka. Retrospektivne analize podataka iz postojećih baza podataka, kao što su elektroničke baze podataka o zdravstvenoj skrbi, važni su alati pri procjeni sigurnosnih problema u opservacijskom okruženju. Međutim, takve analize u mnogočemu su ograničene i problematične. Ta je ograničenja i probleme potrebno rješavati od slučaja do slučaja, ovisno o okruženju bolesti, dostupnim podatcima i cilju ispitivanja koje se provodi.

Rezultati opservacijskog ispitivanja provedenog na njemačkoj bazi podataka o zdravstvenoj skrbi nisu pokazali da su bolesnici koji su započeli liječenje amfepramonom imali veću incidenciju odabranih kardiovaskularnih ishoda u usporedbi s bolesnicima koji su započeli liječenje orlistatom; međutim, radilo se o opisnom ispitivanju ograničenom na ishode koji nisu smrtonosni. Čak i ako se zbunjujući učinak indikacije može smanjiti usporedbom s orlistatom, rezidualni zbunjujući učinci i dalje mogu utjecati na rezultate zbog različitih karakteristika bolesnika, koje nisu u dovoljnoj mjeri prilagođene. Ti se rezultati stoga nazivaju sirove stope događaja, jer dok je amfepramon kontraindiciran u niz stanja, uključujući ona koja se odnose na postojeću kardiovaskularnu bolest, to nije slučaj s orlistatom pa je bolesnik koji uzima orlistat možda bio izložen većem riziku od pojave kardiovaskularnih događaja. Bolesnici liječeni orlistatom bili su stariji od bolesnika liječenih amfepramonom (srednja vrijednost i medijan razlike od oko šest godina) te mogu postojati razlike u razini pretilosti ili druge važne razlike u karakteristikama bolesnika za koje nije provedena prilagodba. Stoga se čini da ta analiza ima važna ograničenja. Rezultati ne omogućuju odbacivanje kardiovaskularnih rizika (ili rizika od PAH-a) povezanih s amfepramonom.

U kontrolnom ispitivanju slučaja u kojem se analizirala primjena amfepramona u danskoj zdravstvenoj bazi podataka, uočen je veći rizik od PH-a, uključujući PAH, i srčanih bolesti u kohorti bolesnika liječenih amfepramonom, u usporedbi s kontrolnom kohortom kojoj nikada nije propisan taj lijek. Kako bi se pružile informacije o mogućem zbunjujućem učinku ITM-a, čimbeniku rizika za neke podvrste PH-a i za srčane bolesti, ali koji nije poznat čimbenik rizika za PAH, provedene su analize podskupine s pomoću dostupnih varijabli koje se smatraju reprezentativnima za ITM. Te varijable uključivale su hospitalizaciju, dijagnozu pretilosti, određene komorbiditete i druge lijekove za gubitak težine. U analizama podskupine s drugim lijekovima za mršavljenje utvrđen je OR > 1 u skupini koja je primala amfepramon, što upućuje na povećan rizik od PH-a, uključujući PAH, iako nije dosegnuta statistička

značajnost, no u analizama druge podskupine nije utvrđen povećan rizik od PH-a, uključujući PAH i srčanu bolest. Međutim, istaknuta su ograničenja tih analiza podskupine, uključujući malu veličinu uzorka i moguću pristranost u odabiru podskupina kojima je dijagnosticirana pretilost ili povezani komorbiditeti, čija težina ili trajanje također nisu uzeti u obzir. Upitno je jesu li sve varijable koje se upotrebljavaju za analize podskupine (jednako) reprezentativne za ITM te može li ih se stoga smatrati odgovarajućim ometajućim čimbenicima. Nadalje, napominje se da su u ispitivanje uključeni samo bolesnici koji su bili živi tijekom razdoblja praćenja. To je vjerojatno dovelo do pristranosti u pogledu smrtnosti, što zabrinjava zbog tumačenja usporednih analiza. U tom bi slučaju mogli biti podcijenjeni rizici povezani s amfepramonom. Dodatno ograničenje u pogledu rezultata za bilo koju bolest srca odnosi se na korištene šifre dijagnoza, koje su, ako nisu ponderirane i ako se zajednički upotrebljavaju, možda preširoke da bi se dobili pouzdani rezultati.

