

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE INVENTATE, FORMELE FARMACEUTICE, CONCENTRAȚIA
PRODUSELOR MEDICAMENTOASE, CALEA DE ADMINISTRARE ȘI DEȚINĂTORII
AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ DIN STATELE MEMBRE (SEE)**

Statul Membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață:	Denumire atribuită	Concentrație	Forma farmaceutică	Cale de administrare
Cipru	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Comprimat	Orală
Franța	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Comprimat	Orală
Franța	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Comprimat	Orală
Franța	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Comprimat	Orală
Luxemburg	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Comprimat	Orală
Portugalia	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Drajeu	Orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU REVOCAREA AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN BENFLUOREX (a se vedea Anexa I)

Benfluorex este utilizat ca adjuvant în abordarea terapeutică a diabetului zaharat de tip 2 la pacienți supraponderali. Indicația terapeutică autorizată în prezent în Franța este de „*terapie adjuvantă pentru persoanele diabetice supraponderale, în asociere cu un regim alimentar adecvat*”. Benfluorex acționează asupra metabolismului glucidic. La animale, au fost observate următoarele efecte:

- facilitarea precipitării și a utilizării glucozei în celule (la șobolani);
- reducerea hiperglicemiei la șobolani diabetici (fie că suferă de lipsă de insulină sau nu), scăderea hiperglicemiei (măsurată cu ajutorul testului de toleranță la glucoză) la iepuri.

Benfluorex nu are niciun efect asupra secreției de insulină.

Produsele medicamentoase care conțin benfluorex sunt autorizate în patru state membre UE sub formă de comprimate și în doar 2 țări (Franța și Portugalia) produsul a fost comercializat până la suspendarea autorizațiilor de punere pe piață în noiembrie 2009 (a se vedea anexa I pentru lista produselor medicamentoase care conțin benfluorex autorizate în UE). În Cipru și Luxemburg, produsele medicamentoase care conțin benfluorex nu au mai fost comercializate.

La 25 noiembrie 2009, autoritatea competentă franceză (Afssaps) a emis o alertă rapidă informând statele membre, Agenția Europeană pentru Medicamente și Comisia Europeană, în conformitate cu articolul 107 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, cu privire la decizia sa de a suspenda autorizațiile de punere pe piață ale tuturor produselor medicamentoase care conțin benfluorex în Franța din cauza unui risc crescut de semnal de cardiotoxicitate (boli valvulare cardiace) cu benfluorex.

Decizia autorității competente franceze s-a bazat pe rezultatele actualizate ale unei anchete de farmacovigilență (PV), pe datele preliminare din 3 studii clinice (studiul retrospectiv de tip caz-control efectuat într-un spital din Brest, studiul REGULATE și datele de la Casa națională franceză de asigurări) și dintr-o publicație recentă [K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex (Efectele secundare cardiovasculare asemănătoare fenfluraminei ale benfluorex)*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688] care au indicat un risc de boli valvulare cardiace și de hipertensiune pulmonară (HTP) în cazul pacienților tratați cu benfluorex.

În urma primirii alertei rapide, autoritatea competentă portugheză a hotărât, de asemenea, să suspende autorizația de punere pe piață a tuturor produselor medicamentoase care conțin benfluorex în Portugalia la 30 noiembrie 2009.

CHMP a analizat această chestiune în conformitate cu articolul 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, în cursul unei proceduri scrise, în cadrul întâlnirilor plenare ale CHMP din decembrie 2009 și martie 2010.

Siguranța

Rezultatele actualizate ale anchetei de farmacovigilență privind riscul de boli valvulare cardiace cu benfluorex și datele dintr-o publicație recentă pe această temă [K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex (Efectele secundare cardiovasculare asemănătoare fenfluraminei ale benfluorex)*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688] conduc la concluzia existenței valvulopatiei cardiace și a HTP în rândul populației generale de pacienți care utilizează benfluorex.

În plus, studiul retrospectiv de tip caz-control efectuat la Brest cu scopul de a căuta o legătură între expunerea la benfluorex și apariția cazurilor de insuficiență mitrală inexplicabilă, stabilește o corespondență între expunerea la benfluorex și apariția valvulopatiei.

Pe baza datelor menționate mai sus, CHMP consideră că se confirmă legătura dintre expunerea la benfluorex și apariția bolilor valvulare cardiace. Comitetul este de părere că legătura este justificată de rezultatele demonstrate în studiul REGULATE, care confirmă riscul de valvulopatie cu benfluorex și indică apariția anomaliilor valvulare morfologice și funcționale după o durată medie de expunere de doar 328 de zile.

De asemenea, rezultatele unui studiu suplimentar (studiu de cohortă realizat de Casa națională franceză de asigurări) au fost comentate de DAPP în documentul său de răspuns la Lista de întrebări adoptată de Comitet. DAPP a atras atenția asupra impreciziei legate de informațiile referitoare la diagnosticarea bolii valvulare cardiace și numărul limitat de pacienți identificați ca prezentând boală valvulară cardiacă și tratați cu benfluorex (35 de pacienți). Cu toate acestea, CHMP își menține părerea că aceste date confirmă într-o și mai mare măsură semnalul de siguranță reprezentat de riscul de afecțiuni valvulare cardiace în cazul utilizării de benfluorex.

