

**PŘÍLOHA I**

**SEZNAM SMYŠLENÝCH NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SÍLY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ,  
ZPŮSOBU PODÁNÍ A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH  
STÁTECH (EHP)**

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyšlený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Kypr	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Tableta	Perorální podání
Lucembursko	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Obalená tableta	Perorální podání

**PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZRUŠENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI  
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### CELKOVÉ SHRNUÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH BENFLUOREX (viz příloha I)

Benfluorex se používá jako doplněk k léčbě diabetes mellitus 2. typu u pacientů s nadváhou. V současné době je ve Francii schválena léčebná indikace „*doplňková léčba diabetiků s nadváhou v kombinaci s vhodnou dietou*“. Benfluorex působí na metabolismus karbohydrátů. U zvířat byly zaznamenány tyto účinky:

- usnadnění precipitace a využití glukózy v buňkách (u potkanů),
- snížení hyperglykémie u potkanů s diabetem (s nedostatkem inzulínu nebo bez něho), zmírnění hyperglykémie (měřené podle rozsahu testu snášenlivosti glukózy) u králíků.

Benfluorex nemá vliv na vylučování inzulínu.

Léčivé přípravky obsahující benfluorex jsou schváleny ve čtyřech členských státech EU ve formě tablet, z toho pouze ve 2 zemích (Francii a Portugalsku) byl přípravek uveden na trh do pozastavení rozhodnutí o registraci v listopadu 2009 (seznam léčivých přípravků obsahujících benfluorex schválených v EU viz příloha I). Na Kypru a v Lucembursku nebyly léčivé přípravky obsahující benfluorex nadále uváděny na trh.

Dne 25. listopadu 2009 vydal příslušný orgán ve Francii (Afssaps) včasné varování, v němž byly členské státy, Evropská agentura pro léčivé přípravky a Evropská komise v souladu s článkem 107 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, informovány o jeho rozhodnutí pozastavit ve Francii rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků obsahujících benfluorex z důvodu zvýšeného rizika příznaků kardiotoxicity (onemocnění srdečních chlopní) při podávání benfluorexu.

Rozhodnutí příslušného orgánu ve Francii bylo založeno na aktualizovaných výsledcích farmakovigilančního průzkumu, na předběžných údajích ze 3 klinických studií (retrospektivní případová kontrolovaná studie prováděná v nemocnici v Brestu, studie REGULATE a údaje z francouzského Národního fondu zdravotního pojištění) a z nedávno zveřejněné publikace (K. Boutet: *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684–688), které prokázaly riziko onemocnění srdečních chlopní a plicní hypertenze (PHT) pro pacienty léčené benfluorexem.

Po obdržení včasného varování příslušný orgán v Portugalsku dne 30. listopadu 2009 rovněž rozhodl o pozastavení rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků obsahujících benfluorex v Portugalsku.

Výbor CHMP posuzoval tuto záležitost během písemného řízení a během plenárních zasedání výboru CHMP v prosinci 2009 a březnu 2010 v souladu s čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění.

### Bezpečnost

Aktualizované výsledky farmakovigilančního průzkumu týkajícího se rizika onemocnění srdečních chlopní při užívání přípravku benfluorex a údaje z nedávno vydané publikace na toto téma (K. Boutet: *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684–688) vedly k závěru o přítomnosti srdeční valvulopatie a plicní hypertenze u obecné populace pacientů užívajících benfluorex.

Retrospektivní případová kontrolovaná studie prováděná v Brestu za účelem nalezení souvislosti mezi expozicí benfluorexu a výskytem nevysvětlené mitrální nedostatečnosti navíc potvrdila souvislost mezi expozicí benfluorexu a výskytem valvulopatie.

Na základě výše uvedených údajů se výbor CHMP domnívá, že souvislost mezi expozicí benfluorexu a výskytem onemocnění srdečních chlopní je potvrzena. Výbor je toho názoru, že tato souvislost je podpořena výsledky studie REGULATE, která potvrzuje riziko valvulopatie při podávání benfluorexu a odhaluje výskyt morfologických a funkčních abnormalit chlopní průměrně již po 328 dnech expozice.

Držitel rozhodnutí o registraci se ve své odpovědi na seznam otázek přijatých výborem také vyjádřil k výsledkům další studie (kohortová studie prováděná francouzským Národním fondem zdravotního pojištění). Upozornil na nepřesnost týkající se informací o diagnóze onemocnění srdečních chlopní a na omezený počet pacientů, u nichž bylo zjištěno onemocnění srdečních chlopní a kteří byli léčeni benfluorexem (35 pacientů). Výbor CHMP nicméně zastává názor, že tyto údaje dále potvrzují bezpečnostní signál týkající se rizika onemocnění srdečních chlopní při užívání benfluorexu.

Na základě dostupných zdrojů údajů výbor CHMP dospěl k názoru, že počet spontánních hlášení srdečních valvulopatií v souvislosti s užíváním benfluorexu je značně podhodnocen v důsledku omezení, jež v takovéto situaci mají údaje získané ze spontánního hlášení, a sice například:

- typ účinku benfluorexu (valvulopatie, která zůstává po dlouhou dobu klinicky asymptomatická),
- období do vzniku příhody (k vyvolání valvulárních změn je zapotřebí velmi dlouhého období expozice).