Nije uočena značajna razlika u usporedbi rizika od događaja povezanih s liječenjem amfepramonom tijekom manje ili više od 90 dana, osim rizika od srčanih bolesti pri razmatranju punog razdoblja. Međutim, tu usporedbu treba pažljivo tumačiti uzimajući u obzir potencijalne ometajuće čimbenike i konzervativnu definiciju razdoblja liječenja, jer je vjerojatno podcijenjena dugoročna primjena, što je moglo utjecati na rezultate. Nadalje, kumulativno trajanje uporabe nije uzeto u obzir.

S obzirom na utvrđena ograničenja i uzimajući u obzir činjenicu da to nije bilo potvrdno ispitivanje, nije se moglo očekivati da će se ispitivanjem moći statistički potvrditi rizici. Iz istih razloga nije moguće odbaciti te rizike na temelju tih podataka. Opće je poznato da nepostojanje statističke značajnosti u odnosu na ispitivanu povezanost ne predstavlja dokaz nepostojanja povezanosti. To je posebno važno za sigurnosne mjere ishoda. Stoga ne postoji suglasnost s tvrdnjom da nestanak značajne povezanosti nakon stratifikacije treba rezultirati odbacivanjem sumnje na uzročnost. PRAC je ostao pri svojem mišljenju da se većina točkovnih procjena za PH, uključujući vrijednost PAH-a koja je viša od 1, ne može pripisati slučajnosti. Potvrđen je zaključak da su, u kontekstu poznatog rizika od PAH-a kod primjene anorektika, rezultati dodatno potkrijepili ozbiljnost te zabrinutosti u pogledu amfepramona i ukazali na postojanost rizika unatoč mjerama provedenima 1996.

Nepriдрžavanje informacija o lijeku

PRAC se složio sa stajalištem da su u okviru spontanijh prijava utvrđeni slučajevi koji pokazuju potencijalno štetnu primjenu amfepramona izvan odobrene indikacije.

Opservacijsko ispitivanje provedeno na njemačkoj zdravstvenoj bazi podataka upućuje na stalnu primjenu uz nepriдрžavanje informacija o lijeku koja se tijekom posljednjih godina kretala oko 12 %. Trajanje liječenja procijenjeno je na temelju propisane dnevne doze ili, ako je podatak dostupan, broja tableta u pakiranju za određenu formulaciju i broja propisanih pakiranja. Potvrđeno je da u toj analizi u većine bolesnika nedostaje dnevni broj tableta te je za njih medijan broja tableta (jedna tableta dnevno) imputiran. Dok se otprilike trećina formulacija amfepramona prodanih u Njemačkoj od 1998. odnosi na tablete od 25 mg, koje se uzimaju tri puta dnevno, u ispitivanju je to odgovaralo manje od 3 % recepata. Stoga je rizik od precjenjivanja trajanja liječenja ovom imputacijom bio nizak. Neke analize osjetljivosti provedene su s maksimalnim dnevnim brojem tableta zabilježenim u skupu podataka, pri čemu podatci ne pokazuju da bi to mogla biti uobičajena doza i stoga uvelike podcjenjuju trajanje liječenja. U analizi „neprekinutog trajanja liječenja“ maksimalan razmak između recepata, kako bi ih se smatralo dijelom istog razdoblja, iznosio je 365 dana. Stoga su ti rezultati bili korisni ulazni podatci za PRAC o intermitentnoj primjeni tijekom duljih razdoblja; naime 39,5 % bolesnika povremeno je primjenjivalo amfepramon nekoliko godina. Ukupno gledajući, PRAC je ostao pri svojem mišljenju da ograničenja, iako postoje, ne utječu znatno na podatke koji ostaju valjani za promatranu populaciju, uz navedena upozorenje.