În sfârșit, pe baza surselor de date disponibile, CHMP consideră că numărul de cazuri spontane raportate de valvulopatii cardiace asociate cu benfluorex este semnificativ subestimat din cauza limitărilor datelor colectate în cadrul raportării spontane în această situație, cum ar fi:

- tipul de efect al benfluorex (valvulopatie care rămâne clinic asimptomatică o perioadă lungă de timp);
- timpul până la eveniment (este necesară o perioadă foarte lungă de expunere la benfluorex pentru a induce modificări valvulare).

Prin urmare, CHMP consideră că agravarea anomaliilor funcționale în cazul expunerii prelungite nu ar putea fi exclusă, în special având în vedere utilizarea pe termen lung a produsului pe baza datelor referitoare la utilizare, care au indicat o durată medie de expunere de 3 ani.

Astfel cum se indică în răspunsul scris al DAPP, la momentul evaluării naționale a anomaliei valvulare cardiace, DAPP a propus menținerea pe piață a benfluorex cu o limitare la indicația în cazul pacienților fără dovezi ecografice de anomalii valvulare și implementarea unei monitorizări ecocardiografice. DAPP a prevăzut întreruperea tratamentului în cazul anomaliilor ecocardiografice.

CHMP nu a acceptat această propunere. CHMP consideră că monitorizarea ecocardiografică suplimentară propusă de DAPP nu ar putea soluționa această problemă din cauza faptului că monitorizarea ecocardiografică previne utilizarea la pacienți cu antecedente de valvulopatie, dar nu previne apariția acesteia la pacienți fără anomalii în antecedente.

Raportul risc/beneficiu

Benfluorex este utilizat ca *„terapie adjuvantă pentru persoanele diabetice supraponderale, în asociere cu un regim alimentar adecvat”*. În răspunsul său scris, DAPP consideră că există un efect clinic semnificativ constant asupra controlului glicemic în toate studiile efectuate cu benfluorex la pacienții supraponderali cu diabet de tip 2. Cu toate acestea, CHMP menționează că benfluorex este aprobat doar ca terapie adjuvantă în tratamentul diabetului de tip 2 la pacienții supraponderali: pe baza relevanței foarte limitate a eficacității la pacienți diabetici, o indicație de utilizare în monoterapie pentru tratamentul diabetului nu a fost niciodată acordată pentru benfluorex. Prin urmare, după evaluarea datelor prezentate de DAPP și de statul membru, CHMP consideră că beneficiul benfluorex este limitat în abordarea terapeutică a diabetului de tip 2.

Rezultatele actualizate ale celei de-a doua anchete naționale de farmacovigilență, datele preliminare din 3 studii clinice (studiul retrospectiv de tip caz-control efectuat într-un spital din Brest, studiul REGULATE și datele de la Casa națională franceză de asigurări) și publicația recentă a K. Boutet demonstrează un risc grav de valvulopatii morfologice și funcționale cardiace și de hipertensiune pulmonară asociat cu administrarea de benfluorex.

Comitetul a remarcat că anomaliile valvulare cardiace morfologice și funcționale pot fi observate după doar 328 zile de expunere, în medie. De asemenea, agravarea anomaliilor funcționale în cazul expunerii prelungite nu este exclusă; acesta este un motiv deosebit de îngrijorare având în vedere utilizarea pe termen lung a produsului, cu o durată medie de expunere de 3 ani (pe baza datelor referitoare la utilizare).

Luând în considerare toate aceste elemente, CHMP a concluzionat că produsele medicamentoase care conțin benfluorex sunt dăunătoare în condiții normale de utilizare și că raportul risc/beneficiu pentru benfluorex nu este considerat favorabil. Prin urmare, Comitetul a recomandat revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase menționate în Anexa I.

MOTIVE DE REVOCARE A AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Întrucât,

- Comitetul a analizat procedura prevăzută la articolul 107 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin benfluorex.
- După evaluarea datelor disponibile, Comitetul a concluzionat că utilizarea benfluorex este dăunătoare în condiții normale de utilizare, conducând la hipertensiune pulmonară și valvulopatii cardiace. Aceste valvulopatii au potențialul de a induce insuficiență cardiacă progresivă și simptome clinice asociate care necesită, în cazurile grave, intervenții chirurgicale pe cord.
- Comitetul a remarcat că anomaliile valvulare cardiace morfologice și funcționale pot fi observate după doar 328 zile de expunere, în medie. De asemenea, agravarea anomaliilor funcționale în cazul expunerii prelungite nu este exclusă; acesta este un motiv deosebit de îngrijorare având în vedere utilizarea pe termen lung a produsului, cu o durată medie de expunere de 3 ani (pe baza datelor referitoare la utilizare).
- Comitetul a analizat raportul risc/beneficiu al benfluorex în condiții normale de utilizare și a considerat inacceptabil riscul dovedit de boală valvulară cardiacă menționat mai sus, având în vedere că beneficiul benfluorex este limitat în tratamentul diabetului de tip 2.
- Având în vedere constatările de mai sus, Comitetul a concluzionat că raportul risc/beneficiu al produselor medicamentoase care conțin benfluorex nu este favorabil în condiții normale de utilizare.

În temeiul dispozițiilor articolului 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al agenției recomandă retragerea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate produsele medicamentoase care conțin benfluorex enumerate în Anexa I.