

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljetti ta' tagħrif ippreżentati mill-EMA**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate u gemfibrozil (ara l-Anness I)

Il-fibrati (fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate u gemfibrozil) huma klassi ta' mediċini li jbxaxx l-ammont ta' lipidi u jeżerċitaw l-effetti tagħhom l-aktar billi jattivaw ir-riċettur-alpha attivat b'peroxisome proliferator (PPAR-alpha), apparti bezafibrate, li huwa agonista għat-tliet PPAR isoforms kollha alpha, gamma u delta. Il-fibrati ntwerew li jnaqqsu t-trigliceridi tal-plasma (TG) bi 30% sa 50% u li jgħollu l-livell tal-kolesterol tal-lipoproteini b'densità għolja (HDL-C) bi 2% sa 20%. L-effett tagħhom fuq il-kolesterol tal-lipoproteini b'densità baxxa (LDL-C) huwa varjabbli, li jvarja minn l-ebda effett għal tnaqqis żgħir fil-grad ta' 10%.

Il-fibrati jiskambjaw mekkaniżmu ta' azzjoni komuni u jeżerċitaw effetti simili mil-lat kwalitattiv fuq it-trigliceridi lipidi tas-serum (tnaqqis) u l-koncentrazzjonijiet tal-kolesterol-HDL (żieda). F'dan ir-rigward, ir-reviżjoni tal-Grupp ta' Fida tal-Farmkovigilanza (PhVWP) tad-dejta disponibbli kollha dwar il-benefiċċju/riskju tal-fibrati fit-trattament ta' mard kardjovaskulari (mortalità u morbidità) u dislipidemiku, kif inizjalment approvati mis-CHMP, ikkonkluda li f'hafna każijiet, l-indikazzjonijiet għall-fibrati ingħataw l-aktar fuq il-bażi tal-effetti fuq dawn il-parametri sostituti u li kien hemm ftit dejta disponibbli fuq l-effetti tal-fibrati differenti fuq il-morbidità u l-mortalità kardjovaskulari.

L-effikaċja u s-sigurtà fit-tul tal-fibrati li huma liċenzjati fil-preżent ġew eżaminati b'mod ewlieni f'sitt provi kbar randomizzati ikkontrollati bi placebo: il-*Helsinki Heart Study* (HHS) u l-*Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)* b'gemfibrozil, il-*Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study* u l-*Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER) Study* b'bezafibrate, il-*Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study* u l-*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study (ACCORD)* b'fenofibrate. Għal ciprofibrate, m'hemm l-ebda dejta minn prova ikkontrollata randomizzata, iżda ma ntweriet l-ebda differenza tul il-klassi fl-effetti tal-markaturi surrogati.

Minkejja differenzi fil-metodoloġija u fil-popolazzjonijiet tal-istudju, il-provi ewlenin tal-fibrati urew li t-trattament bil-fibrati jista' jnaqqas l-avvenimenti ta' mard koronarju tal-qalb iżda m'hemm l-ebda evidenza ċara li jistgħu jnaqqsu l-mortalità kollha ikkawżata fil-prevenzjoni primarja jew sekondarja tal-mard kardjovaskulari.

B'mod ġenerali, l-evidenza disponibbli issuggeriet li minkejja l-preżenza fit-tul tal-fibrati fis-suq, hemm biss evidenza limitata tal-benefiċċju kliniku fit-tul mill-użu tagħhom fil-prevenzjoni primarja jew sekondarja tal-mard kardjovaskulari. Peress li ma tistax tinkiseb evidenza terapewtika mid-dejta sottomessa, l-użu ta' fibrati bħala trattament tal-ewwel linja għal dawn l-indikazzjonijiet m'għadux iġġustifikat iktar għall-fibrati kollha, bl-eċċezzjoni ta' gemfibrozil li wera benefiċċju dwar il-prevenzjoni primarja tal-morbidità kardjovaskulari fl-irġiel meta ma jkunx jista' jintuża statin. Madankollu, l-effett tal-fibrati, l-aktar fuq it-trigliceridi iżda wkoll l-effett pożittiv iżgħar iżda globali fuq il-kolesterol HDL u LDL jissuggerixxi li hemm sottogrupperi ta' pazjenti li xorta jistgħu jibbenefikaw minn din it-terapija.