U tom se ispitivanju tijekom ispitivanog razdoblja povećao apsolutni broj bolesnika s prethodnom povijesti kardiovaskularnih bolesti liječenih amfepramonom. Naposljetku, tehnička ograničenja u praćenju bolesnika u bazi podataka možda su dovela do podcjenjivanja trajanja liječenja ili postojanja odabranih događaja u anamnezi.

U ispitivanju DAC-a također se navodi da je nakon provedbe mjera minimizacije rizika iz 1996. 13,6 % bolesnika liječeno amfepramonom dulje od maksimalnog trajanja primjene, za razliku od 14,9 % tijekom cijelog ispitivanja. U tom su ispitivanju dva iskorištena recepta ubrojena u isto razdoblje liječenja ako je razmak između posljednje tablete izdane na recept i sljedećeg preuzetog lijeka iznosio tjedan dana, što se smatralo nekonvencionalno konzervativnim pristupom koji može dovesti do proizvoljnog razdvajanja povezanih epizoda liječenja te se stoga smatralo da ti podatci vjerojatno podcjenjuju nepridržavanje maksimalnog preporučenog trajanja liječenja. Tumačenje razdoblja ponovljenog liječenja koje je prekinuto kratkim razdobljima također treba uzeti u obzir iz perspektive sigurnosti. To pokazuje primjer pojedinaca koji obično imaju više epizoda liječenja (prosječan broj liječenja po osobi: 4,6, medijan: 2), dok medijan vremena između svih razdoblja liječenja iznosi 39 dana.

U tom je ispitivanju zabilježena i primjena u trudnoći (1,5 %, od čega je nakon 1997. 9 % bilo u drugom i trećem tromjesečju), iako se ti lijekovi ne smiju primjenjivati tijekom trudnoće jer se ne može isključiti rizik za nerođeno dijete.

Napomenuto je da se analiza temeljila na broju iskorištenih recepata i da se nije uzimalo u obzir je li bolesnik uzeo tablete. To je uobičajena nesigurnost u tim vrstama analiza. Međutim, s obzirom na druge aspekte plana ispitivanja, kao što je konzervativna definicija razdoblja liječenja, smatra se da je ograničenog značaja te je PRAC ostao pri svojem stajalištu da je stupanj primjene nakon preporučenog trajanja liječenja najvjerojatnije podcijenjen.

PRAC se složio sa stajalištem da opseg uporabe izvan odobrene indikacije uvijek treba razmatrati u kontekstu rizika s kojima može biti povezana. PRAC je napomenuo da procjena kardiovaskularnih rizika i rizika od PH-a/PAH-a zbog primjene koja nije u skladu s informacijama o lijeku nije moguća u tim dvama opservacijskim ispitivanjima, djelomično zbog važnih podataka o karakteristikama bolesnika. Stoga ti podatci ne mogu dodatno potvrditi ni opovrgnuti te rizike zbog primjene lijeka izvan odobrene indikacije. Međutim, ti su rizici prethodno utvrđeni te je i dalje bilo prijavljenih slučajeva, uključujući od bolesnika koji su upotrebljavali amfepramon tijekom duljeg trajanja liječenja od odobrenog.

Incidencija ovisnosti u tim ispitivanjima nije istražena, međutim, taj je rizik također prethodno utvrđen, a primjena tijekom duljih razdoblja od preporučenih također može odražavati rizik od ovisnosti o amfepramonu. Općenito, uzimajući u obzir poznate ozbiljne zabrinutosti u pogledu plućnih, kardiovaskularnih/cerebrovaskularnih, neuropsihijatrijskih poremećaja i ovisnosti, PRAC je ostao pri svojem mišljenju da rezultati tih ispitivanja, zajedno s informacijama iz spontanijih prijava (tj. bolesnici koji uzimaju lijek ne pridržavajući se mjera minimizacije rizika koje su uvedene u informacije o lijeku 1996.), upućuju na neprihvatljivu razinu nepridržavanja informacija o lijeku u pogledu trajanja liječenja i stanja za koje je amfepramon kontraindiciran.

