

Liite II

**EMAn esittämät tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee fenofibraattia, betsafibraattia, siprofibraattia ja gemfibrotsiilia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Fibraatit (fenofibraatti, betsafibraatti, siprofibraatti ja gemfibrotsiili) ovat lipidejä vähentäviä lääkkeitä, joiden vaikutus perustuu pääasiassa peroksisomiproliferaattoreilla aktivoituvan reseptori alfan (PPAR-alfan) aktivointiin lukuun ottamatta betsafibraattia, joka on kaikkien kolmen PPAR-isoformin eli alfan, gamman ja deltan agonisti. Fibraattien on osoitettu vähentävän plasman triglyseridejä 30–50 prosenttia ja nostavan HDL-kolesterolin tasoa 2–20 prosenttia. Fibraattien vaikutus LDL-kolesteroliin vaihtelee olemattomasta vähäiseen laskuun, joka on noin kymmenen prosentin luokkaa.

Fibraateilla on sama toimintamekanismi ja samankaltainen vaikutus seerumin triglyserideihin (pitoisuuden lasku) ja HDL-kolesteroliin (pitoisuuden nousu). Lääketurvatyöryhmän katsauksessa, jossa tarkasteltiin kaikkia saatavilla olevia tietoja fibraattien hyöty-riskisuhteesta sydän- ja verisuonisairauksien hoidossa (kuolleisuus ja sairastuvuus) ja dyslipidemioiden hoidossa lääkevalmistekomitean alun perin hyväksymällä tavalla, todettiin, että fibraattien käyttöaiheiden myöntämisperusteena oli useimmiten vaikutus näihin korvaaviin parametreihin ja että todisteita eri fibraattien vaikutuksesta sydän- ja verisuonitautisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen on vähän.

Fibraattien, joilla on voimassa oleva myyntilupa, pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta on tutkittu lähinnä kuudessa laajassa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kokeessa: gemfibrotsiilia tutkittiin HHS- (Helsinki Heart Study) ja VA-HIT-tutkimuksessa (Veterans Affairs HDL Intervention Trial), betsafibraattia BIP- (Bezafibrate Infarction Prevention) ja LEADER-tutkimuksessa (Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction) ja fenofibraattia FIELD- (Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes) ja ACCORD-tutkimuksessa (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Siprofibratista ei ole käytettävissä satunnaistettuja, kontrolloituja koetietoja, mutta eri fibraattien vaikutuksissa korvikemuuttujiin ei ole ilmennyt eroja.

Vaikka tutkimusmenetelmissä ja -populaatioissa on eroja, pääasialliset fibraattikokeet ovat osoittaneet, että fibraattihoito voi vähentää sepelvaltimotaudin tapahtumia, mutta ei ole selkeitä todisteita siitä, että ne voivat vähentää kaikista syistä johtuvaa kuolleisuutta sydän- ja verisuonitaudin primäärisessä tai sekundäärisessä ehkäisyssä.

Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että vaikka fibraatteja on ollut markkinoilla jo pitkään, näyttö niiden pitkäaikaisesta kliinisestä hyödystä sydän- ja verisuonisairauksien primäärisessä tai sekundäärisessä ehkäisyssä on rajallista. Koska hoidon tehoa ei voida päätellä toimitetuista tiedoista, fibraattien käyttö ensisijaislääkkeenä ei ole enää perusteltua näissä käyttöaiheissa lukuun ottamatta gemfibrotsiilia, joka osoittautui hyödylliseksi sydän- ja verisuonisairastuvuuden primäärisessä ehkäisyssä miehillä, kun statiinia ei voida käyttää. Koska fibraatit vaikuttavat kuitenkin lähinnä triglyserideihin sekä lievästi mutta myönteisesti HDL- ja LDL-kolesteroliin, voidaan päätellä, että tietyt potilasryhmät voivat yhä hyötyä fibraattihoidosta.

