

ANEKS I

**WYKAZ NAZW WŁASNYCH, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH
(EOG)**

| Państwo członkowskie | Podmiot odpowiedzialny | Nazwa własna | Moc | Postać farmaceutyczna | Droga podania |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|------------------------------|----------------------|
| Cypr | Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France | Lipophoral Tablets 150mg | 150mg | Tabletka | Podanie doustne |
| Francja | Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France | Mediator | 150 mg | Tabletka | Podanie doustne |
| Francja | Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France | Benfluorex Mylan | 150 mg | Tabletka | Podanie doustne |
| Francja | Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France | Benfluorex Qualimed | 150 mg | Tabletka | Podanie doustne |
| Luksemburg | Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France | Mediator | 150mg | Tabletka | Podanie doustne |
| Portugália | Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal | Mediator | 150 mg | Tabletka drażowana | Podanie doustne |

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY UNIEWAŻNIENIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH BENFLUOREKS (patrz Aneks I)

Benfluoreks stosuje się jako lek wspomagający w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z nadwagą. We Francji lek jest obecnie zatwierdzony we wskazaniu: „*Leczenie wspomagające cukrzycy u pacjentów z nadwagą w skojarzeniu z odpowiednią dietą*”. Benfluoreks wpływa na metabolizm węglowodanów. U zwierząt zaobserwowano następujące działanie:

- ułatwianie precypitacji i wykorzystania glukozy w komórkach (szczury);
- zmniejszenie hiperglikemii u szczurów z cukrzycą (bez insuliny lub z insuliną), zmniejszenie hiperglikemii (mierzone za pomocą testu tolerancji glukozy) u królików.

Benfluoreks nie ma wpływu na wydzielanie insuliny.

Produkty lecznicze zawierające benfluoreks są zatwierdzone w czterech państwach członkowskich UE w postaci tabletek, a tylko w dwóch państwach (Francja i Portugalia) produkt znajdował się w obrocie do czasu zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w listopadzie 2009 r. (wykaz produktów leczniczych zawierających benfluoreks zatwierdzonych w UE znajduje się w Aneksie I). Na Cyprze i w Luksemburgu produkty lecznicze zawierające benfluoreks zostały wycofane z obrotu.

W dniu 25 listopada 2009 r. właściwy organ we Francji (Afssaps) wprowadził szybką procedurę ostrzegawczą, powiadamiając państwa członkowskie, Europejską Agencję Leków i Komisję Europejską zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami o decyzji dotyczącej zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych zawierających benfluoreks we Francji z uwagi na doniesienia wskazujące na zwiększone ryzyko toksycznego wpływu na serce (wady zastawek serca) związane ze stosowaniem benfluoreksu.

Decyzja właściwego organu we Francji była oparta na uaktualnionych wynikach badania dotyczącego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wstępnych wynikach trzech badań klinicznych (badanie retrospektywne z grupą kontrolną przeprowadzone w szpitalu w Breście, badanie REGULATE i dane francuskiego Krajowego Funduszu Ubezpieczeń) i danych z najnowszych publikacji (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688), które wskazały na zwiększone ryzyko wad zastawek serca i nadciśnienia płucnego u pacjentów leczonych benfluoreksem.

Po otrzymaniu ostrzeżenia w dniu 30 listopada 2009 r. właściwy organ w Portugalii również wydał decyzję o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych zawierających benfluoreks w Portugalii.

CHMP dokonał oceny omawianego problemu na mocy art. 107 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami w drodze procedury pisemnej i na posiedzeniach plenarnych CHMP w grudniu 2009 r. i w marcu 2010 r.

Bezpieczeństwo

Uaktualnione wyniki badania dotyczącego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w zakresie ryzyka wad zastawek serca związanego ze stosowaniem benfluoreksu i dane z najnowszych publikacji dotyczących tego zagadnienia (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) wskazują na występowanie wad zastawek serca i nadciśnienia płucnego w ogólnej populacji pacjentów stosujących benfluoreks.

