

ANEXO I

RELACIÓN DE NOMBRES DE FANTASÍA DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS (EEE)

| Estado Miembro | Titular de la Autorización de Comercialización | Marca de fantasía | Dosis | Forma farmacéutica | Vía de administración |
|-----------------------|---|-----------------------------|--------------|---------------------------|------------------------------|
| Chipre | Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France | Lipophoral Tablets 150mg | 150mg | Comprimido | Vía oral |
| Francia | Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France | Mediator | 150 mg | Comprimido | Vía oral |
| Francia | Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France | Benfluorex Mylan | 150 mg | Comprimido | Vía oral |
| Francia | Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France | Benfluorex Qualimed | 150 mg | Comprimido | Vía oral |
| Luxemburgo | Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France | Mediator | 150mg | Comprimido | Vía oral |
| Portugal | Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal | Mediator | 150 mg | Comprimido recubierto | Vía oral |

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA REVOCACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN BENFLUOREX (véase el anexo I)

El benfluorex se utiliza como ayuda en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en los pacientes con sobrepeso. La indicación terapéutica autorizada actualmente en Francia es «*tratamiento complementario de los diabéticos con sobrepeso, en combinación con una dieta adecuada*». Benfluorex tiene efectos en el metabolismo de los hidratos de carbono. En los animales se han observado los siguientes efectos:

- facilitación de la precipitación y el uso de la glucosa en las células (ratas);
- reducción de la hiperglucemia en las ratas diabéticas (privadas o no de insulina), disminución de la hiperglucemia (medida por el área de la prueba de tolerancia a la glucosa) en conejos.

Benfluorex no tiene ningún efecto en la secreción de insulina.

Los medicamentos que contienen benfluorex están autorizados en cuatro Estados miembros de la UE formulados en comprimidos, pero sólo hay 2 países (Francia y Portugal) en los que el producto se comercializó hasta la suspensión de las autorizaciones de comercialización en noviembre de 2009 (véase en el anexo I la lista de medicamentos que contienen benfluorex autorizados en la UE). En Chipre y Luxemburgo ya no se comercializaban productos que contuvieran benfluorex.

El 25 de noviembre de 2009, la autoridad competente de Francia (Afssaps) publicó una Alerta Rápida para informar a los Estados miembros, la Agencia Europea de Medicamentos y la Comisión Europea, en cumplimiento del artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, de su decisión de suspender las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos que contenían benfluorex en Francia a causa del aumento del riesgo de señales de cardiotoxicidad (valvulopatías cardíacas) con benfluorex.

La decisión de la autoridad competente francesa se basó en los resultados actualizados de una encuesta de Farmacovigilancia (FV), en los datos preliminares de tres estudios clínicos (el estudio retrospectivo de casos y controles realizado en el hospital de Brest, el ensayo REGULATE y los datos del Fondo Nacional de Seguros de Francia) y en una publicación reciente (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688), que han demostrado que existe riesgo de valvulopatías cardíacas y de hipertensión pulmonar (HTP) en los pacientes tratados con benfluorex.

A raíz de recibir la Alerta Rápida, la autoridad competente portuguesa también decidió suspender la autorización de comercialización de todos los medicamentos que contienen benfluorex en Portugal el 30 de noviembre de 2009.

El CHMP estudió el asunto de conformidad con el artículo 107, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE, modificada, durante un procedimiento escrito y durante sus sesiones plenarios de diciembre de 2009 y marzo de 2010.

Seguridad

Los resultados actualizados de la encuesta de farmacovigilancia sobre el riesgo de valvulopatías cardíacas con benfluorex y los datos de una publicación reciente sobre este tema (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) permitieron concluir la existencia de valvulopatías cardíacas y HTP en la población general de pacientes tratados con benfluorex.

Además, el estudio retrospectivo de casos y controles realizado en Brest para buscar una relación entre la exposición al benfluorex y la aparición de casos de insuficiencia mitral inexplicada establece una relación entre la exposición al benfluorex y la aparición de valvulopatías.

Basándose en los datos anteriores, el CHMP considera que la relación entre la exposición al benfluorex y la aparición de valvulopatías cardíacas está confirmada. El Comité opina que dicha relación está corroborada por los resultados del estudio REGULATE, que confirman el riesgo de valvulopatía con benfluorex y revelan la aparición de anomalías morfológicas y funcionales en las válvulas después de un promedio medio de tan sólo 328 días de exposición.

Además, el TAC expuso los resultados de otro estudio (estudio de cohortes realizado por el Fondo Nacional de Seguros de Francia) en su documento de respuesta a la lista de preguntas aprobada por el Comité. El TAC señaló que la información sobre el diagnóstico de valvulopatías cardíacas es imprecisa y destacó el escaso número de pacientes en los que se identifican valvulopatías y que se tratan con benfluorex (35 pacientes). Sin embargo, el CHMP mantiene su dictamen de que estos datos confirman aún más la alerta de seguridad relativa al riesgo de valvulopatías cardíacas con el uso de benfluorex.