Edellä mainittujen seikkojen perusteella päätettiin, että kaikkien fibraattien tuotetiedot on päivitettävä vastaamaan käytettävissä olevia todisteita ja vallitsevaa kliinistä käytäntöä. Lisäksi on määritettävä todennäköisesti fibraateista hyötyvät potilasryhmät, kuten vakavasta hypertriglyseridemiasta kärsivät, kun HDL-kolesterolin määrä on pieni tai normaali, tai sekamuotoisesta hyperlipidemiasta kärsivät, kun statiinit ovat vasta-aiheisia tai eivät sovellu.

Kun otetaan huomioon, että gemfibrotsiili saattaa kokeiden perusteella poiketa muista fibraateista ja että sen profiili saattaa olla muita fibraatteja myönteisempi, katsottiin, että sen osalta kyseisissä käyttöaiheissa voidaan lisäksi perustellusti mainita primäärinen hyperkolesterolemian hoito ja sydän- ja verisuonisairastuvuuden primäärinen ehkäisy miehillä, kun statiinit ovat vasta-aiheisia tai eivät sovellu.

Fibraattien ja statiinien yhdistelmäkäytön pitkäaikaisesta tehosta ei ole riittävästi tietoa, jotta useimmista fibraateista voitaisiin antaa myönteisiä suosituksia. ACCORD-lipidikokeen tulokset sekä aiemmat tutkimukset ja fibraattikokeiden meta-analyysit tukevat kuitenkin sitä, että tietyistä fenofibraattiannoksista (100, 300, 67, 200 ja 250 mg:n kapselit ja 160 ja 145 mg:n kalvopäällysteiset tabletit) on yhdistelmäkäytössä hyötyä dyslipidemiapotilaille, kun statiinin käyttö ei yksinään riitä triglyseridien ja HDL-kolesterolin hallintaan. Kun simvastatiinilääkitykseen lisätään fenofibraatti, kohonnut riski näyttää laskevan kyseisessä potilasryhmässä, mikä mainitaan kyseisen valmisteiden käyttöaiheissa.

Edellä esitettyjen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea suositteli myyntilupien muuttamista ja katsoi, että fibraattien hyöty-riskiprofiili on edelleen myönteinen hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Perusteet valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski fenofibraattia, betsafibraattia, siprofibraattia ja gemfibrotsiilia sisältäviä lääkevalmisteita
- lääkevalmistekomitea huomioi lääketurvatyöryhmän suositukset katsauksessa, jossa tarkasteltiin fibraattien hyöty-riskisuhdetta sydän- ja verisuonisairauksien hoidossa (kuolleisuus ja sairastuvuus) ja dyslipidemioiden hoidossa
- lääkevalmistekomitea käsitteli fibraateista julkaistuja lisätietoja, kuten ACCORD-lipidikokeen tuloksia, jotka tukivat fenofibraatin (100, 300, 67, 200 ja 250 mg:n kapselit ja 160 ja 145 mg:n kalvopäällysteiset tabletit) käyttöä statiinin lisäksi sekamuotoisesta hyperlipidemiasta kärsivillä, joilla sydän- ja verisuonisairauksien riski on suuri, kun statiinin käyttö ei yksinään riitä triglyseridien ja HDL-kolesterolin hallintaan
- lääkevalmistekomitea totesi toimitettujen tietojen nojalla, että fibraattien teho sydän- ja verisuonisairauksien primäärisessä tai sekundäärisessä ehkäisyssä on puutteellinen lukuun ottamatta gemfibrotsiilia, joka osoittautui hyödylliseksi sydän- ja verisuonisairastuvuuden primäärisessä ehkäisyssä miehillä, kun statiinia ei voida käyttää. Vakavasta hypertriglyseridemiasta ja tietyistä dyslipidemoista kärsivät saattavat kuitenkin hyötyä fibraattihoidosta, kun statiinia ei voida käyttää. Lisäksi fenofibraatti osoittautui hyödylliseksi yhdessä statiinien kanssa käytettynä, kuten edellä on selitetty

lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan muuttamista. Valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden asiaankuuluvien kohdat on esitetty fenofibraattia, betsafibraattia, siprofibraattia ja gemfibrotsiilia sisältäviä lääkevalmisteita koskevassa liitteessä III (katso liite I).