

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu Grofibrat 215 S

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów w Europie, zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet, powodują prawie 4.1 milionów zgonów rocznie, czyli 46% wszystkich zgonów w Europie. Podobna sytuacja występuje w Stanach Zjednoczonych, gdzie choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów. Prognozuje się, że w 2030 roku, 40.5% populacji Stanów Zjednoczonych będzie cierpieć na jedną z chorób sercowo-naczyniowych. Niezależnie od wieku czy płci istnieją trzy czynniki ryzyka – palenie, podwyższone ciśnienie krwi oraz podwyższony poziom cholesterolu, które w znacznym stopniu przyczyniają się do rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, a w szczególności w połączeniu. Spośród wymienionych wyżej czynników kluczowym czynnikiem ryzyka jest poziom cholesterolu we krwi i może być on modyfikowany przez zmiany w diecie, aktywność fizyczną oraz farmakologicznie. Według najnowszych wytycznych statyny pozostają nadal złotym standardem w modyfikowaniu poziomu lipidów zarówno w pierwotnej jak i wtórnej chorobie sercowo-naczyniowej. Ich skuteczność polega na zmniejszeniu stężenia cholesterolu LDL a ponadto mają korzystny profil bezpieczeństwa. Jednak, pomimo wyraźnych korzyści w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL u wielu pacjentów nadal istnieje ryzyko rozwinięcia się choroby sercowo-naczyniowej. Można to wytłumaczyć wpływem innych frakcji lipidowych na rozwój choroby sercowo-naczyniowej takich jak, obniżenie poziomu cholesterolu HDL. Ostatnie badania wykazały, że coraz więcej pacjentów nie osiąga docelowego poziomu cholesterolu w trakcie monoterapii statynami i dopiero łączona terapia z innym produktem leczniczym obniżającym poziom cholesterolu jest skuteczna. Ponadto terapia łączona zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do monoterapii w wysokich dawkach.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Nieprawidłowy skład lipidów we krwi jest ważnym czynnikiem w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną śmierci w Europie i USA. Niezależnie od odpowiedniej diety i zdrowego trybu życia konieczne są skuteczne strategie farmakologicznego modyfikowania stężenia lipidów we krwi. Monoterapia statynami, chociaż wciąż uznawana za złoty standard dzięki doskonałej skuteczności w redukcji cholesterolu LDL oraz korzystny profil bezpieczeństwa, nie zawsze wystarczająco zmniejsza ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej. Można to wytłumaczyć wpływem innych frakcji lipidowych, szczególnie - podwyższonym stężeniem trójglicerydów i obniżonym stężeniem cholesterolu HDL. Dlatego też złożone podejście polegające na podawaniu leków działających za pośrednictwem różnych mechanizmów jest konieczne. Terapia fenofibratem prowadząca do silnego obniżenia poziomu trójglicerydów, zwiększenia poziomu cholesterolu HDL, a także obniżenia poziomu cholesterolu LDL, jest uważana za szczególnie korzystną jako dodatek do leczenia statynami pacjentów z dyslipidemią mieszaną lub może być stosowana jako monoterapia u pacjentów nietolerujących statyny. Grofibrat 215 S jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety oraz innych terapii niefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach: leczenie ciężkiej hipertrójglicydemii z niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez; mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.

VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Od czasu wprowadzenia czyli od 1970 roku, fenofibrat wykazał nie tylko doskonałą skuteczność, ale również pozytywny profil bezpieczeństwa u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Jego działania niepożądane są dobrze znane i nie stanowią dużego niebezpieczeństwa, jeśli terapia jest prowadzona zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Ponadto potencjalne interakcje ze stosowanymi jednocześnie produktami leczniczymi są szczegółowo opisane i można im zapobiec.

