

## **ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО  
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА (ЗА ДАДЕНА МАСА ИЛИ ОБЕМ, ИЛИ В %), ПЪТ  
НА ВЪВЕЖДАНЕ И ПРИТЕЖАТЕЛИТЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В  
ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ**

Страна-членка	Притежател на разрешението за употреба	Търговско име	Количество на активното вещество в дозова единица	Лекарствена форма	Път на въвеждане
Кипър	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Таблетка	Перорално приложение
Люксембург	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Таблетка	Перорално приложение
Португалия	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Обвита таблетка	Перорално приложение

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТМЯНА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА  
УПОТРЕБА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

## НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

### ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ БЕНФЛУОРЕКС (вж. Приложение I)

Бенфлуорекс се използва като добавка при лечението на захарен диабет тип 2 при пациенти с наднормено тегло. Понастоящем одобреното терапевтично показание във Франция е „*Адювантна терапия при диабетици с наднормено тегло в комбинация с подходяща диета*“. Бенфлуорекс въздейства на въглехидратния метаболизъм. При животни се наблюдават следните ефекти:

- улесняване на утаяването и употребата на глюкоза в клетките (плъхове);
- намаляване на хипергликемията при плъховете с диабет (лишени или не от инсулин), спад на хипергликемията (измерена чрез тестов район за толеранс към глюкоза) при зайци.

Бенфлуорекс не въздейства върху секрецията на инсулин.

Лекарствените продукти, съдържащи бенфлуорекс, са одобрени за употреба в четири държави-членки на ЕС под формата на таблетки, като само в 2 страни (Франция и Португалия) продуктът е пуснат на пазара преди отмяната на разрешението за употреба през ноември 2009 г. (виж Приложение I за списъка с лекарствени продукти, съдържащи бенфлуорекс, одобрени в ЕС). В Кипър и Люксембург лекарствени продукти, съдържащи бенфлуорекс, вече не се предлагат на пазара.

На 25 ноември 2009 г. френските компетентни органи (Afssaps) издават бързо известие, с което информират държавите-членки, Европейската агенция по лекарствата и Европейската комисия в съответствие с член 107 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за своето решение да отменят във Франция разрешенията за употреба за всички лекарствени продукти, съдържащи бенфлуорекс, поради повишен риск от кардиотоксичност (клапни сърдечни заболявания), свързан с бенфлуорекс.

Решението на френския компетентен орган се основава на актуализирани резултати от едно проучване за проследяване на лекарствената безопасност, предварителните данни от 3 клинични проучвания (ретроспективно проучване случай-контрола, проведено в болницата в Брест, изпитването REGULATE и данни от френския Национален осигурителен фонд) и от скорошна публикация (К. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688), които показват риск от сърдечни клапни заболявания и пулмонална хипертония при пациенти, лекувани с бенфлуорекс.

След получаване на бързо известие, на 30 ноември 2009 г. португалските компетентни органи решават също да отменят разрешението за употреба на всички лекарствени продукти, съдържащи бенфлуорекс, в Португалия.

СНМР разглежда въпроса в съответствие с член 107, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, по време на писмена процедура, по време на пленарните срещи на СНМР през декември 2009 г. и март 2010 г.

### Безопасност

Актуализираните резултати от проучването за проследяване на лекарствената безопасност по отношение на риска от сърдечни клапни заболявания, свързани с бенфлуорекс, и данните от скорошната публикация по този въпрос (К. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) водят до заключението за съществуването на сърдечна валвулопатия и пулмонална хипертония в общата популация пациенти, които използват бенфлуорекс.

Освен това ретроспективното проучване случай-контрола, проведено в Брест, за да се потърси връзка между експозицията на бенфлуорекс и появата на случаи необяснима митрална недостатъчност, установява, че има връзка между експозицията на бенфлуорекс и появата на валвулопатия.

Въз основа на посочените по-горе данни СНМР счита, че връзката между експозицията на бенфлуорекс и появата на клапни сърдечни заболявания се потвърждава. Комитетът е на мнение, че тази връзка се подкрепя от резултатите, показани в проучването REGULATE, което потвърждава риска от валвулопатия, свързана с бенфлуорекс, и разкрива наличието на морфологични и функционални клапни аномалии след средна експозиция от само 328 дни.

Освен това, резултатите от допълнително проучване (кохортно проучване, проведено от френския Национален осигурителен фонд) са разгледани от ПРУ в техния отговор на списъка с въпроси, приет от Комитета. ПРУ посочват неточности по отношение на информацията за диагнозата на клапните сърдечни заболявания и ограничения брой пациенти, диагностицирани с клапни сърдечни заболявания, и лекувани с бенфлуорекс (35 пациенти). Въпреки това СНМР поддържа становището, че тези данни потвърждават още повече опасенията по отношение на безопасността и риска от клапни сърдечни заболявания при използването на бенфлуорекс.

