

## **I. MELLÉKLET**

**A GYÓGYSZEREK FANTÁZIANEVEINEK, GYÓGYSZERFORMÁINAK ÉS  
ERŐSSÉGÉNEK, AZ ADAGOLÁS MÓDJÁNAK ÉS A TAGÁLLAMOKBELI (EGT)  
FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAINAK FELSOROLÁSA**

<b>Tagállam</b>	<b>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</b>	<b>Törzskönyvezett megnevezés</b>	<b>Dózis</b>	<b>Gyógyszerforma</b>	<b>Alkalmazási mód</b>
Ciprus	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Luxemburg	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Portugália	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Bevont tablettá	Oralis alkalmazás

## **II. MELLÉKLET**

### **AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK VISSZAVONÁSÁNAK INDOKLÁSA**

## TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

### A BENFLUOREXTARTALMÚ GYÓGYSZEREK (lásd I. melléklet) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A benfluorexet a 2-es típusú cukorbetegség kiegészítő kezelésére alkalmazzák túlsúlyos betegeknél. A Franciaországban jelenleg engedélyezett terápiás javallat „*A túlsúlyos cukorbetegek kiegészítő kezelése megfelelő diétával kombinálva*”. A benfluorex a szénhidrát-anyagcserére hat. Állatoknál az alábbi hatásokat figyelték meg:

- elősegíti a glükóznak a sejtekben való kicsapódását és felhasználását (patkányok),
- diabéteszes patkányoknál csökkenti a hyperglycaemiát (inzulinmegvonással vagy anélkül), nyulaknál csökkenti a hyperglycaemiát (glükóztolerancia-tesztrel kapott területtel mérve).

A benfluorex nincs hatással az inzulinkiválasztásra.

A benfluorextartalmú gyógyszereket tablettá formájában engedélyezték négy EU-tagállamban, amelyek közül mindössze 2 országban (Franciaország és Portugália) került forgalomba a forgalomba hozatali engedély 2009. novemberi felfüggesztéséig (az EU-ban engedélyezett benfluorextartalmú gyógyszerek felsorolását lásd az I. mellékletben). Cipruson és Luxemburgban a benfluorexet tartalmazó gyógyszereket nem forgalmazták tovább.

2009. november 25-én a francia illetékes hatóság (Afssaps) sürgősségi riasztást adott ki, amelyben a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikkével összhangban tájékoztatta a tagállamokat, az Európai Gyógyszerügynökséget és az Európai Bizottságot arról a határozatáról, hogy Franciaországban valamennyi benfluorextartalmú gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét felfüggeszti a szívet érő toxikus hatások (szívbillentyű-betegségek) benfluorex mellett jelentkező fokozott kockázatának jelzése miatt.

A francia illetékes hatóság döntését egy farmakovigilanciái felmérés naprakésszé tett eredményeire, 3 klinikai vizsgálat (a bresti kórházban lezajlott retrospektív eset-kontroll vizsgálat, a REGULATE vizsgálat, valamint a francia nemzeti biztosítási alaptól kapott adatok) előzetes adataira, illetve egy nemrégiben megjelent publikáció adataira (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) alapozta, amelyek szerint a benfluorexszel kezelt betegeknél fennáll a szívbillentyű-betegségek és a pulmonalis hypertonia (PHT) kockázata.

A sürgősségi riasztás kézhezvételét követően a portugál illetékes hatóság szintén úgy határozott, hogy Portugáliában 2009. november 30-án felfüggeszti az összes benfluorextartalmú gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét.

A CHMP a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikkének (2) bekezdésével összhangban egy írásbeli eljárás során, a CHMP 2009. decemberi és 2010. márciusi plenáris ülésén foglalkozott az ügygel.

### **Biztonságosság**

A benfluorexszel összefüggő szívbillentyű-betegségek kockázatával kapcsolatos farmakovigilanciái felmérés naprakésszé tett eredményei, valamint a témában nemrégiben megjelent publikáció (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) adatai alapján az a következtetés született, hogy a benfluorexet alkalmazó betegek általános populációjában szívbillentyű-betegségek és PHT figyelhető meg.