Ponadto w retrospektywnym badaniu z grupą kontrolną, przeprowadzonym w Breście w celu znalezienia związku pomiędzy ekspozycją na benfluoreks a występowaniem niewyjaśnionych przypadków niedomykalności zastawki mitralnej, uznano, że istnieje związek pomiędzy ekspozycją na benfluoreks i występowaniem wad zastawek serca.

Na podstawie powyższych danych CHMP stwierdza, że związek pomiędzy ekspozycją na benfluoreks a występowaniem wad zastawek serca jest potwierdzony. Zdaniem Komitetu na istnienie takiego związku wskazują również wyniki badania REGULATE, w którym potwierdzono ryzyko wad zastawek serca związane ze stosowaniem benfluoreksu i ujawniono występowanie morfologicznych i czynnościowych nieprawidłowości zastawek serca po średnim okresie ekspozycji wynoszącym jedynie 328 dni.

Ponadto w dokumencie odpowiedzi na listę pytań wystosowaną przez CHMP podmiot odpowiedzialny skomentował wyniki dodatkowego badania (badanie kohortowe przeprowadzone przez francuski Krajowy Fundusz Ubezpieczeń). Podmiot odpowiedzialny wskazał na niedokładne informacje dotyczące rozpoznawania wad zastawek serca oraz na ograniczoną liczbę pacjentów leczonych benfluoreksem, u których stwierdzono wady zastawek serca (35 pacjentów). Jednak CHMP nadal wyraża opinię, że dane te potwierdzają zagrożenie bezpieczeństwa w postaci ryzyka nieprawidłowości zastawek serca związanego ze stosowaniem benfluoreksu.

Ponadto na podstawie dostępnych źródeł danych CHMP uznaje, że liczba spontanicznych zgłoszeń przypadków wad zastawek serca związanych ze stosowaniem benfluoreksu jest znacznie niedoszacowana z powodu ograniczeń związanych ze zbieraniem w tym przypadku zgłoszeń spontanicznych, takich jak:

- rodzaj wpływu benfluoreksu (wada zastawki serca, która przez długi czas nie wykazuje żadnych objawów klinicznych);
- czas do wystąpienia zdarzenia (do powstania zmian zastawek serca potrzebny jest bardzo długi okres ekspozycji na benfluoreks).

CHMP jest zatem zdania, że nie można wykluczyć nasilenia zaburzeń czynnościowych w przypadku przedłużonej ekspozycji, co jest szczególnie ważne, zważywszy że dane dotyczące stosowania wskazują na długotrwałe stosowanie produktu wynoszące średnio 3 lata.

W pisemnej odpowiedzi udzielonej w czasie trwania krajowej oceny nieprawidłowości zastawek serca podmiot odpowiedzialny zaproponował utrzymanie benfluoreksu w obrocie, z ograniczeniem wskazania do stosowania u pacjentów bez cech nieprawidłowości zastawek serca w badaniu ultrasonograficznym, i wdrożenie monitorowania echokardiograficznego. Podmiot odpowiedzialny planował przerwanie leczenia w przypadku pojawienia się nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym.

CHMP nie zaakceptował tej propozycji. Zdaniem CHMP dodatkowe monitorowane za pomocą badania echokardiograficznego zgodnie z propozycją podmiotu odpowiedzialnego nie rozwiązałyby problemu z uwagi na fakt, że kontrola echokardiograficzna zapobiega stosowaniu leku u pacjentów z wcześniej istniejącymi wadami zastawek serca, ale nie zapobiega ich rozwojowi u pacjentów bez wcześniej istniejących nieprawidłowości zastawek.

