



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 sierpnia 2010 r.  
EMA/808179/2009 rev  
EMA/H/A-107/1256

## Pytania i odpowiedzi dotyczące zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leków zawierających sybutraminę

Wynik procedury na mocy art. 107 dyrektywy 2001/83/WE

Europejska Agencja Leków zakończyła ocenę bezpieczeństwa i skuteczności sybutraminy. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Lecznicych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści wynikające ze stosowania sybutraminy nie przewyższają ryzyka oraz że na obszarze całej Europy należy zawiesić wszystkie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leków zawierających sybutraminę.

### Co to jest sybutramina?

Sybutramina jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (serotonin-noradrenaline re-uptake inhibitor, SNRI). Jej działanie polega na zapobieganiu wychwytowi zwrotnemu neuroprzekaźników 5-hydroksytryptaminy (zwanej także serotoniną) i noradrenaliny przez komórki nerwowe w mózgu. Neuroprzekaźniki to substancje chemiczne umożliwiające komórkom nerwowym komunikowanie się między sobą. Poprzez blokowanie wychwytu zwrotnego neuroprzekaźników sybutramina powoduje zwiększenie ich ilości w mózgu.

Leki zawierające sybutraminę stosuje się w leczeniu otyłości. Zwiększony poziom neuroprzekaźników w mózgu pomaga pacjentom uzyskać wrażenie sytości po posiłku, co z kolei powoduje ograniczenie spożycia pokarmu. Leki te są stosowane wraz z dietą i programem ćwiczeń fizycznych u pacjentów otyłych (ze znaczną nadwagą) ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup> oraz u pacjentów z nadwagą (BMI co najmniej 27 kg/m<sup>2</sup>) i stwierdzoną obecnością innych związanych z otyłością czynników ryzyka, takich jak cukrzyca typu 2 lub dyslipidemia (nieprawidłowe stężenie tłuszczów we krwi).

Leki zawierające sybutraminę są dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej (UE) od 1999 r. Są dostępne w postaci kapsułek zawierających 10 mg lub 15 mg sybutraminy pod nazwą handlową Reductil i innymi nazwami<sup>1</sup>, a także jako leki generyczne.

<sup>1</sup> Afibon, Ectiva, Lindaxa, Meissa, Meridia, Minimacin, Minimectil, Obesan, Sibutral, Sibutril, Siluton, Sitrane, Redoxade, Zelixa i Zelium.



## **Dlaczego dokonano ponownej oceny sybutraminy?**

Początkowo Agencja przeprowadziła ocenę sybutraminy w roku 1999 i 2002 w związku z obawami dotyczącymi bezpieczeństwa, a zwłaszcza działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego (podwyższenie ciśnienia tętniczego i przyspieszenie częstości akcji serca). W tym czasie CHMP stwierdził, że korzyści wynikające ze stosowania sybutraminy w leczeniu pacjentów otyłych i cierpiących na nadwagę przewyższają ryzyko. Komitet zwrócił się jednak również do wytwórcy leku Reductil, firmy Abbott Laboratories, o rozpoczęcie badania dotyczącego zastosowania sybutraminy u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, ze zwróceniem szczególnej uwagi na bezpieczeństwo stosowania leku. Komitet skierował także do firmy prośbę o aktualizowanie co pół roku informacji na temat postępów badania.

W wyniku powyższego, w 2002 r. firma rozpoczęła badanie SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) w celu ustalenia wpływu utraty masy ciała przy pomocy sybutraminy na zaburzenia układu sercowo-naczyniowego w dużej grupie pacjentów otyłych lub cierpiących na nadwagę, należących do grupy wysokiego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniu porównywano działanie sybutraminy z placebo (leczenie obojętne), zwracając uwagę nie tylko na skuteczność zmniejszania masy ciała, lecz także na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, udar mózgu i zatrzymanie akcji serca. Ogółem przez okres do sześciu lat prowadzono obserwację około 9800 pacjentów.

