

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER FANTASINAMN, LÄKEMEDELSFORMER,
LÄKEMEDELSSTYRKOR, ADMINISTRERINGSVÄG OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Cypern	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Tablett	Oral användning
Luxemburg	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Tablett	Oral användning
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Dragerad tablett	Oral användning

BILAGA II

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER BENFLUOREX (se bilaga I)

Benfluorex används som ett komplement vid behandlingen av typ 2-diabetes mellitus hos överviktiga patienter. Den nuvarande godkända terapeutiska indikationen i Frankrike är som ”*Adjuvant behandling av överviktiga diabetiker, i kombination med lämplig diet*”. Benfluorex har effekt på kolhydratmetabolismen. Hos djur har följande effekter observerats:

- underlättar utfällning och användning av glukos i celler (råttor)
- reducerar hyperglykemi hos diabetiska råttor (utan insulin eller inte), minskar hyperglykemi (mätt med hjälp av ytan under glukostoleranstestkurvan) hos kanin.

Benfluorex har ingen effekt på insulinsekretion.

Läkemedel som innehåller benfluorex är godkända i fyra EU-medlemsstater som en tablettformulering. Endast i två länder (Frankrike och Portugal) marknadsfördes läkemedlet fram till det tillfälliga återkallandet av godkännandena för försäljning i november 2009 (se bilaga I för lista över benfluorexinnehållande läkemedel som är godkända i EU). I Cypern och Luxemburg marknadsfördes inte längre läkemedel som innehöll benfluorex.

Den 25 november 2009 utfärdade den franska behöriga myndigheten (Afssaps) en snabb varning (Rapid Alert) för att informera medlemsstaterna, Europeiska läkemedelsmyndigheten och Europeiska kommissionen i enlighet med artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, om sitt beslut att tillfälligt återkalla godkännandena för försäljning för alla läkemedel innehållande benfluorex i Frankrike på grund av en ökad risk för tecken på kardiotoxicitet (hjärtklaffsjukdomar) med benfluorex.

Den franska behöriga myndighetens beslut baserades på uppdaterade resultat från en farmakovigilansundersökning, preliminära data från tre kliniska studier (den retrospektiva fall-kontrollstudien genomfördes på ett sjukhus i Brest, studien REGULATE och data från den franska socialförsäkringsfonden) och från en ny publikation (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688), som har visat risk för hjärtklaffsjukdomar och pulmonalishypertension (PHT) hos patienter som behandlats med benfluorex.

Förutom mottagandet av den snabba varningen, beslutade den portugisiska behöriga myndigheten att tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning av alla läkemedel innehållande benfluorex i Portugal den 30 november 2009.

CHMP övervägde frågan i enlighet med artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, under ett skriftligt förfarande, under CHMP:s plenarmöten i december 2009 och mars 2010.

Säkerhet

Uppdaterade resultat av farmakovigilansundersökningen avseende risken för hjärtklaffsjukdomar med benfluorex och data från en ny publikation i detta ämne (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) ledde till slutsatsen att det förekommer valvulopati i hjärtat och PHT i den allmänna populationen av patienter som använder benfluorex.

I den retrospektiva fall-kontrollstudie som genomfördes i Best för att leta efter ett samband mellan exponering för benfluorex och förekomst av oförklarlig mitralisklaffsinsufficiens fastställs dessutom ett samband mellan exponering för benfluorex och förekomst av valvulopati.

Baserat på förutnämnda data anser CHMP att sambandet mellan exponering för benfluorex och förekomst av hjärtklaffsjukdomar är bekräftat. Kommittén anser att sambandet stöds av de resultat som visas i studien REGULATE, som bekräftar risken för valvulopati med benfluorex och avslöjar förekomsten av morfologiska och funktionella klaffanomalier efter en genomsnittlig exponering på endast 328 dagar.

Vidare kommenterade innehavaren av godkännandet för försäljning resultaten av ytterligare en studie (kohortstudie genomförd av den franska socialförsäkringsfonden) i sitt svarsdokument till frågelistan som kommittén antagit. Bristen på exakthet beträffande information om diagnosen på hjärtklaffsjukdom och det begränsade antalet patienter som befunnits uppvisa hjärtklaffsjukdom och som behandlats med benfluorex (35 patienter) påpekades av innehavaren av godkännandet för försäljning. CHMP står dock fast vid sin ståndpunkt att dessa data ytterligare bekräftar säkerhetssignalen på en risk för hjärtklaffsjukdomar vid användning av benfluorex.

Baserat på tillgängliga uppgiftskällor anser CHMP slutligen att antalet spontana rapporter om valvulopatier i hjärtat i samband med benfluorex är betydligt underskattat på grund av begränsningar i de data som samlats in från spontanrapportering i denna situation, såsom:

- typen av effekt av benfluorex (valvulopati som förblir kliniskt asymtomatisk under lång tid)
- tiden till händelse (en mycket lång exponering för benfluorex är nödvändig för att framkalla klaffförändringar).