U Rumunjskoj, kao i u Danskoj, amfepramon je uvršten na popis narkotika. U Rumunjskoj se ti lijekovi u ljekarnama izdaju samo na poseban recept, no nije uspostavljen strog nadzor kojim bi se ograničio broj recepata za jednog bolesnika. U Danskoj ljekarne i skladišta moraju prijaviti godišnje količine koje su primljene, poslane i na zalihama. PRAC je napomenuo da za Rumunjsku nisu dostupni podatci o propisivanju ili upotrebi. Budući da podatci o prodaji ne mogu pružiti informacije o propisivanju, pridržavanje informacija o lijeku ne može se procijeniti na temelju podataka o prodaji. Iako se rezultati opservacijskih ispitivanja ne mogu izravno ekstrapolirati na Rumunjsku, mogu se pretpostaviti usporedive razine nepridržavanja uzimajući u obzir mjere koje su na snazi u objema državama članicama. Zaključno, PRAC je ostao pri svojem mišljenju da svi prikupljeni podatci o nepridržavanju

odobrene uporabe izazivaju zabrinutost u pogledu učinkovitosti uspostavljenih mjera za minimizaciju rizika.

Djelotvornost

PRAC se složio s mišljenjem i ostao pri svojem mišljenju da dostupna ispitivanja dostavljena u prilog djelotvornosti pokazuju srednju razliku od 3,8 % između amfepramona i placeba kad je riječ o početnom gubitku težine nakon 12 tjedana. Iako se ne očekuje da su ta ispitivanja provedena u skladu s trenutačnim standardima, važno je ispitati ustroj i provedbu tih ispitivanja kako bi se razumjelo koji su podatci o djelotvornosti pouzdani, a koji neizvjesni. Ograničenja koja je PRAC prethodno uočio u pogledu tih ispitivanja i dalje postoje, a uključuju malu veličinu uzorka, loš opis populacija u ispitivanju i pridržavanja liječenja, objedinjavanje rezultata heterogenih populacija (npr. u smislu ITM-a i komorbiditeta). Također se napominje da je AHEG istaknuo nedostatak dovoljno pouzdanih podataka iz randomiziranih kliničkih ispitivanja u kojima je gubitak težine uslijed kratkoročnog liječenja amfepramonom uspoređen s gubitkom težine uslijed uzimanja placeba.

PRAC je napomenuo da, iako porast tjelesne težine primijećen nakon prestanka liječenja nije neočekivan, ne postoje dostatni klinički dokazi koji podupiru tvrdnje da postoje situacije u kojima se početno liječenje supresivima apetita tijekom tri mjeseca može smatrati korisnim za bolesnika s pretilošću, kao dio sveobuhvatnog programa mršavljenja ili ako se liječenje drugim lijekom za pretilost mora prekinuti zbog nepodnošenja, a posebice ne postoje podatci na temelju kojih bi se moglo utvrditi koje bi skupine bolesnika mogle imati tu korist. Također je primijećen nedostatak podataka u pogledu navedene učinkovitosti amfepramona u bolesnika čija je prehrana povezana s emocionalnim problemima, koje bi amfepramon trebao potaknuti da započnu i nastave s niskokaloričnom prehranom te da izgube na težini uslijed promjena u ponašanju. Isto mišljenje ima i AHEG.

Općenito klinička relevantnost kratkoročnog liječenja amfepramonom i dalje je upitna.

Mjere minimizacije rizika

PRAC je napomenuo da se mogućnost uvođenja dodatnih mjera minimizacije rizika općenito procjenjuje od slučaja do slučaja. U takvoj se procjeni u obzir uzimaju priroda sigurnosnih pitanja u kontekstu omjera rizika i koristi od lijeka, terapijska potreba za lijekom, ciljna populacija i potrebne kliničke radnje, kao i moguća učinkovitost, izvedivost i proporcionalnost razmatranih mjera.

