

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para ezetimiba/sinvastatina, as conclusões científicas são as seguintes:

- Erupções liquenoides medicamentosas: após uma revisão dos 8 casos identificados na base de dados de segurança do Titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), 2 casos bem documentados de Líquen plano foram considerados como tendo relação de causalidade possível com a ezetimiba/sinvastatina.

Dos 73 relatórios registados na base de dados de segurança do Titular de AIM associados a sinvastatina, 2 casos descreveram reintrodução do medicamento positiva e 10 casos suspensão do medicamento positiva. Os dois casos (ambos com *Preferred Term* (PT) Líquen plano) com reintrodução do medicamento positiva são considerados como tendo relação de causalidade provável com a sinvastatina. Em um caso, a reintrodução do medicamento positiva foi registada com a reintrodução de sinvastatina, enquanto no segundo caso com a reintrodução de outra estatina. O diagnóstico em ambos os casos foi confirmado por exame histológico. Dos 10 casos notificados com suspensão do medicamento positiva, 2 são considerados como tendo relação de causalidade provável com a sinvastatina (ambos os casos com PT Líquen plano), 7 como possível (todos com PT Líquen plano) e 1 como condicional (com PT Líquen plano oral). Adicionalmente, dois casos de literatura bem documentados são considerados como tendo relação de causalidade provável com a sinvastatina. No primeiro caso de literatura, as lesões notificadas assemelhavam-se ao líquen plano e foi registada uma reintrodução do medicamento positiva com estatina (rosuvastatina). Em ambos os casos, o diagnóstico foi confirmado por exame histológico. Atualmente, a erupção liquenoide já se encontra refletida no Resumo das Características do Medicamento (RCM) da pravastatina. Recomenda-se uma atualização da Informação do Medicamento (secção 4.8 do RCM e secção 4 do Folheto Informativo (FI)) de modo a refletir as erupções liquenoides medicamentosas. Com base na incidência do Líquen Plano nos dados de ensaios clínicos disponíveis do Titular de AIM, a frequência pode ser calculada como "muito raros".

- Acontecimentos oculares: o Titular de AIM identificou um total de 358 notificações espontâneas na Classe de Sistemas de Órgãos (SOC) das Afeções oculares, notificadas para ezetimiba/sinvastatina e análises posteriores demonstraram n=11 casos confirmados clinicamente com uma reintrodução do medicamento positiva. Em dois dos 11 casos (com PT visão turva e o PT olhos secos), não foi notificado o uso de medicamentos concomitantes, o que sugere fortemente uma relação de causalidade provável. Para os restantes 9 casos confirmados clinicamente como tendo medicação concomitante, a relação de causalidade é considerada, pelo menos, possível. Os PT Insuficiência visual (n≥2) e PT Hipersecreção lacrimal (n=2) foram notificados entre estes nove casos.

Adicionalmente, o Titular de AIM identificou um total de 2.300 notificações espontâneas notificadas para sinvastatina contendo 2.934 acontecimentos no SOC das afeções oculares. Análises posteriores demonstraram n=72 casos, entre os quais 10 notificaram uma reintrodução do medicamento positiva e ausência de medicação concomitante confirmada clinicamente, e são considerados como tendo uma relação de causalidade provável com a sinvastatina. Nos restantes 62 casos, a relação de causalidade é considerada, pelo menos, possível. Entre os casos com relação de causalidade provável e possível, os PTs mais notificados são visão turva (n=16) e Insuficiência visual (n=9).

Dados de um estudo retrospectivo demonstraram que as estatinas estão associadas a efeitos indesejáveis oculares, com atorvastatina e sinvastatina, evidenciando um maior risco de associação quando comparados com as outras estatinas, e que os efeitos indesejáveis oculares associados mais frequentemente notificados foram visão turva e insuficiência visual. Esta informação encontra-se de acordo com os casos registados na base de dados de segurança do Titular de AIM que foram considerados pelo menos com relação de causalidade possível associados a ezetimiba/sinvastatina, bem como a sinvastatina. Atualmente, o RCM da

atorvastatina lista a visão turva (com frequência “pouco frequentes”) e distúrbios visuais (com frequência “raros”) como Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) na secção 4.8; o da pravastatina inclui alterações da visão (incluindo visão turva e diplopia) (com frequência “pouco frequentes”); o da pitavastatina lista redução na acuidade visual (com frequência “raros”). É justificada uma atualização da Informação do Medicamento (secção 4.8 do RCM e secção 4 do FI) de modo a refletir a visão turva e a insuficiência visual. Com base na incidência destes acontecimentos nos dados de ensaios clínicos disponíveis do Titular de AIM, a sua frequência pode ser calculada como "raros".