VI.2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Aktualna wiedza	Możliwość zapobiegania
Zaburzenia czynności nerek (wpływ na stężenie kreatyniny i mocznika)	Zmniejszenie dawki jest zalecane u pacjentów, u których występują zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min).	Leczenie powinno być przerwane w razie zwiększenia stężenia kreatyniny powyżej 50% GGN (górnego granicy normy). Zaleca się wykonanie pomiaru stężenia kreatyniny w pierwszych trzech miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo w trakcie leczenia.
Zapalenie trzustki	Wystąpienie zapalenia trzustki może być wynikiem braku skutecznego leczenia u pacjentów z ciężką hipertrójglicydemią, bezpośredniego wpływu leku lub może być spowodowane wtórnie przez tworzenie się kamieni w drogach żółciowych lub złożeń zatykających przewód żółciowy wspólny. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu FIELD, przeprowadzonym z udziałem 9795 pacjentów z cukrzycą typu 2, zaobserwowano znamienne statystycznie zwiększenie liczby przypadków zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (od 0,8% do 0,5%; p =0,031).	Tak, poprzez obserwację wczesnych objawów.
Zaburzenia naczyniowe: choroba zakrzepowo-zatorowa (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)	W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu FIELD odnotowano znamienne statystycznie zwiększenie częstości występowania zatorowości płucnej (od 0,7% w grupie otrzymującej placebo do 1,1% w grupie otrzymującej fenofibrat; p =0,022) i nieznamienne statystycznie zwiększenie występowania zakrzepicy żył głębokich (placebo: 1,0% [48/4900 pacjentów], fenofibrat: 1,4% [67/4895 pacjentów]; p = 0,074).	Tak, poprzez obserwację wczesnych objawów.
Czynność wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz, kamica żółciowa, zapalenie wątroby)	Obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz u niektórych pacjentów.	Przez pierwsze 12 miesięcy podawania leku zaleca się monitorowanie aktywności aminotransferaz co 3 miesiące, następnie okresowo. Należy zwrócić uwagę na pacjentów, u których aktywność aminotransferaz zwiększyła się i odstawić lek, jeżeli aktywność AspAT (SGOT) i AIAT (SGPT) zwiększy się powyżej wartości 3-krotności górnego limitu wartości uznanych za prawidłowe. Jeśli pojawią się symptomy wskazujące na zapalenie wątroby (np. żółtaczką,

		świad) i rozpoznanie zostanie potwierdzone przez testy laboratoryjne, leczenie fenofibratem należy przerwać.
Uczulenie na światło lub reakcje fototoksyczne	Istnieje kilka przypadków opisanych w literaturze opisujących świąd twarzy i kończyn, które pojawiły się kilka tygodni po wprowadzeniu leku, ale też ustąpiły po zaprzestaniu stosowania leku. Pojawiły się również dowody na reakcję krzyżową ketoprofenu i fenofibratu co wywołało fotodermatozę.	Tak, poprzez obserwację wczesnych objawów oraz zaprzestanie stosowania leku, w momencie gdy pojawią się pierwsze objawy.
Działanie toksyczne na mięśnie	Po podaniu fibratów i innych leków zmniejszających stężenie lipidów donoszono o działaniu toksycznym na mięśnie, w tym o rzadkich przypadkach rhabdomyolizy z uszkodzeniem nerek lub bez ich uszkodzenia. Częstość wystąpienia tych zaburzeń zwiększa się u pacjentów z hipoalbuminemią i współistniejącą niewydolnością nerek. Ryzyko działania toksycznego na mięśnie może się zwiększyć, jeśli lek jest stosowany z innym fibratem lub inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zwłaszcza jeśli poprzednio występowały choroby mięśni. Dlatego leczenie skojarzone fenofibratem i inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub innym fibratem należy stosować wyłącznie u pacjentów z ciężką mieszaną dyslipidemią i dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, jeśli nie występowały u nich wcześniej choroby mięśni; u tych pacjentów należy monitorować działanie toksyczne na mięśnie.	U pacjentów, u których istnieją czynniki predestynujące do miopatii i (lub) rozpadu mięśni prążkowanych, w tym: wiek powyżej 70 lat, osobnicza lub rodzinna skłonność do chorób mięśni, zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy i alkoholizm, możliwość wystąpienia rozpadu mięśni prążkowanych jest większa. Należy bardzo dokładnie ocenić stosunek ryzyka i korzyści leczenia u tych pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Działanie toksyczne na mięśnie należy podejrzewać u pacjentów odczuwających rozsięte bóle mięśniowe, u których występuje zapalenie, skurcze, osłabienie mięśni i (lub) znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (aktywność CK 5-krotnie powyżej normy). W takim przypadku należy przerwać leczenie fenofibratem.
Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Preparat zawiera laktozę.	Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Doustne leki przeciwzakrzepowe	Fenofibrat nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i może zwiększyć ryzyko krwawień.	Należy zmniejszyć dawkę doustnych leków przeciwzakrzepowych mniej więcej o jedną trzecią na początku leczenia i następnie stopniowo dostosować dawkę. Jeśli to potrzebne, należy monitorować wskaźnik INR (ang. International Normalised Ratio).
Cyklosporyna	Zgłoszono wystąpienie kilku ciężkich przypadków odwracalnej niewydolności nerek w razie równoczesnego podawania fenofibratu	Czynność nerek u tych pacjentów musi być ściśle monitorowana, a leczenie fenofibratem należy przerwać, gdy wystąpi znacząca zmiana wyników badań