И накрая, въз основа на наличните източници на данни СНМР е на мнение, че броят на единичните съобщения за сърдечни валвулопатии, свързани с бенфлуорекс, е значително подценяван поради ограниченията на данните, събрани от единични доклади при тази ситуация, като например:

- вида на ефекта на бенфлуорекс (валвулопатия, която остава клинично безсимптомна за дълъг период от време);
- времето до настъпване на събитието (за постигане на клапни промени е необходим един много дълъг период на експозиция на бенфлуорекс).

Поради това СНМР е на мнение, че не може да бъде изключено влошаване на функционалните аномалии в случай на продължителна експозиция, особено като се има предвид продължителното използване на продукта, въз основа на информацията за използването, която показва средно време на експозиция от 3 години.

Както се посочва в писмения отговор на ПРУ, по време на националната оценка на сърдечните клапни аномалии, ПРУ предлага бенфлуорекс да се запази на пазара с ограничение на показанията при пациенти, при които няма ехографски доказателства за клапни аномалии и провеждането на ехокардиографско проследяване. ПРУ предлага в случай на поява на ехокардиографски аномалии лечението да се преустанови.

СНМР не приема това предложение. СНМР е на мнение, че допълнителното ехокардиографско наблюдение, предложено от ПРУ, не може да реши този проблем поради факта, че ехокардиографското наблюдение предпазва пациентите с налични валвулопатии, но не предпазва от появата им при пациенти, които нямат предишни аномалии.

### **Полза/риск**

Бенфлуорекс се използва като „Адювантна терапия при диабетици с наднормено тегло в комбинация с подходяща диета“. В писмения си отговор ПРУ смятат, че има постоянен значителен клиничен ефект върху контрола на кръвната захар във всички проучвания, проведени с бенфлуорекс, при пациенти с диабет тип 2 и наднормено тегло. Въпреки това СНМР отбелязва, че бенфлуорекс е одобрен само като адювантна терапия при лечението на пациенти с диабет тип 2 и наднормено тегло: поради силно ограниченото практическо значение на ефикасността при пациенти с диабет никога не е одобрявано показание за монотерапия за лечение на диабет с бенфлуорекс. Поради това СНМР счита, след преглед на данните, предоставени от ПРУ и държавата-членка, че ползата от бенфлуорекс е силно ограничена при лечение на диабет тип 2.

Актуализираните резултати на втория национален преглед за проследяване на лекарствената безопасност, предварителните данни от 3 клинични проучвания (ретроспективното проучване случай-контрола, проведено в болницата в Брест, проучването REGULATE и данните от френския Национален осигурителен фонд) и скорошната публикация на K. Boutet доказват сериозния риск от сърдечни морфологични и функционални валвулопатии и белодробна хипертония, свързани с използването на бенфлуорекс.

Комитетът отбелязва, че морфологичните и функционалните клапни сърдечни нарушения могат да се наблюдават след средна експозиция от само 328 дни. Освен това не е изключено утежняване на степента на функционалните нарушения в случай на продължителна експозиция; това представлява особено опасение, имайки предвид продължителната употреба на продукта със средно време на експозиция от 3 години (въз основа на данните за употреба).

Като се вземат предвид всички тези елементи, СММР заключава, че лекарствените продукти, съдържащи бенфлуорекс, са вредни при нормални условия на употреба, както и че съотношението полза/риск за бенфлуорекс не се приема за положително. Поради това Комитетът препоръчва отмяна на разрешението за употреба на лекарствените продукти, посочени в Приложение I.

## ОСНОВАНИЯ ЗА ОТМЯНА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Като взе предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 107 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствени продукти, съдържащи бенфлуорекс.
- След разглеждането на наличните данни Комитетът заключава, че бенфлуорекс е вреден при нормални условия на употреба, като води до белодробна хипертония и сърдечни валвулопатии. Тези валвулопатии имат потенциала да предизвикат прогресивно нарушение на сърдечната функция, а свързаните клинични симптоми могат да доведат в по-тежките случаи до сърдечна операция.
- Комитетът отбелязва, че морфологичните и функционалните клапни сърдечни нарушения могат да се наблюдават след средна експозиция от само 328 дни. Освен това не е изключено утежняване на степента на функционалните нарушения в случай на продължителна експозиция; това представлява особено опасение, имайки предвид продължителната употреба на продукта със средно време на експозиция от 3 години (въз основа на данните за употреба).
- Комитетът оценява съотношението полза/риск при нормалните условия на употреба и счита, че горепосоченият доказан риск от сърдечни клапни заболявания не е приемлив, вземайки предвид, че ползата от бенфлуорекс е ограничена само до лечението на захарен диабет тип 2.
- В светлината на по-горните констатации Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи бенфлуорекс, не е благоприятно при нормални условия на употреба.

Спазвайки разпоредбите на член 107, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на Агенцията препоръчва отмяната на разрешенията за употреба за всички лекарствени продукти, съдържащи бенфлуорекс, изброени в Приложение I.