

PRÍLOHA I

**ZOZNAM VYMYSLENÝCH NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORIEM, SÍL, SPÔSOBOV PODANIA
A DRŽITEĽOV POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH (EHP)**

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Množstvo aktívnej látky	Farmaceutická forma	Spôsob podávania
CY - Cyprus	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Tableta	Perorálne použitie
Luxembursko	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Obalená tableta	Perorálne použitie

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZRUŠENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU
NA TRH PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH BENFLUOREX (pozri prílohu I)

Benfluorex sa používa ako doplnok k liečbe cukrovky 2. typu v prípade pacientov s nadmernou hmotnosťou. Vo Francúzsku je v súčasnosti povolená terapeutická indikácia „*doplnková liečba diabetikov s nadmernou hmotnosťou v kombinácii s príslušnou diétou*“. Benfluorex pôsobí na metabolizmus sacharidov. V prípade zvierat sa pozorovali tieto účinky:

- uľahčenie precipitácie a využitia glukózy v bunkách (v prípade potkanov),
- zmiernenie hyperglykémie v prípade potkanov s cukrovkou (bez inzulínu alebo s inzulínom), zmiernenie hyperglykémie (merané testom tolerancie glukózy) v prípade králikov.

Benfluorex nemá vplyv na vylučovanie inzulínu.

Lieky obsahujúce benfluorex vo forme tabliet sú povolené v štyroch členských štátoch EÚ, pričom iba v dvoch krajinách (Francúzsko a Portugalsko) bol tento liek uvedený na trh až do dočasného zrušenia povolenia na uvedenie lieku na trh v novembri 2009 (pozri prílohu I k zoznamu liekov obsahujúcich benfluorex povolených v EÚ). Lieky obsahujúce benfluorex už nie sú na trhu na Cypre ani v Luxembursku.

Dňa 25. novembra 2009 vydal príslušný orgán vo Francúzsku (Afsaps) rýchlu výstrahu informujúcu členské štáty, Európsku agentúru pre lieky a Európsku komisiu v súlade s článkom 107 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení o svojom rozhodnutí dočasne zrušiť vo Francúzsku povolenie na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce benfluorex z dôvodu zvýšeného rizika náznaku kardiotoxicity (ochorenie srdcových chlopní) v dôsledku benfluorexu.

Toto rozhodnutie príslušného orgánu vo Francúzsku bolo založené na aktualizovaných výsledkoch prieskumu dohľadu nad liekmi, na predbežných údajoch z 3 klinických štúdií (retrospektívna prípadová kontrolovaná štúdia uskutočnená v nemocnici v Breste, štúdia REGULATE a údaje od Francúzskeho fondu štátneho poistenia) a nedávnej publikácii (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfl [Kardiovaskulárne vedľajšie účinky benfluorexu podobné ako v prípade fenfluramínu]*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684 – 688), ktoré preukázali riziko ochorenia srdcových chlopní a pľúcnej hypertenzie pre pacientov liečených benfluorexom.

Pokiaľ ide o prijatie rýchlej výzvy, príslušný portugalský orgán sa 30. novembra 2009 rozhodol dočasne zrušiť povolenie na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce benfluorex aj v Portugalsku.

Výbor CHMP posudzoval túto záležitosť v rámci písomného postupu a na plenárnych zasadnutiach výboru CHMP v decembri 2009 a v marci 2010 v súlade s postupom odporúčaným v článku 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

Bezpečnosť

Čo sa týka aktualizovaných výsledkov prieskumu dohľadu nad liekmi v súvislosti s rizikom ochorenia srdcových chlopní v dôsledku užívania benfluorexu a údajov z nedávnej publikácie o tejto téme (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfl [Kardiovaskulárne vedľajšie účinky benfluorexu podobné ako v prípade fenfluramínu]*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684 – 688), viedli k záveru o existencii srdcovej valvulopatie a pľúcnej hypertenzie v celkovej populácii pacientov užívajúcich benfluorex.

Okrem toho retrospektívna prípadová kontrolná štúdia uskutočnená v Breste na preskúmanie súvislosti medzi expozíciou benfluorexu a výskytom nevysvetlenej mitrálnej nedostatočnosti stanovila súvislosť medzi expozíciou benfluorexu a výskytom valvulopatie.

Výbor CHMP na základe uvedených údajov usudzuje, že súvislosť medzi expozíciou benfluorexu a výskytom ochorení srdcových chlopní je potvrdená. Výbor je toho názoru, že túto súvislosť podporujú výsledky štúdie REGULATE, ktorá potvrdzuje riziko valvulopatie v dôsledku benfluorexu a odhaľuje výskyt morfológických a funkčných anomálií chlopní priemerne už po 328 dňoch expozície.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vo svojom dokumente odpovedí na zoznam otázok prijatých výborom sa tiež zmienil o výsledkoch ďalšej štúdie (kohortová štúdia uskutočnená Francúzskym fondom štátneho poistenia). Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh poukázal na nepresnosť týkajúcu sa informácií o diagnóze ochorenia srdcových chlopní a obmedzeného počtu pacientov s potvrdeným ochorením srdcových chlopní liečených benfluorexom (35 pacientov). Výbor CHMP však trvá na názore, že tieto údaje potvrdzujú náznak týkajúci sa bezpečnosti v súvislosti s rizikom porúch srdcových chlopní pri používaní benfluorexu.

