

**LIITE I**

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN KAUPPANIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA,  
VAHVUUKSISTA, ANTOREITISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA  
JÄSENVALTIOISSA (ETA)**

<b>Jäsenvaltio</b>	<b>Myyntiluvan haltija</b>	<b>Kauppanimi</b>	<b>Vahvuus</b>	<b>Lääkemuoto</b>	<b>Antoreitti</b>
Kypros	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Tabletti, päällystetty	Suun kautta

**LIITE II**

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA  
PERUSTEET MYYNTILUPIEN PERUUTTAMISELLE**

## TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

### TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE BENFLUOREKSIA SISÄLTÄVIÄ LÄÄKEVALMISTEITA (katso liite I)

Benfluoreksia käytetään lisähoitona tyypin 2 diabetes mellituksen hoidossa ylipainoisilla potilailla. Tällä hetkellä Ranskassa hyväksytty käyttöaihe on ”*lisähoitona ylipainoisten potilaiden diabeteksen hoidossa tarkoituksenmukaisen ruokavalion ohella*”. Benfluoreksi vaikuttaa hiilihydraattiaineenvaihduntaan. Eläimillä on havaittu seuraavia vaikutuksia:

- glukoosin sakkautumisen ja käytön helpottuminen soluissa (rotilla)
- hyperglykemian vähentyminen rotilla, joilla on diabetes (ja insuliinin puutos tai ei), hyperglykemian vähentyminen (glukoositoleranssin koealueella mitattuna) kaneilla.

Benfluoreksi ei vaikuta insuliinin eritykseen.

Benfluoreksia sisältäviä lääkevalmisteita on hyväksytty tabletteina neljässä EU:n jäsenvaltiossa. Niitä myytiin vain kahdessa jäsenvaltiossa (Ranskassa ja Portugalissa) siihen saakka, kunnes myyntiluvat peruutettiin marraskuussa 2009 (katso liite I: Luettelo benfluoreksia sisältävistä lääkevalmisteista, jotka on hyväksytty EU:ssa). Benfluoreksia sisältäviä valmisteita ei myyty enää Kyproksella eikä Luxemburgissa.

Ranskan toimivaltainen viranomais (Afssaps) antoi 25. marraskuuta 2009 nopean hälytyksen (Rapid Alert) ja tiedotti muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan mukaisesti jäsenvaltioille, Euroopan lääkevirastolle ja Euroopan komissiolle päätöksestään peruuttaa kaikkien benfluoreksia sisältävien lääkevalmisteiden Ranskassa voimassa olevat myyntiluvat benfluoreksiin liittyvän lisääntyneen kardiotoksisuuden (sydämen läppävikojen) riskin vuoksi.

Ranskan toimivaltaisen viranomaisen päätös perustui lääkevalvontatutkimuksen ajantasaistettuihin tuloksiin, kolmen kliinisen tutkimuksen (Brestin sairaalassa tehty takautuva tapaus-verrokkitutkimus, REGULATE-tutkimus ja Ranskan kansallinen eläkerahaston toimittamat tiedot) alustavaan aineistoon sekä hiljattain ilmestyneeseen julkaisuun (K. Boutet: *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009, 33: 684–688). Kaikissa näissä tutkimuksissa kävi ilmi, että benfluoreksilla hoidetuilla potilailla on sydämen läppävikojen ja keuhkoverenpainetaudin riski.

Nopean hälytyksen vuoksi myös Portugalin toimivaltainen viranomais päätti peruuttaa kaikkien benfluoreksia sisältävien lääkevalmisteiden Portugalissa voimassa olevat myyntiluvat 30. marraskuuta 2009.

Lääkevalmistekomitea käsitteli asiaa muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 2 kohdan mukaisesti kirjallisessa menettelyssä ja täysistunnoissaan joulukuussa 2009 ja maaliskuussa 2010.

### **Turvallisuus**

Benfluoreksiin liittyvää sydämen läppävikojen riskiä koskeneen lääkevalvontatutkimuksen ajantasaistettujen tulosten ja hiljattain aiheesta ilmestyneen julkaisun (K. Boutet: *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009, 33: 684–688) perusteella tehtiin johtopäätös, että yleisessä benfluoreksia käyttävässä potilasjoukossa esiintyy sydämen läppiin liittyviä häiriöitä ja keuhkoverenpainetautia.

