

I LISA

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE JA
MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES (EMP)**

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi väljamõeldud nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Küpros	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Tablett	Suukaudne
Luksemburg	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Tablett	Suukaudne
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Kaetud tablett	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TÜHISTAMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

BENFLUOREKSI SISALDAVATE RAVIMITE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Benfluoreksi sisaldavaid ravimeid kasutatakse lisaravimina ülekaaluliste II tüüpi suhkurtõvega patsientide ravis. Prantsusmaal on kehtiv näidustus „ülekaaluliste suhkurtõvega patsientide lisaravi koos asjakohase dieediga”. Benfluoreks mõjutab süsivesikute metabolismi. Loomadel on täheldatud järgmisi toimeid:

- pretsipitatsioon ja glükoosi kasutamine rakkudes (rottidel);
- suhkurtõvega rottidel (insuliinsõltumatud või mitte) hüperglükeemia vähenemine, küülikutel hüperglükeemia vähenemine (mõõdetuna glükoositaluvuse testiga).

Benfluoreks ei mõjuta insuliini sekretsiooni.

Benfluoreksi sisaldavatel ravimitel on (tablettidena) müügiluba neljas liikmesriigis, kusjuures müügilubade peatamiseni 2009. aasta novembris turustati ravimit vaid kahes liikmesriigis – Prantsusmaal ja Portugalis (Euroopa Liidus müügiluba omavate benfluoreksi sisaldavate ravimite loetelu on esitatud I lisas). Benfluoreksi sisaldavate ravimite turustamine Küprosel ja Luksemburgis oli müügiloo tagasivõtmise ajaks juba lõpetatud.

25. novembril 2009 andis Prantsusmaa ravimiamet (Afssaps) välja kiirhoiatuse, milles ta teavitas liikmesriike, Euroopa Ravimiametit ja Euroopa Komisjoni kooskõlas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107 oma otsusest peatada kõigi benfluoreksi sisaldavate ravimite müügiload Prantsusmaal kardiotoksilisuse (südameklapi haiguste) suurenenud riski tõttu.

Prantsusmaa ravimiameti otsus põhines ravimiohutuse järelevalve uuringu ajakohastatud andmetel ning kolme kliinilise uuringu (retrospektiivne juhtkontrolluuring Bresti haiglas, REGULATE-uuring ja Prantsusmaa haigekassa kohortuuring) esialgsetel andmetel ning hiljuti avaldatud artikli (K. Boutet, *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, European Respiratory Journal 2009; 33: 684–688) andmetel, mis kõik näitasid suuremat südameklapi haiguste ja pulmonaalse hüpertensiooni riski benfluoreksiga ravitud patsientidel.

Ka Portugali ravimiamet otsustas pärast kiirhoiatuse kättesaamist peatada 30. novembril 2009 kõigi benfluoreksi sisaldavate ravimite müügiload Portugalis.

Inimravimite komitee arutas seda küsimust kooskõlas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 lõikega 2 kirjaliku menetluse teel ning oma plenaaristungitel 2009. aasta detsembris ja 2010. aasta märtsis.

Ohutus

Ravimiohutuse järelevalve uuringu ajakohastatud andmed südameklapi haiguste riski kohta benfluoreksiga ravitud patsientidel ning hiljuti avaldatud artikkel (K. Boutet, *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, European Respiratory Journal 2009; 33: 684–688) lubavad järeldada, et benfluoreksiga ravitud patsientidel on täheldatud südameklapi haiguste ning pulmonaalse hüpertensiooni juhtumeid.

Lisaks sellele näitas Bresti haiglas teostatud retrospektiivne juhtkontrolluuring, mille eesmärgiks oli benfluoreksi kasutamise ja ebaselge põhjusega mitraalklapi puudulikkuse juhtude vahelise seose tuvastamine, et benfluoreksi kasutamise ja südameklapi haiguse tekke vahel on seos.

Ülalmainitud andmetele tuginedes leidis inimravimite komitee, et benfluoreksi kasutamise ja südameklapi haiguse tekke vaheline seos on tõestatud. Inimravimite komitee arvates kinnitavad seda seost ka REGULATE-uuringu tulemused, mis näitavad valvulopaatia riski benfluoreksi kasutamisel ja

mille kohaselt täheldati pärast keskmiselt 328-päevast ravi morfoloogilisi ja funktsionaalseid südameklappide anomaaliaid.

Müügiloa hoidja esitas oma vastuses inimravimite komitee poolt tõstatatud küsimustele kommentaarid täiendava uuringu (Prantsusmaa haigekassa tehtud kohortuuring) tulemuste kohta, viidates südameklapi haiguse diagnoosimist puudutava informatsiooni ebatäpsusele ning patsientide väikesele arvule (35 patsienti), kellel benfluoreksiga ravimisel südameklapi haigust täheldati. Siiski jäi inimravimite komitee arvamusele, et need andmed kinnitavad südameklapi kahjustuse riski benfluoreksi kasutamisel.

Veel leidis inimravimite komitee erinevatele andmetele tuginedes, et benfluoreksi kasutamisel tekkinud südameklapirikete spontaansete teadete arvu on oluliselt alahinnatud, mis tuleneb piirangutest spontaansete teadetega edastatud andmetes, nagu:

- benfluoreksi toime tüüp (tekkinud valvulopaatia jääb pika aja vältel asümptomaatiliseks);
- toime ilmnemiseks kuluv aeg (südameklapi muutuste tekkeks peab kokkupuute aeg benfluoreksiga olema väga pikk).

Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et ei saa välistada funktsionaalsete anomaaliade süvenemist pikaegse kokkupuute korral, arvestades eriti asjaolu, et benfluoreksi kasutamine on enamasti pikaegne (keskmine kokkupuute aeg on ravimi kasutamise analüüsile tuginedes kolm aastat).

Müügiloa hoidja kirjalikus vastuses südameklapirikete riski riikliku hindamise ajal tegi müügiloa hoidja ettepaneku jätta benfluoreksile müügiluba alles, aga piirata ravimi näidustust patsientidega, kellel ei esine ultraheliuuringul südameklappide anomaaliaid ning teha ravi ajal kohustuslikuks südameklappide seisundi ehhokardiograafia koos nõudega ehhokardiograafiliste anomaaliade leidmisel ravi katkestada.

Inimravimite komitee ei nõustunud selle ettepanekuga. Inimravimite komitee leidis, et täiendav ehhokardiograafia, mille pakkus välja müügiloa hoidja, ei lahenda probleemi, sest aitab küll välistada ravimi kasutamise patsientidel, kellel leitakse eelnev valvulopaatia, aga ei aita ära hoida selle teket patsientidel, kellel varem südameklappide anomaaliaid ei leita.

Kasulikkuse ja riski suhe

Benfluoreksi ravinäidustus on „*ülekaaluliste suhkurtõvega patsientide lisaravi koos asjakohase dieediga*”. Müügiloa hoidja leidis oma kirjalikus vastuses, et kõigis benfluoreksiga läbi viidud uuringutes ülekaalulistel II tüüpi suhkurtõvega patsientidel on täheldatud olulist kliinilist toimet vere suhkrusisalduse kontrolli üle. Samas märgib inimravimite komitee, et benfluoreks on ülekaalulistel II tüüpi suhkurtõvega patsientidel heaks kiidetud üksnes lisaravimina: vähese efektiivsuse tõttu suhkurtõve ravis ei ole benfluoreksi mitte kunagi heaks kiidetud suhkurtõve monoterapiaks. Seetõttu otsustas inimravimite komitee pärast müügiloa hoidja ja Prantsusmaa ravimiameti poolt esitatud andmetega tutvumist, et benfluoreksi kasulikkus II tüüpi suhkurtõvega patsientide ravis on piiratud.

Riikliku ravimiohutuse järelevalve teise uuringu ajakohastatud andmed, kolme kliinilise uuringu (retrospektiivne juhtkontrolluuring Bresti haiglas, REGULATE-uuring ja Prantsusmaa haigekassa kohortuuring) esialgsed andmed ning hiljuti avaldatud K. Boutet' artikkel näitavad, et benfluoreksiga ravitud patsientidel on tõsine risk morfoloogiliste ning funktsionaalsete südameklapi haiguste ja pulmonaalse hüpertensiooni tekkeks.

Inimravimite komitee märkis, et morfoloogilised ja funktsionaalsed muutused südameklappides tekivad pärast keskmiselt 328 päeva pikkust kokkupuudet. Samuti ei saa välistada olemasolevate funktsionaalsete anomaaliade süvenemist pikaegse ravi ajal benfluoreksiga; see on eriti oluline arvestades asjaolu, et ravimi kasutamise keskmine aeg on kolm aastat (ravimi kasutamise andmete alusel).

Kõiki neid asjaolusid arvesse võttes jõudis inimravimite komitee järeldusele, et benfluoreksi sisaldavad ravimid on tavalistel kasutamistingimustel kahjulikud ja nende kasulikkust ei saa pidada kaasnevatest riskidest suuremaks. Seetõttu soovitas inimravimite komitee I lisas loetletud ravimite müügiload tühistada.

MÜÜGILUBADE TÜHISTAMISE ALUSED

Arvestades, et inimravimite komitee

- arutas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 kohast esildist benfluoreksi sisaldavate ravimite kohta;
- järeldas pärast kättesaadavate andmetega tutvumist, et benfluoreksi kasutamine on tavalistel tingimustel kahjulik ning võib põhjustada pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni ja südameklapi haigusi, mis võivad põhjustada südamefunktsiooni ning sellega kaasnevate sümptomite järkjärgulist halvenemist ja rasketel juhtudel nõuda kardiokirurgilist ravi;
- märkis, et pärast keskmiselt 328 päeva pikkust ravi on täheldatud funktsionaalseid ja morfoloogilisi südameklappide anomaaliaid. Samuti ei saa välistada funktsionaalsete häirete süvenemist pikema kasutamise korral, seda enam, et ravi kestab tavaliselt kolm aastat (ravimi kasutamise andmete alusel);
- leidis, et benfluoreksi kasulikkus ei ole tavalistel kasutamistingimustel ning südameklapi haiguse tõendatud riski silmas pidades vastuvõetav, eriti seepärast, et benfluoreksi kasulikkus II tüüpi suhkurtõve ravis on piiratud;
- otsustas kättesaadavate andmete alusel, et benfluoreksi sisaldavate ravimite kasulikkus tavalistel kasutamistingimustel ei ole suurem kui sellega kaasnevad riskid.

Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 lõike 2 sätete alusel soovitab Euroopa Raviameti inimravimite komitee I lisas loetletud benfluoreksi sisaldavate ravimite müügiloa tühistada.