

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΕΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ (ΕΟΧ)

| Κράτος μέλος | Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας | Επινοηθείσα ονομασία | Περιεκτικότητα | Φαρμακοτεχνική μορφή | Οδός χορήγησης |
|---------------------|---|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Κύπρος | Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France | Lipophoral Tablets 150mg | 150mg | Δισκίο | Από στόματος χρήση |
| Γαλλία | Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France | Mediator | 150 mg | Δισκίο | Από στόματος χρήση |
| Γαλλία | Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France | Benfluorex Mylan | 150 mg | Δισκίο | Από στόματος χρήση |
| Γαλλία | Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France | Benfluorex Qualimed | 150 mg | Δισκίο | Από στόματος χρήση |
| Λουξεμβούργο | Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France | Mediator | 150mg | Δισκίο | Από στόματος χρήση |
| Πορτογαλία | Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal | Mediator | 150 mg | Επικαλυμμένο δισκίο | Από στόματος χρήση |

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΒΕΝΦΛΟΥΟΡΕΞΗ (Βλ. παράρτημα Ι)

Η βενφλουορέξη χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε υπέρβαρους ασθενείς. Η θεραπευτική ένδειξη που έχει λάβει επί του παρόντος έγκριση στη Γαλλία είναι «*Συμπληρωματική θεραπεία υπέρβαρων διαβητικών ασθενών σε συνδυασμό με κατάλληλη δίαιτα*». Η βενφλουορέξη επιδρά στον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Η χρήση της σε ζώα έχει τα ακόλουθα αποτελέσματα:

- διευκόλυνση της απόθεσης και της χρήση της γλυκόζης στα κύτταρα (αρουραίοι)
 - μείωση της υπεργλυκαιμίας σε διαβητικούς αρουραίους (με στέρηση ή μη ινσουλίνης), μείωση της υπεργλυκαιμίας (όπως μετράται με τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη) σε κονίκλους.
- Η βενφλουορέξη δεν έχει καμία επίδραση στην έκκριση ινσουλίνης.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βενφλουορέξη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε τέσσερα κράτη μέλη της ΕΕ και διατίθενται υπό μορφή δισκίων, αλλά σε 2 μόνο εξ αυτών (Γαλλία και Πορτογαλία) η άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος ανεστάλη τον Νοέμβριο του 2009 (βλ. παράρτημα Ι για την κατάσταση με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βενφλουορέξη τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ). Στην Κύπρο και στο Λουξεμβούργο, τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βενφλουορέξη δεν διαθέτουν πλέον άδεια κυκλοφορίας.

Στις 25 Νοεμβρίου 2009, η αρμόδια εθνική αρχή της Γαλλίας (Afssaps) δημοσίευσε ταχεία προειδοποίηση με την οποία ενημέρωνε τα κράτη μέλη, τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, βάσει του άρθρου 107 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για την απόφασή της να προβεί σε αναστολή της άδειας κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενφλουορέξη και κυκλοφορούν στη Γαλλία, λόγω του αυξημένου κινδύνου καρδιοτοξικότητας (βαλβιδική καρδιακή νόσος) της βενφλουορέξης.

Η απόφαση της αρμόδιας εθνικής αρχής της Γαλλίας βασίστηκε στα επικαιροποιημένα αποτελέσματα της έρευνας φαρμακοεπαγρύπνησης, σε προκαταρκτικά δεδομένα από 3 κλινικές μελέτες (η αναδρομική συγκριτική μελέτη έναντι ομάδας μαρτύρων που διενεργήθηκε στο νοσοκομείο της πόλης Brest, η δοκιμή REGULATE και τα δεδομένα από το κρατικό ταμείο ασφάλισης της Γαλλίας), καθώς και σε δεδομένα από πρόσφατες δημοσιεύσεις (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009, 33: 684-688) τα οποία καταδεικνύουν τον κίνδυνο παθήσεων των καρδιακών βαλβίδων και πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βενφλουορέξη.

Στις 30 Νοεμβρίου 2009, μετά από την παραλαβή της ταχείας προειδοποίησης, η αρμόδια εθνική αρχή της Πορτογαλίας αποφάσισε και αυτή να αναστείλει την άδεια κυκλοφορίας στην Πορτογαλία όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενφλουορέξη.

Η CHMP, κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειάς της τον Δεκέμβριο του 2009 και τον Μάρτιο του 2010, εξέτασε το ζήτημα σύμφωνα με το άρθρο 107 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, κατά τη διάρκεια γραπτής διαδικασίας.

Ασφάλεια

Τα επικαιροποιημένα αποτελέσματα της έρευνας φαρμακοεπαγρύπνησης σχετικά με τον κίνδυνο παθήσεων των καρδιακών βαλβίδων λόγω χρήσης βενφλουορέξης και τα δεδομένα από μια πρόσφατη δημοσίευση σχετικά με το θέμα (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009, 33: 684-688) οδηγούν στο συμπέρασμα περί εμφάνισης καρδιακής

βαλβιδοπάθειας και πνευμονικής υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό των ασθενών που χρησιμοποιούν βενφλουορέξη.

