

ANNES I

**LISTA TAL-ISMIJET IVVINTATI, GHAMLIET FARMAĊEWTIĊI, QAWWA TAL-
PRODOTTI MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATAW U D-DETENTURI TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI (ŻEE)**

Stat Membru	Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	L-Applikant	Isem Ivvintat	Qawwa	Għamla Farmaċewtika
Ċipru	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Pillola	Użu orali
Franza	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Pillola	Użu orali
Franza	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Pillola	Użu orali
Franza	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Pillola	Użu orali
Il-Lussemburgu	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Pillola	Użu orali
Il-Portugall	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Pillola miksija	Użu orali

ANNEX II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHAR-REVOKA TAL-
AWTORIZZAZZJONIJIET GHAT-TQEGHID FIS-SUQ IPPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA
EWROPEA GHALL-MEDIĊINI**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

SOMMARJU GLOBALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' PRODOTTI MEDIĊINALI LI FIHOM BENFLUOREX (ara l-Anness I)

Benfluorex jintuża bhala zieda fil-ġestjoni tad-dijabete mellitus tat-tip 2 f'pazjenti hoxnin iżżejjed. L-indikazzjoni terapewtika awtorizzata bhalissa fi Franza hija bhala “*Terapija addizzjonali ta' dijabetiċi hoxnin iżżejjed, flimkien ma' dieta xierqa*”. Benfluorex għandu azzjoni fuq il-metaboliżmu tal-karboidrati. Fl-animali, ġew osservati l-effetti li ġejjin:

- L-iffaċilitar tal-preċipitazzjoni u l-użu ta' glukozju fiċ-ċelloli (firien);
 - It-tnaqqis fl-iperqlikemija fil-firien dijabetiċi (deprivati mill-insulina jew le), tnaqqis fl-iperqlikemija (imkejla premezz taż-żona tat-test tat-tolleranza tal-glukozju) fil-fniek.
- Benfluorex m'għandu l-ebda azzjoni fuq it-tnixxija tal-insulina.

Il-prodotti mediċinali li fihom benfluorex huma awtorizzati f'erba' Stati Membri tal-UE bil-formulazzjoni ta' pillola, b'2 pajjiżi biss (Franza u l-Portugall) fejn il-prodott kien ikkummerċjalizzat sas-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq f'Novembru 2009 (ara l-Anness I għall-lista ta' prodotti mediċinali li fihom benfluorex awtorizzati fl-UE). F'Ċipru u l-Lussemburgu, il-prodotti mediċinali li fihom benfluorex ma kinux ikkummerċjalizzati aktar.

Fil-25 ta' Novembru 2009, l-Awtorità Kompetenti Franciża (Afssaps) harget Twissija Rapida biex tinforma lill-Istati Membri, lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini u lill-Kummissjoni Ewropea skont l-Artikolu 107 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, bid-deċiżjoni tagħha li tissospendi l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti mediċinali kollha li fihom benfluorex fi Franza minhabba riskju akbar ta' sinjal ta' kardjotossicità (mard tal-valvoli tal-qalb) bi benfluorex.

Id-deċiżjoni tal-Awtorità Kompetenti Franciża kienet ibbażata fuq ir-riżultati aġġornati ta' sħarriġ ta' Farmakovigilanza (Pharmacovigilance - PV), id-dejta preliminari minn 3 studji kliniċi (l-istudju retrospettiv bil-kontroll tal-każ imwettaq fl-isptar ta' Brest, il-prova REGULATE u d-dejta mill-Fond tal-Assigurazzjoni Nazzjonali Franciż) u minn pubblikazzjoni reċenti (K. Boutet *Effetti Sekondarji Kardjovaskulari ta' Benfluorex Simili għal Fenfluramine*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) li urew riskju ta' mard tal-valvoli tal-qalb u pressjoni għolja pulmonarja (pulmonary hypertension - PHT) għall-pazjenti ttrattati bi benfluorex.

Wara li rċeviet it-Twissija Rapida, l-Awtorità Kompetenti Portugiża ddeċidiet ukoll li tissospendi l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti mediċinali kollha li fihom benfluorex fil-Portugall fit-30 ta' Novembru 2009.

Is-CHMP ikkunsidra l-kwistjoni skont l-Artikolu 107 (2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, matul il-proċedura bil-miktub, matul il-laqgħat plenarji tas-CHMP ta' Diċembru 2009 u Marzu 2010.