Lisäksi Brestin sairaalassa tehty takautuva tapaus-verrokkitutkimus, jossa tarkasteltiin yhteyttä benfluoreksille altistumisen ja selittämättömän hiippaläppävuodon välillä, osoitti benfluoreksille altistumisella ja läppävioilla olevan yhteyden.

Lääkevalmistekomitea päätti edellä mainittujen tietojen perusteella, että yhteys benfluoreksille altistumisen ja sydämen läppävikojen ilmenemisen välillä on vahvistettu. Komitea katsoo, että yhteyttä tukevat myös tulokset, jotka on saatu REGULATE-tutkimuksesta, joka vahvistaa benfluoreksiin liittyvän läppävikojen riskin ja paljastaa rakenteellisten ja toiminnallisten läpän poikkeavuuksien ilmenemisen keskimäärin vain 328 päivän altistumisen jälkeen.

Lisäksi myyntiluvan haltija kommentoi komitean kysymysluetteloon antamassaan vastausasiakirjassa lisätutkimuksen (Ranskan kansallisen vakuutusrahaston toteuttaman kohorttitutkimuksen) tuloksia. Myyntiluvan haltija nosti esiin kysymyksen sydämen läppävian diagnosointia koskevien tietojen epämääräisyydestä sekä sellaisten potilaiden rajallisesta määrästä, joilla on tunnistettu sydämen läppävika ja joita on hoidettu benfluoreksilla (35 potilasta). Lääkevalmistekomitea katsoo kuitenkin edelleen, että nämä tiedot vahvistavat turvallisuutta koskevan benfluoreksin käyttöön liittyvien sydämen läppävikojen riskin.

Lääkevalmistekomitea katsoo käytettävissä olevien tietolähteiden perusteella, että benfluoreksin käyttöön liittyviä sydämen läppävikoja koskevien spontaanien ilmoitusten määrä on aliarvioitu merkittävästi, koska spontaaneista ilmoituksista kerättävät tiedot ovat tässä yhteydessä rajalliset esimerkiksi seuraavien tietojen osalta:

- benfluoreksin vaikutustyyppi (läppävika, joka on pitkään kliinisesti oireeton)
- ennen tapahtumaa kulunut aika (hyvin pitkäaikainen altistuminen benfluoreksille tarvitaan, jotta se aiheuttaa läppämuutoksia).

Tästä syystä lääkevalmistekomitea katsoi, ettei toimintahäiriöiden pahenemista pitkäaikaisessa altistumisessa voitu sulkea pois, mikä on tärkeä tieto etenkin sen kannalta, että lääkevalmistetta käytetään pitkän aikaa; käyttötietojen mukaan keskimääräinen altistumisaika on kolme vuotta.

Kuten myyntiluvan haltijan kirjallisessa vastauksessa on mainittu, myyntiluvan haltija ehdotti sydänlappien poikkeavuuksien kansallisen arvioinnin ajankohtana, että benfluoreksi pidetään myynnissä ja että sen käyttöaiheisiin lisätään rajoitus, jonka mukaan benfluoreksia saa käyttää vain sellaisilla potilailla, joilla ei ole havaittu lappien poikkeavuuksia ultraäänitutkimuksessa, ja että potilasta on valvottava sydämen ultraäänitutkimuksella. Myyntiluvan haltija ehdotti hoidon keskeyttämistä, jos ultraäänitutkimuksessa havaitaan poikkeavuuksia.

Lääkevalmistekomitea ei hyväksynyt tätä ehdotusta. Lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijan ehdottama lisävalvonta ultraäänikardiografialla ei ratkaisisi tätä kysymystä, koska ultraäänikardiografialla voidaan estää käyttö potilailla, joilla on aiempi läppävika, mutta se ei estä läppävian kehittymistä potilaille, joilla ei ole aiemmin ollut poikkeavuuksia.

