

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for ezetimib/simvastatin blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

- Lichenoidt lægemiddeludslæt: Efter gennemgang af de 8 tilfælde, der blev identificeret i indehaveren af markedsføringstilladelsens sikkerhedsdatabase, blev 2 veldokumenterede tilfælde af "lichen planus" anset for at have en mulig årsagssammenhæng med ezetimib/simvastatin.

Af de 73 indberetninger, der er associeret med simvastatin og registreret i indehaveren af markedsføringstilladelsens sikkerhedsdatabase, er 2 blevet indberettet som positiv *rechallenge* (symptomerne kom igen ved re-eksponering) og 10 som positiv *dechallenge* (symptomerne forsvandt ved seponering eller reduktion af dosis). De to tilfælde (begge med PT [preferred term (foretrukken term)] "lichen planus") med positiv *rechallenge* anses for at have en sandsynlig årsagssammenhæng med simvastatin. I det ene tilfælde blev positiv *rechallenge* registreret ved genoptagelse af behandling med simvastatin og i det andet tilfælde ved genoptagelse af behandling med et andet statin. Diagnosen blev i begge tilfælde bekræftet ved histologisk undersøgelse. Af de 10 tilfælde, der blev indberettet med positiv *dechallenge*, anses 2 for at have en sandsynlig årsagssammenhæng med simvastatin (begge tilfælde med PT "lichen planus"), 7 for at have en mulig årsagssammenhæng (alle med PT "lichen planus") og 1 med forbehold (med PT "oral lichen planus"). Desuden er der to veldokumenterede litteraturtilfælde, der anses for at have en sandsynlig årsagssammenhæng med simvastatin. I det første litteraturtilfælde lignede de registrerede læsioner "lichen planus", og positiv *rechallenge* ved genoptagelse af behandling med statin (rosuvastatin) blev registreret. I begge tilfælde blev diagnosen understøttet af histologisk undersøgelse. Aktuelt er "lichenoidt lægemiddeludslæt" allerede reflekteret i produktresuméet for pravastatin. En opdatering af produktinformationen (produktresuméet pkt. 4.8 og indlægssedlen punkt 4) til at afspejle "lichenoidt lægemiddeludslæt" anbefales. På baggrund af forekomsten af "lichen planus" i foreliggende kliniske studiedata fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, kan frekvensen vurderes som "Meget sjælden".

- Okulære bivirkninger: Indehaveren af markedsføringstilladelsen identificerede i alt 358 spontane indberetninger under systemorganklassen "Øjne" for ezetimib/simvastatin, og yderligere analyse viste n=11 lægeligt bekræftede tilfælde med positiv *rechallenge*. I to af de 11 tilfælde (PT "sløret syn" og PT "tørre øjne") var der ikke rapporteret om samtidig medicinsk behandling, hvilket stærkt tyder på en sandsynlig årsagssammenhæng. Hvad angår de 9 resterende lægeligt bekræftede tilfælde med samtidig medicinsk behandling, anses årsagssammenhængen som minimum for at være mulig. Følgende foretrukne termer (n ≥ 2) "nedsat syn" (n=2) og "øget tåresekretion" (n=2) var registreret blandt de 9 tilfælde.

Desuden identificerede indehaveren af markedsføringstilladelsen i alt 2.300 spontane indberetninger for simvastatin med 2.934 hændelser under systemorganklassen "Øjne". Yderligere analyse viste n=72 tilfælde, heriblandt var 10 lægeligt bekræftet med rapportering om positiv *rechallenge* og uden samtidig medicinsk behandling, og de anses for at have en sandsynlig årsagssammenhæng med simvastatin. I de resterende 62 tilfælde anses årsagssammenhængen som minimum for at være mulig. Blandt tilfældene med sandsynlig eller mulig årsagssammenhæng var de hyppigst indberettede foretrukne termer "sløret syn" (n=16) og "nedsat syn" (n=9).

Data fra et retrospektivt studie viste, at statiner er associeret med okulære bivirkninger, hvor atorvastatin og simvastatin viser større risiko for association sammenlignet med de andre statiner, og hvor de hyppigst indberettede okulære bivirkninger associeret hermed var "sløret syn" og "nedsat syn". Dette er på linje med de indberettede tilfælde fra indehaveren af markedsføringstilladelsens sikkerhedsdatabase, som blev anset for som minimum at have en mulig årsagssammenhæng med både ezetimib/simvastatin og simvastatin. Aktuelt er "sløret syn" (med frekvensen "Ikke almindelig") og "synsforstyrrelser" (med frekvensen "Sjælden")

nævnt som bivirkninger i produktresuméet for atorvastatin i pkt. 4.8; for pravastatin er ”synsforstyrrelser” nævnt (inklusive ”sløret syn” og ”diplopi”) (med frekvensen ”Ikke almindelig”); for pitavastatin er nævnt ”nedsat synsskarphed” (med frekvensen ”Sjældent”). En opdatering af produktinformationen (produktresuméet pkt. 4.8 og indlægssedlen punkt 4) til at afspejle ”sløret syn” og ”nedsat syn” er berettiget. På baggrund af forekomsten af disse bivirkninger i foreliggende kliniske studiedata fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, kan frekvensen af disse vurderes som ”Sjældent”.

