

BILAG I

**LISTE OVER SÆRNAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKE, INDGIVELSESVej OG
INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE (EØS)**

| Medlemsstat | Indehaver af markedsføringstilladelse | Sænavn | Styrke | Lægemiddelform | Indgivelsesvej |
|--------------------|---|-----------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
| Cypern | Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France | Lipophoral Tablets 150mg | 150mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Frankrig | Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France | Mediator | 150 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Frankrig | Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France | Benfluorex Mylan | 150 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Frankrig | Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France | Benfluorex Qualimed | 150 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Luxembourg | Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France | Mediator | 150mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Portugal | Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal | Mediator | 150 mg | Overtrukket tablet | Oral anvendelse |

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR TILBAGEKALDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE BENFLUOREX (se bilag I)

Benfluorex anvendes som tillægsbehandling ved type 2-diabetes mellitus hos overvægtige patienter. Den terapeutiske indikation, der i øjeblikket er godkendt i Frankrig, er som "*tillægsbehandling af overvægtige patienter i kombination med en passende diæt*". Benfluorex virker på kulhydratmetabolismen. Hos dyr er følgende virkninger blevet observeret:

- fremme af udfældning og anvendelse af glukose i cellerne (rotter);
- reduktion af hyperglykæmi hos rotter med diabetes (uanset om de fik insulin eller ej), reduktion af hyperglykæmi (målt efter testområdet for glukosetolerance) hos kaniner.

Benfluorex har ingen indvirkning på insulinsekretionen.

Lægemidler, der indeholder benfluorex, er godkendt i fire EU-medlemsstater i tablettform. Kun i to lande (Frankrig og Portugal) er lægemidlet blevet markedsført indtil suspenderingen af markedsføringstilladelseerne i november 2009 (listen over EU-godkendte lægemidler, der indeholder benfluorex, fremgår af bilag I). I Cypern og Luxembourg blev lægemidler, der indeholder benfluorex, ikke længere markedsført.

Den 25. november 2009 udsendte Frankrigs kompetente myndighed (Afssaps) en hurtig varslings til medlemsstaterne, Det Europæiske Lægemiddelagentur og Kommissionen om myndighedens beslutning om i henhold til artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, at suspendere markedsføringstilladelseerne for alle lægemidler indeholdende benfluorex i Frankrig som følge af en øget risiko for tegn på kardiotoxicitet (hjerteklapsygdomme) med benfluorex.

Den franske myndigheds beslutning byggede på ajourførte resultater fra en lægemiddelovervågningsundersøgelse, foreløbige data fra 3 kliniske undersøgelser (den retrospektive case-kontrollerede undersøgelse, der blev foretaget på et hospital i Brest, REGULATE-undersøgelsen og data fra Frankrigs nationale forsikringsfond) samt fra en nylig publikation (K. Boutet, *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688), som har vist en risiko for hjerteklapsygdomme og pulmonal hypertension (PHT) hos patienter behandlet med benfluorex.

Efter modtagelsen af den hurtige varslings besluttede Portugals kompetente myndighed ligeledes at suspendere markedsføringstilladelsen for alle lægemidler indeholdende benfluorex i Portugal den 30. november 2009.

CHMP behandlede spørgsmålet i henhold til artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, under en skriftlig procedure og på CHMP's plenarmøder i december 2009 og marts 2010.

Sikkerhed

De ajourførte resultater fra lægemiddelovervågningsundersøgelsen vedrørende risikoen for hjerteklapsygdomme med benfluorex og data fra en nylig publikation om dette emne (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) førte til den konklusion, at der var en forekomst af hjerteklapsygdomme og PHT hos den generelle patientpopulation, der anvendte benfluorex.

Desuden viste den retrospektive case-kontrollerede undersøgelse, der blev foretaget i Brest for at finde ud af, om der er en forbindelse mellem eksponeringen for benfluorex og forekomsten af uforklarlig mitralinsufficiens, at der var en sammenhæng mellem eksponeringen for benfluorex og forekomsten af hjerteklapsygdomme.

På baggrund af ovenstående oplysninger er CHMP af den opfattelse, at forbindelsen mellem eksponeringen for benfluorex og forekomsten af hjerteklapsygdomme er blevet bekræftet. Udvalget er af den opfattelse, at forbindelsen underbygges af de resultater, der fremgår af REGULATE-undersøgelsen, som bekræfter risikoen for hjerteklapsygdomme med benfluorex og viser forekomsten af morfologiske og funktionelle hjerteklapuregelmæssigheder efter kun 328 dages eksponering i gennemsnit.

Derudover blev resultaterne af en yderligere undersøgelse (en kohorteundersøgelse foretaget af Frankrigs nationale forsikringsfond) kommenteret af indehaveren af markedsføringstilladelsen i svardokumentet til den liste med spørgsmål, som udvalget havde vedtaget. Indehaveren af markedsføringstilladelsen påpegede unøjagtighederne med hensyn til oplysningerne om hjerteklapsygdomsdiagnosen og det begrænsede antal patienter, der blev identificeret som havende hjerteklapsygdomme og behandlet med benfluorex (35 patienter). CHMP er dog stadig af den opfattelse, at disse data er en yderligere bekræftelse af sikkerhedsrisikoen for hjerteklapsygdomme ved anvendelse af benfluorex.

