

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

- Λειηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα: Κατόπιν της ανασκόπησης 8 περιστατικών, τα οποία ταυτοποιήθηκαν στη βάση δεδομένων ασφάλειας του ΚΑΚ, τα 2 καλώς τεκμηριωμένα περιστατικά Ομαλού λειχήνα θεωρήθηκε ότι είναι δυνατόν να σχετίζονται αιτιολογικά με την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη.

Από τις 73 αναφορές που καταγράφηκαν στη βάση δεδομένων ασφάλειας του ΚΑΚ και σχετίζονται με τη σιμβαστατίνη, στα 2 περιστατικά αναφέρθηκε επανεμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) μετά από επανέναρξη του φαρμάκου (positive rechallenge) και στα 10 υποχώρηση ΑΕ μετά από διακοπή του φαρμάκου (positive dechallenge). Στα δύο περιστατικά (και στα δύο με ΡΤ Ομαλού λειχήνα) με επανεμφάνιση ΑΕ μετά από επανέναρξη του φαρμάκου, θεωρείται ότι υπάρχει πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με τη σιμβαστατίνη. Στο ένα περιστατικό, καταγράφηκε επανεμφάνιση ΑΕ μετά από επανέναρξη του φαρμάκου με την επαναχορήγηση της σιμβαστατίνης, ενώ στο δεύτερο με την επαναχορήγηση άλλης στατίνης. Η διάγνωση και στα δύο περιστατικά επιβεβαιώθηκε με ιστολογική εξέταση. Από τα 10 περιστατικά που αναφέρθηκαν με υποχώρηση ΑΕ μετά από διακοπή του φαρμάκου, στα 2 θεωρείται πιθανή η αιτιολογική συσχέτιση με τη σιμβαστατίνη (και τα δύο περιστατικά με ΡΤ Ομαλού λειχήνα), στα 7 θεωρείται δυνατή η αιτιολογική συσχέτιση (όλα με ΡΤ Ομαλού λειχήνα) και στο 1 υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση υπό προϋποθέσεις (με ΡΤ Ομαλού λειχήνα του στόματος). Επιπροσθέτως, σε δύο καλώς τεκμηριωμένα περιστατικά από τη βιβλιογραφία, θεωρείται πιθανή η αιτιολογική συσχέτιση με τη σιμβαστατίνη. Στο πρώτο περιστατικό από τη βιβλιογραφία, οι βλάβες που καταγράφηκαν έμοιαζαν με εκείνες του Ομαλού λειχήνα και καταγράφηκε επανεμφάνιση ΑΕ μετά από επανέναρξη φαρμάκου με επαναχορήγηση στατίνης (ροσουβαστατίνη). Και στα δύο περιστατικά, η διάγνωση υποστηρίχθηκε με ιστολογική εξέταση. Επί του παρόντος, το Λειηνοειδές εξάνθημα αναφέρεται ήδη στην ΠΧΠ της πραβαστατίνης. Συνιστάται η επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος (παράγραφος 4.8 της ΠΧΠ και παράγραφος 4 του ΦΟΧ) ώστε να συμπεριληφθούν τα Λειηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα. Με βάση τη συχνότητα εμφάνισης του Ομαλού λειχήνα στα διαθέσιμα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές του ΚΑΚ, η συχνότητα μπορεί να υπολογιστεί ως «πολύ σπάνια».

