

Lisa II

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Fenofibraati, besafibraati, tsiprofibraati ja gemfibrosiili sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Fibraadid (fenofibraat, besafibraat, tsiprofibraat ja gemfibrosiil) on lipiidikontsentratsiooni vähendavate toimeainete klass, mis toimivad peamiselt retseptori PPAR- α (peroksisoomproliferatoraktiveeritava retseptori α -isovorm) aktiveerimise teel, välja arvatud besafibraat, mis on PPAR-ide kõigi kolme isovormi – α , γ ja δ – agonist. On näidatud, et fibraadid vähendavad plasma triglütseriidide (TG) kontsentratsiooni 30–50% võrra ja suurendavad HDL-kolesterooli (HDL-C) kontsentratsiooni 2–20% võrra. Toime LDL-kolesterooli (LDL-C) kontsentratsioonile varieerub toime puudumisest mõningase vähendamiseni (ligikaudu 10%).

Fibraatide toimetehhanism on sarnane ja need avaldavad kvalitatiivselt sarnast toimet seerumi triglütseriidlipiidide kontsentratsioonile (vähendav toime) ja HDL-C kontsentratsioonile (suurendav toime). Eelnevat silmas pidades jõudis ravimiohutuse järelevalve töörühm, olles läbi vaadanud kõik kättesaadavad andmed fibraatide kasulikkuse ja riski suhte kohta kardiovaskulaarsete (suremus ja haigestumus) ning düslipideemiliste haiguste ravis, nagu inimravimite komitee oli algselt heaks kiitnud, järeldusele, et enamasti põhinesid fibraatide näidustused nende surrogaatnäitajate andmetel ning andmeid eri fibraatide toime kohta kardiovaskulaarsele suremusele ja haigestumusele oli vähe.

Praegu heaks kiidetud fibraatide pikaajalist efektiivsust ja ohutust on uuritud kuues suures randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus: gemfibrosiil – Helsingi südameuuring (*Helsinki Heart Study*, HHS) ja veteranide HDL sekkumisuuring (*Veterans Affairs HDL Intervention Trial*, VA-HIT); besafibraat – infarkti ennetamise uuring (*Bezafibrate Infarction Prevention*, BIP) ja alajäsemete arteriaalsete haigusnähtude vähendamise uuring (*Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction*, LEADER); fenofibraat – diabeedi haigusnähtude esinemissageduse vähendamise sekkumisuuring (*Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes*, FIELD) ja diabeedi korral kardiovaskulaarse riski aktiivse piiramise uuring (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study*, ACCORD). Tsiprofibraadi kohta randomiseeritud kontrollitud uuringute andmed puuduvad, kuid surrogaatnäitajate osas ei ole ravimklassis erinevusi ilmnenu.

Vaatamata metodoloogias ja uuringupopulatsioonide erinevustele näitasid suured fibraadiuuringud, et ravi fibraatidega võib vähendada südame isheemiatõbede juhtumeid, kuid puuduvad selged tõendid selle kohta, et fibraatide kasutamine kardiovaskulaarhaiguste esmaseks ja teiseks ennetuseks vähendaks üldist suremust.

Üldiselt näitasid kättesaadavad andmed, et fibraatide kauaaegsest turustamisest hoolimata on nende pikaajalise kliinilise kasulikkuse kohta kardiovaskulaarhaiguste esmases ja teises ennetuses vähe andmeid. Et esitatud andmete alusel ei saa terapeutilist efektiivsust tuvastada, ei ole fibraatide kasutamine esmaseks raviks nimetatud näidustuste korral enam ühegi fibraadi puhul õigustatud, välja arvatud gemfibrosiili korral, kui täheldati kasulikkust meeste kardiovaskulaarse suremuse esmasel ennetamisel, kui statiini ei saa kasutada. Samas näitab fibraatide toime peamiselt triglütseriididele, aga ka väiksem, kuid üldiselt positiivne toime HDL- ja LDL-kolesterooli kontsentratsioonile, et patsientide teatud alamrühmadele võib selline ravi olla siiski kasulik.