Sigurtà

Ir-riżultati aġġornati tal-istħarriġ tal-farmakovigilanza rigward ir-riskju ta' mard tal-valvoli tal-qalb b'benfluorex u dejta minn pubblikazzjoni reċenti dwar dan is-sugġett (K. Boutet *Effetti Sekondarji Kardjovaskulari ta' Benfluorex Simili għal Fenfluramine*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) iwasslu għall-konkluzjoni ta' eżistenza ta' valvulopatija tal-qalb u PHT fil-popolazzjoni generali tal-pazjenti li qegħdin jużaw benfluorex.

Barra minn hekk, l-istudju retrospettiv bil-kontroll tal-każ imwettaq fi Brest sabiex ifittex għal rabta bejn l-espożizzjoni għal benfluorex u l-okkorrenza ta' insuffiċjenza mitrali inspjegabbli, jistabbilixxi assoċjazzjoni bejn l-espożizzjoni għal benfluorex u l-okkorrenza ta' valvulopatija.

Fuq il-bażi tad-dejta hawn fuq imsemmija, is-CHMP jikkunsidra li r-rabta bejn l-espożizzjoni għal benfluorex u l-okkorrenza ta' mard tal-valvoli kardijaċi hija kkonfermata. Il-Kumitat huwa tal-

opinjoni li r-rabta hija appoġġata mir-riżultati muriġa fl-istudju REGULATE li jikkonferma r-riskju ta' valvulopatija b'benfluorex u jiżvela l-okkorrenza ta' anomaliji morfologiċi u funzjonali tal-valvoli wara medja ta' 328 jum biss ta' espożizzjoni.

Barra minn hekk, il-MAH ikkummenta fuq ir-riżultati ta' studju addizzjonali (studju koorti mmexxi mill-Fond tal-Assigurazzjoni Nazzjonali Franċiż) fid-dokument ta' reazzjoni tiegħu għal-Lista ta' Mistoqsijiet adottata mill-Kumitat. L-impresizzjoni rigward l-informazzjoni dwar il-dijanjozi tal-mard tal-valvoli tal-qalb u l-għadd limitat ta' pazjenti identifikati bhala whud li jipprezentaw mard tal-valvoli tal-qalb u li huma trattati bi benfluorex (35 pazjent) ġew indikati mill-MAH. Madankollu, is-CHMP isostni l-opinjoni li din id-dejta tikkonferma aktar is-sinjal ta' sigurtà ta' riskju ta' disturbi tal-valvoli tal-qalb bl-użu ta' benfluorex.

Fl-aħħar nett, fuq il-bażi tas-sorsi tad-dejta disponibbli, is-CHMP huwa tal-opinjoni li n-numru ta' rapporti spontanji ta' valvulopatiji kardijaċi assoċjati ma' benfluorex huwa ferm sottovalutat minhabba l-limitazzjonijiet tad-dejta miġbura mir-rappurtar spontanju f'din is-sitwazzjoni bhal:

- it-tip ta' effett ta' benfluorex (valvulopatija li tibqa' ma turix sintomi klinikament għal perijodu twil ta' żmien);

- il-hin għall-avveniment (perijodu twil hafna ta' espożizzjoni għal Benfluorex huwa meħtieġ biex jikkawża bidliet valvulari).

Għalhekk, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-aggravament tal-anomaliji funzjonali fil-każ ta' espożizzjoni fit-tul ma jistax jiġi eskluż, b'mod partikolari minhabba l-użu fit-tul tal-prodott ibbażat fuq id-dejta ta' użu, li uriet hin ta' espożizzjoni medju ta' 3 snin.

Kif iddikjarat fir-risposta bil-miktub tal-MAH, fil-mument tal-evalwazzjoni nazzjonali tal-anormalità valvulari tal-qalb, il-MAH ippropona li jzomm benfluorex fis-suq b'restrizzjoni għall-indikazzjoni f'pazjenti bl-ebda evidenza ultrasonika ta' anomaliji fil-valvoli u l-implimentazzjoni ta' monitoraġġ ekokardjografiku. Il-MAH ippjana li jwaqqaf it-trattament fil-każ ta' anomaliji ekokardjografiċi.

Is-CHMP ma aċċettax din il-proposta. Is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-monitoraġġ ekokardjografiku addizzjonali kif propost mill-MAH ma setax isolvi din il-kwistjoni minhabba l-fatt li l-monitoraġġ ekokardjografiku jipprevjeni l-użu f'pazjenti b'valvulopatija preċedenti iżda ma jipprevenix l-iżvilupp fil-pazjenti li ma jkollhom l-ebda anormalità preċedenti.

