

## **Приложение I**

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за  
употреба**

## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за езетимиб / симвастатин, научните заключения са, както следва:

- Лихеноидни лекарствени ерупции: При преглед на 8-те случая, идентифицирани в базата данни за безопасност на ПРУ, за 2 добре документирани случая на лихен планус се счита, че вероятно са причинно свързани с езетимиб/симвастатин.

От 73-те съобщения, документирани в базата данни за безопасност на ПРУ, свързани със симвастатин, в 2 случая се съобщава възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на лечението и в 10 – отшумяване на нежеланата реакция при прекратяване на лечението. За двата случая (и двата с предпочитан термин (ПТ) „лихен планус“) с възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на лечението се счита, че вероятно са причинно свързани със симвастатин. В един случай се съобщава възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на лечението със симвастатин, докато във втория случай – при повторно започване на лечението с друг статин. Диагнозата и в двата случая е потвърдена чрез хистологично изследване. От 10-те случая със съобщения за отшумяване на нежеланата реакция след прекратяване на лечението, за 2 се счита, че вероятно са причинно свързани със симвастатин (и двата случая с ПТ „лихен планус“), за 7 - вероятно е да са свързани (всички с ПТ „лихен планус“) и 1 - условно свързан (с ПТ „орален лихен планус“). В допълнение, за два добре документирани случая, описани в литературата, се счита, че вероятно са причинно свързани със симвастатин. В първия случай, описан в литературата, съобщените лезии наподобяват лихен планус и се съобщава възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на лечението със статин (розувастатин). И в двата случая диагнозата е била подкрепена с хистологично изследване. Понастоящем лихеноидният обрив е вече отразен в КХП на правастатин. Препоръчва се актуализиране на продуктовата информация (КХП, точка 4.8 и ЛП, точка 4), за да се включат лихеноидните лекарствени ерупции. Въз основа на данни за честотата на лихен планус, събрани по време на клинични изпитвания, предоставени от ПРУ, честотата може да бъде изчислена като „много редки“.

- Събития от страна на очите: ПРУ идентифицира общо 358 спонтанни съобщения в системно-органен клас (СОК) „Нарушения на очите“, съобщени за езетимиб/симвастатин, а по-нататъшни анализи показват  $n = 11$  медицински потвърдени случая с възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на лечението. При два от 11-те случая (ПТ „замъглено зрение“ и ПТ „сухи очи“) не се съобщава съпътстващо лечение, което категорично предполага вероятна причинно-следствена връзка. За останалите 9 медицински потвърдени случая със съпътстващо лечение, причинно-следствената връзка е считана за поне възможна. Сред тези 9 случая са съобщени следните ПТ ( $n \geq 2$ ): „нарушено зрение“ ( $n=2$ ) и „повишено слъзоотделяне“ ( $n=2$ ).

В допълнение, ПРУ идентифицира общо 2 300 спонтанни съобщения за симвастатин, съдържащи 2 934 събития в СОК „Нарушения на очите“. По-нататъшните анализи показват  $n = 72$  случая, сред които 10 са медицински потвърдени съобщения за възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на лечението и без съпътстващо лечение, и се счита, че вероятно са причинно свързани със симвастатин. При останалите 62 случая причинно-следствената връзка е считана за поне възможна. Сред случаите с вероятна и възможна причинно-следствена връзка най-често докладваните ПТ са „замъглено зрение“ ( $n=16$ ) и „нарушено зрение“ ( $n=9$ ).

Данни от ретроспективно проучване показват, че статините са свързани с нежелани ефекти от страна на очите, като аторвастатин и симвастатин показват по-голям риск в сравнение с останалите статини, и че най-често съобщаваните нежелани събития, свързани със зрението, са замъглено зрение и нарушено зрение. Това е в съответствие

със съобщените случаи от базата данни за безопасност на ПРУ, за които се счита, че са поне вероятно свързани с езетимиб/симвастатин, както и със симвастатин. Понастоящем КХП на аторвастатин съдържа „замъглено зрение“ (с честота „нечести“) и „нарушено зрение“ (с честота „редки“) като НЛР в точка 4.8; тази на правастатин – „нарушено зрение“ (включващо замъглено зрение и диплопия) (с честота „нечести“); тази на питавастатин – „намалена зрителна острота“ (с честота „редки“). Актуализирането на продуктовата информация (КХП, точка 4.8 и ЛП, точка 4), с отразяване на замъглено зрение и нарушено зрение, е основателно. Въз основа на данните за честота на тези събития, събрани при клинични изпитвания, предоставени от ПРУ, честотата им може да бъде изчислена като „редки“.

- **Мускулна руптура:** При преглед на 3-те идентифицирани случая в базата данни за безопасност на ПРУ в отчетния период, за 1 случай се счита, че вероятно е причинно свързан с езетимиб/симвастатин. От 16-те случая, идентифицирани в базата данни за безопасност на ПРУ за симвастатин в отчетния период, референтната страна (Lead Member State, LMS) оценява, че 2 случая на мускулна руптура са вероятно свързани със симвастатин, 9 - възможно е да са свързани и 3 - условно свързани. LMS допълнително идентифицира кумулативно 66 случая на мускулна руптура в EVDAS. От тези 66 случая, 4 добре документирани случая, които не са разгледани от ПРУ, са допълнително преразгледани. От 4-те случая за 1 се приема, че е вероятно причинно свързан със симвастатин и за 3 – че е възможно да са свързани. Сред 15-те случая на мускулна руптура, показващи вероятна или възможна връзка с терапията със симвастатин, в 4 случая диагнозата мускулна руптура е подкрепена с използването на образна диагностика (напр. ултразвук, магнитен резонанс, рентгенови лъчи). Някои от случаите включват персистираща или значителна инвалидност или нетрудоспособност. В един от случаите се изискват хоспитализация и хирургическа операция.

