

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**FENOFIBRATO EG**

(Fenofibrato)

**EG**

**Numero di AIC: 043837**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Fenofibrato EG. Esso spiega come Fenofibrato EG è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Fenofibrato EG.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Fenofibrato EG i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Fenofibrato EG e a cosa serve?**

Fenofibrato EG è un medicinale contenente il principio attivo fenofibrato ed è disponibile in compresse contenenti 145 mg di principio attivo.

Fenofibrato EG è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Fulcrosupra, autorizzato in Italia con procedura decentrata con la Germania come stato di riferimento (<http://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html>). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Fulcrosupra.

Fenofibrato EG si usa negli adulti per abbassare il livello di grassi (lipidi) nel sangue: ad esempio, i grassi noti come trigliceridi.

Fenofibrato EG è impiegato, insieme a una dieta a basso contenuto di grassi e ad altri trattamenti non medici, come esercizio fisico e perdita di peso, per ridurre i livelli di grassi nel sangue. Può essere usato in aggiunta ad altri medicinali (statine) in alcune circostanze in cui i livelli di grassi nel sangue non siano controllati solamente con una statina.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Fenofibrato EG?**

Fenofibrato EG può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Generalmente, la dose giornaliera raccomandata è di un compressa da 145 mg.

Nei pazienti con problemi non gravi ai reni è possibile che il dosaggio sia più basso.

I pazienti con problemi al fegato e con gravi problemi al rene non devono usare questo medicinale.

Fenofibrato EG non deve essere impiegato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni poiché non ci sono dati disponibili sulla sicurezza e sull’efficacia di fenofibrato in questi pazienti.

Le compresse devono essere deglutite intere con un po’ di acqua, indipendentemente dal cibo.

**3) COME FUNZIONA Fenofibrato EG?**

Fenofibrato EG, il cui codice ATC è C10AB05, contiene il principio attivo fenofibrato che è un derivato dell’acido fibrico ed agisce attivando la lipolisi (scissione dei grassi) e l’eliminazione delle particelle ricche in trigliceridi dal sangue; inoltre, il fenofibrato agisce sui livelli di colesterolo, aumentando la sintesi di alcune proteine che favorisco la riduzione delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e densità bassa (LDL) e l’aumento delle frazioni di lipoproteine ad alta densità (HDL).

**4) COME È STATO STUDIATO Fenofibrato EG?**

Poiché Fenofibrato EG è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale Lipanthyl (medicinale autorizzato in Francia, corrispondente in Italia al medicinale di riferimento Fulcrosupra). Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Fenofibrato EG?**

Fenofibrato EG è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Fenofibrato EG E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-14 luglio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Fulcrosupra, i benefici di Fenofibrato EG sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A con nota 13: la nota stabilisce per quali pazienti il medicinale è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Fenofibrato EG?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Fenofibrato EG.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Fenofibrato EG**

Il 9 novembre 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Fenofibrato EG.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Fenofibrato EG si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 01.09.2015.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a EG l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Fenofibrato EG il 9 novembre 2015.

Fenofibrato EG può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Fenofibrato EG è un medicinale generico contenente il principio attivo fenofibrato presente nel medicinale di riferimento Fulcrosupra, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Fenofibrato EG, il cui codice ATC è C10AB05, contiene il principio attivo fenofibrato che è un derivato dell’acido fibrico i cui effetti sulla modificazione dell’assetto lipidico sono mediati dall’attivazione dell’alfa recettore attivante la proliferazione dei perossisomi (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alfa (PPARα). Attraverso l’attivazione del PPARα, il fenofibrato aumenta la lipolisi e l’eliminazione delle particelle aterogeniche ricche in trigliceridi dal plasma, attivando la lipasi lipoproteica e riducendo la produzione di apoproteina CIII. L’attivazione del PPARα induce anche un aumento della sintesi delle apoproteine AI e AII.

L’effetto sulle lipoproteine porta ad una riduzione delle frazioni a densità molto bassa e bassa (VLDL e LDL) contenenti apoproteina B e ad un aumento delle frazioni di lipoproteine ad alta densità (HDL) contenenti apoproteine AI e AII.

Inoltre, attraverso la modulazione della sintesi e del catabolismo delle frazioni di VLDL, il fenofibrato aumenta la clearance delle LDL e riduce le LDL piccole e dense, i livelli delle quali sono elevati nel fenotipo per le lipoproteine aterogeniche, un’alterazione comune nei pazienti a rischio di malattia cardiaca coronarica.

A causa del suo effetto sul colesterolo LDL e sui trigliceridi, il trattamento con fenofibrato può essere utile nei pazienti ipercolesterolemici, con o senza ipertrigliceridemia, inclusa l’iperlipoproteinemia secondaria come nel diabete mellito di tipo 2.