Stosunek korzyści do ryzyka

Benfluoreks stosuje się jako „*leczenie wspomagające cukrzycy u pacjentów z nadwagą w skojarzeniu z odpowiednią dietą*”. W pisemnej odpowiedzi podmiot odpowiedzialny twierdzi, że istnieje stały istotny wpływ kliniczny na kontrolę stężenia glukozy we krwi we wszystkich badaniach przeprowadzonych z użyciem benfluoreksu u pacjentów z nadwagą i cukrzycą typu 2. CHMP zwraca jednak uwagę, że benfluoreks jest zatwierdzony jedynie jako lek wspomagający w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z nadwagą; z uwagi na bardzo niewielkie znaczenie skuteczności u pacjentów

z cukrzycą benfluoreks nigdy nie był zatwierdzony we wskazaniu do stosowania w monoterapii w leczeniu cukrzycy. Po dokonaniu oceny danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny i państwo członkowskie CHMP uznaje zatem, że korzyść ze stosowania benfluoreksu w leczeniu cukrzycy typu 2 jest ograniczona.

Uaktualnione wyniki drugiego krajowego badania dotyczącego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wstępne wyniki trzech badań klinicznych (badanie retrospektywne z grupą kontrolną przeprowadzone w szpitalu w Breście, badanie REGULATE i dane francuskiego Krajowego Funduszu Ubezpieczeń) oraz najnowsze publikacje K. Bouteta wskazują na poważne ryzyko morfologicznych i czynnościowych wad zastawek serca oraz nadciśnienia płucnego związane ze stosowaniem benfluoreksu.

Komitet zwrócił uwagę, że morfologiczne i czynnościowe wady zastawek serca obserwowane są średnio dopiero po 328 dniach ekspozycji na lek. Ponadto nie wyklucza się nasilenia zaburzeń czynnościowych w przypadku przedłużonego stosowania. To stanowi szczególne zagrożenie, zważywszy na długotrwałe stosowanie produktu ze średnim czasem ekspozycji wynoszącym 3 lata (na podstawie danych dotyczących stosowania).

Po rozważeniu wszystkich tych czynników CHMP uznał, że produkty lecznicze zawierające benfluoreks są szkodliwe w prawidłowych warunkach stosowania, a stosunek korzyści do ryzyka benfluoreksu jest niekorzystny. Dlatego też Komitet zalecił unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I.

PODSTAWY DO UNIEWAŻNIENIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zważywszy, że:

- Komitet uznał procedurę dotyczącą produktów leczniczych zawierających benfluoreks, która została przeprowadzona zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.
- Po dokonaniu przeglądu dostępnych danych Komitet uznał, że stosowanie benfluoreksu jest szkodliwe w prawidłowych warunkach stosowania i prowadzi do nadciśnienia płucnego i wad zastawek serca. Tego rodzaju wady zastawek serca mogą z kolei prowadzić do postępującego osłabienia pracy serca i związanych z nim objawów klinicznych, które w ciężkich przypadkach wymagają leczenia chirurgicznego.
- Komitet zwrócił uwagę, że morfologiczne i czynnościowe wady zastawek serca obserwowane są średnio dopiero po 328 dniach ekspozycji na lek. Ponadto nie wyklucza się nasilenia zaburzeń czynnościowych w przypadku przedłużonego stosowania. To stanowi szczególne zagrożenie, zważywszy na długotrwałe stosowanie produktu ze średnim czasem ekspozycji wynoszącym 3 lata (na podstawie danych dotyczących stosowania).
- Komitet rozważył stosunek korzyści do ryzyka benfluoreksu w prawidłowych warunkach stosowania i uznał, że wspomniane wcześniej udowodnione ryzyko wad zastawek serca jest niedopuszczalne, biorąc pod uwagę, że korzyść ze stosowania benfluoreksu w leczeniu cukrzycy typu 2 jest ograniczona.
- W świetle powyższego Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających benfluoreks jest niekorzystny w prawidłowych warunkach stosowania.

Na podstawie art. 107 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych zawierających benfluoreks wymienionych w Aneksie I.