Данни от литературата показват, че връзката между употребата на статини и мускулна руптура е непропорционално представена в базата данни за Проследяване на лекарствената безопасност на Нидерландия със съобщено съотношение на шансовете (ROR) от 23,4 (95 % доверителен интервал (CI) 11,9; 46,0) и в базата данни на EudraVigilance с ROR от 14,6 (95 % CI 12,3; 17,2). Авторите допълнително правят заключение, че е възможно статин-индуцираната мускулна руптура да се появи без интензивни физически дейности. Това предполага, че мускулната руптура е потенциално свързана с употребата на статини, включително симвастатин. В допълнение, въз основа на прегледа на наличните доказателства за безопасност, получени в PSUFU процедурите за аторвастатин (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) и за розувастатин (NL/H/PSUFU/00002664/201711), PRAC и CMDh препоръчват актуализиране на точка 4.8 от КХП и на двата статина, като се добави НЛР „мускулна руптура“. Следователно актуализирането на продуктовата информация на езетимиб/симвастатин (КХП, точка 4.8 и ЛП, точка 4), за да отрази мускулна руптура, е основателно. Въз основа на данните за честотата на мускулна руптура, събрани в клинични изпитвания, предоставени от ПРУ, честотата на събитията може да се изчисли като „много редки“.

- **Гинекомастия:** причинно-следствената връзка с езетимиб/симвастатин в 3 случая (2 с отшумяване на нежеланата реакция при прекратяване на лечението и 1 с възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на лечението) се счита за възможна. От 14-те случая (6 - с възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на лечението и 8 - във времеви интервал от 15 юли 2016 г. до 06 септември 2019 г.), 2 се считат за вероятно причинно свързани със симвастатин, 4 е възможно да са свързани и 6 са условно свързани.

Данните от литературата предполагат връзка между гинекомастия и статините като клас лекарства. На базата на биологична правдоподобност всички статини потенциално биха могли да предизвикат тази нежелана реакция: възможно потискане на продукцията на стероиди от надбъбречните или полови жлези в резултат на повлияване на синтеза на

холестерол, което води до високо съотношение естрадиол/тестостерон. Понастоящем КХП на аторвастатин и розувастатин в ЕС посочва гинекомастията като НЛР с честота „много редки“. Актуализирането на продуктовата информация (КХП, точка 4.8 и ЛП, точка 4), за да отрази гинекомастия, е основателно. Въз основа на данните за честота на това събитие, събрани в клинични изпитвания, предоставени от ПРУ, честотата на реакциите може да бъде изчислена като „много редки“.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

#### **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за езетимиб/ симвастатин, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) езетимиб/ симвастатин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи езетимиб/ симвастатин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

## **Приложение II**

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури**

**Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация** (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е ~~задраскан~~)

## **Кратка характеристика на продукта**

Точка 4.8

### Постмаркетингов опит

Следните допълнителни нежелани реакции са съобщени при постмаркетингова употреба на езетимиб/симвастатин или по време на клинични проучвания, или при постмаркетингова употреба на всяка отделна съставка.

### Нарушения на очите:

Честота: **редки**

#### замъглено зрение, нарушено зрение

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан: [...];*

Честота: **много редки**

#### лихеноидни лекарствени ерупции

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: [...]*

Честота: **много редки**

#### мускулна руптура

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:*

Честота: **много редки**

#### гинекомастия

## **Листовка**

Точка 4

Честотата на НЛР, които се добавят, следва да се представи по най-подходящия начин в контекста на съществуващата информация, следното предложение се базира на настоящата ЛП на Инежи (DE/H/0496/):

[...]

В допълнение се съобщават следните нежелани реакции при хора, които са приемали или езетимиб/симвастатин, или лекарства, съдържащи активните вещества езетимиб или симвастатин:

[...]

- косопад, надигнат червен обрив, понякога с лезии (еритема мултиформе)

- замъглено зрение и нарушено зрение (всяко от които може да засегне до 1 на 1 000 души)
- обрив, който може да се появи по кожата или рани в устата (лихеноидни лекарствени ерупции) (всеки от които може да засегне до 1 на 10 000 души)

[...]

- мускулна болка, болезненост, слабост или спазми, разрушаване на мускулите; мускулно разкъсване (което може да засегне до 1 на 10 000 души), проблеми със сухожилието, понякога усложнени от разкъсване на сухожилието;
- гинекомастия (уголемяване на гърдите при мъже) (което може да засегне до 1 на 10 000 души)

### **Приложение III**

**График за изпълнение на настоящото становище**

## График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	ноември 2019 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	29/12/2019 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	27/02/2020 г.