Endelig er CHMP på baggrund af de tilgængelige datakilder af den opfattelse, at antallet af spontane indberetninger af hjerteklapsygdomme i forbindelse med benfluorex er betydeligt undervurderet som følge af de begrænsede data, der er indsamlet fra spontane indberetninger i denne situation, f.eks.:

- den type virkning, som benfluorex har (hjerteklapsygdomme, der i lang tid er uden kliniske symptomer);
- tid til hændelse (det er nødvendigt med lang tids eksponering for benfluorex for at forårsage hjerteklapændringer).

CHMP er således af den opfattelse, at en forværring af de funktionelle uregelmæssigheder i tilfælde af langvarig eksponering ikke kan udelukkes, navnlig når man tænker på, at lægemidlets brug er langvarig ifølge brugsinformationerne, der viste en gennemsnitlig eksponeringstid på 3 år.

Sådan som det fremgår af det skriftlige svar fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen på det tidspunkt, hvor den nationale vurdering af hjerteklapuregelmæssighederne fandt sted, at beholde benfluorex på markedet med en begrænsning i indikationen, så den kun gælder for patienter, hvor der ikke er nogen ultralydsevidens for hjerteklapuregelmæssigheder, og som er genstand for en ekkokardiografisk monitorering. Indehaveren af markedsføringstilladelsen planlagde at afbryde behandlingen i tilfælde af ekkokardiografiske uregelmæssigheder.

CHMP godkendte ikke dette forslag. CHMP er af den opfattelse, at en yderligere ekkokardiografisk monitorering, sådan som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, ikke vil løse dette problem, eftersom ekkokardiografisk monitorering forhindrer brugen hos patienter, der tidligere har haft hjerteklapsygdomme, men ikke forhindrer udviklingen hos patienter, som ikke tidligere har haft uregelmæssigheder.

Benefit/risk-forholdet

Benfluorex anvendes som "*tillægsbehandling af overvægtige patienter i kombination med en passende diæt*". I sit skriftlige svar påpegede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at der er en konsekvent signifikant klinisk virkning på blodsukkerreguleringen i alle de undersøgelser, der er foretaget med benfluorex hos overvægtige patienter med type 2-diabetes. CHMP bemærker dog, at benfluorex kun er godkendt som tillægsbehandling ved type 2-diabetes hos overvægtige patienter. På grund af benfluorex' meget begrænsede virkning hos diabetespatienter blev der aldrig givet tilladelse til en indikation som monoterapi til behandling af diabetes. Efter gennemgangen af de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaten havde fremlagt, er CHMP således af den opfattelse, at fordelene ved benfluorex kun er begrænset ved behandling af type 2-diabetes.

De ajourførte resultater af den anden nationale lægemiddelovervågningsundersøgelse, de foreløbige data fra to kliniske undersøgelser (den retrospektive case-kontrollerede undersøgelse foretaget på et hospital i Brest, REGULATE-undersøgelsen og dataene fra Frankrigs nationale forsikringsfond) og den nylige publikation fra K. Boutet viser den alvorlige risiko for morfologiske og funktionelle hjerteklapsygdomme og pulmonal hypertension, der er forbundet med brugen af benfluorex.

CHMP bemærkede, at morfologiske og funktionelle hjerteklapuregelmæssigheder kan ses efter kun 328 dages eksponering i gennemsnit. Desuden kan en forværring af de funktionelle uregelmæssigheder i tilfælde af langvarig eksponering ikke udelukkes. Dette giver særligt anledning til betænkeligheder, når man tænker på, at lægemidlets brug er langvarig, og at den gennemsnitlige eksponeringstid er 3 år (ifølge brugsinformationerne).

På baggrund af alle disse oplysninger konkluderede CHMP, at lægemidler, der indeholder benfluorex, er skadelige under normale anvendelsesbetingelser, og at benefit/risk-forholdet for benfluorex ikke anses for at være positivt. Udvalget anbefalede derfor en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelseerne for de lægemidler, der er omhandlet i bilag I.

BEGRUNDELSER FOR TILBAGEKALDELSEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP fulgte proceduren i artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende benfluorex.
- Efter gennemgangen af de tilgængelige data konkluderede CHMP, at benfluorex er skadeligt under normale anvendelsesbetingelser, da det fører til pulmonal hypertension og hjerteklapsygdomme. Sådanne hjerteklapsygdomme kan medføre en gradvis forringelse af hjertefunktionen og kliniske symptomer i den forbindelse, som i alvorlige tilfælde kræver hjertekirurgi.
- CHMP bemærkede, at morfologiske og funktionelle hjerteklapuregelmæssigheder kan ses efter kun 328 dages eksponering i gennemsnit. Desuden kan en forværring af de funktionelle uregelmæssigheder i tilfælde af langvarig eksponering ikke udelukkes. Dette giver særligt anledning til betænkeligheder, når man tænker på, at lægemidlets brug er langvarig, og at den gennemsnitlige eksponeringstid er 3 år (ifølge brugsinformationerne).
- CHMP tog benefit/risk-forholdet for benfluorex under normale anvendelsesbetingelser i betragtning og var af den opfattelse, at ovennævnte påviste risiko for hjerteklapsygdomme ikke er acceptabel, eftersom fordelen ved benfluorex kun er begrænset ved behandling af type 2-diabetes.
- I lyset af ovenstående betragtninger konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende benfluorex ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser.

I henhold til bestemmelserne i artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, anbefaler EMEA's Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse for alle lægemidler indeholdende benfluorex, som er opført i bilag I.