

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju grozījumiem *EMA* skatījumā

Zinātniskie secinājumi

Fenofibrātu, bezafibrātu, ciprofibrātu un gemfibrozilu saturošu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Fibrāti (fenofibrāts, bezafibrāts, ciprofibrāts un gemfibrozils) ir lipīdu līmeni pazeminošu zāļu grupa, un tie darbojas, galvenokārt aktivizējot peroksisomu proliferatora aktivētu alfa receptoru (PPAR-alfa), izņemot bezofibrātu, kas ir visu trīs PPAR alfa, gamma un delta izoformu agonists. Pierādīts, ka fibrāti pazemina triglicerīdu (TG) līmeni plazmā par 30–50 % un paaugstina augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni par 2–20 %. To ietekme uz zema blīvuma lipoproteīnu holesterīnu (ZBL-H) ir dažāda: no ietekmes neesamības līdz nelielam samazinājumam par 10 %.

Fibrātiem ir vienāds darbības mehānisms un kvalitatīvi līdzīga ietekme uz lipīdu triglicerīdu (samazināšanās) un ABL-holesterīna (palielināšanās) koncentrāciju serumā. Saistībā ar to Farmakovigilances darba grupa (*PhVWP*), pārskatot visus pieejamos datus par fibrātu ieguvuma un riska attiecību, ārstējot kardiovaskulāras (mirstība un saslimstība) un dislipidēmiskas slimības, kā sākotnēji apstiprinājusi *CHMP*, secināja, ka lielākajā daļā gadījumu fibrātu indikācijas apstiprinātas, galvenokārt pamatojoties uz to ietekmi uz šiem surogātparametriem, un ka bijis pieejams maz pierādījumu par dažādu fibrātu ietekmi uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību.

Pašlaik reģistrēto fibrātu ilgtermiņa efektivitāte un drošība galvenokārt pētīta sešos lielos, nejaušinātos, placebo kontrolētos pētījumos: *Helsinki Heart Study (HHS)* un *Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)* ar gemfibrozilu, *Bezafibrate Infarction Prevention (BIP)* pētījums un *Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER)* pētījums ar bezafibrātu, *Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD)* pētījums un *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study (ACCORD)* pētījums ar fenofibrātu. Nejaušināta, kontrolēta pētījuma dati par ciprofibrātu nav pieejami, bet atšķirības grupas ietvaros attiecībā uz ietekmi uz surogātmarķieriem nav konstatētas.

Neraugoties uz metodikas un pētījuma populāciju atšķirībām, lielākajos fibrātu pētījumos pierādīts, ka ārstēšana ar fibrātiem var mazināt koronārās sirds slimības notikumu sastopamību, bet nav pārliecinošu pierādījumu, ka tie spēj mazināt jebkāda cēloņa izraisītu mirstību, veicot primāro vai sekundāro kardiovaskulāras slimības profilaksi.

Kopumā pieejamie pierādījumi liecināja, ka, neraugoties uz ilgstošu fibrātu pieejamību tirgū, ir ierobežots daudzums pierādījumu par to lietošanas klīnisko ieguvumu ilgtermiņā, veicot primāro vai sekundāro kardiovaskulāras slimības profilaksi. Tā kā no pieejamiem datiem nav iespējams iegūt informāciju par terapeitisko efektivitāti, fibrātu lietošana šo indikāciju primārai terapijai visiem fibrātiem vairs nav pamatota, izņemot gemfibrozilu, kam pierādīta labvēlīga ietekme, veicot kardiovaskulāras saslimstības primāro profilaksi vīriešiem gadījumos, kad nav iespējams lietot statīnu. Tomēr fibrātu ietekme galvenokārt uz triglicerīdiem, kā arī mazāk izteikta, bet kopumā labvēlīga ietekme uz ABL un ZBL holesterīnu liecina, ka ir pacientu apakšgrupas, kam šī terapija aizvien var sniegt ieguvumu.