Därför anser CHMP att förvärring av funktionella anomalier vid långvarig exponering inte kan uteslutas, särskilt med tanke på den långvariga användningen av läkemedlet baserad på uppgifter om utnyttjande, vilka visade en genomsnittlig exponeringstid på tre år.

Som angavs i de skriftliga svaren från innehavaren av godkännandet för försäljning, vid tidpunkten för den nationella utvärderingen av hjärtklaffsabnormalitet, föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning att benfluorex skulle behållas på marknaden med en begränsad indikation för patienter utan bevis för klaffanomalier vid ultraljudsundersökning och ekokardiografisk övervakning. Innehavaren av godkännandet för försäljning förväntade sig att behandlingen avbryts i händelse av ekokardiografiska anomalier.

CHMP godkände inte detta förslag. CHMP ansåg att ytterligare ekokardiografisk övervakning enligt förslag från innehavaren av godkännandet för försäljning inte kan lösa denna fråga på grund av det faktum att ekokardiografisk övervakning förhindrar användningen hos patienter med tidigare valvulopati, men förhindrar inte utvecklingen hos patienter som inte har tidigare abnormiteter.

Nytta/risk

Benfluorex används som en *”Adjuvant behandling av överviktiga diabetiker, i kombination med lämplig diet”*. Innehavaren av godkännandet för försäljning anser i sitt skriftliga svar att det finns en konsekvent signifikant klinisk effekt på blodglukoskontroll i alla studier som genomförts med benfluorex hos överviktiga patienter med typ 2-diabetes. CHMP konstaterar dock att benfluorex är godkänt endast som adjuvant behandling av överviktiga patienter med typ 2-diabetes: på grund av effektens mycket begränsade relevans hos diabetespatienter beviljades aldrig en indikation som monoterapi för behandling av diabetes för benfluorex. Efter att ha granskat de data som innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna tillhandahållit anser därför CHMP att nyttan av benfluorex endast är begränsad vid behandling av typ 2-diabetes.

De uppdaterade resultaten av den andra nationella farmakovigilansundersökningen, preliminära data från tre kliniska studier (den retrospektiva fall-kontrollstudie som genomfördes på ett sjukhus i Brest, studien REGULATE och data från den franska socialförsäkringsfonden) och den nya publikationen av K. Boutet visar den allvarliga risken för morfologiska och funktionella valvulopatier i hjärtat och pulmonalishypertension i samband med användning av benfluorex.

Kommittén konstaterade att morfologiska och funktionella hjärtklaffsabnormiteter kan ses efter en genomsnittlig exponering på endast 328 dagar. Vidare är förvärring av funktionella abnormiteter vid långvarig exponering inte uteslutet. Detta är av särskilt intresse med hänsyn till den långvariga användningen av läkemedlet med en genomsnittlig exponeringstid på tre år (baserat på uppgifter om utnyttjande).

Med hänsyn till alla dessa faktorer fann CHMP att läkemedel som innehåller benfluorex är skadliga under normala användningsförhållanden, och att förhållandet mellan nytta och risk för benfluorex inte kan anses vara fördelaktigt. Därför rekommenderade kommittén att godkännandena för försäljning av de läkemedel som nämns i bilaga I skulle återkallas.

SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté (CHMP) rekommenderar att godkännandena för försäljning för alla benfluorex innehållande läkemedel som anges i bilaga I återkallas i enlighet med bestämmelserna i artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse och med beaktande av följande:

- Kommittén beaktade hänskjutandet enligt artikel 107 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse för läkemedel innehållande benfluorex.
- Efter att ha granskat tillgängliga data fann kommittén att benfluorex är skadligt under normala användningsförhållanden och leder till pulmonalishypertension samt valvulopatier i hjärtat. Sådana valvulopatier har potential att inducera en progressiv försämring av hjärtfunktionen och åtföljande kliniska symtom kräver i svåra fall hjärtkirurgi.
- Kommittén konstaterade att morfologiska och funktionella hjärtklaffsabnormiteter kan ses efter en genomsnittlig exponering på endast 328 dagar. Vidare är förvärring av funktionella abnormiteter vid långvarig exponering inte uteslutet. Detta är av särskilt intresse med hänsyn till den långvariga användningen av läkemedlet med en genomsnittlig exponeringstid på tre år (baserat på uppgifter om utnyttjande).
- Kommittén beaktade förhållandet mellan nytta och risk för benfluorex under normala användningsförhållanden och ansåg att den förutnämnda bevisade risken för hjärtklaffsjukdom inte är acceptabel, med hänsyn till att nyttan av benfluorex endast är begränsad till behandling av typ 2-diabetes.
- Mot bakgrund av ovanstående fynd drog kommittén slutsatsen att förhållandet mellan nytta och risk för läkemedel innehållande benfluorex inte är fördelaktigt under normala användningsförhållanden.