Ezenfelül a bresti kórházban elvégzett retrospektív eset-kontroll vizsgálat – amelynek célja a benfluorex adása és a mitrális billentyű elégtelenségének előfordulása közötti kapcsolat keresése volt – összefüggést állapít meg a benfluorexszel végzett kezelés és a szívbillentyű-elváltozás között.

A fenti adatok alapján a CHMP úgy ítéli meg, hogy a benfluorexszel végzett kezelés és a szívbillentyű-betegségek előfordulása közötti kapcsolat megerősítést nyert. A bizottság véleménye az,

hogyan a kapcsolatot alátámasztják a REGULATE vizsgálatban ismertett eredmények, amelyek megerősítik a szívbillentyű-élváltozás benfluorex mellett fennálló kockázatát, és rávilágít, hogy az alaki és funkcionális billentyűélváltozások átlagosan csak 328 napig tartó expozíció után jelennek meg.

Ezenfelül a forgalomba hozatali engedélyek jogosultja megjegyzést fűzött egy további vizsgálat (a francia nemzeti biztosítási alap által elvégzett kohorszvizsgálat) eredményeihez a bizottság által elfogadott kérdéslistára adott válaszdokumentumában. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultja a szívbillentyű-betegség diagnosztikájára vonatkozó információval kapcsolatos pontatlanságra és a szívbillentyű-betegséget mutatóként azonosított és benfluorexszel kezelt betegek korlátozott számára (35 beteg) hívta fel a figyelmet. A CHMP azonban fenntartja azt a véleményét, hogy ezek az adatok még jobban megerősítik a szívbillentyű-élváltozások benfluorex alkalmazása mellett fennálló kockázatára vonatkozó biztonsági jelzést.

Végezetül a CHMP véleménye a hozzáférhető adatforrások alapján az, hogy a benfluorexhez társuló szívbillentyű-élváltozásokra vonatkozó spontán jelentések számát jelentős mértékben alulbecsülik az e helyzetben tett spontán jelentésekből gyűjtött adatok korlátai miatt, mint például:

- a benfluorex hatásának jellege (billentyűélváltozás, amely hosszú ideig klinikai tünetektől mentes marad);
- az eseményig eltelt idő (nagyon hosszú ideig tartó benfluorexkezelés szükséges a billentyűélváltozások kiváltásához).

A CHMP véleménye ezért az, hogy a funkcionális rendellenességek hosszú távú expozíció miatt kialakuló súlyosbodása sem zárható ki, különösen figyelembe véve, hogy a terméket a felhasználási adatok alapján hosszú időn keresztül kell alkalmazni, átlagosan 3 éves expozíciós idővel.

Amint a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjának írásbeli válaszában szerepel, a szívbillentyű-rendellenesség nemzeti értékelésének időpontjában a forgalomba hozatali engedélyek jogosultja azt javasolta, hogy a benfluorexet tartsák piaci forgalomban, az ultrahangos vizsgálat során billentyűélváltozás jeleit nem mutató betegek korlátozva a javallatot, valamint szívultrahangos nyomon követést alkalmazva. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultja a kezelés megszakítását irányozta elő a szívultrahang-vizsgálat során mutatkozó eltérések esetére.

A CHMP ezt a javaslatot nem fogadta el. A CHMP véleménye az, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultja által javasolt módon végzett további szívultrahangos nyomon követés nem oldaná meg ezt a kérdést, mivel a szívultrahangos nyomon követés megelőzi a fennálló billentyűélváltozást mutató betegeknél végzett alkalmazást, de nem akadályozza meg, hogy ez a korábban rendellenességet nem mutató betegeknél kialakuljon.