Výbor CHMP proto zastává názor, že zhoršení funkčních abnormalit nelze v případě prodloužené expozice vyloučit, zejména při dlouhodobém podávání přípravku na základě údajů o používání, které uvádějí průměrnou dobu expozice 3 roky.

Jak je uvedeno v písemné odpovědi držitele rozhodnutí o registraci, v době hodnocení abnormalit srdečních chlopní v jednotlivých státech navrhoval držitel rozhodnutí o registraci ponechat benfluorex na trhu s tím, že bude omezena indikace použití u pacientů, u nichž nebyly ultrazvukem prokázány anomálie chlopní a u nichž nebylo zahájeno echokardiografické sledování. Držitel rozhodnutí o registraci navrhoval přerušit léčbu v případě echokardiografických anomálií.

Výbor CHMP tento návrh nepřijal. Výbor CHMP je toho názoru, že další echokardiografické sledování, jak navrhoval držitel rozhodnutí o registraci, nemůže daný problém vyřešit, neboť echokardiografické sledování zamezuje podání u pacientů, u nichž se dříve vyskytovala valvulopatie, ale nezabraňuje jejímu vzniku u pacientů bez předchozích abnormalit.

### **Poměr přínosů a rizik**

Benfluorex se používá jako „*doplňková léčba diabetiků s nadváhou v kombinaci s vhodnou dietou*“. Držitel rozhodnutí o registraci se ve své písemné odpovědi domnívá, že ve všech studiích prováděných u pacientů s nadváhou a s diabetem 2. typu, jimž byl podáván benfluorex, je konzistentní klinicky významný účinek na regulaci hladiny glukózy v krvi. Výbor CHMP nicméně poznamenal, že benfluorex je schválen pouze jako doplňková léčba k léčbě diabetu 2. typu u pacientů s nadváhou: vzhledem k velmi omezené účinnosti u pacientů s diabetem nebyla indikace u benfluorexu jako monoterapie v léčbě diabetu nikdy schválena. Po zhodnocení údajů předložených držitelem rozhodnutí o registraci a členským státem výbor CHMP tedy usuzuje, že přínos benfluorexu je v léčbě diabetu 2. typu pouze omezený.

Aktualizované výsledky druhého národního farmakovigilančního průzkumu, předběžné údaje ze 3 klinických studií (retrospektivní případová kontrolovaná studie prováděná v nemocnici v Brestu, studie REGULATE a údaje z francouzského Národního fondu zdravotního pojištění) a nedávná publikace K. Bouteta prokazují závažné riziko srdečních morfologických a funkčních valvulopatií a plicní hypertenze spojené s užíváním benfluorexu.

Výbor poznamenal, že morfologické a funkční abnormality srdečních chlopní mohou být pozorovány průměrně již po 328 dnech expozice. Navíc nelze vyloučit zhoršení funkčních abnormalit v případě prodloužené expozice, což je zvláště znepokojivé vzhledem k dlouhodobému podávání přípravku s průměrnou dobou expozice 3 roky (na základě údajů o používání).

Výbor CHMP vzal v úvahu všechny zmiňované skutečnosti a dospěl k závěru, že léčivé přípravky obsahující benfluorex jsou za běžných podmínek použití škodlivé a že poměr přínosů a rizik benfluorexu není považován za příznivý. Výbor CHMP proto doporučil zrušení rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I.

## ZDŮVODNĚNÍ ZRUŠENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v potaz řízení dle článku 107 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, týkající se léčivých přípravků obsahujících benfluorex;
- výbor po přezkoumání všech dostupných údajů došel k závěru, že benfluorex je za běžných podmínek použití škodlivý a vede k plicní hypertenzi a srdečním valvulopatiím. Valvulopatie mohou vyvolat postupné zhoršení srdeční funkce a doprovodné klinické příznaky, které v závažných případech vyžadují operaci srdce;
- výbor poznamenal, že morfologické a funkční abnormality srdečních chlopní mohou být pozorovány průměrně již po 328 dnech expozice. Navíc nelze vyloučit zhoršení funkčních abnormalit v případě prodloužené expozice, což je zvláště znepokojivé vzhledem k dlouhodobému podávání přípravku s průměrnou dobou expozice 3 roky (na základě údajů o používání);
- výbor zvážil poměr přínosů a rizik benfluorexu v běžných podmínkách používání a usoudil, že výše uvedené prokázané riziko onemocnění srdečních chlopní není přijatelné, přičemž vzal v úvahu skutečnost, že přínos benfluorexu je v léčbě diabetu 2. typu pouze omezený;
- výbor vzhledem k uvedeným zjištěním dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících benfluorex není za běžných podmínek použití příznivý.

Na základě ustanovení čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) doporučuje zrušit rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků obsahujících benfluorex uvedených v příloze I.