

## **I PIELIKUMS**

**ZĀĻU NOSAUKUMU, ZĀĻU FORMU, STIPRUMU, LIETOŠANAS VEIDU UN  
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKU SARAKSTS DALĪBVALSTĪS (EEZ)**

| <b>Dalībvalsts</b> | <b>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</b>                                                                                     | <b>Piešķirtais nosaukums</b> | <b>Stiprums</b> | <b>Zāļu forma</b> | <b>Lietošanas veids</b> |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------------|
| Kipra              | Les Laboratoires Servier<br>22, rue Garnier<br>F- 92200 Neuilly-sur-Seine<br>France                                           | Lipophoral<br>Tablets 150mg  | 150mg           | Tablete           | Peroralna uporaba       |
| Francija           | Les laboratoires Servier<br>22 rue Garnier<br>F-92200 Neuilly-sur-Seine<br>France                                             | Mediator                     | 150 mg          | Tablete           | Peroralna uporaba       |
| Francija           | Mylan SAS<br>117 allée des Parcs<br>69800 Saint-Priest<br>France                                                              | Benfluorex Mylan             | 150 mg          | Tablete           | Peroralna uporaba       |
| Francija           | Qualimed<br>117 allée des Parcs<br>69800 Saint-Priest<br>France                                                               | Benfluorex<br>Qualimed       | 150 mg          | Tablete           | Peroralna uporaba       |
| Luksemburga        | Les Laboratoires Servier<br>22, rue Garnier<br>F- 92200 Neuilly-sur-Seine<br>France                                           | Mediator                     | 150mg           | Tablete           | Peroralna uporaba       |
| Portugāle          | Servier Portugal - Especialidades<br>Farmacêuticas, Lda.<br>Av. António Augusto de Aguiar<br>128, 1069-133 Lisboa<br>Portugal | Mediator                     | 150 mg          | Apvalkotā tablete | Peroralna uporaba       |

## **II PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ATSAUKŠANAI, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### BENFLUOREKSU SATUROŠU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

Benfluoreksu lieto kā papildlīdzekli 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pacientiem ar aptaukošanos. Pašlaik Francijā reģistrētā indikācija ir “*papildterapija diabēta pacientiem ar aptaukošanos apvienojumā ar piemērotu diētu*”. Benfluorekss ietekmē ogļhidrātu vielmaiņu. Dzīvniekiem novērota šāda ietekme:

- labāka glikozes piesaistīšana un izmantošana šūnās (žurkām);
  - samazināta hiperglikēmija ar diabētu slimām žurkām (ar samazinātu insulīna sekrēciju un bez tās), samazināta hiperglikēmija (nosakot pēc glikozes tolerances testa laukuma) trušiem.
- Benfluorekss neietekmē insulīna sekrēciju.

Benfluoreksu saturošas zāles ir reģistrētas četrās Eiropas Savienības dalībvalstīs kā tabletes, šīs zāles bija tirgotas tikai divās valstīs (Francijā un Portugālē) līdz reģistrācijas apliecību atsaukšanai 2009. gada novembrī (Eiropas Savienībā reģistrēto benfluoreksu saturošo zāļu sarakstu skatīt I pielikumā). Kīprā un Luksemburgā benfluoreksu saturošās zāles vairs netika tirgotas.

2009. gada 25. novembrī Francijas kompetentā iestāde (*Afssaps*) izdeva steidzamu brīdinājuma ziņojumu, kurā saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu informēja dalībvalstis, Eiropas Zāļu aģentūru un Eiropas Komisiju par savu lēmumu apturēt reģistrācijas apliecības visām benfluoreksu saturošām zālēm Francijā palielinātas kardiotoxiskitātes (sirds vārstuļu slimības) iespējamības dēļ, lietojot benfluoreksu.

Francijas kompetentās iestādes lēmums bija pamatots ar jaunākajiem farmakovigilances (FV) apsekojuma rezultātiem, sākotnējiem trīs klīnisko pētījumu datiem (retrospektīvs gadījumu kontroles pētījums, kas veikts Brestas slimnīcā, *REGULATE* pētījums un dati no Francijas Valsts apdrošināšanas fonda) un nesenu publikāciju (*K. Boutet: Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688*), kurā konstatēts sirds vārstuļu slimību un pulmonālas hipertensijas (PHT) risks ar benfluoreksu ārstētiem pacientiem.

