

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat in gemfibrozil (glejte Dodatek I)

Fibrati (fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat in gemfibrozil) so skupina zdravil, ki znižujejo lipide in v glavnem učinkujejo z aktiviranjem receptorja alfa, aktiviranega s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR-alfa), razen bezafibrata, ki je agonist za vse tri izooblike PPAR, in sicer alfa, gama in delta. Fibrati dokazano znižujejo trigliceride v plazmi (TG) za 30–50 % in zvišujejo raven holesterola v lipoproteinih visoke gostote (HDL-C) za 2–20 %. Na holesterol v lipoproteinih nizke gostote (LDL-C) učinkujejo različno; lahko so brez učinka ali pa prispevajo k majhnemu znižanju v obsegu 10 %.

Vsem fibratom je skupen enak mehanizem delovanja, imajo pa tudi kvalitativno podobne učinke na trigliceride v serumu (ki jih znižujejo) in koncentracije holesterola HDL (ki jih zvišujejo). Zato je bilo v pregledu vseh razpoložljivih podatkov v zvezi s koristmi in tveganji uporabe fibratov pri zdravljenju kardiovaskularnih (umrljivost in obolevnost) in dislipidemičnih bolezni, ki ga je opravila delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) in ga je prvotno odobril CHMP, zaključeno, da so indikacije za fibrate odobrene večinoma na osnovi njihovega učinkovanja na te nadomestne parametre, dokazov glede učinkov različnih fibratov na umrljivost in obolevnost zaradi kardiovaskularnih bolezni pa je na voljo le malo.

Dolgoročna učinkovitost in varnost fibratov, za katere je trenutno izdano dovoljenje, sta bili v glavnem preučeni v šestih velikih randomiziranih in s placebom kontroliranih študijah: v študiji z nazivom Helsinško srce (Helsinki Heart, HHS) in intervencijskem preskušanju učinkov uravnavanja holesterola HDL, ki jo je sponzoriral ameriški urad za vojne veterane (Veterans Affairs HDL Intervention Trial, VA-HIT), so preučevali gemfibrozil, v študiji preprečevanja infarkcije s pomočjo bezafibrata (Bezafibrate Infarction Prevention, BIP) in študiji zmanjševanja dogodkov v zvezi z arterijskimi boleznimi spodnjih okončin (Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction, LEADER) so preučevali bezafibrat, v intervencijski študiji zmanjševanja dogodkov pri sladkornih bolnikih s pomočjo fenofibrata (Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes, FIELD) in študiji nadziranja kardiovaskularnega tveganja pri sladkornih bolnikih (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD) pa so preučevali fenofibrat. Za ciprofibrat podatki randomiziranega in kontroliranega preskušanja niso na voljo, vendar v celotni skupini ni dokazanih razlik v nadomestnih kazalnikih učinka.

Kljub razlikam v metodologiji in študijskih populacijah so glavni preskusi s fibrati dokazali, da lahko zdravljenje z njimi zmanjša pogostost dogodkov v zvezi s koronarno boleznijo, ni pa jasnega dokaza, da lahko pri primarnem ali sekundarnem preprečevanju kardiovaskularne bolezni znižajo umrljivost ne glede na vzrok smrti.

Zbrani podatki, ki so na voljo, v splošnem kažejo, da je dokazov o dolgoročnih kliničnih koristih uporabe fibratov pri primarnem ali sekundarnem preprečevanju kardiovaskularne bolezni le malo, čeprav so fibrati na trgu že dolgo. Ker iz zbranih podatkov ni mogoče dokazati terapevtske učinkovitosti, uporaba fibratov kot zdravila prve izbire pri teh indikacijah za vse fibrate ni več upravičena, razen za gemfibrozil, pri katerem je dokazana korist pri primarnem preprečevanju umrljivosti moških zaradi kardiovaskularnih bolezni, če ni mogoče uporabiti statina. Vendar pa učinki, ki jih imajo fibrati v glavnem na trigliceride (v manjši meri pa vplivajo tudi na holesterol HDL in LDL, vendar je ta vpliv na splošno pozitiven), kažejo, da obstajajo podskupine pacientov, ki bi jim tovrstno zdravljenje lahko vseeno koristilo.