- **Rutura Muscular:** após a revisão dos 3 casos identificados na base de dados de segurança do Titular de AIM no intervalo de relatório, 1 caso é considerado como tendo relação de causalidade provável com a ezetimiba/sinvastatina. Dos 16 casos identificados na base de dados de segurança do Titular de AIM para a sinvastatina no intervalo de relatório, o *Lead Member State* (LMS) avaliou 2 casos de rutura muscular como tendo relação de causalidade provável com a sinvastatina, 9 como possível e 3 como condicional. O LMS identificou adicionalmente 66 casos de rutura muscular no EVDAS, cumulativamente. Dos 66 casos, 4 casos bem documentados e não endereçados pelo Titular da AIM foram analisados mais detalhadamente. Dos 4 casos, 1 é considerado como tendo relação de causalidade provável com a sinvastatina e 3 como possível. Entre os 15 casos de rutura muscular que mostram uma relação de causalidade possível ou provável com a terapêutica com sinvastatina, em 4 casos o diagnóstico de rutura muscular foi suportado pelo uso de técnicas de imagiologia (por exemplo, ultrassonografia, ressonância magnética, raio-X). Alguns dos casos envolveram deficiência ou incapacidade persistente ou significativa. Em um caso, foram necessárias hospitalização e cirurgia.

Dados da literatura demonstraram que a associação entre o uso de estatina e rutura muscular estava desproporcionalmente presente na base de dados de Farmacovigilância Holandesa com um *Reporting Odds Ratio* (ROR) de 23,4 (IC 95% 11,9; 46,0) e na base de dados EudraVigilance com um ROR de 14,6 (IC 95% 12,3; 17,2). Os autores concluíram adicionalmente que a rutura muscular induzida por estatina pode possivelmente ocorrer sem atividades físicas intensas. Tal sugere que a rutura muscular está potencialmente associada ao uso de estatinas, incluindo sinvastatina. Adicionalmente, com base na revisão da evidência de segurança disponível sobre a segurança obtida nos procedimentos PSUFU para atorvastatina (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) e rosuvastatina (NL/H/PSUFU/00002664/201711), o PRAC e o CMDh recomendaram uma atualização da secção 4.8 do RCM de ambas as estatinas para adicionar a RAM rutura muscular. Assim sendo, é justificada uma atualização da Informação do Medicamento para ezetimiba/sinvastatina (secção 4.8 do RCM e secção 4 do FI) de modo a refletir a rutura muscular. Com base na incidência de rutura muscular nos dados de ensaios clínicos disponíveis do Titular de AIM, a frequência dos acontecimentos pode ser calculada como "muito raros".

- **Ginecomastia:** a relação de causalidade com ezetimiba/sinvastatina em 3 casos (2 com suspensão do medicamento positiva e 1 com reintrodução do medicamento positiva) é considerada possível. Dos 14 casos (6 com reintrodução do medicamento positiva e 8 do intervalo 15-JUL-2016 a 06-SEP-2019), 2 são considerados como tendo relação de causalidade provável com a sinvastatina, 4 como possível e 6 como condicional.

Dados da literatura sugerem uma associação entre Ginecomastia e estatinas enquanto classe farmacológica. Com base na plausibilidade biológica, todas as estatinas podem potencialmente causar esta reação adversa: uma possível supressão da produção de esteroides suprarrenais ou gonadais devido ao efeito na síntese de colesterol, resultando numa elevada proporção estradiol/testosterona. Atualmente, o RCM Europeu tanto da atorvastatina como da rosuvastatina lista Ginecomastia como uma RAM com frequência "muito raros". É justificada uma atualização da Informação do Medicamento (secção 4.8 do RCM e secção 4 do FI) de modo a refletir a Ginecomastia. Com base na incidência deste acontecimento nos dados de ensaios clínicos disponíveis do Titular de AIM, a frequência dos acontecimentos pode ser calculada como "muito raros".

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a ezetimiba/sinvastatina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos que contêm ezetimiba/sinvastatina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm ezetimiba/sinvastatina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.8

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram notificadas durante a utilização pós-comercialização de ezetimiba/sinvastatina ou durante estudos clínicos ou utilização pós-comercialização com uma das substâncias ativas separadamente.

Afeções oculares:

Frequência: **raros**

visão turva, insuficiência visual

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: [...];

Frequência: **muito raros**

erupções liquenoides medicamentosas

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: [...];

Frequência: **muito raros**

ruptura muscular

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequência: **muito raros**

ginecomastia

Folheto Informativo

Secção 4

A frequência das RAMs a serem adicionados deve ser a mais adequada no contexto da redação existente, uma vez que a seguinte proposta é baseada no atual FI de Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Adicionalmente, foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis quer nos doentes a tomar ezetimiba/sinvastatina ou medicamentos contendo as substâncias ativas ezetimiba ou sinvastatina:

[...]

- perda de cabelo; lesões avermelhadas e salientes na pele, por vezes com o aspeto de alvos (eritema multiforme),
- **visão turva e perda de visão (as quais podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)**

- **erupção cutânea que pode ocorrer na pele ou feridas na boca (erupções liquenoides medicamentosas) (as quais podem afetar até 1 em cada 10000 pessoas)**

[...]

- dor muscular, sensibilidade, fraqueza ou câibras; deterioração muscular; **ruptura muscular (a qual pode afetar até 1 em cada 10000 pessoas)**; problemas nos tendões, por vezes complicados por ruptura do tendão,
- **ginecomastia (aumento mamário em homens) (a qual pode afetar até 1 em cada 10000 pessoas)**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de novembro 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	29/12/2019
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	27/02/2020