

II priedas

**EMA pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas keisti preparatų
charakteristikų santraukas ir pakuotės lapelius**

Mokslinės išvados

Bendra vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato ir gemfibrozilio (žr. I priedą), mokslinio įvertinimo santrauka

Fibratai (fenofibratas, bezafibratas, ciprofibratas ir gemfibrozilis) yra lipidų kiekį mažinančių vaistų grupė ir daugiausia veikia aktyvuodami peroksisomų proliferatoriaus aktyvuojamą alfa receptorių (PPAR-alfa), išskyrus bezafibratą, kuris yra visų trijų PPAR izoformų – alfa, gama ir delta – agonistas. Įrodyta, kad fibratai sumažina plazmos trigliceridų kiekį 30–50 proc. ir padidina didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-C) kiekį 2–20 proc. Jų poveikis mažo tankio lipoproteinų cholesteroliui (MTL-C) būna įvairus: gali neturėti jokio poveikio arba sumažinti MTL-C kiekį apie 10 proc.

Fibratai turi bendrą veikimo mechanizmą, o jų poveikis serumo lipidų trigliceridų kiekiui (mažina) ir DTL cholesterolio koncentracijoms (didina) yra kokybiškai panašus. Šiuo atžvilgiu Farmakologinio budrumo darbo grupė atliko visų turimų duomenų apie fibratų naudos ir rizikos santykį gydant širdies ir kraujagyslių (mirtingumas ir sergamumas) bei dislipidemines ligas, kurį iš pradžių patvirtino CHMP, peržiūrą ir padarė išvadą, kad daugeliu atvejų fibratų indikacijos nustatytos remiantis daugiausia jų poveikiu šiems surogatiniais parametrams ir kad turima labai mažai duomenų apie skirtingų fibratų poveikį sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis ir mirtingumui nuo jų.

Fibratų, kuriais šiuo metu leidžiama prekiauti, ilgalaikis veiksmingumas ir saugumas daugiausia ištirtas per šešis didelės apimties atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojamus tyrimus: Širdies ligų profilaktikos tyrimą Helsinkyje (HHS) ir Veteranų reikalų departamento DTL intervencijos tyrimą (VA-HIT), kurių metu vartotas gemfibrozilis, Infarkto profilaktikos vartojant bezafibratą (BIP) tyrimą ir Apatinių galūnių arterijų ligos priepuolių mažinimo (LEADER) tyrimą, kurio metu vartotas bezafibratas, Fenofibrato intervencijos priepuolių rizikai mažinti sergant diabetu (FIELD) tyrimą ir Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos kontrolės sergant diabetu tyrimą (ACCORD), kurio metu vartotas fenofibratas. Atsitiktinės atrankos kontroliuojamų ciprofibrato tyrimų duomenų nėra, tačiau fibratų grupei priklausančių preparatų poveikio surogatiniais žymenimis skirtumų nenustatyta.

Nepaisant metodikos ir tyrimų populiacijų skirtumų, pagrindinių fibratų tyrimų metu nustatyta, kad gydant fibratais galima sumažinti vainikinės širdies ligos priepuolių riziką, bet nėra aiškių įrodymų, kad jais gydant galima sumažinti bendrąjį mirtingumą vykdant pirminę arba antrinę širdies ir kraujagyslių ligų profilaktiką.

Bendrai vertinant turimi duomenys parodė, jog, nepaisant to, kad fibratais prekiaujama jau seniai, duomenų, įrodančių ilgalaikę klinikinę jų vartojimo naudą pirminėje ar antrinėje širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikoje, yra mažai. Kadangi, remiantis pateiktais duomenimis, jų terapinis veiksmingumas negali būti įrodytas, fibratų, kaip pirmos eilės vaistų, vartojimas pagal šias indikacijas nebėra pateisinamas visų fibratų atveju, išskyrus gemfibrozilį, kurio nauda įrodyta skiriant jį vyrams, negalintiems vartoti statinų, pirminės širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikos tikslais. Tačiau fibratų poveikis – daugiausia trigliceridų kiekiui, taip pat šiek tiek mažesnis, bet apskritai teigiamas poveikis DTL ir MTL cholesterolio koncentracijoms – rodo, kad yra tokių pacientų, kuriems šis gydymas visgi gali būti naudingas.