Fenofibrato EG è utilizzato negli adulti per il trattamento dell’ipertrigliceridemia grave con o senza bassi livelli di colesterolo HDL; dell’iperlipidemia mista quando una statina è controindicata o non tollerata; dell’iperlipidemia mista nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, in aggiunta a una statina, quando i livelli di trigliceridi e di colesterolo HDL non sono adeguatamente controllati.

Poiché Fenofibrato EG contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Fulcrosupra è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Fenofibrato EG e quelli del medicinale Lipanthyl (medicinale autorizzato in Francia, corrispondente al medicinale di riferimento Fulcrosupra autorizzato in Italia).

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

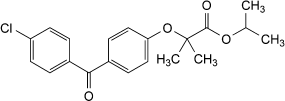
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Fenofibrato EG contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO FENOFIBRATO**

Nome chimico: 1-Methylethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoate

Struttura:



Formula molecolare: C20H21ClO

Peso molecolare: 360.8 g/mol

# CAS: [49562-28-9]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca.

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, molto solubile in metilene cloruro, poco solubile in etanolo 96%.

Polimorfismo: il principio attivo presenta polimorfismo.

Il principio attivo fenofibrato è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore di principio attivo il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è confezionato in sacca di polietilene. ll periodo di retest è definito in 4 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Fenofibrato EG è disponibile in compresse contenenti 145 mg di fenofibrato.

Le compresse sono bianche o quasi bianche, biconvesse, oblunghe, con “F” impressa su un lato e “145” impresso sull’altro.

Gli eccipienti sono lattosio anidro, ipromellosa, croscarmellosa sodica, sodio laurilsolfato, simeticone, magnesio stearato

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del simeticone le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

Il solo eccipiente di originale animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale Lipanthyl (medicinale autorizzato in Francia, corrispondente al medicinale di riferimento Fulcrosupra autorizzato in Italia).

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Fenofibrato EG è confezionato in blister di PVC/PVDC/Alluminio. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Fenofibrato EG è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Fenofibrato EG dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Fenofibrato EG contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Fulcrosupra è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Fenofibrato EG è utilizzato negli adulti per il trattamento dell’ipertrigliceridemia grave con o senza bassi livelli di colesterolo HDL; dell’iperlipidemia mista quando una statina è controindicata o non tollerata; dell’iperlipidemia mista nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, in aggiunta a una statina, quando i livelli di trigliceridi e di colesterolo HDL non sono adeguatamente controllati.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di fenofibrato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di fenofibrato è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Fenofibrato EG contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Fulcrosupra autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Fenofibrato EG e quelli del medicinale Lipanthyl (medicinale autorizzato in Francia, corrispondente al medicinale di riferimento Fulcrosupra autorizzato in Italia).

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola (145 mg), 2-periodi, crossover condotto in 32 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno (circa 10 ore), il medicinale è stato somministrato con acqua; il digiuno è proseguito per altre 4 ore dopo la somministrazione. Un soddisfacente periodo di wash-out di 21 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 96 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di fenofibrato sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-UV opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: AUC0-t, AUC0-∞, Cmax,, area residua, tmax, Kel and T1/2el. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUC0-∞e AUC0-t cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

32 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 31 soggetti hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **FENOFIBRATO** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 158551.6 | 158026.8 | 97.12 | 93.72 – 100.65 |
| **AUC0-∞** | 169264.1 | 163625.3 | 97.96 | 93.72 - 102.38 |
| **Cmax** | 9416.8 | 10385.4 | 90.43 | 85.41 – 95.74 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati dello studio di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Fenofibrato EG è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Fenofibrato EG.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Colelitiasi e colecistite  Pancreatite  Miopatia/rabdomiolisi soprattutto quando il fenofibrato è assunto contemporaneamente a inibitori delle HMG-CoA reduttasi (statine) e altri fibrati  Epatiti  Aumento dei livelli sierici di creatinina  Fotosensibilità  Tromboembolismo venoso  Aumento dei livelli di transaminasi |
| Rischi potenziali importanti | Diminuita funzionalità renale quando fenofibrato è assunto contemporaneamente a ciclosporina  Aumentato rischio di sanguinamento quando fenofibrato è assunto contemporaneamente a anticoagulanti orali |
| Informazioni mancanti | Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)  Gravidanza e allattamento  Pazienti con ridotta funzionalità epatica |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Fenofibrato EG sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Fenofibrato EG è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Fenofibrato EG è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Fenofibrato EG e il medicinale Lipanthyl (medicinale autorizzato in Francia, corrispondente al medicinale di riferimento Fulcrosupra autorizzato in Italia) sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).