

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatelor
caracteristicilor produsului și prospectelor prezentate de EMA**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru produsele medicamentoase care conțin fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat și gemfibrozil (vezi anexa I)

Fibrații (fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat și gemfibrozil) sunt o clasă de medicamente hipolipemice și își exercită efectele în principal prin activarea receptorului alfa activat de proliferatori ai peroxisomilor (PPAR-alfa), cu excepția bezafibratului care este un agonist pentru toate cele trei izoforme ale PPAR, alfa, gamma și delta. S-a demonstrat că fibrații reduc nivelurile trigliceridelor (TG) plasmatice cu 30% până la 50% și cresc nivelul colesterolului lipoproteic de mare densitate (HDL-C) cu 2% până la 20%. Efectul acestora asupra colesterolului lipoproteic de mică densitate (LDL-C) este variabil, de la niciun efect la o scădere minoră de ordinul a 10%.

Fibrații au un mecanism comun de acțiune și exercită efecte similare calitativ asupra concentrațiilor de trigliceride serice (scădere) și de HDL-colesterol (creștere). În acest sens, evaluarea efectuată de Grupul de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP) asupra tuturor datelor disponibile privind raportul risc-beneficiu al fibraților în tratamentul bolilor cardiovasculare (mortalitate și morbiditate) și dislipidemie, astfel cum a fost aprobat inițial de CHMP, a concluzionat că, în majoritatea cazurilor, indicațiile pentru fibrați au fost aprobate în principal pe baza efectelor acestora asupra acestor parametri surogat și că sunt disponibile puține dovezi cu privire la efectele diferiților fibrați asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung a fibraților autorizați în prezent au fost examinate, în principal, în șase studii de amploare randomizate, controlate prin placebo: studiul de cardiologie Helsinki (HHS) și studiul intervențional HDL al Departamentului pentru Problemele Veteranilor (VA-HIT) cu gemfibrozil, studiul privind profilaxia infarctului cu bezafibrat (BIP) și studiul privind reducerea evenimentelor de tipul bolilor arteriale la extremitățile inferioare (LEADER) cu bezafibrat, studiul privind intervenția cu fenofibrat în reducerea evenimentelor în diabet (FIELD) și studiul privind acțiunea de control al riscului cardiovascular în diabet (ACCORD) cu fenofibrat. Nu sunt disponibile date din studii controlate și randomizate pentru ciprofibrat, dar nu s-au demonstrat diferențe în cadrul clasei în ceea ce privește efectele asupra markerilor surogat.

În pofida diferențelor în materie de metodologie și populații de studiu, principalele studii privind fibrații au demonstrat că tratamentul cu fibrați poate reduce evenimente de tipul bolilor cardiace coronariene, dar nu există dovezi clare că aceștia ar putea reduce mortalitatea din orice cauză în profilaxia primară sau secundară a bolii cardiovasculare.

În general, datele disponibile au sugerat că, în pofida prezenței îndelungate pe piață a fibraților, nu există decât dovezi limitate privind un beneficiu clinic pe termen lung de pe urma utilizării acestora în profilaxia primară sau secundară a bolii cardiovasculare. Întrucât eficacitatea terapeutică nu poate fi obținută pe baza datelor prezentate, utilizarea fibraților ca tratament de primă linie pentru aceste indicații nu mai este justificată pentru toți fibrații, cu excepția gemfibrozilului, care a demonstrat beneficii în profilaxia primară a morbidității cardiovasculare la bărbați în cazurile în care nu se poate utiliza o statină. Cu toate acestea, efectul fibraților în principal asupra trigliceridelor, dar și un efect mai mic, dar, în general, pozitiv asupra HDL- și LDL-colesterolului sugerează că există subgrupuri de pacienți care pot beneficia în continuare de această terapie.

Pe baza datelor de mai sus, s-a concluzionat că informațiile despre produs pentru toți fibrații trebuie actualizate pentru a reflecta dovezile disponibile și practica clinică actuală și pentru a defini grupurile de pacienți care au șanse mai mari de a obține beneficii de pe urma fibraților, cum ar fi pacienții cu hipertrigliceridemie severă cu sau fără nivel scăzut de HDL-colesterol sau cu hiperlipidemie mixtă în cazurile în care o statină este contraindicată sau nu este tolerată.

De asemenea, recunoscându-se faptul că studiile au prezentat dovezi potrivit cărora gemfibrozil poate fi diferit de restul clasei și poate avea un profil mai favorabil, s-a considerat că este justificată o diferențiere în indicațiile date pentru gemfibrozil, pentru a include, de asemenea, tratamentul hipercolesterolemiei primare și profilaxia primară a morbidității cardiovasculare la bărbați în cazurile în care o statină este contraindicată sau nu este tolerată.

În ceea ce privește administrarea concomitentă a fibraților cu statine, nu există date suficiente privind eficacitatea pe termen lung a unei astfel de terapii pentru a permite recomandări pozitive pentru majoritatea fibraților. Cu toate acestea, pentru anumite doze de fenofibrat (capsule de 100, 300, 67, 200, 250 mg și comprimate filmate de 160 și 145 mg), rezultatele din studiul lipidic ACCORD, luate împreună cu studiile precedente privind efectele și meta-analizele studiilor cu fibrați, confirmă un

beneficiu al terapiei adjuvante la populația dislipidemică, în cazul în care trigliceridele și HDL-colesterolul nu sunt controlate suficient cu o statină în monoterapie. Adăugarea fenofibratului la simvastatin pare să reducă riscul incremental la această populație, acest lucru fiind reflectat în indicațiile date pentru acest produs.

Pe baza celor de mai sus, CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de introducere pe piață și a concluzionat că profilul risc-beneficiu al fibraților este în continuare pozitiv în indicațiile aprobate.

Motive pentru modificarea rezumatelor caracteristicilor produsului și prospectelor

Întrucât

- CHMP a analizat procedura de sesizare inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat și gemfibrozil.
- CHMP a analizat recomandările PhVWP privind evaluarea raportului risc-beneficiu al fibraților în tratamentul bolilor cardiovasculare (mortalitate și morbiditate) și dislipidemice.
- CHMP a analizat datele suplimentare publicate cu privire la fibrați, inclusiv rezultatele studiului lipidic ACCORD care justificau utilizarea fenofibratului (capsule de 100, 300, 67, 200, 250 mg și comprimate filmate de 160 și 145 mg) ca terapie adjuvantă la o statină la pacienții cu hiperlipidemie mixtă cu risc cardiovascular crescut în cazul în care trigliceridele și HDL-colesterolul nu sunt controlate suficient cu o statină în monoterapie.
- CHMP a concluzionat, pe baza datelor prezentate, că există o lipsă a eficacității terapeutice în profilaxia primară sau secundară a bolii cardiovasculare pentru toți fibrații, cu excepția gemfibrozilului, care a demonstrat beneficii în profilaxia primară a morbidității cardiovasculare la bărbați în cazurile în care nu se poate utiliza o statină. Cu toate acestea, în hipertrigliceridemia severă și anumite dislipidemii în care nu se poate utiliza o statină, pacienții pot beneficia în continuare de pe urma tratamentului cu fibrați. De asemenea, fenofibratul a demonstrat beneficii ca tratament adjuvant la statine, astfel cum se detaliază mai sus.

CHMP a recomandat modificarea autorizației de introducere pe piață pentru care secțiunile relevante ale rezumatelor caracteristicilor produsului și prospectelor sunt prezentate în anexa III pentru produsele medicamentoase care conțin fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat și gemfibrozil (vezi anexa I).