Remiantis pirmiau pateiktais duomenimis, padaryta išvada, kad reikia atnaujinti visų fibratų informacinius dokumentus siekiant atsižvelgti į turimus duomenis ir dabartinę klinikinę praktiką bei nurodyti pacientų, kuriems fibratai galėtų būti naudingiausi, grupes, pvz., pacientus, sergančius sunkia hipertrigliceridemija ir turinčius (arba ne) mažą DTL cholesterolio kiekį arba mišria hiperlipidemija, kai statinas kontraindikuotinas arba netoleruojamas.

Be to, kadangi pripažinta, jog per tyrimus gauti įrodymai rodo, kad gemfibrozilis gali skirtis nuo kitų šios grupės preparatų ir turėti palankesnius vartojimo rodiklius, manyta, jog būtų pagrįsta pakeisti nurodytas indikacijas taip pat įtraukiant pirminės hipercholesterolemijos gydymą ir pirminę širdies ir kraujagyslių ligų profilaktiką vyrams, kai statinas kontraindikuotinas arba netoleruojamas.

Kalbant apie fibratų skyrimą kartu su statiniais, duomenų apie ilgalaikį tokio gydymo veiksmingumą nepakanka, kad būtų galima pateikti teigiamas rekomendacijas daugumos fibratų atžvilgiu. Tačiau kalbant apie tam tikras fenofibrato dozes (100, 300, 67, 200, 250 mg kapsulės bei 160 ir 145 mg plėvele dengtos tabletės), ACCORD lipidų tyrimo metu gauti rezultatai, taip pat ankstesnių gydymo rezultatų tyrimų ir fibratų tyrimų metaanalizė rodo papildomos terapijos naudą dislipidemija sergančių pacientų populiacijai, jeigu trigliceridų ir DTL cholesterolio kiekiai nepakankamai kontroliuojami vartojant vien statiną. Panašu, kad kartu su simvastatinu vartojant fenofibratą šioje populiacijoje sumažėja papildoma rizika, ir į tai atsižvelgta nurodant šio preparato indikacijas.

Remdamasis pirmiau pateiktais duomenimis CHMP rekomendavo pakeisti rinkodaros teises ir padarė išvadą, kad fibratų naudos ir rizikos santykis pagal sutartas indikacijas vis dar yra teigiamas.

Pagrindas keisti preparatų charakteristikų santraukas ir pakuotės lapelius

Kadangi

- CHMP apsvaustė pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį perduotą klausimą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato ir gemfibrozilio;
- CHMP apsvaustė Farmakologinio budrumo darbo grupės rekomendacijas, pateiktas atlikus fibratų naudos ir rizikos santykio gydant širdies ir kraujagyslių (mirtingumas ir sergamumas) ir dislipidemines ligas peržiūrą;
- CHMP apsvaustė papildomus apie fibratus paskelbtus duomenis, įskaitant ACCORD lipidų tyrimo rezultatus, kuriais pagrindžiama fenofibrato (100, 300, 67, 200, 250 mg kapsulių bei 160 ir 145 mg plėvele dengtų tablečių) nauda jį papildomai skiriant kartu su statinu pacientams, sergantiems mišria hiperlipidemija esant didelei rizikai susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis, jeigu trigliceridų ir DTL cholesterolio kiekiai nepakankamai kontroliuojami vartojant vien statiną;
- išnagrinėjęs pateiktus duomenis CHMP padarė išvadą, kad visi fibratai, vartojant juos pirminės arba antrinės širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikos tikslais, yra nepakankamai terapiškai veiksmingi, išskyrus gemfibrozilį, kurio nauda įrodyta skiriant jį vyrams, negalintiems vartoti statinų, pirminės širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikos tikslais. Tačiau gydymas fibratais vis dėlto gali būti naudingas pacientams, sergantiems sunkia hipertrigliceridemija ir tam tikrų tipų dislipidemija ir negalintiems vartoti statinų. Be to, kaip jau buvo aprašyta išsamiau, įrodyta fenofibrato nauda vartojant jį kartu su statinais;

CHMP rekomendavo pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato ir gemfibrozilio (žr. I priedą) ir kurių atitinkami preparato charakteristikų santraukų ir pakuotės lapelių skyriai pateikiami III priede, rinkodaros teises.