Eelnevat arvesse võttes järeldati, et kõikide fibraatide ravimiteavet tuleb ajakohastada nii, et kajastuksid kättesaadavad andmed ja praegune kliiniline tava, ning määratleda patsiendirühmad, kellele on fibraadiravi suurema tõenäosusega kasulik, näiteks raske hüpertriglütserideemiaga patsiendid, kelle HDL-kolesterooli kontsentratsioon on väike või mitte, või segahüperlipideemiaga patsiendid, kui statiin on vastunäidustatud või patsiendid seda ei talu.

Võttes arvesse ka uuringutest saadud tõendeid, et gemfibrosiil võib erineda ülejäänud selle klassi ravimitest ja sellel võivad olla soodsamad omadused, leiti, et gemfibrosiili näidustuste osas erandi tegemine on õigustatud, nii et nende hulka võib lisada ka esmase hüperkolesteroleemia ravi ja kardiovaskulaarse suremuse esmase ennetamise meestel, kui statiin on vastunäidustatud või patsiendid seda ei talu.

Fibraatide ja statiinide samaaegse manustamise pikaajalise efektiivsuse kohta ei ole piisavalt andmeid, mille põhjal soovitada enamikku fibraate. Teatud fenofibraadiannuste korral (100, 300, 67, 200, 250 mg kapslid ning 160 ja 145 mg õhukese polümeerkattega tabletid) näitavad ACCORD lipiiduuringu tulemused koos eelnevate tulemusuuringute ja fibraadiuuringute metaanalüüsides siiski, et need on kasulikud täiendavina düslipideemilises populatsioonis, kui triglütseriidide ja HDL-kolesterooli kontsentratsiooni ei ole ainult statiini manustamisega võimalik piisavalt reguleerida. Fenofibraadi

lisamine simvastatiinile tundub vähendavat selles populatsioonis lisariski, mida kajastavad ka selle toimeaine näidustused.

Eelnevat arvesse võttes soovitas inimravimite komitee muuta müügilube ning järeldas, et fibraatide kasulikkuse ja riski suhe on kokkulepitud näidustuste osas endiselt positiivne.

Ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel tehtud esildist fenofibraati, besafibraati, tsiprofibraati ja gemfibrosiili sisaldavate ravimite kohta;
- komitee vaatas läbi ravimiohutuse järelevalve tööühma soovitusel fibraatide kasulikkuse ja riski suhte kohta kardiovaskulaarsete (suremus ja haigestumus) ning düslipideemiliste haiguste ravis;
- komitee vaatas läbi fibraatide kohta avaldatud lisaandmed, sealhulgas lipidiuuringu ACCORD tulemused, mis toetasid fenofibraadi (100, 300, 67, 200, 250 mg kapslid ning 160 ja 145 mg õhukese polümeerkattega tabletid) kasutamist lisamisel senisele statiiniravile segahüperlipideemiaga patsientidel, kelle kardiovaskulaarne risk on suur, kui triglütseriidide ja HDL-kolesterooli kontsentratsiooni ei ole ainult statiiniga võimalik piisavalt reguleerida;
- komitee otsustas esitatud andmete põhjal, et kardiovaskulaarhaiguste esmases või teiseses ennetuses ei ole ühelgi fibraadil piisavat terapeutilist efektiivsust, välja arvatud gemfibrosiilil, mille korral täheldati kasulikkust meeste kardiovaskulaarse suremuse esmasel ennetamisel, kui statiini ei saa kasutada. Samas raske hüpertriglütserideemia ja teatud düslipideemiajuhtude korral, kui statiini ei saa kasutada, võib fibraadiravi olla siiski patsientidele kasulik. Fenofibraat ostusus ka kasulikuks statiinide täiendravimina, nagu eespool kirjeldatud,

soovitas inimravimite komitee muuta fenofibraati, besafibraati, tsiprofibraati ja gemfibrosiili sisaldavate ravimite (vt lisa I) müügilube, millele vastavad ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede jaotised on esitatud III lisas.