



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Otázky a odpovědi týkající se pozastavení rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících sibutramin Výsledky postupu podle článku 107 směrnice 2001/83/ES

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) dokončila přezkum bezpečnosti a účinnosti sibutraminu. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k závěru, že přínosy sibutraminu nepřevyšují jeho rizika a že všechna rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující sibutramin by měla být v celé Evropské unii pozastavena.

Co je sibutramin?

Sibutramin je „inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu“. Působí tak, že zabraňuje zpětnému vstřebávání neurotransmiterů 5-hydroxytryptaminu (nazývanému také serotonin) a noradrenalinu do nervových buněk v mozku. Neurotransmitery jsou chemické látky, které umožňují vzájemnou komunikaci mezi nervovými buňkami. Sibutramin zvyšuje množství těchto neurotransmiterů v mozku tím, že brání jejich zpětné vychytávání.

Léčivé přípravky obsahující sibutramin se používají k léčbě obezity. Zvýšený obsah neurotransmiterů v mozku podporuje u pacientů pocit sytosti po jídle, a tak jim pomáhá omezit příjem potravy. Tyto přípravky se používají společně s dietou a cvičením u obézních pacientů (pacientů s velkou nadváhou) s indexem tělesné hmotnosti (BMI) větším nebo rovnajícím se 30 kg/m² a u pacientů s nadváhou (s indexem BMI větším nebo rovnajícím se 27 kg/m²) a s riziky souvisejícími s obezitou, jako např. diabetes 2. typu nebo dyslipidémie (abnormální hladiny tuku v krvi).

Léčivé přípravky obsahující sibutramin jsou v Evropské Unii registrovány od roku 1999. Jsou k dispozici ve formě tobolek obsahujících 10 nebo 15 mg sibutraminu pod obchodním názvem Reductil a pod dalšími názvy¹ a jako generika.

Proč byl sibutramin přezkoumáván?

Agentura EMA původně přezkoumala sibutramin v letech 1999 a 2002 v důsledku obav týkajících se jeho bezpečnosti, zejména kardiovaskulárních vedlejších účinků (zvýšení krevního tlaku a

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



srdeční frekvence). Výbor CHMP tehdy dospěl k závěru, že přínosy sibutraminu v rámci léčby obézních pacientů a pacientů s nadváhou převyšují jeho rizika. Výbor však zároveň požádal společnost Abbott Laboratories, která vyrábí přípravek Reductil, aby zahájila studii účinků sibutraminu u pacientů s rizikovými kardiovaskulárními faktory, se zvláštním důrazem na bezpečnost tohoto léčivého přípravku. Výbor také požádal společnost, aby v šestiměsíčních intervalech předkládala aktuální údaje o pokračování studie.

Společnost proto v roce 2002 zahájila studii vlivu sibutraminu na kardiovaskulární systém (studie SCOUT, z angl. Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial), aby stanovila vliv užívání sibutraminu k redukci hmotnosti na kardiovaskulární potíže u velké skupiny pacientů s nadváhou a obézních pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění. Studie srovnávala sibutramin s placebem (léčbou neúčinným přípravkem) a sledovala nejen to, jak moc pacienti ubývali na váze, nýbrž také výskyt kardiovaskulárních příhod, jako je infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a zástava srdce. Celkově bylo po dobu šesti let sledováno asi 9 800 pacientů.

Přestože ještě nebyly analyzovány veškeré údaje ze studie SCOUT, Výbor pro sledování údajů o bezpečnosti (skupina nezávislých odborníků jmenovaných k pravidelnému přezkoumávání výsledků klinických studií) informoval agenturu v říjnu 2009 o předběžných údajích, které naznačují, že sibutramin je spojen s větším výskytem kardiovaskulárních potíží než placebo.

Na základě těchto údajů zahájila německá regulační agentura pro léčivé přípravky (BfArM) v listopadu 2009 přezkum podle článku 107 směrnice 2001/83/ES. Požádala výbor CHMP, aby zhodnotil vliv nových údajů na poměr přínosů a rizik sibutraminu a aby připravil stanovisko, zda rozhodnutí o registraci pro přípravky obsahující sibutramin mají být v rámci EU zachována, změněna, pozastavena nebo stažena.

Které údaje výbor CHMP přezkoumal?

Výbor CHMP přezkoumal odpovědi společnosti na seznam otázek týkajících se studie SCOUT. Výbor se zabýval také dalšími studii účinnosti sibutraminu na snížení váhy.

Výbor se rovněž radil se skupinou odborníků na léčbu metabolických onemocnění.

Jaké jsou závěry výboru CHMP?

Výbor CHMP konstatoval, že studie SCOUT prokázala vyšší riziko závažných kardiovaskulárních příhod (např. infarktu myokardu či cévní mozkové příhody) u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, kteří užívají sibutramin.

Většině pacientů zařazených do studie SCOUT by sibutramin nebyl za normálních podmínek podáván, neboť tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Výbor CHMP byl však toho názoru, že vyšší riziko se může týkat i pacientů, kterým lze sibutramin předepsat, protože u obézních pacientů a pacientů s nadváhou je pravděpodobné riziko kardiovaskulárního onemocnění.

Nakonec, po zvážení všech studií účinku sibutraminu na léčbu obezity, výbor CHMP konstatoval, že úbytek tělesné hmotnosti dosažený při léčbě sibutraminem je malý v porovnání s úbytkem dosaženým s placebem, jelikož pacienti zhubli průměrně o dva až čtyři kilogramy více než pacienti, kterým bylo podáváno placebo. Výbor také poznamenal, že není jasné, zda lze zmíněný účinek na redukci váhy udržet i po ukončení léčby sibutraminem.

Na základě vyhodnocení dostupných údajů a vědeckých diskusí v rámci výboru dospěl výbor CHMP k závěru, že přínosy léčivých přípravků obsahujících sibutramin nepřevyšují jejich rizika, a proto doporučil, aby byla rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících sibutramin v rámci

Evropské unie pozastavena. Toto pozastavení zůstane v platnosti, dokud společnost neposkytne údaje, které dostatečně vymezí skupinu pacientů, pro něž přínosy sibutraminu jasně převažují nad jeho riziky.

Jaká jsou doporučení pro pacienty a předepisující lékaře?

- Lékaři by měli přestat předepisovat obézním pacientům a pacientům s nadváhou léčivé přípravky obsahující sibutramin. Také by měli posoudit léčbu pacientů, kteří jsou v současnosti těmito léčivými přípravky léčeni.
- Lékárníci by měli přestat vydávat léčivé přípravky obsahující sibutramin.
- Pacienti, kteří užívají léčivý přípravek obsahující sibutramin na redukci hmotnosti by měli při první vhodné příležitosti navštívit svého lékaře a prodiskutovat s ním možnosti jiných opatření na redukci hmotnosti. Pacienti, kteří si přejí ukončit léčbu ještě před návštěvou lékaře, tak mohou kdykoli učinit.
- V případě jakýchkoli otázek by se pacienti měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

Evropská komise vydala příslušné rozhodnutí dne 6. srpna 2010.