	i cyklosporyny.	laboratoryjnych.
Inhibitory reduktazy HMG-CoA i inne fibraty	Ryzyko ciężkiego oddziaływania toksycznego na mięśnie wzrasta, jeśli fenofibrat jest stosowany w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA lub innymi fibratami.	Tego rodzaju leczenie należy stosować ostrożnie a pacjent powinien być monitorowany w kierunku objawów toksyczności mięśniowej.
Glitazony	Zgłoszono wystąpienie kilku przypadków odwracalnego, paradoksalnego zmniejszenia stężenia frakcji HDL cholesterolu podczas równoczesnego przyjmowania fenofibratu i glitazonów.	Z tego powodu zaleca się kontrolę stężenia cholesterolu HDL, gdy leki te są stosowane łącznie, i zaprzestanie leczenia jednym z nich, gdy stężenie cholesterolu HDL jest zbyt małe.
Enzymy cytochromu P - 450	Z badań <i>in vitro</i> na ludzkich mikrosomach wątroby wynika, że fenofibrat i kwas fenofibrynowy w stężeniu terapeutycznym są słabymi inhibitorami CYP2C19 i CYP2A6 i słabymi do umiarkowanych inhibitorami CYP2C9.	Pacjenci leczeni fenofibratem i lekami metabolizowanymi przez CYP2C19, CYP2A6, a zwłaszcza CYP2C9, z wąskim wskaźnikiem terapeutycznym, powinni być uważnie monitorowani. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkę leku.

Istotne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Aktualna wiedza
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Śródmiąższowe choroby płuc. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Rabdomioliza. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Żółtaczką, powikłania kamicy żółciowej (np. zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych, kolka żółciowa).	Są to działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz spontanicznie zgłaszane dodatkowo po wprowadzeniu produktu Grofibrat 215 S do obrotu. Nie można było precyzyjnie określić częstości występowania tych działań niepożądanych i zostały zakwalifikowane jako „częstość nieznaną”.

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Aktualna wiedza
Dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia	Bezpieczeństwo i skuteczność fenofibratu u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia nie zostało ustalone. Brak dostępnych danych. Dlatego nie zaleca się stosowania fenofibratu u chorych poniżej 18 lat.
Niewydolność wątroby	U pacjentów z niewydolnością wątroby Grofibrat 215 S nie jest zalecany ze względu na brak danych klinicznych dotyczących tej grupy.
Ciąża	Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania fenofibratu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne wystąpiło po dawkach równoważnych z dawką toksyczną dla matki. Potencjalne ryzyko stosowania u ludzi

	jest nieznane. Dlatego też u kobiet w ciąży Grofibrat 215 S należy stosować wyłącznie po dokładnym oceniu korzyści i ryzyka.
Karmienie piersią	Brak danych o przenikaniu fenofibratu do mleka matki. Wpływ na noworodka lub niemowlę nie może być wykluczony. W związku z tym nie należy stosować leku Grofibrat 215 S u kobiet karmiących piersią.

VI.2.5 Podsumowanie dotyczące dodatkowych środków ograniczających ryzyko

W odniesieniu do Grofibratu 215 S mają zastosowanie rutynowe działania w kierunku minimalizacji ryzyka. Polegają one na dostarczaniu odpowiednich informacji dla pracowników opieki zdrowotnej poprzez druki informacyjne produktu (charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta) oraz ustanowieniu statusu prawnego tego produktu jako leku wydawanego wyłącznie z przepisu lekarza.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu

Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu firma Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. będzie uważnie śledzić wszystkie zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa za pomocą narzędzi dostępnych w systemie rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem

Nie dotyczy, jest to pierwszy Plan Zarządzania Ryzykiem.