

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrnoch
charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľov
predložené agentúrou EMA**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich fenofibrát, bezafibrát, kiprofibrát a gemfibrozil (pozri prílohu I)

Fibráty (fenofibrát, bezafibrát, kiprofibrát a gemfibrozil) tvoria skupinu liekov znižujúcich lipidy a účinkujú najmä aktiváciou receptora aktivovaného peroxizómovým proliferátorom – alfa (PPAR-alfa) s výnimkou bezafibrátu, ktorý je agonistom všetkých troch izoformiem PPAR – alfa, gama a delta. Dokázalo sa, že fibráty znižujú hladinu triglyceridov (TG) v plazme o 30 % až 50 % a zvyšujú hladinu lipoproteínu cholesterolu s vysokou hustotou (HDL-C) o 2 % až 20 %. Ich účinok na lipoproteín cholesterol s nízkou hustotou (LDL-C) je variabilný; môže byť od nuly až po malý pokles do 10 %.

Fibráty majú rovnaký mechanizmus účinku a kvalitatívne majú podobný vplyv na koncentráciu lipidov triglyceridov v sére (zníženie) a na koncentráciu HDL-cholesterolu (zvýšenie). Pracovná skupina pre dohľad nad liekmi (PhVWP) v tomto zmysle preskúmala všetky dostupné údaje o prínose a riziku fibrátov pri liečbe kardiovaskulárnych (mortalita a morbidita) a dyslipidemických ochorení, ktoré pôvodne schválil výbor CHMP, a dospela k záveru, že indikácie pre fibráty boli vo väčšine prípadov udelené najmä na základe ich účinku na tieto náhradné parametre a že o účinku rôznych fibrátov na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu bolo dostupných málo dôkazov.

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť fibrátov, ktoré sú v súčasnosti povolené, sa skúmala najmä v šiestich rozsiahlych randomizovaných štúdiách kontrolovaných placebom: v štúdií Helsinské srdce (HHS) a v štúdií Zásah HDL do záležitostí veteránov (VA-HIT) skúmajúcich gemfibrozil, v štúdií Prevencia infarktu pomocou bezafibrátu (BIP), v štúdií Zníženie výskytu udalostí spojených s ochorením tepien v dolných končatinách (LEADER) pomocou bezafibrátu, v štúdií Zásah fenofibrátu pri znížení výskytu udalostí spojených s cukrovkou (FIELD) a v štúdií Opatrenie na kontrolu kardiovaskulárneho rizika v prípade cukrovky skúmajúcej fenofibrát (ACCORD). Pokiaľ ide o kiprofibrát, nie sú dostupné žiadne údaje z randomizovaných kontrolovaných štúdií, ale nepreukázali sa rozdiely v účinku náhradného markera v tejto skupine.

Hlavné štúdie skúmajúce fibráty napriek rozdielom v metodológii a v skúmaných skupinách pacientov preukázali, že liečba fibrátmi môže znížiť výskyt udalostí spojených s koronárnym ochorením srdca, ale neexistuje jasný dôkaz, že môžu znížiť mortalitu z akejkoľvek príčiny v rámci primárnej alebo sekundárnej prevencie kardiovaskulárneho ochorenia.

Z celkových dostupných dôkazov vyplýva, že napriek dlhodobej prítomnosti fibrátov na trhu existuje len obmedzený dôkaz o dlhodobom klinickom prínose pri ich použití v rámci primárnej alebo sekundárnej prevencie kardiovaskulárneho ochorenia. Keďže z predložených údajov sa nedá vyvodiť terapeutická účinnosť, použitie fibrátov ako liečby prvej línie pre tieto indikácie už nie je odôvodnené pre všetky fibráty okrem gemfibrozilu, pri ktorom sa preukázal prínos pre primárnu prevenciu kardiovaskulárnej morbidity v prípade mužov, keď sa nemôže použiť statín. Z účinku fibrátov najmä na triglyceridy a tiež z menšieho, ale celkovo pozitívneho účinku na HDL a LDL cholesterol vyplýva, že existujú podskupiny pacientov, pre ktorých je táto liečba prínosom.