Chociaż nie dokonano jeszcze analizy wszystkich danych uzyskanych w badaniu SCOUT, w październiku 2009 r. Komisja ds. Monitorowania Danych Dotyczących Bezpieczeństwa (zespół złożony z niezależnych ekspertów wyznaczonych do regularnej analizy wyników badania klinicznego) poinformowała Agencję o wstępnych danych wskazujących, że stosowanie sybutraminy wiąże się z częstszym występowaniem problemów sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo.

Na podstawie tych danych agencja ds. rejestracji leków w Niemczech (BfArM) wszczęła w listopadzie 2009 r. procedurę na mocy art. 107 dyrektywy 2001/83/WE. Zwrócono się do CHMP z wnioskiem o ocenę wpływu nowych danych na stosunek korzyści do ryzyka sybutraminy w celu przygotowania opinii, czy należy utrzymać, zmienić, zawiesić lub wycofać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leków zawierających sybutraminę na obszarze całej Unii Europejskiej.

### **Jakie dane zostały poddane ocenie CHMP?**

CHMP przeprowadził ocenę udzielonych przez firmę odpowiedzi na listę pytań dotyczących badania SCOUT. Komitet przyjrzał się także wynikom innych badań skuteczności sybutraminy w zakresie zmniejszania masy ciała.

Komitet skonsultował się także z grupą ekspertów specjalizujących się w leczeniu chorób metabolicznych.

### **Jakie są wnioski CHMP?**

CHMP stwierdził, że w badaniu SCOUT wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca czy udar mózgu) u przyjmujących sybutraminę pacjentów ze stwierdzonymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

U większości pacjentów uczestniczących w badaniu SCOUT zwykle nie zastosowano by sybutraminy, ponieważ lek ten jest przeciwwskazany u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Niemniej jednak Komitet stwierdził, że zwiększenie ryzyka może także odnosić się do pacjentów, którym lekarz może zalecić przyjmowanie sybutraminy, gdyż u osób otyłych i cierpiących na nadwagę istnieje ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

Ponadto po przeanalizowaniu wszystkich badań dotyczących stosowania sybutraminy w leczeniu otyłości CHMP zauważył, że zmniejszenie masy ciała uzyskane w grupie osób leczonych sybutraminą jest niewielkie w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, ponieważ ci pacjenci tracili przeciętnie 2 do 4 kilogramów więcej niż osoby z grupy placebo. Komitet zauważył także, że nie jest jasne, czy wpływ sybutraminy na zmniejszenie masy ciała może utrzymać się po odstawieniu leku.

Na podstawie oceny obecnie dostępnych danych i dyskusji naukowej wewnątrz Komitetu CHMP uznał, że korzyści wynikające ze stosowania leków zawierających sybutraminę nie przewyższają ryzyka, i w związku z tym zalecił zawieszenie na obszarze całej UE pozwoleń na dopuszczenie do obrotu leków zawierających sybutraminę. Zawieszenie pozostanie w mocy do czasu przedstawienia przez firmę danych wystarczających do określenia grupy pacjentów, u których korzyści ze stosowania sybutraminy będą wyraźnie przewyższały ryzyko.

### **Jakie są zalecenia dla lekarzy i pacjentów?**

- Lekarze nie powinni przepisywać leków zawierających sybutraminę osobom otyłym lub cierpiącym na nadwagę. Powinni także wprowadzić zmiany w leczeniu pacjentów stosujących obecnie tego rodzaju leki.
- Farmaceuci nie powinni wydawać leków zawierających sybutraminę.
- Pacjenci przyjmujący leki zawierające sybutraminę pomocniczo w celu zmniejszenia masy ciała powinni w najbliższym dogodnym dla nich terminie umówić się na wizytę u lekarza, aby omówić z nim alternatywne metody odchudzania. Pacjenci, którzy zechcą odstawić lek, zanim skontaktują się z lekarzem, mogą to uczynić w każdej chwili.
- W przypadku jakichkolwiek pytań pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 6 sierpnia 2010 r.