

ANEXO I

**LISTA DOS NOMES DE FANTASIA, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DOS
MEDICAMENTOS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS (EEE)**

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Chipre	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Comprimido	Via oral
França	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Comprimido	Via oral
França	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Comprimido	Via oral
França	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Comprimido revestido	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A REVOGAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM BENFLUOREX (ver Anexo I)

O benfluorex é utilizado como adjuvante no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 nos doentes com sobrecarga ponderal. A indicação terapêutica actualmente autorizada em França é «*Terapêutica adjuvante dos diabéticos com sobrecarga ponderal, em associação com uma dieta alimentar adequada*». O benfluorex exerce a sua acção no metabolismo dos hidratos de carbono. Em animais, têm sido observados os seguintes efeitos:

- Facilitação da precipitação e do uso da glucose nas células (ratos),
- Redução da hiperglicémia em ratos diabéticos (tratados com insulina ou não), diminuição da hiperglicémia (medida através da área do teste de tolerância à glucose) em coelhos.

O benfluorex não actua na secreção insulínica.

Os medicamentos que contêm benfluorex estão autorizados em quatro Estados-Membros da UE numa formulação de comprimido, sendo apenas 2 os países (França e Portugal) nos quais o medicamento foi comercializado até à suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado em Novembro de 2009 (consulte no Anexo I a lista dos medicamentos que contêm benfluorex autorizados na UE). No Chipre e no Luxemburgo, os medicamentos que contêm benfluorex já não estavam a ser comercializados.

Em 25 de Novembro de 2009, as Autoridades Competentes de França (Afssaps) emitiram um Alerta Rápido informando os Estados-Membros, a Agência Europeia de Medicamentos e a Comissão Europeia, em conformidade com o artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, da sua decisão de suspender as Autorizações de Introdução no Mercado de todos os medicamentos que contêm benfluorex em França devido ao risco aumentado de um sinal de cardiotoxicidade (valvulopatias) com o benfluorex.

A decisão das Autoridades Competentes de França baseou-se nos resultados actualizados de um inquérito de farmacovigilância (FV), nos dados preliminares de 3 estudos clínicos (um estudo retrospectivo de caso-controlo realizado num hospital de Brest, o ensaio REGULATE e os dados do Fundo de Seguros Nacional francês) e numa publicação recente (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688), que revelaram o risco de ocorrência de doença valvular cardíaca e de hipertensão pulmonar (HTP) nos doentes tratados com benfluorex.

Em 30 de Novembro de 2009, na sequência do Alerta Rápido, as Autoridades Competentes de Portugal decidiram também suspender a Autorização de Introdução no Mercado de todos os medicamentos que contêm benfluorex em Portugal.

O CHMP analisou a questão de acordo com o número 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, no âmbito de um procedimento escrito e das reuniões plenárias do CHMP de Dezembro de 2009 e Março de 2010.

Segurança

Os resultados actualizados do inquérito de farmacovigilância relativo ao risco de doença valvular cardíaca com o benfluorex e os dados de uma publicação recente sobre este assunto (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) levaram à conclusão da existência de valvulopatia cardíaca e HTP na população em geral de doentes que utilizam o benfluorex.

Além disso, o estudo retrospectivo de caso-controle realizado em Brest para procurar uma ligação entre a exposição ao benfluorex e a ocorrência de casos de insuficiência mitral não-explicada estabelece uma associação entre a exposição ao benfluorex e a ocorrência de valvulopatia.

Com base nos dados supra-indicados, o CHMP considera que a ligação entre a exposição ao benfluorex e a ocorrência de doença valvular cardíaca está confirmada. O Comité considera que a ligação é corroborada pelos resultados do estudo REGULATE, que confirma o risco de valvulopatia com o benfluorex e revela a ocorrência de anomalias morfológicas e funcionais da válvula após uma média de apenas 328 dias de exposição.

Além disso, os resultados de um estudo adicional (estudo de coorte realizado pelo Fundo de Seguros Nacional francês) foram comentados pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) no documento de resposta à Lista de Perguntas adoptada pelo Comité. O Titular da AIM chamou a atenção para a imprecisão relativa às informações sobre o diagnóstico de doença valvular cardíaca e para o número limitado de doentes identificados como sofrendo de doença valvular cardíaca e tratados com o benfluorex (35 doentes). Contudo, o CHMP continua a considerar que estes dados vêm confirmar o sinal de segurança relativo a um risco de perturbações da válvula cardíaca com o uso do benfluorex.

Por último, com base nas fontes de dados disponíveis, o CHMP considera que o número de relatos espontâneos de valvulopatias cardíacas associadas ao benfluorex é significativamente subestimado devido às limitações dos dados recolhidos em relatos espontâneos nesta situação, tais como:

- O tipo de efeito do benfluorex (valvulopatia que se mantém clinicamente assintomática por um longo período de tempo),
- O tempo decorrido até ao evento (é necessário um período de exposição muito longo ao Benfluorex para induzir alterações valvulares).