Skont id-dejta t'hawn fuq, ġie konkluz li l-informazzjoni dwar il-prodott għall-fibrati kollha għandha tiġi aġġornata biex tirrifletti l-evidenza disponibbli u l-prattika klinika attwali, u tiddefinixxi l-grupperi ta' pazjenti li kellhom aktar probabbiltà li jieħdu benefiċċji mill-fibrati bħal pereżempju pazjenti b'ipertrigliceridemija bi u mingħajr kolesterol HDL baxx jew b'iperlipidemija mħallta meta statin huwa kontra-indikat jew mhux tollerat.

Barra minn hekk, waqt li ġie rikonossut li l-provi iprovdew evidenza li gemfibrozil jista' jkun differenti mill-kumplement tal-klassi u jista' jkollu profil aktar favorevoli, inħass li divrenzjar fl-indikazzjonijiet mogħtija għal gemfibrozil kien iġġustifikat li jinkludi wkoll trattament ta' iperkolesterolimja primarja u prevenzjoni primarja ta' morbidità kardjovaskulari fl-irġiel meta statin huwa kontra-indikat jew mhux ittollerat.

Rigward il-ko-amministrazzjoni ta' fibrati ma' statins, hemm dejta insuffiċjenti fuq l-effikaċja fit-tul ta' tali terapija biex ikunu permessi rakkomandazzjonijiet pożittivi għal hafna mill-fibrati. Madankollu, għal ċerti dozi ta' fenofibrate (kapsuli ta' 100, 300, 67, 200, 250 mg u pilloli miksija b'rita ta' 160 u 145 mg), ir-riżultati minn prova tal-lipidi ACCORD, meħudin flimkien ma' studji preċedenti b'riżultati u l-meta-analiżi minn provi tal-fibrati jappoġġjaw il-benefiċċju ta' terapija miżjuda fil-popolazzjoni dislipidemika, meta t-trigliceridi u l-kolesterol HDL mħumiex ikkontrollati b'mod adegwat bi statin biss. Iż-żieda ta' fenofibrate ma' simvastatin tidher li tnaqqas ir-riskju miżjud f'din il-popolazzjoni u dan kien rifless fl-indikazzjonijiet mogħtija għal dan il-prodott.

Abbażi ta' dan t'hawn fuq, is-CHMP irrakkomanda l-emendi tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq u kkonkluda li l-profil tal-benefiċċju/riskju tal-fibrati għadu pożittiv fl-indikazzjonijiet li sar qbil fuqhom.

## **Raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, u l-fuljetti ta' tagħrif**

### Billi

- Is-CHMP ikkunsidra r-riferiment magħmul skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, għall-prodotti mediċinali li fihom fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate u gemfibrozil.
- Is-CHMP ikkunsidra r-rakkomandazzjonijiet tal-PhVWP dwar ir-reviżjoni tal-benefiċċju/riskju tal-fibrati fit-trattament tal-mard kardjovaskulari (mortalità u morbidità) u dislipidemiku.
- Is-CHMP ikkunsidra dejta ippubblikata addizzjonali għall-fibrati, inkluż ir-riżultati tal-prova tal-lipidi ACCORD li kienu ta' appoġġ għall-użu ta' fenofibrate (kapsuli ta' 100, 300, 67, 200, 250 mg u pillolii miksija b'rita ta' 160 u 145 mg) bħala terapija miżjuda ma' statin f'pazjenti b'iperlipidimja mħallta b'riksju kardjovaskulari għoli meta t-trigliceridi u l-kolesterol HDL mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat bi statin biss.
- Mid-dejta pprovduta, is-CHMP ikkonkluda li hemm nuqqas ta' effikaċja terapewtika fil-prevenzjoni primarja jew sekondarja tal-mard kardjovaskulari għall-fibrati kollha, bl-eċċezzjoni ta' gemfibrozil li wera benefiċċju fuq il-prevenzjoni primarja tal-morbidità kardjovaskulari f'irġiel meta statin ma jkunx jista' jintuża. Madakollu, f'ipertrigliceridemija u ċerti dislipidemiji fejn ma jistax jintuża statin, il-pazjenti xorta jistgħu jibbenefikaw minn trattament b'fibrati. Barra dan, fenofibrate were benefiċċju bħala trattament miżjud ma' statins kif imsemmi hawn fuq.

Is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għaliha, is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljetti ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għall-prodotti mediċinali li fihom fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate u gemfibrozil (ara l-Anness I).