Výbor CHMP na základe dostupných zdrojov údajov napokon dospel k názoru, že počet spontánnych hlásení srdcových valvulopatií spojených s benfluorexom je výrazne podcenený pre nedostatky v údajoch získaných zo spontánnych hlásení v tejto situácii, ako je napríklad:

- typ účinku benfluorexu (valvulopatia, ktorá je dlhý čas klinicky asymptomatická),
- čas do udalosti (na vyvolanie zmien v chlopniach je potrebná veľmi dlhá expozícia benfluorexu).

Výbor CHMP je preto toho názoru, že sa nedá vylúčiť zhoršenie funkčných anomálií v prípade predĺženej expozície, najmä pri dlhodobom používaní produktu na základe údajov o používaní, v ktorých sa preukázal priemerný čas expozície 3 roky.

V písomnej odpovedi držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh sa uvádza, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol v čase vnútroštátneho hodnotenia abnormality srdcových chlopní nechať benfluorex na trhu s obmedzením na indikáciu v prípade pacientov s anomáliami chlopní nepotvrdenými ultrazvukom a zaviesť echokardiografické sledovanie. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol prerušiť liečbu v prípade echokardiografických anomálií.

Výbor CHMP neprijal tento návrh. Výbor CHMP je toho názoru, že ďalšie echokardiografické sledovanie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, by nevyriešilo tento problém, pretože echokardiografické sledovanie bráni použitiu lieku v prípade pacientov s predchádzajúcou valvulopatiou, ale nebráni vývoju v prípade pacientov bez predchádzajúcich abnormalít.

Prínos/riziko

Benfluorex sa používa ako „*doplnková liečba diabetikov s nadmernou hmotnosťou v kombinácii s príslušnou diétou*“. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vo svojej písomnej odpovedi usudzuje, že vo všetkých štúdiách skúmajúcich benfluorex v prípade pacientov s cukrovkou 2. typu a s nadmernou hmotnosťou sa preukázal zhodný významný klinický účinok na kontrolu krvnej glukózy. Výbor CHMP však poznamenal, že benfluorex je povolený len ako doplnková liečba cukrovky 2. typu v prípade pacientov s nadmernou hmotnosťou: pre benfluorex nikdy nebola udelená indikácia monoterapie pri liečbe cukrovky na základe veľmi obmedzenej významnej účinnosti v prípade pacientov s cukrovkou. Výbor CHMP po preskúmaní údajov, ktoré predložili držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh a členský štát, preto usudzuje, že prínos benfluorexu je pri liečbe cukrovky 2. typu len obmedzený.

Aktualizované výsledky druhého vnútroštátneho prieskumu dohľadu nad liekmi, predbežné údaje z 3 klinických štúdií (retrospektívna prípadová kontrolovaná štúdia uskutočnená v nemocnici v Breste, štúdia REGULATE a údaje od Francúzskeho fondu štátneho poistenia) a nedávna publikácia od K. Bouteta sú dôkazom závažného rizika morfolologickej a funkčnej srdcovej valvulopatie a pľúcnej hypertenzie spojených s používaním benfluorexu.

Výbor poznamenal, že morfologické a funkčné abnormality srdcových chlopní sa môžu pozorovať priemerne už po 328 dňoch expozície. Okrem toho nie je vylúčené zhoršenie funkčných abnormalít v prípade predĺženej expozície. Ide o závažnú výhradu týkajúcu sa dlhodobého používania lieku s priemerným časom expozície 3 roky (na základe údajov o používaní).

Výbor CHMP vzal do úvahy všetky tieto skutočnosti a dospel k záveru, že lieky obsahujúce benfluorex sú škodlivé za normálnych podmienok použitia a že pomer prínosu a rizika benfluorexu sa považuje za nepriaznivý. Výbor preto odporučil zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I.

ODÔVODNENIE ZRUŠENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Keďže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 107 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre lieky obsahujúce benfluorex,
- výbor po preskúmaní dostupných údajov dospel k záveru, že benfluorex je škodlivý za normálnych podmienok použitia a vedie k pľúcnej hypertenzii a srdcovým valvulopatiám; takéto valvulopatie môžu vyvolať postupné narušenie funkcie srdca a súvisiace klinické symptómy vyžadujúce v závažných prípadoch operáciu srdca,
- výbor poznamenal, že morfológické a funkčné abnormality srdcových chlopní sa môžu pozorovať priemerne už po 328 dňoch expozície; okrem toho nie je vylúčené zhoršenie funkčných abnormalít v prípade predĺženej expozície; ide o závažnú výhradu týkajúcu sa dlhodobého používania produktu s priemerným časom expozície 3 roky (na základe údajov o používaní),
- výbor vzal do úvahy pomer prínosu a rizika benfluorexu za normálnych podmienok použitia a usúdil, že uvedené dokázané riziko ochorenia srdcových chlopní nie je prijateľné, pričom zohľadnil skutočnosť, že prínos benfluorexu pri liečbe cukrovky 2. typu je len obmedzený,
- výbor vzhľadom na uvedené zistenia dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich benfluorex nie je priaznivý za normálnych podmienok použitia.

Na základe ustanovení článku 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) odporúča zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce benfluorex uvedené v prílohe 1.