Finalmente, basándose en las fuentes de datos existentes, el CHMP opina que la cifra de notificaciones espontáneas de valvulopatías cardíacas asociadas al benfluorex se ha subestimado significativamente debido a las limitaciones de los datos recogidos de notificaciones espontáneas en esta situación, como:

- el tipo de efecto del benfluorex (valvulopatía que permanece clínicamente asintomática durante mucho tiempo);
- el tiempo hasta un episodio (se necesita un período muy largo de exposición para que el benfluorex induzca alteraciones valvulares).

Por tanto, el CHMP considera que no se puede descartar un empeoramiento de las anomalías funcionales en caso de exposición prolongada, teniendo en cuenta especialmente el uso prolongado del medicamento según los datos referentes a su utilización, que mostraron un período de exposición medio de tres años.

Como indicó el TAC en su respuesta escrita, en el momento de la evaluación nacional de la anomalía valvular cardíaca, el TAC propuso mantener el benfluorex en el mercado, aunque limitando la indicación a los pacientes sin pruebas ecográficas de anomalías valvulares y aplicando vigilancia ecocardiográfica. El TAC propuso la suspensión del tratamiento en caso de anomalías ecocardiográficas.

El CHMP no aceptó esta propuesta. El CHMP cree que la vigilancia ecocardiográfica adicional propuesta por el TAC no podría resolver el problema, ya que la vigilancia ecocardiográfica sirve para impedir el uso en los pacientes con valvulopatía previa, pero no para evitar el desarrollo de esta enfermedad en las personas que no tengan anomalías anteriores.

Relación entre beneficio y riesgo

Benfluorex se usa como *«tratamiento complementario de los diabéticos con sobrepeso en combinación con una dieta adecuada»*. El TAC, en su respuesta por escrito, considera que se ha observado un efecto clínico significativo constante sobre el control de la glucemia en todos los estudios realizados con benfluorex en pacientes diabéticos de tipo 2 con sobrepeso. Sin embargo, el CHMP observa que el benfluorex sólo está aprobado como complemento del tratamiento de la diabetes de tipo 2 en pacientes con sobrepeso: teniendo en cuenta la escasa relevancia de su eficacia en los pacientes diabéticos, nunca se autorizó una indicación para el tratamiento de la diabetes en monoterapia para benfluorex. Por tanto, una vez analizados los datos aportados por el TAC y por el Estado miembro, el CHMP considera que el efecto beneficioso del benfluorex es sólo marginal en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

Los resultados actualizados de la segunda encuesta nacional de farmacovigilancia, los datos preliminares de tres estudios clínicos (el estudio de casos y controles retrospectivo efectuado en el hospital de Brest, el ensayo REGULATE y los datos del Fondo Nacional de Seguros de Francia) y la

reciente publicación de K. Boutet muestran un riesgo grave de valvulopatías cardíacas morfológicas y funcionales, y de hipertensión pulmonar en relación con el uso de benfluorex.

El Comité advirtió que pueden observarse alteraciones morfológicas y funcionales de las válvulas cardíacas tras un promedio de sólo 328 días de exposición. Además, no se descarta el empeoramiento de las anomalías funcionales en caso de exposición prolongada, siendo esto especialmente preocupante dado el uso prolongado del producto, con un tiempo medio de exposición de tres años (según los datos de utilización);

Teniendo en cuenta todos estos elementos, el CHMP concluyó que los medicamentos que contienen benfluorex son nocivos en condiciones normales de uso y que la relación entre beneficio y riesgo para el benfluorex no se considera favorable. Por tanto, el Comité recomendó la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que figuran en el anexo I.

MOTIVOS DE LA REVOCACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Considerando

- que el Comité examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen benfluorex;
- que el Comité concluyó, tras examinar los datos disponibles, que el benfluorex es nocivo en condiciones normales de uso y produce hipertensión pulmonar y valvulopatías cardíacas. Tales valvulopatías podrían empeorar de forma progresiva la función cardíaca y los síntomas cardíacos clínicos asociados, que precisarían en los casos graves una intervención quirúrgica cardíaca;
- que el Comité advirtió que pueden observarse alteraciones morfológicas y funcionales de las válvulas cardíacas tras un promedio de sólo 328 días de exposición. Que, además, no se descarta el empeoramiento de las anomalías funcionales en caso de exposición prolongada, siendo esto especialmente preocupante dado el uso prolongado del producto, con un tiempo medio de exposición de tres años (según los datos de utilización);
- que el Comité examinó la relación entre beneficio y riesgo de benfluorex en las condiciones normales de uso y consideró que el riesgo comprobado de valvulopatías cardíacas mencionado anteriormente no es aceptable, teniendo en cuenta que el beneficio de benfluorex sólo es marginal en el tratamiento de la diabetes de tipo 2;
- que el Comité, a la luz de los resultados citados, concluyó que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen benfluorex no es favorable en condiciones normales de uso.

De conformidad con las disposiciones contenidas en el artículo 107, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE, modificada, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de todos los productos que contienen benfluorex y que figuran en el anexo I.