Επιπλέον, η αναδρομική συγκριτική μελέτη έναντι ομάδας μαρτύρων που διενεργήθηκε στην πόλη Brest, προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ έκθεσης στη βενφλουορέξη και εμφάνισης περιστατικών ανεξήγητης ανεπάρκειας μιτροειδούς, τεκμηριώνει τον συσχετισμό μεταξύ της έκθεσης στη βενφλουορέξη και της εμφάνισης βαλβιδοπάθειας.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα δεδομένα, η CHMP κρίνει ότι η σχέση μεταξύ έκθεσης στη βενφλουορέξη και εμφάνισης παθήσεων των καρδιακών βαλβίδων είναι επιβεβαιωμένη. Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση αυτή στηρίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης REGULATE τα οποία επιβεβαιώνουν τον κίνδυνο βαλβιδοπάθειας λόγω βενφλουορέξης και καταδεικνύουν την εμφάνιση μορφολογικών και λειτουργικών ανωμαλιών στις βαλβίδες μετά από μόλις 328 ημέρες έκθεσης κατά μέσο όρο.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ στην απάντησή του στον κατάλογο ερωτημάτων που κατάρτισε η επιτροπή σχολίασε τα αποτελέσματα της πρόσθετης μελέτης (μελέτη κοόρτης η οποία διενεργήθηκε από το κρατικό ταμείο ασφάλισης της Γαλλίας). Ο ΚΑΚ τόνισε την ανακρίβεια των πληροφοριών σχετικά με τη διάγνωση των παθήσεων των καρδιακών βαλβίδων και τον περιορισμένο αριθμό ασθενών στους οποίους διαπιστώθηκε η ύπαρξη παθήσεων των καρδιακών βαλβίδων (35 ασθενείς) μετά από χορήγηση θεραπείας με βενφλουορέξη. Παρ' όλα αυτά, σε ό,τι αφορά την ασφάλεια του προϊόντος, η CHMP διατηρεί τη γνώμη ότι τα εν λόγω δεδομένα επιβεβαιώνουν τον κίνδυνο παθήσεων των καρδιακών βαλβίδων με τη χρήση βενφλουορέξης.

Τέλος, σύμφωνα με τις διαθέσιμες πηγές δεδομένων, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι ο αριθμός αυθόρμητων αναφορών καρδιακών βαλβιδοπαθειών που σχετίζονται με τη βενφλουορέξη υποτιμάται σημαντικά λόγω των περιορισμών στα δεδομένα που συλλέγονται από αυθόρμητες αναφορές σχετικά με τις εν λόγω παθήσεις, όπως για παράδειγμα:

- το είδος της επίδρασης της βενφλουορέξης (βαλβιδοπάθεια η οποία παραμένει κλινικά ασυμπτωματική για μεγάλο χρονικό διάστημα)
- ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι την εκδήλωση συμβάματος (για την πρόκληση βαλβιδικών αλλαγών απαιτείται πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα έκθεσης στη βενφλουορέξη).

Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί η επιδείνωση των λειτουργικών ανωμαλιών σε περίπτωση παρατεταμένης έκθεσης, ειδικότερα δεδομένης της παρατεταμένης χρήσης του προϊόντος βάσει των δεδομένων χρήσης, τα οποία καταδεικνύουν έκθεση κατά μέσο όρο διάρκειας 3 ετών.

Όπως αναφέρει και στη γραπτή απάντησή του, ο ΚΑΚ πρότεινε τη διατήρηση της κυκλοφορίας της βενφλουορέξης κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης των ανωμαλιών των καρδιακών βαλβίδων σε εθνικό επίπεδο, με περιορισμό της ένδειξης σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εξέταση με υπέρηχο χωρίς να εμφανίσουν καμία βαλβιδική ανωμαλία. Ο ΚΑΚ πρότεινε παράλληλα την ηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση των εν λόγω ασθενών ώστε, σε περίπτωση ηχοκαρδιογραφικών ανωμαλιών, να διακοπεί η θεραπεία.

Η CHMP δεν αποδέχθηκε τη συγκεκριμένη πρόταση και διατύπωσε τη γνώμη ότι η πρόσθετη ηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση που προτείνεται από τον ΚΑΚ δεν επιλύει το συγκεκριμένο ζήτημα, καθώς η ηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση αποτρέπει τη χρήση της βενφλουορέξης σε ασθενείς με προηγούμενη βαλβιδοπάθεια αλλά δεν αποτρέπει την ανάπτυξή της σε ασθενείς χωρίς προηγούμενες ανωμαλίες.

