

**DODATEK I**

**SEZNAM IZMIŠLJENIH IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVIL, POTI  
UPORABE ZDRAVIL IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V  
DRŽAVAH ČLANICAH (EGP)**

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Izmišljeno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Ciper	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Obložena tableta	Peroralna uporaba

## **DODATEK II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA RAZVELJAVITEV DOVOLJENJ ZA  
PROMET Z ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA  
ZDRAVILA**

## ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

### SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO BENFLUOREKS (glejte Dodatek I)

Benfluoreks se uporablja kot dodatek pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 pri bolnikih s prekomerno telesno maso. Trenutno odobrena terapevtska indikacija v Franciji je „*adjuvantno zdravljenje prekomerno težkih bolnikov s sladkorno boleznijo v kombinaciji z ustrezno dieto*“. Benfluoreks učinkuje na presnovo ogljikovih hidratov. Pri živalih so bili opaženi naslednji učinki:

- spodbujanje obarjanja in uporabe glukoze v celicah (pri podganah);
  - zmanjšanje hiperglikemije pri podganah s sladkorno boleznijo (ki imajo pomanjkanje inzulina ali ne), zmanjšanje hiperglikemije (merjene s pomočjo območja preskusa tolerance za glukozo) pri zajcih.
- Benfluoreks ne učinkuje na izločanje inzulina.

Zdravila, ki vsebujejo benfluoreks, so odobrena v štirih državah članicah EU v obliki tablet in le v dveh državah (v Franciji in na Portugalskem) se je zdravilo tržišče dočasno ukinitve dovoljenja za promet z zdravilom novembra 2009 (glejte Dodatek I za seznam zdravil, ki vsebujejo benfluoreks, odobrenih v EU). Na Cipru in v Luksemburgu so bila zdravila, ki vsebujejo benfluoreks, umaknjena iz prometa.

Dne 25. novembra 2009 je francoski pristojni organ (Afssaps) posredoval hitro opozorilo in države članice, Evropsko agencijo za zdravila in Evropsko komisijo v skladu s členom 107 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, obvestil o svoji odločitvi, da v Franciji začasno ukine dovoljenje za promet z vsemi zdravili, ki vsebujejo benfluoreks, zaradi povečanega tveganja znakov kardiotsičnosti (bolezni srčnih zaklopov) pri uporabi benfluoreksa.

Odločitev francoskega pristojnega organa je temeljila na posodobljenih rezultatih raziskave farmakovigilance, predhodnih podatkih iz treh kliničnih študij (retrospektivne študije primerov in kontrol iz bolnišnice Brest, REGULATIVNEGA preskušanja ter podatkov francoskega nacionalnega zavarovalnega sklada) in nedavne objave (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex (Fenfluraminu podobni kardiovaskularni neželeni učinki benfluoreksa)*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684–688), ki so pokazali tveganje za bolezni srčnih zaklopov in pljučne hipertenzije pri bolnikih, ki so se zdravili z benfluoreksom.

Na podlagi hitrega opozorila se je na Portugalskem dne 30. novembra 2009 portugalski pristojni organ prav tako odločil za umik dovoljenja za promet z vsemi zdravili, ki vsebujejo benfluoreks.

CHMP je preučil zadevo v skladu s členom 107(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, med pisnim postopkom in na plenarnih zasedanjih CHMP decembra 2009 in marca 2010.

### Varnost

Posodobljeni rezultati raziskave farmakovigilance v zvezi s tveganjem za bolezni srčnih zaklopov zaradi uporabe benfluoreksa in podatki iz nedavne objave o tej temi (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex (Fenfluraminu podobni kardiovaskularni neželeni učinki benfluoreksa)*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684–688) so privedli do zaključka, da je prisoten obstoj srčne valvulopatije in pljučne hipertenzije v splošni populaciji bolnikov, ki uporabljajo benfluoreks.

Poleg tega je retrospektivna študija primerov in kontrol, ki je bila izvedena v Brestu in katere namen je bil ugotavljanje povezave med izpostavljenostjo benfluoreksu in pogostostjo primerov nerazložene mitralne insuficience, ugotovila povezavo med izpostavljenostjo benfluoreksu in pogostostjo primerov valvulopatije.

Na podlagi zgoraj navedenih podatkov CHMP meni, da je povezava med izpostavljenostjo benfluoreksu in pojavom boleznih srčnih zaklopk potrjena. Odbor meni, da povezavo potrjujejo rezultati REGULATIVNE študije, ki potrjuje tveganje valvulopatije pri uporabi benfluoreksa in razkriva pogostost morfoloških in funkcionalnih anomalij zaklopk po povprečno 328 dneh izpostavljenosti.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom komentiral rezultate dodatne študije (kohortna študija, ki jo je izvedel francoski nacionalni zavarovalni sklad) v svojem dokumentu z odgovori na seznam vprašanj, ki jih je sprejel Odbor. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je poudaril netočnost informacij glede diagnoze boleznih srčnih zaklopk in omejeno število bolnikov, ki so bili zdravljeni z benfluoreksom (35 bolnikov) in pri katerih je bila ugotovljena bolezen srčnih zaklopk. Vendar pa CHMP vztraja pri mnenju, da ti podatki nadalje potrjujejo varnostni signal tveganja za bolezen srčnih zaklopk pri uporabi benfluoreksa.

Nenazadnje CHMP na podlagi razpoložljivih virov podatkov meni, da je število spontanih poročil o srčnih valvulopatijah, povezanih z uporabo benfluoreksa, bistveno podcenjeno zaradi omejenih podatkov, zbranih pri spontanah poročilih v zvezi s tem, kot npr:

- vrsta učinka benfluoreksa (valvulopatija, ki ostane klinično asimptomatska dolgo časa);
- čas do dogodka (spremembe na zaklopkah se pojavijo šele po zelo dolgem času izpostavljenosti benfluoreksu).

CHMP zato meni, da poslabšanja funkcionalnih anomalij pri podaljšani izpostavljenosti ni mogoče izključiti, zlasti ob upoštevanju dolgoročne uporabe zdravila na podlagi podatkov o uporabi, ki kažejo, da je povprečno trajanje izpostavljenosti 3 leta.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v pisnem odgovoru v trenutku nacionalnega vrednotenja nepravilnosti srčnih zaklopk predlagal, da benfluoreks ostane na trgu, vendar z omejitvijo na indikacijo pri bolnikih brez ultrazvočnih dokazov anomalij zaklopk in izvajanje ehokardiografskega opazovanja. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal prenehanje njegove uporabe pri zdravljenju ehokardiografskih anomalij.

CHMP tega predloga ni sprejel. CHMP meni, da dodatno ehokardiografsko opazovanje, ki ga predlaga imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ne more rešiti tega vprašanja, saj ehokardiografsko opazovanje preprečuje uporabo benfluoreksa pri bolnikih s predhodno valvulopatijo, ne preprečuje pa njenega pojava pri bolnikih brez predhodnih nepravilnosti.

### **Koristi/tveganja**

Benfluoreks se uporablja kot „*adjuvantno zdravljenje prekomerno težkih bolnikov s sladkorno boleznijo v kombinaciji z ustrezno dieto*“. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v svojem pisnem odgovoru meni, da obstaja trajen in pomemben kliničen učinek na nadzorovanje ravni glukoze v krvi v vseh študijah, izvedenih z benfluoreksom pri prekomerno težkih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Vendar pa CHMP meni, da je benfluoreks odobren le kot dodatno zdravilo pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 pri prekomerno težkih bolnikih: zaradi zelo omejene učinkovitosti pri bolnikih s sladkorno boleznijo indikacija kot monoterapija za zdravljenje sladkorne bolezni za benfluoreks ni bila nikoli odobrena. Zato CHMP po pregledu podatkov, ki sta jih predložila imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in država članica, meni, da so koristi benfluoreksa omejene le na obvladovanje sladkorne bolezni tipa 2.

Posodobljeni podatki druge nacionalne raziskave farmakovigilance, uvodni podatki iz treh kliničnih študij (retrospektivne študije primerov in kontrol iz bolnišnice Brest, REGULATIVNEGA preskušanja ter podatkov francoskega nacionalnega zavarovalnega sklada) ter nedavna objava K. Boutet dokazujejo resno tveganje srčnih morfoloških in funkcionalnih valvulopatij ter pljučne hipertenzije, povezane z uporabo benfluoreksa.

Odbor je ugotovil, da je morfološke in funkcionalne nepravilnosti srčnih zaklopk mogoče videti povprečno že po 328 dneh izpostavljenosti. Poleg tega poslabšanje funkcionalnih nepravilnosti pri podaljšani izpostavljenosti ni izključeno; to vzbuja skrb zlasti pri podaljšani uporabi zdravila s povprečnim trajanjem izpostavljenosti treh let (na podlagi podatkov o uporabi).

Ob upoštevanju vseh teh elementov je CHMP sklenil, da so zdravila, ki vsebujejo benfluoreks, pod normalnimi pogoji uporabe škodljiva in da razmerje med koristmi in tveganji za benfluoreks ni ugodno. Odbor je zato priporočil razveljavitev dovoljenj za promet z zdravili, ki so navedena v Dodatku I.

## **PODLAGA ZA RAZVELJAVITEV DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval postopek iz člena 107 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo benfluoreks.
- Odbor je po preučitvi razpoložljivih podatkov sklenil, da je benfluoreks pod normalnimi pogoji uporabe škodljiv, saj povzroča pljučno hipertenzijo in srčne valvulopatije. Takšne valvulopatije lahko povzročijo postopno poslabšanje srčne funkcije in povezanih kliničnih simptomov, kar lahko v hudih primerih zahteva kirurški poseg na srcu.
- Odbor je ugotovil, da je morfološke in funkcionalne nepravilnosti srčnih zaklopk mogoče videti povprečno že po 328 dneh izpostavljenosti. Poleg tega poslabšanje funkcionalnih nepravilnosti pri podaljšani izpostavljenosti ni izključeno; to vzbuja skrb zlasti pri podaljšani uporabi zdravila s povprečnim trajanjem izpostavljenosti treh let (na podlagi podatkov o uporabi).
- Odbor je upošteval razmerje med koristmi in tveganji za benfluoreks pod normalnimi pogoji uporabe in menil, da zgoraj navedeno dokazano tveganje za bolezni srčnih zaklopk ni sprejemljivo glede na to, da so koristi benfluoreksa omejene le na zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2.
- Odbor je na podlagi zgoraj navedenih ugotovitev sklenil, da razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo benfluoreks, pod normalnimi pogoji uporabe ni ugodno.

V skladu z določbami člena 107(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Agenciji priporočil razveljavitev dovoljenj za promet z vsemi zdravili, ki vsebujejo benfluoreks in so navedena v Dodatku I.