PRAC je nadalje razmatrao informiranost liječnika i osoba koje propisuju lijek o rizicima od amfepramona. Iako su lijekovi koji sadrže amfepramon ponovno stavljeni u promet u nekim državama članicama nakon poništenja Odluke Komisije od 9. ožujka 2000., u objavljenoj medicinskoj literaturi nikada nisu ublaženi dobro poznati rizici od liječenja amfepramonom. Nakon 1996., bez obzira na manje razlike u informacijama o lijeku za te lijekove, važni rizici opisani su u informacijama o lijeku za sve lijekove koji sadrže amfepramon. Stoga je neutemeljena svaka pretpostavka da bi se ponovno stavljanje na tržište smatralo opovrgavanjem poznatih sigurnosnih pitanja. Nadalje, nije prihvatljiv argument da bi liječnicima bilo teško zapamtiti sve kontraindikacije jer nekoliko njih opisuje stanja povezana s općim plućnim, kardiovaskularnim, cerebrovaskularnim i neuropsihijatrijskim sigurnosnim pitanjima, koja su odavno poznata za taj razred lijekova. Nadalje, od liječnika koji propisuju lijek ne očekuje se da se pri propisivanju lijekova oslanjaju isključivo na pamćenje.

Uzimajući u obzir razinu nepridržavanja zabilježenu u Danskoj, unatoč uspostavljenim mjerama, te potrebu za dugoročnim liječenjem pretilosti, PRAC je ostao pri svojem mišljenju da predložene izmjene informacija o lijeku i daljnje obavješćivanje o dobro poznatim rizicima i povezanim mjerama putem kontrolnog popisa za liječnike i pisma zdravstvenim radnicima ne bi znatno utjecali na navike propisivanja i time doveli do dostatnog smanjenja rizika.

PRAC se složio i s time da predloženo smanjenje veličine pakiranja ne bi dovoljno doprinijelo ograničavanju trajanja liječenja jer ne bi spriječilo propisivanje nekoliko pakiranja ni propisivanje recepata od više liječnika, što je posebno zabrinjavajuće s obzirom na utvrđeni rizik od ovisnosti o lijeku. PRAC je u tom smislu ukazao na razinu nepridržavanja u Njemačkoj unatoč nedostupnosti pakiranja od 120 tableta.

Također se smatralo da mogućnost dobivanja recepata od više liječnika, zajedno s potrebom za dugoročnim liječenjem pretilosti i mogućnošću stvaranja ovisnosti, umanjuje učinkovitost predložene kartice za bolesnike.

PRAC je također raspravljao o mogućnosti uvođenja oblika kontroliranog sustava opskrbe, međutim, s obzirom na skromne privremene koristi od kratkoročnog liječenja amfepramonom, to se nije smatralo razmjernim. Izražena je zabrinutost i u pogledu izvedivosti provedbe takvog programa.

Ukupno gledajući, PRAC je ostao pri svojem mišljenju da nije bilo moguće utvrditi izvedive mjere kojima bi se osiguralo dostatno učinkovito smanjenje rizika povezanih s liječenjem lijekovima koji sadrže amfepramon, posebice rizika od PAH-a, kardio-/cerebrovaskularne bolesti te ovisnosti, zlouporabe i tolerancije.

U tom kontekstu, omogućavanjem daljnje provjere neučinkovitosti predloženih mjera minimizacije rizika u okviru dodatnih ispitivanja nastavilo bi se izlaganje bolesnika riziku od ozbiljnih nuspojava, što se nije smatralo prihvatljivim.

Medicinska potreba

Iako se uviđa da je dostupnost različitih mogućnosti liječenja prednost u bilo kojem području bolesti, uključujući kontrolu tjelesne težine, PRAC je napomenuo da se u postojećim smjernicama za liječenje pretilosti ne spominje amfepramon te da je posljednjih godina u EU-u postalo dostupno nekoliko farmakoloških načina regulacije tjelesne težine, uključujući oralne formulacije. PRAC smatra da ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže amfepramon ne bi dovelo do nezadovoljene medicinske potrebe.