Na osnovi zgoraj navedenih podatkov je bilo ugotovljeno, morajo biti podatki o zdravilu za vse fibrate posodobljeni, tako da bodo odražali razpoložljive dokaze in trenutno klinično prakso, in da je treba določiti skupine pacientov, ki jim bodo fibrati najverjetneje koristili, na primer paciente z močno hipertrigliceridemijo z nizko vrednostjo holesterola HDL ali brez njega ali paciente s kombinirano hiperlipidemijo, pri katerih je uporaba statina kontraindicirana ali pa ga ne prenašajo.

Poleg tega so upoštevani tudi s preskusi ugotovljeni dokazi, ki pričajo, da se gemfibrozil morda razlikuje od drugih fibratov v skupini in ima morda bolj ugoden profil; zato se šteje, da je diferenciacija pri danih indikacijah za gemfibrozil, ki naj vključuje še zdravljenje primarne hiperholesterolemije in primarno preprečevanje obolevnosti za kardiovaskularnimi boleznimi pri moških, pri katerih je uporaba statina kontraindicirana ali pa ga ne prenašajo, upravičena.

V zvezi s sočasno uporabo fibratov in statinov ni dovolj podatkov o dolgoročni učinkovitosti takšnega zdravljenja, ki bi omogočali kakršnakoli pozitivna priporočila za večino fibratov. Vendar pa rezultati

preskušanja ACCORD, kjer so spremljali lipide, skupaj s prejšnjimi rezultati študij in meta analizami preskušanj v zvezi s fibrati za določene odmerke fenofibrata (100, 300, 67, 200 in 250 mg kapsule ter 160 in 145 mg filmsko obložene tablete) potrjujejo korist pri dodatnem zdravljenju pri populaciji z dislipidemijo, kadar trigliceridov in holesterola HDL ni mogoče ustrezno nadzirati le s statinom. Zdi se, da dodajanje fenofibrata simvastatinu zmanjšuje naraščajoče tveganje v tej populaciji, kar odražajo tudi indikacije, podane za to zdravilo.

Na osnovi zgoraj navedenega CHMP priporoča dopolnitev dovoljenj za promet in zaključuje, da je profil koristi in tveganja pri fibratih v okviru dogovorjenih indikacij še vedno ugoden.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- CHMP je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat in gemfibrozil.
- CHMP je obravnaval priporočila delovne skupine za farmakovigilanco (PhVWP) glede pregleda koristi in tveganj fibratov pri zdravljenju kardiovaskularnih (umrljivost in obolevnost) in dislipidemičnih bolezni.
- CHMP je upošteval dodatne objavljene podatke o fibratih, vključno z rezultati preskušanja v zvezi lipidi (ACCORD), ki potrjujejo koristi fenofibrata (100, 300, 67, 200 in 250 mg kapsule ter 160 in 145 mg filmsko obložene tablete), uporabljenega kot dodatek statinu pri zdravljenju pacientov s kombinirano hiperlipidemijo in visokim tveganjem za kardiovaskularne bolezni, kadar samo s statinom ni mogoče ustrezno nadzirati trigliceridov in holesterola HDL.
- Iz predloženih podatkov CHMP zaključuje, da pri primarnem ali sekundarnem preprečevanju kardiovaskularnih bolezni noben fibrat ni terapevtsko učinkovit, razen gemfibrozil, ki se je izkazal za koristnega pri primarnem preprečevanju obolevnosti za kardiovaskularnimi boleznimi pri moških, pri katerih ni mogoče uporabljati statina. Pri močni hipertrigliceridemiji in določenih dislipidemijah, pri katerih ni mogoče uporabiti statina, pa zdravljenje s fibrati lahko pacientom vseeno koristi. Kot je podrobneje opisano zgoraj, se je fenofibrat poleg tega izkazal za koristnega kot dodatek pri zdravljenju s statini.

CHMP priporoča spremembo dovoljenj za promet za zdravila, ki vsebujejo fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat in gemfibrozil (glejte Dodatek I) in katerih ustrezna poglavja povzetkov glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo so navedeni v Dodatku III.