

I PRIEDAS

**VAISTINIŲ PREPARATŲ SUGALVOTŲ PAVADINIMŲ, FORMŲ, STIPRUMO,
VARTOJIMO BŪDŲ IR RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE
(EEE) SĄRAŠAS**

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo būdas
Kipras	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Liuksemburgas	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Tabletė	Vartoti per burną
Portugalija	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Dengta tabletė	Vartoti per burną

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR RINKODAROS TEISIŲ PANAIKINIMO PAGRINDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

VAISTINIŲ PREPARATŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA BENFLUOREKSO (žr. I priedą), MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Benfluoreksas vartojamas kaip pagalbinė priemonė gydant 2 tipo cukriniu diabetu sergančius ir antsvorio turinčius pacientus. Šiuo metu Prancūzijoje patvirtinta terapinė indikacija yra „*Antsvorio turinčių diabetikų adjuvantinė terapija, kuri taikoma kartu su atitinkama dieta*“. Benfluoreksas veikia angliavandenių metabolizmą. Pastebėtas šis jo poveikis gyvūnams:

- palengvina gliukozės nusėdimą ir naudojimą ląstelėse (žiurkėms);
- sumažina hiperglikemiją diabetu sergančioms žiurkėms (kurioms duodama insulino arba ne), padidina hiperglikemiją (matuojama pagal gliukozės tolerancijos testą) triušiams.

Benfluoreksas neveikia insulino sekrecijos.

Tabletėmis tiekiamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benfluorekso, rinkodaros teisės suteiktos keturiose ES valstybėse narėse; iki rinkodaros teisių galiojimo sustabdymo 2009 m. lapkričio mėn. preparatu buvo prekiaujama tik dviejose šalyse (Prancūzijoje ir Portugalijoje) (žr. vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benfluorekso ir kurių rinkodaros teisės suteiktos ES, sąrašą I priede). Kipre ir Liuksemburge vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra benfluorekso, jau nebebuvo prekiaujama.

2009 m. lapkričio 25 d. Prancūzijos kompetentinga valdžios institucija (AFSSAPS) paskelbė skubų įspėjimą, pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnį informuodama valstybes nares, Europos vaistų agentūrą ir Europos Komisiją apie savo sprendimą sustabdyti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benfluorekso, rinkodaros teisių galiojimą Prancūzijoje dėl vartojant benfluoreksą kylančios padidėjusios kardiotoksiškumo požymių (širdies vožtuvų ligos) rizikos.

Prancūzijos kompetentingos valdžios institucijos sprendimas pagrįstas naujausiais farmakologinio budrumo tyrimo rezultatais, trijų klinikinių tyrimų pirminiais duomenimis (Bresto ligoninėje atliktu retrospektyvinio pavienių atvejų kontroliuojamu tyrimu, REGULATE tyrimu ir Prancūzijos nacionalinio draudimo fondo duomenimis) bei neseniai paskelbto K. Boutet straipsnio „Į fenfluramino šalutinį poveikį panašūs benfluorekso sukelti šalutiniai reiškiniai širdies ir kraujagyslių sistemai“ (*Eur Respir. J.* 2009; 33: 684-688) pirminiais duomenimis, kurie parodė, kad benfluoreksu gydomiems pacientams kyla širdies vožtuvų ligų ir plautinės hipertenzijos pavojus.

Gavusi skubų įspėjimą, 2009 m. lapkričio 30 d. Portugalijos kompetentinga valdžios institucija taip pat nusprendė sustabdyti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benfluorekso, rinkodaros teisės galiojimą Portugalijoje.

Vadovaudamasis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnio 2 dalimi, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvarstė šį klausimą rašytinės procedūros metu per 2009 m. gruodžio mėn. ir 2010 m. kovo mėn. įvykusius CHMP plenarinius posėdžius.

Saugumas

Atsižvelgiant į nacionalinio farmakologinio budrumo tyrimo dėl benfluorekso keliamo širdies vožtuvų ligų pavojaus naujausius rezultatus ir neseniai paskelbto straipsnio šia tema duomenis (K. Boutet „Į fenfluramino šalutinį poveikį panašūs benfluorekso sukelti šalutiniai reiškiniai širdies ir kraujagyslių sistemai“ *Eur Respir. J.* 2009; 33: 684-688), galima daryti išvadą, kad benfluoreksą vartojantiems pacientams atsiranda širdies vožtuvų pakitimų ir išsivysto plautinė hipertenzija.

Be to, Bresto ligoninėje atlikus retrospektyvinį pavienių atvejų kontroliuojamą tyrimą, kuriuo siekta nustatyti, ar nėra ryšio tarp nepaaiškino mitralinio vožtuvo nepakankamumo atvejų ir benfluorekso poveikio, nustatyta, kad benfluorekso poveikis susijęs su širdies vožtuvų pakitimais.

Remdamasis pirmiau minėtais duomenimis, CHMP laikosi nuomonės, kad ryšys tarp benfluorekso poveikio ir širdies vožtuvų ligų yra įrodytas. Komiteto nuomone, šią sąsają patvirtina REGULATE tyrimo rezultatai – šis tyrimas rodo, kad vartojant benfluoreksą iškyla širdies vožtuvų pakitimų pavojus ir atskleidžia, kad šį preparatą vartojant vidutiniškai 328 dienas, atsiranda morfologinių ir funkcinių širdies vožtuvų anomalijų.

Be to, atsakymų į Komiteto patvirtinto klausimų sąrašo klausimus dokumente, rinkodaros teisės turėtojas pakomentavo papildomo tyrimo (Prancūzijos nacionalinio draudimo fondo atlikto kohortinio tyrimo) rezultatus. Rinkodaros teisės turėtojas atkreipė dėmesį į netikslumus, susijusius su informacija apie širdies vožtuvų ligos diagnozę, ir nedidelį pacientų, kuriems nustatyta širdies vožtuvų liga ir kurie buvo gydomi benfluoreksu, skaičių (35 pacientai). Tačiau CHMP laikosi savo ankstesnės nuomonės, kad šie duomenys tik dar kartą patvirtina su benfluorekso saugumu susijusius požymius, rodančius jo keliamo širdies vožtuvų veiklos sutrikimų pavojų.

Remdamasis turimais duomenų šaltiniais, CHMP mano, kad spontaniškų pranešimų apie su benfluoreksu susijusius širdies vožtuvų pakitimus skaičius šiuo atveju gerokai nuvertinamas dėl spontaniškų pranešimų duomenų trūkumų, pvz., susijusių su:

- benfluorekso poveikio pobūdžiu (širdies vožtuvų pakitimas, kurio klinikiniai simptomai nepasireiškia ilgą laiką);
- laiku iki reiškinio atsiradimo (širdies vožtuvų pokyčių atsiranda tik, kai benfluoreksas vartojamas labai ilgą laiką).

Todėl, CHMP nuomone, nebuvo galima atmesti su funkcinėmis anomalijomis susijusios būklės pablogėjimo galimybės, preparatą vartojant ilgą laiką, ypač atsižvelgiant į tai, kad pagal preparato vartojimo duomenis preparatas vartojamas ilgą laiką – vidutiniškai 3 metus.

Rinkodaros teisės turėtojo rašytiniame atsakyme teigiama, kad atliekant širdies vožtuvų anomalijų vertinimą nacionaliniu lygmeniu, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė nenutraukti prekybos benfluoreksu, bet apriboti indikaciją – preparatą skirti pacientams, kuriems atlikus ultragarsinį tyrimą nenustatyta jokių širdies vožtuvų anomalijų, bei taikyti echokardiografinį stebėjimą. Rinkodaros teisės turėtojas numatė galimybę nustačius echokardiografines anomalijas nutraukti gydymą.

CHMP nepritarė šiam pasiūlymui. CHMP laikosi nuomonės, kad rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytas papildomas echokardiografinis stebėjimas nebūtų padėjęs išspręsti šios problemos, nes jis užtikrintų šio vaistinio preparato neskyrimą pacientams, kuriems anksčiau nustatytas širdies vožtuvų pakitimas, tačiau nepadėtų išvengti širdies vožtuvų pakitimų pacientams, kuriems tokių anomalijų anksčiau nenustatyta.