Ņemot vērā iepriekš minētos datus, tika secināts, ka jāpapildina visu fibrātu zāļu apraksti, lai atspoguļotu pieejamos pierādījumus un pašreizējo klīnisko praksi un definētu pacientu grupas, kam ar lielāku varbūtību būtu iespējams gūt labumu no fibrātiem, piemēram, pacientiem ar smagu hipertrigliceridēmiju ar zemu ABL holesterīna līmeni vai bez tā vai ar jauktu hiperlipidēmiju, kad statīni ir kontraindicēti vai pacients tos nepanes.

Atzīstot, ka pētījumos iegūti pierādījumi, ka gemfibrozils var atšķirties no citiem grupas līdzekļiem un tam var būt labvēlīgāka ietekme, uzskatīja, ka minēto indikāciju diferenciācija gemfibrozilam bija pamatota, lai iekļautu arī primāras hiperholesterinēmijas ārstēšanu un primāru kardiovaskulārās saslimstības profilaksi vīriešiem, kad statīni ir kontraindicēti vai pacients tos nepanes.

Attiecībā uz fibrātu lietošanu vienlaikus ar statīniem nav pietiekami datu par šādas terapijas efektivitāti ilgtermiņā, lai varētu sniegt pozitīvus ieteikumus lielākajai daļai fibrātu. Tomēr noteiktām fenofibrāta devām (100, 300, 67, 200, 250 mg kapsulas un 160 un 145 mg apvalkotās tabletes) *ACCORD* lipīdu pētījuma rezultāti apvienojumā ar iepriekš veiktu iznākumu pētījumu un fibrātu pētījumu metaanalīzēm apliecina papildterapijas ieguvumu pacientiem ar dislipidēmiju, kad triglicerīdu un ABL holesterīna līmeni neizdodas pietiekami kontrolēt, lietojot vienīgi statīnu. Šķiet, ka fenofibrāta pievienošana simvastatīnam mazina riska pieaugumu šajā populācijā un tas ir atspoguļots šim līdzeklim norādītajās indikācijās.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecībās un secināja, ka fibrātu ieguvuma un riska attiecība apstiprināto indikāciju gadījumā aizvien ir labvēlīga.

Pamatojums zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju grozījumu veikšanai

Tā kā:

- *CHMP* ņēma vērā fenofibrātu, bezafibrātu, ciprofibrātu un gemfibrozilu saturošajām zālēm saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto pārskatīšanas procedūru;
- *CHMP* ņēma vērā *PhVWP* ieteikumus par fibrātu ieguvuma un riska attiecības pārskatīšanu kardiovaskulāru (saslimstība un mirstība) un dislipidēmisku slimību ārstēšanā;
- *CHMP* ņēma vērā papildu publicētos datus par fibrātiem, tostarp *ACCORD* lipīdu pētījuma rezultātus, kas apstiprināja fenofibrāta (100, 300, 67, 200, 250 mg kapsulas un 160 un 145 mg apvalkotās tabletes) lietošanu kā papildterapijas līdzekli statīniem pacientiem ar jauktu hiperlipidēmiju un augstu kardiovaskulāro risku, kad triglicerīdu un ABL holesterīna līmeni neizdodas pietiekami kontrolēt, lietojot tikai statīnu;
- pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, *CHMP* secināja, ka nav terapeitiskās efektivitātes kardiovaskulāras slimības primārā vai sekundārā profilaksē visiem fibrātiem, izņemot gemfibrozilu, kam konstatēja labvēlīgu ietekmi, veicot primāru kardiovaskulārās saslimstības profilaksi vīriešiem gadījumos, kad nevar lietot statīnu. Tomēr smagas hipertrigliceridēmijas un noteiktu dislipidēmiju gadījumā, kad nav iespējams lietot statīnu, pacientiem aizvien ieguvumu var sniegt ārstēšana ar fibrātiem. Turklāt fenofibrātam pierādīts ieguvums kā papildlīdzeklim statīniem, kā aprakstīts iepriekš.

CHMP ieteica veikt grozījumus reģistrācijas apliecībā, šim nolūkam atbilstošie zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju apakšpunkti fenofibrātu, bezafibrātu, ciprofibrātu un gemfibrozilu saturošām zālēm (skatīt I pielikumu) ir norādīti III pielikumā.