Zaključak o omjeru koristi i rizika nakon postupka preispitivanja

S obzirom da nije moguće dostatno smanjiti rizike povezane s liječenjem lijekovima koji sadrže amfepramon, PRAC je ostao pri svojem zaključku da rizici nadmašuju skromne privremene koristi upitne kliničke relevantnosti amfepramona kao pomoćne terapije uz prehranu, u bolesnika s pretilošću i ITM-om od 30 kg/m² ili višim, koji nisu odgovorili samo na odgovarajući režim smanjenja težine.

PRAC nije mogao utvrditi uvjete koji bi, da se u budućnosti ispune, dokazali pozitivan omjer koristi i rizika za te lijekove u definiranoj populaciji bolesnika. Zbog toga PRAC preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže amfepramon.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak proveden sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju podataka iz farmakovigilancije za lijekove koji sadrže amfepramon.
- PRAC je pregledao sve dostupne podatke koji se odnose na zabrinutosti u pogledu plućnih, kardioloških, cerebrovaskularnih i neuropsihijatrijskih bolesti, ovisnosti o lijeku i primjene u trudnoći te na učinkovitost mjera za minimizaciju rizika koje se provode u kontekstu djelotvornosti amfepramona u osoba s pretilosti. To je uključivalo odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pisanom obliku i u okviru usmenih

objašnjenja, rezultate dvaju opservacijskih ispitivanja provedenih na njemačkim i danskim bazama podataka o zdravstvenoj skrbi, stajališta koja je iznijela skupina neovisnih stručnjaka kao i razloge za preispitivanje koje su podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

- PRAC je napomenuo da su ispitivanja kojima se podupire učinak smanjenja tjelesne težine amfepramona imala ozbiljna ograničenja te je zaključio da je klinička relevantnost skromnog i privremenog gubitka tjelesne težine uočenog kod amfepramona upitna u kontekstu potrebe za dugoročnim održavanjem gubitka tjelesne težine u bolesnika s pretilošću.
- PRAC je zaključio da trenutačno dostupni podatci ne mijenjaju činjenicu da su rizici koje je prethodno utvrdio CHMP kao ishod procjene u skladu s člankom 12. Direktive Vijeća 75/319/EEZ povezani s liječenjem amfepramonom.
- PRAC je primio na znanje rezultate opservacijskih ispitivanja i informacije iz spontanijh izvješća nakon stavljanja lijeka u promet koji pokazuju neprihvatljivu razinu nepridržavanja postojećih mjera usmjerenih na minimizaciju rizika od liječenja amfepramonom u bolesnika s većim rizikom od razvoja nuspojava lijeka i rizika za koje je poznato da se povećavaju s duljinom liječenja. PRAC smatra da to izaziva veliku zabrinutost u pogledu javnog zdravlja.
- Stoga je PRAC zaključio da te mjere nisu bile učinkovite u odgovarajućem smanjivanju rizika od liječenja amfepramonom.
- PRAC je raspravljao o mogućnosti provedbe daljnjih mjera minimizacije rizika te je zaključio da ne postoje izvedive i razmjerne mjere kojima se može osigurati djelotvorno smanjenje rizika povezanih s liječenjem lijekovima koji sadrže amfepramon, posebno u pogledu rizika od plućne arterijske hipertenzije, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti te ovisnosti, zlouporabe i tolerancije.
- Stoga je PRAC zaključio da rizici nadmašuju skromne privremene koristi od amfepramona kao dodatne terapije uz prehranu, u bolesnika s pretilošću i ITM-om od 30 kg/m² ili višim, koji nisu odgovorili samo na odgovarajući režim smanjenja težine.
- Nadalje, PRAC nije mogao utvrditi nijedno stanje kod kojeg bi postojao pozitivan omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže amfepramon u definiranoj populaciji bolesnika.

S obzirom na prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže amfepramon više nije povoljan te da ih je, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, potrebno opozvati.

Stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Opći zaključak

Slijedom toga, CMDh smatra da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže amfepramon nije povoljan. Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CMDh preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže amfepramon.