- Οφθαλμικά συμβάντα: Ο ΚΑΚ ταυτοποίησε συνολικά 358 αυθόρμητες αναφορές στην Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (ΚΟΣ) «Οφθαλμικές Διαταραχές» που αναφέρθηκαν με την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και η περαιτέρω ανάλυση αποκάλυψε $n = 11$ ιατρικώς επιβεβαιωμένα περιστατικά με επανεμφάνιση ΑΕ μετά από επανέναρξη του φαρμάκου. Στα δύο από τα 11 περιστατικά (ΡΤ Θαμπή όραση και ΡΤ Ξηροφθαλμία), δεν αναφέρθηκε καμία ταυτόχρονη χορήγηση άλλης φαρμακευτικής αγωγής, γεγονός το οποίο υποστηρίζει μια πιθανή αιτιολογική συσχέτιση. Στα υπόλοιπα 9, ιατρικώς επιβεβαιωμένα περιστατικά με ταυτόχρονη χορήγηση άλλης φαρμακευτικής αγωγής, η αιτιολογική συσχέτιση θεωρείται τουλάχιστον δυνατή. Ακολουθώς, καταγράφηκαν ΡΤs ($n \geq 2$) Έκπτωση της όρασης ($n=2$) και αυξημένη δακρύρροια ($n=2$) μεταξύ αυτών των 9 περιστατικών.

Επιπροσθέτως, ο ΚΑΚ ταυτοποίησε συνολικά 2.300 αυθόρμητες αναφορές που αναφέρθηκαν με τη σιμβαστατίνη, οι οποίες περιλάμβαναν 2.934 συμβάντα στην ΚΟΣ «Οφθαλμικές Διαταραχές». Περαιτέρω ανάλυση αποκάλυψε $n = 72$ περιστατικά, από τα οποία στα 10 που επιβεβαιώθηκαν ιατρικά αναφέρθηκε επανεμφάνιση ΑΕ μετά από επανέναρξη του φαρμάκου χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση άλλης φαρμακευτικής αγωγής και θεωρείται πιθανή η αιτιολογική συσχέτιση με τη σιμβαστατίνη. Στα υπόλοιπα 62 περιστατικά, η αιτιολογική συσχέτιση θεωρείται τουλάχιστον δυνατή. Μεταξύ των περιστατικών με πιθανή και δυνατή αιτιολογική συσχέτιση, οι περισσότεροι αναφερθέντες ΡΤs είναι Θαμπή όραση ($n=16$) και Έκπτωση της όρασης ($n=9$).

Τα δεδομένα από μία αναδρομική μελέτη έδειξαν ότι οι στατίνες συσχετίζονται με οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, με την ατορβαστατίνη και τη σιμβαστατίνη να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο συσχέτισης συγκριτικά με άλλες στατίνες και οι πιο συχνά αναφερθείσες οφθαλμικές ΑΕ με τις οποίες συσχετίστηκαν ήταν η Θαμπή όραση και η Έκπτωση της όρασης. Αυτό είναι σε συμφωνία με τα καταγραφέντα περιστατικά στη βάση δεδομένων ασφάλειας του ΚΑΚ, τα οποία θεωρείται ότι έχουν τουλάχιστον δυνατή αιτιολογική συσχέτιση με την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη όπως και με τη σιμβαστατίνη. Επί του παρόντος, η ΠΧΠ της ατορβαστατίνης αναφέρει την θαμπή όραση (με συχνότητα «όχι συχνή») και την οπτική διαταραχή (με συχνότητα «σπάνια») ως ΑΕ στην παράγραφο 4.8, η αντίστοιχη ΠΧΠ της πραβαστατίνης την οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης και της διπλωπίας) (με συχνότητα «όχι συχνή»), η αντίστοιχη της πιταβαστατίνης την μειωμένη οπτική οξύτητα (με συχνότητα «σπάνια»). Επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος (παράγραφος 4.8 της ΠΧΠ και παράγραφος 4 του ΦΟΧ) προκειμένου να συμπεριληφθούν η Θαμπή όραση και η Έκπτωση της όρασης δικαιολογείται. Με βάση τη συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμβάντων στα διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών του ΚΑΚ, η συχνότητά τους μπορεί να υπολογιστεί ως «σπάνια».