- **Muskelruptur:** Efter gennemgang af de 3 identificerede tilfælde i indehaveren af markedsføringstilladelsens sikkerhedsdatabase i rapporteringsperioden anses 1 tilfælde for at have en sandsynlig årsagssammenhæng med ezetimib/simvastatin. Af de 16 tilfælde identificeret i indehaveren af markedsføringstilladelsens sikkerhedsdatabase for simvastatin i rapporteringsperioden, vurderede LMS (Lead Member State) 2 tilfælde af ”muskelruptur” til at have en sandsynlig årsagssammenhæng med simvastatin, 9 til at have en mulig årsagssammenhæng og 3 med forbehold. LMS identificerede kumulativt yderligere 66 tilfælde af muskelruptur i EVDAS (EudraVigilance Data Analysis System). Af de 66 tilfælde blev 4 veldokumenterede tilfælde, som ikke var blevet håndteret af indehaveren af markedsføringstilladelsen, yderligere gennemgået. Af de 4 tilfælde blev 1 anset for at have en sandsynlig årsagssammenhæng med simvastatin og 3 for at have en mulig årsagssammenhæng. Blandt de 15 tilfælde af ”muskelruptur”, som viste mulig eller sandsynlig association med simvastatinbehandling, blev diagnosen ”muskelruptur” i 4 tilfælde understøttet af brugen af billeddiagnostiske teknikker (f.eks. ultralyd, MR-skanning, røntgen). Nogle af disse tilfælde involverede vedvarende eller betydelig invaliditet og uarbejdsdygtighed. I et tilfælde var hospitalsindlæggelse og operation nødvendig.

Litteraturdata viste, at association med anvendelse af statin og muskelruptur var disproportionalt til stede i den hollandske bivirkningsdatabase med en ROR (*reporting odds ratio*) på 23,4 (95% CI 11,9; 46,0) og i EudraVigilance-databasen med en ROR på 14,6 (95% CI 12,3; 17,2). Forfatterne konkluderede yderligere, at statininduceret muskelruptur muligvis kan opstå uden intensiv fysisk aktivitet. Dette tyder på, at ”muskelruptur” potentielt er associeret med brugen af statiner, herunder simvastatin. Desuden, baseret på gennemgangen af tilgængelig evidens for sikkerhed opnået i PSUFU-procedurerne for atorvastatin (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) og rosuvastatin (NL/H/PSUFU/00002664/201711), anbefalede PRAC og CMDh en opdatering af pkt. 4.8 i produktresuméet for begge statiner med tilføjelse af bivirkningen ”muskelruptur”. En opdatering af produktinformationen for ezetimib/simvastatin (produktresuméet pkt. 4.8 og indlægssedlen punkt 4) er derfor berettiget til at afspejle ”muskelruptur”. På baggrund af forekomsten af ”muskelruptur” i foreliggende kliniske studiedata fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, kan frekvensen for bivirkningerne vurderes som ”Meget sjældent”.

- **Gynækomasti:** Årsagssammenhængen med ezetimib/simvastatin i 3 tilfælde (2 med positiv *dechallenge* og 1 med positiv *rechallenge*) anses for mulig. Af de 14 tilfælde (6 med positiv *rechallenge* og 8 fra perioden 15-Jul-2016 til 06-Sep-2019) anses 2 for at have en sandsynlig årsagssammenhæng med simvastatin, 4 for at have en mulig årsagssammenhæng og 6 med forbehold.

Litteraturdata tyder på en sammenhæng mellem gynækomasti og statiner som lægemiddelgruppe. Baseret på biologisk sandsynlighed kan alle statiner potentielt medføre denne bivirkning: en mulig hæmning af produktionen af binyre- eller kønssteroider på grund af indvirkningen på kolesterolsyntesen, der medfører en høj estradiol/testosteron-ratio. Aktuelt nævnes ”gynækomasti” som en bivirkning med frekvensen ”Meget sjældent” i det europæiske produktresumé for både atorvastatin og rosuvastatin. En opdatering af produktinformationen (produktresuméet pkt. 4.8 og indlægssedlen punkt 4) er berettiget for at afspejle ”gynækomasti”. På baggrund af forekomsten af denne bivirkning i foreliggende kliniske studiedata fra indehaveren af markedsføringstilladelsen kan frekvensen for disse bivirkninger vurderes som ”Meget sjældent”.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ezetimib/simvastatin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ezetimib/simvastatin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende ezetimib/simvastatin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

4.8 Bivirkninger

Efter markedsføring

Følgende yderligere bivirkninger er rapporteret efter markedsføring med ezetimib/simvastatin eller under kliniske studier eller efter markedsføringen for de individuelle komponenter.

Øjne:

Frekvens: **Sjælden**

Sløret syn, nedsat syn

Hud og subkutane væv: [...];

Frekvens: **Meget sjælden**

Lichenoidt lægemiddeludslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv: [...];

Frekvens: **Meget sjælden**

Muskelruptur

Det reproduktive system og mammae:

Frekvens: **Meget sjælden:**

Gynækomasti

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Frekvensen af de bivirkninger, der skal tilføjes, skal angives som den mest hensigtsmæssige i konteksten af den nuværende ordlyd; følgende forslag er baseret på den aktuelle indlægsseddel for Inegy (DE/H/0496):

[...]

Desuden er følgende bivirkninger set hos patienter, der enten har taget ezetimib/simvastatin eller lægemidler, der indeholder de aktive stoffer ezetimib eller simvastatin:

[...]

- Hårtab, hævet rødt udslæt, nogle gange med runde, afgrænsede læsioner (erythema multiforme),

- **Sløret syn og nedsat syn (som kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer)**
- **Udslæt, som kan opstå på huden eller som sår i munden (lichenoidt lægemiddeludslæt) (som kan berøre op til 1 ud af 10.000 personer)**

[...]

- Muskelsmerter, -ømhed, -svaghed eller -kramper, muskelnedbrydning, **fibersprængning (som kan berøre op til 1 ud af 10.000 personer)**, seneproblemer, undertiden kompliceret af senesprængning
- **Gynækomasti (brystforstørrelse hos mænd) (som kan berøre op til 1 ud af 10.000 personer)**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde november 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	29/12/2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	27/02/2020