Benefiċċji/riskji

Benfluorex jiġi uzat bhala "*Terapija agġunta għal dijabetici obezi, flimkien ma' dieta xierqa*". Il-MAH, fir-risposta bil-miktub tiegħu, iqis li hemm effett kliniku konsistenti sinifikanti fuq il-kontroll tal-glukożju fid-demm fl-istudji kollha mwettqa bi benfluorex f'pazjenti hoxnin iżżejjed bid-dijabete tat-tip 2. Madankollu, is-CHMP jinnotta li benfluorex huwa approvat biss bhala terapija awżiljarja fit-trattament tad-dijabete tat-tip 2 f'pazjenti hoxnin iżżejjed: fuq il-bażi ta' rilevanza limitata hafna ta' effikaċja f'pazjenti dijabetiċi, qatt ma nġhatat indikazzjoni bhala monoterapija għat-trattament tad-dijabete għal benfluorex. Għalhekk, is-CHMP, wara reviżjoni tad-dejta pprovduta mill-MAH u l-Istat Membru, jikkunsidra li l-benefiċċju ta' benfluorex huwa limitat biss fil-ġestjoni tad-dijabete tat-tip 2.

Ir-riżultati aġġornati tat-tieni sħarriġ nazzjonali ta' Farmakovigilanza, id-dejta preliminari mressqa minn 3 studji kliniċi (l-istudju retrospettiv bil-kontroll tal-każ imwettaq fl-isptar ta' Brest, il-prova REGULATE u d-dejta mill-Fond tal-Assigurazzjoni Nazzjonali Franċiż) u l-pubblikazzjoni reċenti ta' K. Boutet juru r-riskju serju ta' valvulopatiji kardijaċi morfologiċi u funzjonali u pressjoni għolja pulmonari assoċjati mal-użu ta' benfluorex.

Il-Kumitat innota li anormalitajiet morfoloġiċi u funzjonali tal-valvoli tal-qalb jistgħu jidhru wara medja ta' 328 jum biss ta' espożizzjoni. Barra minn hekk, l-aggravament tal-anormalitajiet funzjonali fil-każ ta' espożizzjoni fit-tul mhuwiex eliminat; dan huwa ta' thassib partikolari minhabba l-użu fit-tul tal-prodott b'hin ta' espożizzjoni medju ta' 3 snin (fuq il-bażi tad-dejta tal-użu).

Wara li gew ikkunsidrati dawn l-elementi kollha, is-CHMP ikkonkluda li l-prodotti mediċinali li fihom benfluorex huma ta' hsara taħt il-kundizzjonijiet normali ta' użu, u li l-bilanċ tal-benefiċċji/riskji għal benfluorex mhuwiex meqjus favorevoli. Ghalhekk il-Kumitat irrakkomanda r-revoka tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I.

RAĠUNIJIET GHAR-REVOKA TAL-AWTORIZZAZZJONIJIET GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 107 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, għall-prodotti mediċinali li fihom benfluorex.
- Il-Kumitat ikkonkluda, wara li rreveda d-dejta disponibbli, li benfluorex huwa ta' hsara taht kundizzjonijiet normali ta' użu u jwassal għal pressjoni għolja pulmonari u valvulopatiji kardijaċi. Valvulopatiji bħal dawn għandhom il-potenzjal li jikkawżaw indeboliment progressiv tal-funzjoni tal-qalb u sintomi kliniċi assoċjati li jeħtieġu, fil-kazijiet gravi, kirurgija tal-qalb.
- Il-Kumitat innota li anormalitajiet morfoloġiċi u funzjonali tal-valvoli tal-qalb jistgħu jidhru wara medja ta' 328 jum biss ta' espożizzjoni. Barra minn hekk, l-aggravament tal-anormalitajiet funzjonali fil-każ ta' esposizzjoni fit-tul mhuwiex eliminat; dan huwa ta' thassib partikolari minhabba l-użu fit-tul tal-prodott b'hin ta' espożizzjoni medju ta' 3 snin (fuq il-bażi ta' dejta tal-użu).
- Il-Kumitat ikkunsidra l-proporzjon tal-benefiċċji-riskji ta' benfluorex taht il-kundizzjonijiet normali ta' użu u kkunsidra li r-riskju ppruvat msemmi qabel ta' mard tal-valvoli tal-qalb mhuwiex aċċettabbli, filwaqt li qies li l-benefiċċju ta' benfluorex huwa limitat biss fit-trattament tad-dijabete tat-tip 2.
- Il-Kumitat, fid-dawl tas-sejbiet ta' hawn fuq, ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċji/riskji tal-prodotti mediċinali li fihom benfluorex mhuwiex favorevoli taht il-kundizzjonijiet normali ta' użu.

Skont id-dispożizzjonijiet taht l-Artikolu 107(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, il-Kumitat tal-Aġenzija għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) jirrakkomanda r-revoka tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għall-prodotti mediċinali kollha li fihom benfluorex elenkati fl-Anness I.