

Приложение II

**Научни заключения и основания за изменение на Кратките
характеристики на продукта и на листовките, представени от
Европейската агенция по лекарствата**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на лекарствени продукти, съдържащи фенофибрат, беафибрат, ципрофибрат и гемфиброзил (вж. Приложение I)

Фибратите (фенофибрат, беафибрат, ципрофибрат и гемфиброзил) (fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate and gemfibrozil) са клас липидо-понижаващи лекарства и въздействат основно чрез активиране на пероксизом пролифераторно активиран рецептор - алфа (PPAR-алфа), с изключение на беафибрат, който е агонист за всичките три PPAR изоформи алфа, гама и делта. Доказано е, че фибратите намаляват плазмените триглицериди (TG) от 30 % до 50 % и повишават нивото на холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-C) от 2 % до 20 %. Ефектът им върху холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) е променлив, като се започне от липса на ефект до слабо намаление от порядъка на 10 %.

Фибратите имат общ механизъм на действие и оказват качествено подобен ефект върху концентрациите на серумните липиди - триглицериди (намаление) и HDL-холестерол (увеличение). В тази връзка, прегледът на Работната група по лекарствена безопасност (PhVWP) на всички налични данни относно ползата/риска от фибрати в лечението на сърдечносъдови заболявания (смъртност и заболяемост) и дислипидемия, както е първоначално одобрено от CHMP, води до заключението, че в повечето случаи показанията за фибрати са били предоставени предимно на базата на тяхното въздействие върху тези сурогатни параметри и затова доказателства за ефектите на различните фибрати върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност са малко.

В дългосрочен план ефикасността и безопасността на понастоящем разрешените фибрати основно са били разгледани в шест големи рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания: Helsinki Heart Study (HHS) [Изследване на сърцето в Хелзинки] и Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) [HDL интервенция при ветерани] с гемфиброзил, Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study [Превенция на инфаркт с беафибрат] и Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER) Study [Понижаване честотата на събития на артериални заболявания на долните крайници] с беафибрат, Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study [Фенофибрат и понижаване честотата на събития при диабет] и Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study (ACCORD) [Действия за контрол на риска от сърдечносъдови заболявания при диабет] с фенофибрат. Не са налични данни от рандомизирано, контролирано изпитване за ципрофибрат, но разлики в класа по отношение на ефектите на сурогатния маркер не са доказани.

Въпреки различията в методологията и проучваните групи, основните изпитвания на фибрат са показали, че лечението с фибрати може да намали събитията на коронарна болест на сърцето, но няма ясни доказателства, че те могат да намалят смъртността поради всички причини при първичната или вторичната превенция на сърдечносъдови заболявания.

Като цяло, наличните данни показват, че въпреки дългото присъствие на фибрати на пазара, има само ограничени данни за дългосрочната клинична полза от тяхното използване в основните и вторичните превенции на сърдечносъдови заболявания. Тъй като терапевтичната ефективност не може да бъде получена от предоставените данни, използването на фибрати като първа линия на лечение при тези показания вече не е оправдано за всички фибрати, с изключение на гемфиброзил, който показва полза за първична превенция на сърдечносъдовата заболяемост при мъжете, когато не може да бъде използван статин. Въпреки това, ефектът на фибратите основно върху триглицеридите, но също по-малък, но като цяло положителен ефект върху HDL и LDL холестерола предполага, че има подгрупи пациенти, които могат да се възползват от тази терапия.

Въз основа на горните данни е заключено, че продуктовата информация за всички фибрати трябва да се актуализира, за да отразява наличните данни и съвременната клинична практика, и за да се определят групи от пациенти, които са по-склонни да извлекат полза от фибратите, като пациенти с тежка хипертриглицеридемия със или

без нисък HDL холестерол, или със смесена хиперлипидемия, когато статин е противопоказан или не се понася добре.

Също така се признава, че изпитванията са представили доказателства, че гемфиброзил може да се различава от останалите представители на класа и може да има по-благоприятни показатели, като усещането е, че обособяването в дадени показания за гемфиброзил оправдава включването и лечението само на първична хиперхолестеролемия и първична превенция на сърдечносъдовата заболяемост при мъжете, когато статин е противопоказан или не се понася добре.

По отношение на едновременното приложение на фибрати със статини, липсват достатъчно данни за дългосрочната ефикасност на такава терапия, която да позволи положителни препоръки за повечето фибрати. Въпреки това, за определени дози фенофибрат (100, 300, 67, 200, 250 mg капсули и 160 и 145 mg филмирани таблетки), резултатите от изпитването на липиди ACCORD, заедно с предходни проучвания и резултатите от мета-анализите от изпитванията на фибрат, подкрепят ползата от добавяне на терапия в дислипидемичната група, когато триглицеридите и HDL холестерола не са адекватно контролирани със самостоятелно приеман статин. Добавянето на фенофибрат към симвастатин изглежда намалява допълнителния риск в тази група и това е отразено в дадените показания за този продукт.

Въз основа на гореизложеното, CHMP препоръчва изменението на разрешенията за употреба и стига до заключението, че съотношението полза/риск на фибратите все още е положително за одобрените показания.

Основания за изменение на Кратките характеристики на продукта и листовките

Като се има предвид, че
СНМР разглежда сезирането по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствени продукти, съдържащи фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат и гемфиброзил.

СНМР разглежда препоръките на Работната група за фармакологична бдителност за преразглеждане на ползата/риска от фибратите в лечението на сърдечносъдови заболявания (смъртност и заболяемост) и дислипидемия.

СНМР разглежда допълнителни публикувани данни за фибратите, включително резултати от проучването на липиди ACCORD, които подкрепят използването на фенофибрат (100, 300, 67, 200, 250 mg капсули и 160 и 145 mg филмирани таблетки) като допълнение към терапия със статин при пациенти със смесена хиперлипидемия с висок сърдечносъдов риск, когато триглицеридите и HDL холестерола не са адекватно контролирани със самостоятелно приеман статин.

От предоставените данни СНМР стига до заключението, че е налице липса на терапевтичен ефект при първичната или вторичната превенция на сърдечносъдови заболявания за всички фибрати, с изключение на гемфиброзил, който показва полза по отношение на първичната превенция на сърдечносъдовата заболяемост при мъжете, когато статин не може да бъде използван. Все пак при тежка хипертриглицеридемия и определени дислипидемии, когато статин не може да се използва, пациентите могат да се възползват от лечение с фибрати. Освен това, фенофибрат показва полза като допълнение към лечението със статини, както е описано по-горе.

СНМР препоръчва изменението на разрешението за употреба, за което са определени съответните точки на Кратките характеристики на продукта и листовките в Приложение III за лекарствени продукти, съдържащи фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат и гемфиброзил (вж. Приложение I).