Pēc steidzamā brīdinājuma ziņojuma saņemšanas 2009. gada 30. novembrī arī Portugāles kompetentā iestāde nolēma Portugālē atsaukt reģistrācijas apliecību visām benfluoreksu saturošām zālēm.

*CHMP* izskatīja lietu saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 2. punktu rakstveida procedūras veidā 2009. gada decembrī un un *CHMP* 2010. gada marta plenārsēdē.

### Drošība

Ņemot vērā jaunākos farmakovigilances pētījuma rezultātus par sirds vārstuļu slimību risku, lietojot benfluoreksu, un neseno publikāciju par šo jautājumu (*K. Boutet: Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688*), tika secināts par sirds vārstuļu slimību un PHT sastopamību vispārējā populācijā pacientiem, kuri lieto benfluoreksu.

Turklāt retrospektīvā gadījumu kontroles pētījumā, kas veikts Brestā, lai vērtētu saikni starp benfluoreksa iedarbību un neizskaidrotas mitrālās nepietiekamības rašanos, konstatēta saistība starp benfluoreksa iedarbību un valvulopātijas rašanos.

Ņemot vērā iepriekš minētos datus, *CHMP* uzskata, ka saikne starp benfluoreksa iedarbību un sirds vārstuļu slimību rašanos ir apstiprināta. Komiteja uzskata, ka saistību apliecina *REGULATE* pētījuma rezultāti, kas apstiprina valvulopātijas risku, lietojot benfluoreksu, un atklāj morfoloģisku un funkcionālu vārstuļu patoloģiju rašanos pēc vidēji tikai 328 dienu ilgas iedarbības.

Turklāt savā atbildes dokumentā uz Komitejas izveidoto jautājumu sarakstu reģistrācijas apliecības īpašnieks komentēja papildu pētījuma rezultātus (kohortas pētījums, ko veicis Francijas Valsts apdrošināšanas fonds). Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzsvēra neprecizitāti attiecībā uz informāciju par sirds vārstuļu slimības diagnostiku un ierobežoto pacientu skaitu, kuriem konstatēta sirds vārstuļu slimība un kuri ārstēti ar benfluoreksu (35 pacienti). Tomēr *CHMP* joprojām uzskata, ka šie dati apstiprina drošības signālu par sirds vārstuļu slimību risku, lietojot benfluoreksu.

Visbeidzot, pamatojoties uz pieejamiem datu avotiem, *CHMP* uzskata, ka spontāno ziņojumu skaits par sirds valvulopātijām saistībā ar benfluoreksa lietošanu ir novērtēts pārāk zemu, ko nosaka šajā situācijā spontānos ziņojumos apkopoto datu ierobežojumi:

- benfluoreksa iedarbības veids (valvulopātija, kas ilgstoši ir klīniski asimptomātiska);
- laiks līdz notikumam (nepieciešama ļoti ilgstoša benfluoreksa iedarbība, lai rastos vārstuļu pārmaiņas).

Tāpēc *CHMP* uzskata, ka nevar izslēgt funkcionālo patoloģiju pastiprināšanos ilgstošas iedarbības gadījumā, jo īpaši ņemot vērā zāļu ilgstošo lietošanu, kas izriet no to izmantošanas datiem, saskaņā ar kuriem vidējais iedarbības ilgums ir trīs gadi.

Kā norādīts reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveida atbildē, sirds vārstuļu patoloģijas nacionālās novērtēšanas laikā reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja atstāt benfluoreksu tirgū, ļaujot to lietot tikai pacientiem, kuriem ar ultraskaņu nav konstatētas vārstuļu bojājumu pazīmes un ieviešot ehokardiogrāfisku uzraudzību. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja pārtraukt ārstēšanu, ja ehokardiogrāfiski konstatētas novirzes.

*CHMP* nepieņēma šo ierosinājumu. *CHMP* uzskata, ka papildu ehokardiogrāfiskā uzraudzība, kā to ierosina reģistrācijas apliecības īpašnieks, nevarētu atrisināt šo problēmu, jo ehokardiogrāfiska uzraudzība neļauj lietot šīs zāles pacientiem, kuriem iepriekš bijusi valvulopātija, bet nenovērš valvulopātijas rašanos pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi šāda patoloģija.