## **Riskien ja hyötyjen arviointi**

Benfluoreksia käytetään ”*lisähoitona ylipainoisten potilaiden diabeteksen hoidossa tarkoituksenmukaisen ruokavalion ohella*”. Myyntiluvan haltija katsoi kirjallisessa vastauksessaan, että kaikissa tutkimuksissa, joissa benfluoreksia annettiin tyypin 2 diabetesta sairastaville, ylipainoisille potilaille, havaittiin merkitsevä vaikutus veren glukoosipitoisuuteen. Lääkevalmistekomitea otti kuitenkin huomioon, että benfluoreksi on hyväksytty vain lisähoitona tyypin 2 diabeteksen hoitoon ylipainoisilla potilailla: benfluoreksille ei koskaan hyväksytty käyttöaihetta monoterapiana diabeteksen hoitoon, koska sen tehosta diabetespotilailla oli saatu hyvin rajallisesti merkityksellisiä tietoja. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea päätti tarkasteltuaan myyntiluvan haltijan ja jäsenvaltion toimittamia tietoja, että benfluoreksin hyöty on vain rajallinen tyypin 2 diabeteksen hoidossa.

Toisen kansallisen lääkevalvontatutkimuksen ajantasaistetut tulokset, kolmen kliinisen tutkimuksen (Brestin sairaalassa tehty takautuva tapaus-verrokkitutkimus, REGULATE-tutkimus ja Ranskan kansallinen eläkerahaston toimittamat tiedot) alustavat tulokset sekä K. Boutet'n tuore julkaisu osoittavat, että benfluoreksin käyttöön liittyy rakenteellisten ja toiminnallisten läppävikojen ja keuhkoverenpainetaudin vakava riski.

Komitea totesi, että rakenteellisia ja toiminnallisia läppävikoja voi ilmetä keskimäärin jo 328 päivän altistumisen jälkeen ja että toimintahäiriöiden pahenemista pitkäaikaisessa altistumisessa ei voitu sulkea pois, mikä on tärkeä tieto etenkin sen kannalta, että lääkevalmistetta käytetään pitkän aikaa ja keskimääräinen altistumisaika on kolme vuotta (käyttötietojen mukaan).

Kaikkien näiden seikkojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että benfluoreksia sisältävät lääkevalmisteet ovat haitallisia normaaleissa käyttöolosuhteissa ja ettei benfluoreksin hyöty-riskisuhdetta voida pitää suotuisana. Tämän vuoksi komitea suositteli myyntilupien peruuttamista liitteessä I luetelluilta lääkevalmisteilta.

## PERUSTEET MYYNTILUVAN PERUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea aloitti benfluoreksia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 107 artiklan mukaisesti
- komitea katsoi saamansa aineiston tarkastelun perusteella, että benfluoreksi on haitallinen normaaleissa käyttöolosuhteissa ja aiheuttaa keuhkoverenpainetautiä ja läppäviköjä. Tällaiset läppäviat voivat aiheuttaa sydämen toimintakyvyn jatkuvaa heikkenemistä ja niihin liittyvät kliiniset oireet voivat vakavissa tapauksissa vaatia sydänleikkauksen
- komitea totesi, että rakenteellisia ja toiminnallisia läppäviköjä voi ilmetä keskimäärin jo 328 päivän altistumisen jälkeen ja että toimintahäiriöiden pahenemista pitkäaikaisessa altistumisessa ei voitu sulkea pois, mikä on tärkeä tieto etenkin sen kannalta, että lääkevalmistetta käytetään pitkän aikaa ja keskimääräinen altistumisaika on kolme vuotta (käyttötietojen mukaan)
- komitea arvioi benfluoreksin hyöty-riskisuhdetta normaaleissa käyttöolosuhteissa ja totesi, että edellä mainittua sydämen läppäviköjen riskiä ei voida hyväksyä ottaen huomioon, että benfluoreksin hyödyt rajoittuvat ainoastaan tyyppiin 2 diabeteksen hoitoon.
- Edellä esitettyjen löydösten perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, ettei benfluoreksia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ole suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa.

Direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 107 artiklan 2 kohdan määräysten mukaisesti viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) suosittelee myyntilupien peruuttamista kaikilta benfluoreksia sisältäviltä lääkevalmisteilta, jotka on lueteltu liitteessä I.