Por conseguinte, o CHMP considera que não é possível excluir o agravamento das anomalias funcionais no caso de exposição prolongada, sobretudo se tivermos em conta a utilização prolongada do medicamento, com base nos dados relativos à utilização, que revelaram um tempo médio de exposição de 3 anos.

Conforme indicado na resposta apresentada por escrito pelo Titular da AIM, no momento da avaliação nacional da anomalia valvular cardíaca, o Titular da AIM propôs manter o benfluorex no mercado com restrição à indicação relativa a doentes sem indícios ecográficos de anomalias valvulares e à implementação de monitorização ecocardiográfica. O Titular da AIM propunha suspender o tratamento na eventualidade de ocorrência de anomalias ecocardiográficas.

O CHMP não aceitou esta proposta. O CHMP considera que a monitorização ecocardiográfica adicional, conforme proposto pelo Titular da AIM, não resolveria este problema devido ao facto de a monitorização ecocardiográfica impedir a utilização em doentes com valvulopatia prévia, mas não impedir o desenvolvimento em doentes sem anomalias prévias.

Benefício/risco

O benfluorex é utilizado como *“Terapêutica adjuvante dos diabéticos com sobrecarga ponderal, em associação com uma dieta alimentar adequada”*. Na sua resposta por escrito, o Titular da AIM considera que existe um efeito clínico significativo consistente a nível do controlo da glicemia em todos os estudos realizados com o benfluorex em doentes com diabetes tipo 2 e sobrecarga ponderal. Contudo, o CHMP constata que o benfluorex só foi aprovado como terapêutica adjuvante no tratamento da diabetes tipo 2 nos doentes com sobrecarga ponderal: com base na relevância extremamente limitada da eficácia nos doentes diabéticos, nunca foi concedida ao benfluorex uma indicação de monoterapia para o tratamento da diabetes. Por conseguinte, depois de rever os dados fornecidos pelo Titular da AIM e pelo Estado-Membro, o CHMP considera que o benefício do benfluorex é apenas limitado no controlo da diabetes tipo 2.

Os resultados actualizados do segundo inquérito nacional de Farmacovigilância, os dados preliminares de 3 estudos clínicos (o estudo retrospectivo de caso-controlo realizado num hospital de Brest, o ensaio REGULATE e os dados do Fundo de Seguros Nacional francês) e a recente publicação da autoria de K. Boutet demonstram o risco grave de valvulopatias cardíacas morfológicas e funcionais e de hipertensão pulmonar associado à utilização do benfluorex.

O Comité constatou que as anomalias morfológicas e funcionais da válvula cardíaca podem ser observadas após uma média de apenas 328 dias de exposição. Além disso, não é de excluir o agravamento das anomalias funcionais no caso de exposição prolongada; este é um dado especialmente preocupante tendo em conta a utilização prolongada do medicamento, com um tempo médio de exposição de 3 anos (com base nos dados relativos à utilização).

Depois de tomar todos estes elementos em conta, o CHMP concluiu que os medicamentos que contêm benfluorex são nocivos em condições normais de utilização e que o perfil de benefício/risco do benfluorex não é considerado favorável. Por conseguinte, o Comité recomendou a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I.

FUNDAMENTOS PARA A REVOGAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efectuado nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente aos medicamentos que contêm benfluorex.
- Depois de rever os dados disponíveis, o Comité concluiu que o benfluorex é nocivo em condições normais de utilização e leva à ocorrência de hipertensão pulmonar e valvulopatias cardíacas. Tais valvulopatias têm o potencial de induzir uma deficiência progressiva da função cardíaca e sintomas clínicos associados, o que implica, nos casos graves, cirurgia cardíaca.
- O Comité constatou que as anomalias morfológicas e funcionais da válvula cardíaca podem ser observadas após uma média de apenas 328 dias de exposição. Além disso, não é de excluir o agravamento das anomalias funcionais no caso de exposição prolongada; este é um dado especialmente preocupante tendo em conta a utilização prolongada do medicamento, com um tempo médio de exposição de 3 anos (com base nos dados relativos à utilização).
- O Comité avaliou o perfil de benefício-risco do benfluorex nas condições normais de utilização e considerou que o supramencionado risco demonstrado de doença valvular cardíaca não é aceitável, tendo em conta que o benefício do benfluorex é apenas limitado no tratamento da diabetes tipo 2.
- Tendo em consideração as informações acima referidas, o Comité concluiu que o perfil de benefício/risco dos medicamentos que contêm benfluorex é desfavorável nas condições normais de utilização.

De acordo com as disposições do número 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência recomenda a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado referentes a todos os medicamentos que contêm benfluorex referidos no Anexo I.