### **Haszon/kockázat arány**

A benfluorexet „*túlsúlyos cukorbetegség kiegészítő kezelésére*” alkalmazzák, „*megfelelő diétával kombinálva*”. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultja írásbeli válaszában úgy ítéli meg, hogy a vércukorszint szabályozása terén a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő túlsúlyos betegek körében a benfluorexszel végzett összes vizsgálatban következetesen jelentős klinikai hatás mutatkozott. A CHMP azonban megállapítja, hogy a benfluorexet kizárólag kiegészítő terápiaként engedélyezték a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő túlsúlyos betegek kezelése terén: a cukorbetegknél fennálló hatásosságának igen korlátozott jelentősége alapján a cukorbetegség monoterápiában végzett kezelésére vonatkozó javallatot a benfluorex esetében soha nem engedélyezték. A CHMP ezért a forgalomba hozatali engedélyek jogosultja és a tagállam által benyújtott adatok áttekintését követően úgy ítéli meg, hogy a benfluorex csak korlátozott haszonnal bír a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében.

A második nemzeti farmakovigilanciás felmérés naprakésszé tett eredményei, a 3 klinikai vizsgálat (a bresti kórházban lezajlott retrospektív eset-kontroll vizsgálat, a REGULATE vizsgálat és a francia

nemzeti biztosítási alaptól kapott adatok) előzetes adatai és K. Boutet közelmúltbeli publikációja azt igazolják, hogy a benfluorex alkalmazása mellett komoly a kockázata az alaki és funkcionális szívbillentyű-eltérések, valamint a pulmonalis hypertonia kialakulásának.

A bizottság felhívta a figyelmet, hogy a szívbillentyűk alaki és funkcionális rendellenességei csak átlagosan 328 napos expozíció után figyelhetők meg. Emellett a funkcionális rendellenességek hosszú távú expozíció miatt kialakuló súlyosbodása sem zárható ki; ez különösen aggodalomra ad okot, tekintve, hogy a terméket hosszú időn keresztül kell alkalmazni, átlagosan 3 éves expozíciós idővel (a felhasználási adatok alapján).

Mindezeket az elemeket figyelembe véve a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a benfluorexet tartalmazó gyógyszerek a rendes felhasználási körülmények mellett károsak, és a benfluorex haszon/kockázat arányát nem tekintik kedvezőnek. A bizottság ezért az I. mellékletben említett gyógyszerekre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek visszavonását javasolta.

## A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK VISSZAVONÁSÁNAK INDOKOLÁSA

Mivel:

- A bizottság a benfluorextartalmú gyógyszerek vonatkozásában lefolytatta a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikke szerinti eljárást.
- A bizottság a rendelkezésre álló adatok áttekintése után arra a következtetésre jutott, hogy a benfluorex a rendes felhasználási körülmények mellett káros, mivel pulmonalis hipertóniához és szívbillentyű-elváltozásokhoz vezet. Az ilyen billentyűelváltozások a szív funkciójának progresszív károsodásához és az ehhez társuló klinikai tünetekhez vezethetnek, ami súlyos esetekben szívműtétet tesz szükségessé.
- A bizottság felhívta a figyelmet, hogy a szívbillentyűk alaki és funkcionális rendellenességei csak átlagosan 328 napos expozíció után figyelhetők meg. Emellett a funkcionális rendellenességek hosszú távú expozíció miatt kialakuló súlyosbodása sem zárható ki; ez különösen aggodalomra ad okot, tekintve, hogy a terméket hosszú időn keresztül kell alkalmazni, átlagosan 3 éves expozíciós idővel (a felhasználási adatok alapján).
- A bizottság mérlegelte a benfluorex haszon-kockázat arányát a rendes felhasználási feltételek mellett, és úgy ítélte meg, hogy a szívbillentyű-betegség fent említett, bizonyított kockázata nem elfogadható, figyelembe véve, hogy a benfluorex csupán korlátozott haszonnal jár a 2-es típusú cukorbetegség kezelése terén.
- A fenti megállapítások fényében a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a benfluorextartalmú gyógyszerek haszon/kockázat aránya a rendes felhasználási körülmények mellett nem kedvező.

A módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikkének (2) bekezdése szerinti rendelkezéseket követve az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszereket értékelő bizottsága (CHMP) az I. mellékletben felsorolt összes benfluorextartalmú gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasolja.