



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. Februar 2011
EMA/643808/2010 Rev.1
EMA/H/A-31/001238

Fragen und Antworten zu einer Überprüfung von Fibrat-haltigen Arzneimitteln

Ergebnis eines Verfahrens gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Überprüfung zur Sicherheit und Wirksamkeit von Fibraten abgeschlossen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) kam zu dem Schluss, dass der Nutzen der Fibrate zwar weiterhin die Risiken überwiegt, sie allerdings nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, die hohe Blutfettwerte wie einen hohen Cholesterinspiegel nach sich ziehen, eingesetzt werden sollten, außer in seltenen Fällen. Dies bedeutet, dass Patienten, bei denen erhöhte Blutfettwerte frisch diagnostiziert wurden, zunächst nicht mit diesen Arzneimitteln behandelt werden sollten, es sei denn, sie weisen sehr hohe Werte an Triglyzeriden (einer Art Fett) im Blut auf. Fibrate können jedoch bei Patienten angewendet werden, die keine Statine (eine andere Arzneimittelgruppe, die zur Senkung der Blutfettwerte eingesetzt wird) einnehmen dürfen.

Was sind Fibrate?

Fibrate sind eine Wirkstoffgruppe, die zur Senkung der Lipidwerte wie dem Cholesterin und den Triglyzeriden im Blut eingesetzt werden können. Erhöhte Blutfettwerte stellen einen Risikofaktor für Herzerkrankungen (z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall) dar und Fibrate werden bei Patienten, bei denen Ernährungsumstellungen und körperliche Bewegung keinen ausreichenden Erfolg gebracht haben, als Lipidsenker eingesetzt.

Fibrate sind so genannte PPAR-Agonisten, d. h. sie aktivieren einen bestimmten Rezeptortyp, den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor. Dieser Rezeptor ist in vielen Körperzellen nachweisbar und dort am Abbau der Nahrungsfette, insbesondere der Triglyzeride und des Cholesterins, beteiligt. Bei Aktivierung des Rezeptors wird der Fettabbau beschleunigt und somit die Entfernung von Cholesterin und Triglyzeriden aus dem Blut unterstützt.

Fibrate werden seit den 1960er Jahren eingesetzt. In der Europäischen Union sind derzeit vier Vertreter dieser Wirkstoffgruppe erhältlich:



- **Bezafibrat.** Dieses Arzneimittel ist seit 1977 auf dem Markt, vorwiegend unter den Handelsnamen Bezalip, Cedur, Eulitop und Befizal, aber auch als Generikum. Es wird in Österreich, Belgien, Zypern, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Portugal, Rumänien, Spanien, Schweden und dem Vereinigten Königreich vertrieben;
- **Ciprofibrat.** Dieses Arzneimittel ist seit 1995 vorwiegend unter dem Handelsnamen Lipanor oder Modalim sowie als Generikum erhältlich und wird in Belgien, Bulgarien, Zypern, der Tschechischen Republik, Estland, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Lettland, Litauen, Luxemburg, den Niederlanden, Polen, Portugal, Rumänien, der Slowakei und dem Vereinigten Königreich vermarktet;
- **Fenofibrat.** Dieses Arzneimittel ist seit 1975 erhältlich. Es wird hauptsächlich unter dem Handelsnamen Lipanthyl sowie als Generikum vermarktet und in allen Mitgliedstaaten der EU außer Dänemark, den Niederlanden, Island und Norwegen vertrieben;
- **Gemfibrozil.** Dieses Arzneimittel ist seit 1981 erhältlich und wird vorwiegend unter dem Handelsnamen Lopid sowie als Generikum vermarktet. Vertrieben wird es in Österreich, Zypern, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Island, Irland, Italien, den Niederlanden, Portugal, Slowenien, der Slowakei, Spanien, Schweden und dem Vereinigten Königreich.

Diese Arzneimittel sind alle nach nationalen Verfahren zugelassen.

Warum wurden Fibrate untersucht?

Die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des CHMP stellte 2005 fest, dass der Langzeit-Nutzen von Fibraten zur Senkung kardiovaskulärer Risiken im Vergleich zu dem stärkeren Nutzen der Statine (einer anderen Wirkstoffgruppe zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut) nur in begrenztem Maße nachgewiesen ist. Daraufhin überprüfte die Arbeitsgruppe im Auftrag der zuständigen Arzneimittelbehörden der Länder, in denen die Arzneimittel vermarktet werden, die Nutzen und Risiken aller Fibrat-haltigen Arzneimittel. Ziel der Überprüfung war es, unter Berücksichtigung ihrer Sicherheit, Wirksamkeit als Lipidsenker und der Verfügbarkeit anderer lipidsenkender Arzneimittel, die zum Zeitpunkt der ersten Nutzung der Fibrate noch nicht auf dem Markt waren, festzulegen, wie Fibrate zukünftig eingesetzt werden sollen. Nach Auswertung der Daten kam die PhVWP zu dem Schluss, dass es keine neuen Sicherheitsfragen in Bezug auf Fibrate gibt und Fibrat-haltige Arzneimittel durchaus ihre Berechtigung als Lipidsenker haben, aber nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden sollten.

Die Entscheidungen der PhVWP wurden den Unternehmen, die Fibrate vermarkten, mitgeteilt, damit sie die von der Arbeitsgruppe empfohlenen Änderungen umsetzen konnten. Einige stellten die Beschränkung des Einsatzes allerdings in Frage. Daraufhin ersuchte die Arzneimittelbehörde im Vereinigten Königreich am 20. Oktober 2009 den CHMP, eine umfassende Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Fibraten zu erstellen und eine Stellungnahme dazu abzugeben, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Fibrat-haltigen Arzneimitteln beibehalten oder innerhalb der Europäischen Union unterschiedlich gehandhabt werden sollen.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP überprüfte sowohl die Informationen, die die PhVWP während ihrer Prüfung gesammelt hatte, als auch die Antworten der Unternehmen auf spezifische Fragen. Außerdem überprüfte der Ausschuss die neuesten Daten klinischer Studien, u. a. einer Studie, bei der die Wirkung von Fenofibrat als Ergänzung (Add-on) zu Statinen untersucht worden war.

Welche Schlussfolgerungen zog der CHMP?

Der Ausschuss bestätigte die Schlussfolgerungen der PhVWP, dass Fibrate nach wie vor eine sichere Option zur Senkung des Lipidspiegels sind, ihr Einsatz als Mittel der ersten Wahl aber nicht gerechtfertigt ist. Fibrate sollten nur dann zum Einsatz kommen, wenn Statine kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. Allerdings stellte der Ausschuss fest, dass bei Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie (sehr hohen Triglyzeridwerten im Blut) Fibrate den Triglyzeridspiegel effizienter senken als Statine und bei diesen Patienten ein Einsatz von Fibraten als Erstlinienmedikation weiterhin angemessen ist.

Der Ausschuss führte weiterhin die neuen aus der Add-on-Studie gewonnenen Daten für Fenofibrat an, die Änderungen gegenüber den Empfehlungen der PhVWP befürworten. Als Ergebnis sprach sich der Ausschuss unter bestimmten Umständen für den gemeinsamen Einsatz von Fenofibrat mit einem Statin aus, und zwar, wenn Risikopatienten mit alleiniger Einnahme eines Statins ihre Blutfettwerte nicht hinreichend senken können.

Basierend auf der Auswertung der derzeit verfügbaren Daten und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses kam der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen der Fibrate im Rahmen der genannten Einschränkungen nach wie vor deren Risiken überwiegt und empfahl für [alle vier Fibrate](#) spezifische Änderungen in den Informationen für Ärzte und Patienten.

Wie lauten die Empfehlungen für Patienten?

- Patienten, die derzeit Fibrate zur Senkung ihrer Blutfettwerte einnehmen, sollen dies weiterhin tun. Es gibt keine neuen Sicherheitsbedenken zu diesen Arzneimitteln.
- Patienten, die ein Fibrat-haltiges Arzneimittel einnehmen, sollten allerdings einen Termin mit ihrem behandelnden Arzt vereinbaren, um überprüfen zu lassen, ob dieses Arzneimittel die geeignetste Wahl zur Senkung der Blutfettwerte ist.
- Bei Fragen sollen sich die Patienten an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Wie lauten die Empfehlungen für verschreibende Ärzte?

- Ärzte werden daran erinnert, dass Patienten mit hohen Blutfettwerten Fibrate nicht als Mittel der ersten Wahl verschrieben werden sollte, es sei denn, sie gehören in eine der folgenden spezifischen Gruppen:
 - Patienten mit massiver Hypertriglyzeridämie;
 - Patienten, bei denen Statine kontraindiziert sind oder die keine Statine vertragen.
- Sie sollen die Behandlungsstrategie von Patienten, die Fibrate zur Kontrolle ihrer Blutfettwerte einnehmen, überprüfen, um sicherzustellen, dass ihr Patient tatsächlich die geeignetste Behandlung erfährt.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 28. Februar 2011.