Na základe uvedených údajov sa dospelo k záveru, že by sa mala aktualizovať informácia o produkte pre všetky fibráty tak, aby odzrkadľovala dostupné dôkazy a súčasnú klinickú prax a aby obsahovala vymedzenie skupín pacientov, pre ktorých by fibráty mohli byť prínosom, ako sú napríklad pacienti so závažnou hypertriglyceridémiou s nízkou hladinou HDL cholesterolu alebo bez nízkej hladiny HDL cholesterolu, alebo so zmiešanou hyperlipidémiou, keď je statín kontraindikovaný alebo keď nie je tolerovaný.

Vzhľadom na to že štúdie poskytli dôkaz, že gemfibrozil sa môže odlišovať od ostatných členov skupiny a môže mať priaznivejší profil, predpokladá sa, že rozlišovanie medzi danými indikáciami pre gemfibrozil je odôvodnené a má tiež zahŕňať liečbu primárnej hypercholesterolemie a primárnu prevenciu kardiovaskulárnej morbidity v prípade mužov, keď je statín kontraindikovaný alebo keď nie je tolerovaný.

Pokiaľ ide o súbežné podávanie fibrátov so statínmi, nie sú dostupné dostatočné údaje o dlhodobej účinnosti takejto liečby, aby sa mohli vyvodiť akékoľvek pozitívne odporúčania pre väčšinu fibrátov. Výsledky zo štúdie ACCORD, v ktorej sa skúmali lipidy, spolu s výsledkami predchádzajúcich štúdií a meta-analýzami zo štúdií skúmajúcich fibráty však v prípade určitých dávok fenofibrátu (100, 300, 67, 200, 250 mg kapsuly a 160 a 145 mg filmom obalené tablety) podporujú prínos doplnujúcej liečby

pre dyslipidemickú skupinu pacientov, keď triglyceridy a HDL cholesterol nie sú adekvátne kontrolované statínom samotným. Zdá sa, že pridanie fenofibrátu k simvastatínu znižuje prírastkové riziko v tejto skupine pacientov, čo sa odzrkadlilo v daných indikáciách pre tento liek.

Výbor CHMP na základe uvedených skutočností odporučil zmeny a doplnenia v povoleniach na uvedenie lieku na trh a dospel k záveru, že profil pomeru prínosu a rizika fibrátov je stále pozitívny v schválených indikáciách.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrnoch charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľov

Kedže

- výbor zvážil postúpenie vecí podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre lieky obsahujúce fenofibrát, bezafibrát, kiprofibrát a gemfibrozil,
- výbor CHMP zvážil odporúčania pracovnej skupiny pre dohľad nad liekmi po preskúmaní prínosu a rizika fibrátov pri liečbe kardiovaskulárnych (mortalita a morbidita) a dyslipidemických ochorení,
- výbor CHMP zvážil ďalšie publikované údaje o fibrátoch vrátane výsledkov štúdie ACCORD skúmajúcej lipidy, ktoré podporujú použitie fenofibrátu (100, 300, 67, 200, 250 mg kapsuly a 160 a 145 mg filmom obalené tablety) ako prídavku k liečbe statínom v prípade pacientov so zmiešanou hyperlipidémiou s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, keď triglyceridy a HDL cholesterol nie sú adekvátne kontrolované statínom samotným,
- výbor CHMP na základe predložených údajov dospel k záveru, že sa nedokázala terapeutická účinnosť všetkých fibrátov pri primárnej alebo sekundárnej prevencii kardiovaskulárneho ochorenia s výnimkou gemfibrozilu, pri ktorom sa preukázal prínos pre primárnu prevenciu kardiovaskulárnej morbidity v prípade mužov, keď sa nemôže použiť statín; pri závažnej hypertriglyceridémii a pri určitých dyslipidémiách, keď sa nemôže použiť statín, môže byť liečba fibrátmi pre pacientov stále prínosom; v prípade fenofibrátu sa preukázal aj prínos ako doplňujúca liečba k statínom, ako už bolo podrobne uvedené.

Výbor CHMP odporučil zmenu v povolení na uvedenie lieku na trh pre lieky obsahujúce fenofibrát, bezafibrát, kiprofibrát a gemfibrozil (pozri prílohu I). Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov sú uvedené v prílohe III .