

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnů údajů o přípravku a příbalových informací předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát a gemfibrozil (viz příloha I)

Fibráty (fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát a gemfibrozil) jsou třídou hypolipidemik, která účinkují prostřednictvím aktivace receptoru typu alfa aktivovaného peroxisomovým proliferátorem (PPAR-alfa), s výjimkou bezafibrátu, který je agonistou všech tří izoform receptoru PPAR – alfa, gamma a delta. U fibrátů byla prokázána schopnost snížit plazmatické koncentrace triacylglycerolů (TG) o 30 % až 50 % a zvýšit hladinu cholesterolu s lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL-C) o 2 % až 20 %. Jejich účinek na cholesterol s lipoproteiny o nízké hustotě (LDL-C) je různý, od žádného vlivu po velmi malý pokles hladiny v řádu 10 %.

Fibráty mají shodný mechanismus působení a kvalitativně podobný účinek na hladinu lipidů krevního séra triacylglycerolů (snížení) a koncentrace HDL-cholesterolu (zvýšení). Pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) v tomto ohledu přezkoumala všechny dostupné údaje o přínosu a riziku fibrátů při léčbě kardiovaskulárních onemocnění (mortalita a morbidita) a dyslipidemií, jak původně schválil výbor CHMP, a došla k závěru, že ve většině případů byly indikace pro fibráty uděleny převážně na základě jejich účinků na tyto náhradní parametry a že je k dispozici pouze málo důkazů o účincích různých fibrátů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost v současné době registrovaných fibrátů byla zkoumána hlavně v šesti rozsáhlých, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích: the Helsinki Heart Study (HHS) a Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) s gemfibrozilem, Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study a Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER) Study s bezafibrátem, the Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study a Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study (ACCORD) s fenofibrátem. Pro ciprofibrát nejsou k dispozici žádné údaje z randomizovaných kontrolních studií, ve skupině však nebyly prokázány rozdíly v účinku náhradního markera.

Velké studie fibrátů prokázaly i přes rozdíly v metodice a studovaných populacích, že léčba fibráty může omezit případy ischemické choroby srdeční, neexistují však jasné důkazy o tom, že mohou omezit mortalitu z jakýchkoli příčin v rámci primární a sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění.

Celkově dostupné důkazy naznačují, že i přes dlouhodobou přítomnost fibrátů na trhu existují pouze omezené důkazy o dlouhodobém klinickém přínosu jejich používání v rámci primární a sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění. Protože z předložených údajů nelze získat důkaz o jejich terapeutické účinnosti, použití všech fibrátů jako léků první volby u těchto indikací už není odůvodněné, s výjimkou gemfibrozilu, který prokázal přínos v primární prevenci kardiovaskulární morbidity u mužů v případě, kdy nelze použít statin. Nicméně účinek fibrátů převážně na triacylglyceroly, ale i menší, avšak celkově pozitivní účinek na HDL a LDL cholesterol naznačuje, že existují podskupiny pacientů, pro něž by mohla být tato léčba přínosem.

Na základě výše zmíněných údajů se dospělo k závěru, že je třeba u všech fibrátů aktualizovat informace o přípravku, aby odrážely dostupné důkazy a současnou klinickou praxi, a definovat skupiny pacientů, u nichž je vyšší pravděpodobnost, že pro ně bude léčba fibráty přínosná, jako jsou např. pacienti se závažnou hypertriacylglycerolémií se sníženou hladinou HDL cholesterolu nebo bez snížené hladiny HDL cholesterolu nebo pacienti se smíšenou hyperlipidémií, u kterých je kontraindikováno použití statinu nebo není snášen.

Také se uznalo, že studie poskytly důkazy o tom, že se gemfibrozil může lišit od ostatních přípravků této třídy a může mít příznivější profil, což odůvodňuje rozdíl v uvedených indikacích pro tento přípravek ve smyslu zahrnutí léčby primární hypercholesterolémie a primární prevence kardiovaskulární morbidity u mužů v případě, že použití statinu je kontraindikováno nebo není snášen.

Ohledně současného podávání fibrátů se statiny není k dispozici dostatek údajů o dlouhodobé účinnosti takové léčby, aby se mohlo vyslovit pozitivní doporučení pro většinu fibrátů. Nicméně výsledky z lipidové studie ACCORD společně s výsledky předchozích studií a meta-analýzami studií fibrátů podporují u jistých dávek fenofibrátu (tobolky 100, 300, 67, 200, 250 mg a potahované tablety 160 a 145 mg) přínos přidavné léčby v terapii populace s dyslipidémií, u které statin sám o sobě dostatečně nereguluje hladinu triacylglycerolů a HDL cholesterolu. Zdá se, že přidání

fenofibrátu k simvastatinu snižuje u této populace zvýšené riziko, a tato skutečnost byla zohledněna u indikací uvedených pro tento přípravek.

Na základě výše uvedených skutečností výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci těchto přípravků a také došel k závěru, že profil přínosu a rizika fibrátů je pro schválené indikace nadále příznivý.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnech údajů o přípravku a příbalových informacích.

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP vzal v potaz řízení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění pro léčivé přípravky obsahující fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát a gemfibrozil,
- výbor CHMP zvážil doporučení pracovní skupiny pro farmakovigilanci ohledně přezkoumání přínosu a rizik fibrátů při léčbě kardiovaskulárních onemocnění (mortalita a morbidita) a dyslipidemií,
- výbor CHMP posoudil dodatečně zveřejněné údaje o fibrátech včetně výsledků lipidové studie ACCORD, které podpořily použití fenofibrátu (tobolky 100, 300, 67, 200 a 250 mg a obalované tablety 160 a 145 mg) jako přídatnou léčbu ke statinu u pacientů se smíšenou hyperlipidemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem v případě, kdy statin sám o sobě dostatečně nereguluje hladinu triacylglycerolů a HDL cholesterolu,
- na základě poskytnutých údajů došel výbor CHMP k závěru, že všechny fibráty nejsou dostatečně účinné v primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění, s výjimkou gemfibrozilu, který prokázal přínos v primární prevenci kardiovaskulární morbidity u mužů v případě, kdy nelze použít statin. Nicméně pro pacienty trpící závažnou hypertriacylglycerolémií a jistými druhy dyslipidémie, u nichž nelze k léčbě použít statin, může být léčba fibráty stále ještě přínosná. Fenofibrát dále prokázal přínos jako přídatná léčba ke statinům, jak je popsáno výše,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát a gemfibrozil (viz příloha I). Změny příslušných oddílů souhrnů údajů o přípravku a příbalových informací těchto přípravků jsou uvedeny v příloze III.