## **Ieguvumu un riska attiecība**

Benfluoreksu lieto kā “*papildterapiju diabēta pacientiem ar aptaukošanos apvienojumā ar atbilstošu diētu*”. Savā rakstveida atbildē reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka vērojama pastāvīga nozīmīga klīniska ietekme uz glikozes līmeni asinīs visos pētījumos, kas veikti ar benfluoreksu 2. tipa cukura diabēta pacientiem. Tomēr *CHMP* norāda, ka benfluorekss ir reģistrēts tikai kā papildlīdzeklis 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pacientiem ar aptaukošanos: pamatojoties uz ļoti ierobežoto efektivitātes nozīmību diabēta pacientiem, benfluorekss nekad nav reģistrēts lietošanai monoterapijā diabēta ārstēšanai. Tādēļ pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka un dalībvalsts iesniegto datu pārskatīšanas *CHMP* uzskata, ka benfluoreksa sniegtais ieguvums 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā ir tikai ierobežots.

Otra valsts farmakovigilances pētījuma papildinātie rezultāti, trīs klīnisko pētījumu sākotnējie dati (retrospektīvs gadījuma kontroles pētījums, kas veikts Brestas slimnīcā, *REGULATE* pētījums un dati no Francijas Valsts apdrošināšanas fonda) un nesenā *K. Boutet* publikācija liecina par nopietnu sirds morfoloģisko un funkcionālo valvulopātiju un pulmonālas hipertensijas risku saistībā ar benfluoreksa lietošanu.

Komiteja ņēma vērā, ka morfoloģiskās un funkcionālās sirds vārstuļu patoloģijas var būt redzamas jau pēc vidēji 328 dienas ilgas iedarbības. Turklāt ilgstošas iedarbības gadījumā nevar izslēgt funkcionālo patoloģiju pasliktināšanos, jo īpaši ņemot vērā ilgstošo preparāta lietošanu un vidēji trīs gadus ilgo iedarbību (pamatojoties uz izmantošanas datiem);

Ņemot vērā visus šos faktorus, *CHMP* secināja, ka benfluoreksu saturošās zāles parastos lietošanas apstākļos ir kaitīgas un ka benfluoreksa ieguvumu un riska attiecība nav uzskatāma par labvēlīgu. Tādēļ Komiteja ieteica atsaukt I pielikumā minēto zāļu reģistrācijas apliecības.

## PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ATSAUKŠANAI

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā procedūru, kas veikta atbilstoši grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantam benfluoreksu saturošām zālēm;
- Komiteja pēc pieejamo datu pārskatīšanas secināja, ka parastos lietošanas apstākļos benfluorekss ir kaitīgs, izraisot pulmonālu hipertensiju un sirds valvulopātijas. Šādas valvulopātijas var izraisīt progresējošus sirdsdarbības traucējumus un ar tiem saistītus klīniskos simptomus, kuru dēļ smagos gadījumos nepieciešama sirds operācija;
- Komiteja ņēma vērā, ka morfoloģiskās un funkcionālās sirds vārstuļu patoloģijas var būt redzamas jau pēc vidēji 328 dienas ilgas iedarbības. Turklāt ilgstošas iedarbības gadījumā nevar izslēgt funkcionālo patoloģiju pasliktināšanos, jo īpaši ņemot vērā ilgstošo preparāta lietošanu un vidēji trīs gadus ilgo iedarbību (pamatojoties uz izmantošanas datiem);
- Komiteja ņēma vērā benfluoreksa ieguvumu un riska attiecību normālos lietošanas apstākļos un secināja, ka iepriekš minētais pierādītais sirds vārstuļu slimības risks nav pieņemams, ņemot vērā, ka benfluoreksa sniegtais ieguvums 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā ir tikai ierobežots.
- Ņemot vērā iepriekš minētos konstatējumus, Komiteja secināja, ka ieguvumu un riska attiecība benfluoreksu saturošām zālēm parastos lietošanas apstākļos nav pozitīva.

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 2. apakšpunktu Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) iesaka atsaukt reģistrācijas apliecības visām I pielikumā minētajām benfluoreksu saturošajām zālēm.