Nauda ir rizika

Benfluoreksas vartojamas kaip „*Antsvorio turinčių diabetikų adjuvantinė terapija, kuri taikoma kartu su atitinkama dieta*“. Rašytiniame atsakyme rinkodaros teisės turėtojas laikosi nuomonės, kad visi tyrimai, kurių metu benfluoreksas buvo skiriamas 2 tipo diabetu sergantiems ir antsvorio turintiems pacientams, patvirtina, kad šis vaistinis preparatas daro nuoseklų reikšmingą klinikinį poveikį gliukozės kiekio kraujyje kontrolei. Tačiau CHMP atkreipia dėmesį, kad pagal suteiktą rinkodaros teisę benfluoreksą galima skirti tik kaip adjuvantinę terapiją 2 tipo diabetu sergantiems ir antsvorio turintiems pacientams: atsižvelgus į labai nedidelę benfluorekso veiksmingumo gydant diabetu sergančius pacientus svarbą, šio preparato monoterapijos diabetui gydyti indikacija niekada nebuvo pavirtinta. Todėl apžvelgęs rinkodaros teisės turėtojo ir valstybės narės pateiktus duomenis, CHMP laikosi nuomonės, kad benfluorekso nauda apsiriboja tik 2 tipo diabeto gydymu.

Naujausi antrojo nacionalinio farmakologinio budrumo tyrimo rezultatai, trijų klinikinių tyrimų pirminiai duomenys (Bresto ligoninėje atliktas retrospektyvinis pavienių atvejų kontroliuojamas tyrimas, REGULATE tyrimas ir Prancūzijos nacionalinio draudimo fondo duomenys) bei neseniai paskelbtas K. Boutet straipsnis „Į fenfluramino šalutinį poveikį panašūs benfluorekso sukelti

šalutiniai reiškiniai širdies ir kraujagyslių sistemai“ (*Eur Respir. J.* 2009; 33: 684-688) rodo rimtą su benfluorekso vartojimu susijusį morfologinių ir funkcinį širdies vožtuvų pakitimų ir plautinės hipertenzijos pavojų.

Komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad morfologinių ir funkcinį širdies vožtuvų anomalijų galima nustatyti praėjus vidutiniškai 328 gydymo dienoms. Be to, neatmetama galimybė, kad preparatą vartojant ilgą laiką, gali pasunkėti su funkcinėmis anomalijomis susijusi būklė; tai kelia ypač didelį rūpestį, atsižvelgiant į tai, kad preparatas vartojamas ilgą laiką – vidutiniškai 3 metus (atsižvelgiant į preparato vartojimo duomenis);

Atsižvelgdamas į visus šiuos elementus, CHMP padarė išvadą, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra benfluorekso, yra kenksmingi ir kad benfluorekso naudos ir rizikos santykis nėra palankus. Todėl CHMP rekomendavo panaikinti I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros teises.

RINKODAROS TEISIŲ PANAIKINIMO PAGRINDAS

Kadangi

- Komitetas apsvarstė vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benfluorekso, procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnį;
- apžvelgęs turimus duomenis, Komitetas padarė išvadą, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamas benfluoreksas yra kenksmingas ir sukelia plautinę hipertenziją ir širdies vožtuvų pakitimus. Tokie vožtuvų pakitimai gali sukelti progresuojantį širdies funkcijos nepakankamumą ir susijusių klinikinių simptomų, dėl kurių sunkiais atvejais reikia atlikti širdies operaciją;
- Komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad morfologinių ir funkcinių širdies vožtuvų anomalijų galima nustatyti praėjus vidutiniškai 328 gydymo dienoms. Be to, neatmetama galimybė, kad preparatą vartojant ilgą laiką, gali pasunkėti su funkcinėmis anomalijomis susijusi būklė; tai kelia ypač didelį rūpestį, atsižvelgiant į tai, kad preparatas vartojamas ilgą laiką – vidutiniškai 3 metus (atsižvelgiant į preparato vartojimo duomenis);
- Komitetas apsvarstė įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamo benfluorekso naudos ir rizikos santykį ir nusprendė, kad pirmiau minėta įrodyta širdies vožtuvų ligos rizika yra nepriimtina, atsižvelgiant į tai, kad benfluorekso nauda apsiriboja tik 2 tipo diabeto gydymu;
- atsižvelgdamas į pirmiau minėtus dalykus, Komitetas padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benfluorekso, naudos ir rizikos santykis, yra nepalankus.

Vadovaudamasis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnio 2 dalies nuostatomis, Agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) rekomenduoja panaikinti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benfluorekso, rinkodaros teises.