- Ρήξη μυός: Κατόπιν της ανασκόπησης των 3 ταυτοποιημένων περιστατικών στη βάση δεδομένων ασφάλειας του ΚΑΚ στο χρονικό διάστημα αναφοράς, 1 περιστατικό θεωρήθηκε ότι έχει πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη. Από τα 16 περιστατικά που ταυτοποιήθηκαν στη βάση δεδομένων ασφάλειας του ΚΑΚ για τη σιμβαστατίνη στο χρονικό διάστημα αναφοράς, το LMS αξιολόγησε 2 περιστατικά ρήξης μυός με πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με τη σιμβαστατίνη, 9 με δυνατή και 3 με αιτιολογική συσχέτιση υπό προϋποθέσεις. Το LMS επιπροσθέτως ταυτοποίησε αθροιστικά 66 περιστατικά ρήξης μυός στο EVDAS. Από τα 66 περιστατικά, τα 4 καλώς τεκμηριωμένα περιστατικά που δεν εξετάστηκαν από τον ΚΑΚ, διερευνήθηκαν περαιτέρω. Στα 4 περιστατικά, το 1 θεωρείται ότι έχει πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με τη σιμβαστατίνη και τα 3 δυνατή αιτιολογική συσχέτιση. Από τα 15 περιστατικά ρήξης μυός που παρουσιάζουν δυνατή ή πιθανή συσχέτιση με την αγωγή με σιμβαστατίνη, στα 4 περιστατικά η διάγνωση της Ρήξης μυός υποστηρίχθηκε με τη χρήση απεικονιστικών τεχνικών (π.χ. υπέρηχος, μαγνητική τομογραφία (MRI), ακτινογραφία (X-ray)). Ορισμένα περιστατικά περιλάμβαναν εμμένουσα ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα. Σε ένα περιστατικό, απαιτήθηκε νοσηλεία σε νοσοκομείο και χειρουργική επέμβαση.

Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία έδειξαν ότι η συσχέτιση με τη χρήση της στατίνης και της ρήξη μυός ήταν δυσανάλογα παρούσα στη βάση δεδομένων της Φαρμακοεπαγρύπνησης της Ολλανδίας με ROR 23,4 (95% CI 11,9, 46,0) και στη βάση δεδομένων Eudravigilance με ROR 14,6 (95% CI 12,3, 17,2). Οι συγγραφείς επιπροσθέτως κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η επαγόμενη από στατίνη ρήξη μυός είναι δυνατόν να εμφανιστεί χωρίς έντονες φυσικές δραστηριότητες. Αυτό υποδηλώνει ότι η ρήξη μυός ενδεχομένως σχετίζεται με τη χρήση στατινών, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Επιπροσθέτως, με βάση την ανασκόπηση της διαθέσιμης τεκμηρίωσης για την ασφάλεια, που ελήφθη με τις διαδικασίες PSUFU για την ατορβαστατίνη (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) και για τη ροσουβαστατίνη (NL/H/PSUFU/00002664/201711), η PRAC και η CMDh συνέστησαν μία επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ και για τις δύο στατίνες, ώστε να προστεθεί η ΑΕ της Ρήξης μυός. Επομένως, δικαιολογείται μια επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος για την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (παράγραφος 4.8 της ΠΧΠ και παράγραφος 4 του ΦΟΧ), ώστε να συμπεριληφθεί η Ρήξη μυός. Με βάση τη συχνότητα εμφάνισης της Ρήξης μυός στα διαθέσιμα δεδομένα των κλινικών δοκιμών του ΚΑΚ, η συχνότητα των συμβάντων μπορεί να υπολογιστεί ως «πολύ σπάνια».

- Γυναικομαστία: η αιτιολογική συσχέτιση με την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη σε 3 περιστατικά (2 με υποχώρηση ΑΕ μετά από διακοπή του φαρμάκου και 1 με επανεμφάνιση ΑΕ μετά από επανέναρξη του φαρμάκου) θεωρείται δυνατή. Από τα 14 περιστατικά (6 με επανεμφάνιση ΑΕ μετά από επανέναρξη του φαρμάκου και 8 από το χρονικό διάστημα 15-Ιουλ-2016 έως 06-Σεπ-2019), τα 2 θεωρείται ότι έχουν πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με τη σιμβαστατίνη, τα 4 δυνατή και τα 6 υπό προϋποθέσεις.

Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ της Γυναικομαστίας και των στατινών ως κατηγορία φαρμάκων. Με βάση τη βιολογική αληθοφάνεια (biological plausibility), όλες οι στατίνες θα μπορούσαν ενδεχομένως να προκαλέσουν αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια: μία πιθανή καταστολή της παραγωγής επινεφριδιακών ή γοναδικών στεροειδών λόγω της επίδρασης στη σύνθεση της χοληστερόλης που οδηγεί σε υψηλή αναλογία οιστραδιόλης/τεστοστερόνης. Επί του παρόντος, η ΠΧΠ της ΕΕ τόσο για την ατορβαστατίνη όσο και για την ροσουβαστατίνη αναφέρει τη Γυναικομαστία ως ΑΕ με συχνότητα «πολύ σπάνια». Δικαιολογείται η επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος (παράγραφος 4.8 της ΠΧΠ και παράγραφος 4 του ΦΟΧ) ώστε να συμπεριληφθεί η Γυναικομαστία. Με βάση τη συχνότητα εμφάνισης αυτού του συμβάντος στα διαθέσιμα δεδομένα των κλινικών δοκιμών του ΚΑΚ, η συχνότητα των συμβάντων μπορεί να υπολογιστεί ως «πολύ σπάνια».

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την εξετιμίμητη / σιμβαστατίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) εξετιμίμητη / σιμβαστατίνη, παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εξετιμίμητη / σιμβαστατίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.8

Εμπειρία μετά την Κυκλοφορία

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ή κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ή τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Συχνότητα: **σπάνια**

όραση θαμπή, έκπτωση της όρασης

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: [...];

Συχνότητα: **πολύ σπάνια**

λειηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: [...];

Συχνότητα: **πολύ σπάνια**

ρήξη μυός

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνότητα: **πολύ σπάνια**

γυναικομαστία

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 4

Η συχνότητα των ΑΕ που πρόκειται να προστεθούν θα πρέπει να δίνεται ως η πιο κατάλληλη στα πλαίσια του υπάρχοντος λεκτικού κειμένου, η ακόλουθη πρόταση βασίζεται στο τρέχον ΦΟΧ του Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Επιπλέον, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε άτομα που λαμβάνουν είτε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη είτε φάρμακα που περιέχουν τις δραστικές ουσίες εξετιμίμπη ή σιμβαστατίνη:

[...]

- απώλεια μαλλιών, ερυθρωπό εξάνθημα που προεξέχει, μερικές φορές με βλάβες που έχουν τη μορφή στόχου (πολύμορφο ερύθημα),
- **θαμπή όραση και μειωμένη όραση (καθεμία από τις οποίες μπορεί να επηρεάσει μέχρι και 1 στα 1000 άτομα)**
- **εξάνθημα που μπορεί να εμφανιστεί στο δέρμα ή έλκη στο στόμα (λειηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα) (καθένα από τα οποία μπορεί να επηρεάσει μέχρι και 1 στα 10000 άτομα)**

[...]

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία, αδυναμία ή κράμπες, μυϊκή βλάβη, **ρήξη μυός (η οποία μπορεί να επηρεάσει μέχρι και 1 στα 10000 άτομα)**, προβλήματα στον τένοντα, σε κάποιες περιπτώσεις με ενδεχόμενη επιπλοκή ρήξης του τένοντα,
- **γυναικομαστία (διόγκωση του μαστού στους άνδρες) (η οποία μπορεί να επηρεάσει μέχρι και 1 στα 10000 άτομα)**

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Νοέμβριος 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	29/12/2019
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	27/02/2020