Σχέση οφέλους/κινδύνου

Η βενφλουορέξη χρησιμοποιείται ως «*Συμπληρωματική θεραπεία υπέρβαρων διαβητικών ασθενών σε συνδυασμό με κατάλληλη διαίτα*». Ο ΚΑΚ, στην γραπτή του απάντηση, κρίνει ότι σε όλες τις μελέτες που διενεργήθηκαν με βενφλουορέξη σε υπέρβαρους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 υπάρχει μια σταθερή, σημαντική κλινική επίδραση στον έλεγχο της γλυκόζης του αίματος. Ωστόσο, η CHMP επισημαίνει ότι η βενφλουορέξη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας μόνο ως συμπληρωματική θεραπεία για τον διαβήτη τύπου 2 σε υπέρβαρους ασθενείς και ότι, λόγω της πολύ περιορισμένης συνάφειας της αποτελεσματικότητας σε διαβητικούς ασθενείς, η ένδειξη για τη χρήση της βενφλουορέξης ως μονοθεραπείας για τη θεραπεία του διαβήτη δεν εγκρίθηκε ποτέ. Ως εκ τούτου, η CHMP, μετά την εξέταση των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ και τα κράτη μέλη, κρίνει ότι το όφελος της βενφλουορέξης στη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2 είναι περιορισμένο.

Τα επικαιροποιημένα αποτελέσματα της δεύτερης εθνικής έρευνας φαρμακοεπαγρύπνησης, τα προκαταρκτικά δεδομένα από 3 κλινικές μελέτες (η αναδρομική συγκριτική μελέτη έναντι ομάδας μαρτύρων που διενεργήθηκε στο νοσοκομείο της πόλης Brest, η δοκιμή REGULATE και τα δεδομένα από το κρατικό ταμείο ασφάλισης της Γαλλίας), καθώς και η πρόσφατη δημοσίευση του K. Boutet καταδεικνύουν ότι υπάρχει σοβαρός κίνδυνος μορφολογικής και λειτουργικής καρδιακής βαλβιδοπάθειας και πνευμονικής υπέρτασης που σχετίζεται με τη χρήση της βενφλουορέξης.

Η επιτροπή επεσήμανε ότι οι μορφολογικές και λειτουργικές ανωμαλίες των καρδιακών βαλβίδων παρατηρούνται κατά μέσο όρο μετά από μόλις 328 ημέρες έκθεσης. Επιπλέον, δεν μπορεί να αποκλειστεί η επιδείνωση των λειτουργικών ανωμαλιών σε περίπτωση παρατεταμένης έκθεσης. Αυτό είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό δεδομένης της παρατεταμένης χρήσης του προϊόντος η διάρκεια της οποίας ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 3 έτη (σύμφωνα με τα δεδομένα χρήσης).

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα ως άνω στοιχεία, η CHMP απεφάνθη ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βενφλουορέξη είναι επιβλαβή υπό κανονικές συνθήκες χρήσης και ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για τη βενφλουορέξη δεν κρίνεται θετική. Συνεπώς, η επιτροπή εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκτιμώντας ότι,

- η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βενφλουορέξη·
- η επιτροπή απεφάνθη, μετά την εξέταση των διαθέσιμων δεδομένων, ότι η βενφλουορέξη είναι επιβλαβής υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, προκαλώντας πνευμονική υπέρταση και καρδιακές βαλβιδοπάθειες, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν σταδιακή βλάβη στην καρδιακή λειτουργία και συναφή κλινικά συμπτώματα που απαιτούν, σε σοβαρά περιστατικά, καρδιακή χειρουργική επέμβαση·
- Η επιτροπή επεσήμανε ότι οι μορφολογικές και λειτουργικές ανωμαλίες των καρδιακών βαλβίδων παρατηρούνται κατά μέσο όρο μετά από μόλις 328 ημέρες έκθεσης. Επιπλέον, δεν μπορεί να αποκλειστεί η επιδείνωση των λειτουργικών ανωμαλιών σε περίπτωση παρατεταμένης έκθεσης. Αυτό είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό δεδομένης της παρατεταμένης χρήσης του προϊόντος η διάρκεια της οποίας ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 3 έτη (σύμφωνα με τα δεδομένα χρήσης)·
- η επιτροπή έλαβε υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου για τη βενφλουορέξη υπό κανονικές συνθήκες χρήσης και έκρινε ότι ο προαναφερθείς αποδεδειγμένος κίνδυνος παθήσεων της καρδιακής βαλβίδας δεν είναι αποδεκτός και ότι το όφελος της βενφλουορέξης αφορά μόνο τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2·
- με βάση τα ανωτέρω ευρήματα, η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενφλουορέξη δεν είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης·

Σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 107 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βενφλουορέξη και αναφέρονται στο παράρτημα Ι.