

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ezetimiba/simvastatina, las conclusiones científicas son las siguientes:

- Erupciones liquenoides medicamentosas: tras una revisión de los 8 casos identificados en la base de datos de seguridad del TAC, 2 casos bien documentados de liquen plano se consideraron posiblemente asociados de manera causal con ezetimiba/simvastatina.

De los 73 informes registrados en la base de datos de seguridad de los TAC asociados con simvastatina, se notificaron 2 casos con reexposición positiva y 10 casos de retirada positiva. Los dos casos (ambos con PT (término preferente) liquen plano) con reexposición positiva se consideran que probablemente estén asociados de manera causal con simvastatina. En un caso, la reexposición positiva se registró con la reintroducción de simvastatina mientras que en el segundo fue con la reintroducción de otra estatina. En ambos casos, el diagnóstico se confirmó por estudio histológico. De los 10 casos notificados de retirada positiva, se considera que 2 están probablemente asociados de manera causal con simvastatina (ambos casos con PT liquen plano), 7 posiblemente asociados (todos con PT liquen plano) y 1 condicionalmente asociado (con PT liquen plano oral). Además, se considera que 2 casos bibliográficos bien documentados probablemente estén asociados de manera causal con simvastatina. En el primer caso bibliográfico, las lesiones registradas parecen liquen plano y se registró una reexposición positiva con la reintroducción de la estatina (rosuvastatina). En ambos casos, el diagnóstico se confirmó por estudio histológico. Actualmente, la erupción liquenoide ya está incluida en la Ficha Técnica (FT) de pravastatina. Se recomienda una actualización de la información de producto (sección 4.8 de la FT y sección 4 del Prospecto) para incluir erupciones liquenoides medicamentosas. En base a la incidencia de liquen plano en los datos de ensayos clínicos disponibles del TAC, la frecuencia se puede calcular como “muy rara”.

- Acontecimientos oculares: el TAC identificó un total de 358 informes espontáneos para ezetimiba/simvastatina incluidos en el SOC (por sus siglas en inglés) Trastornos oculares y, un análisis posterior reveló $n = 11$ casos confirmados mediante reconocimiento médico con una reexposición positiva. En dos de los 11 casos (PT visión borrosa y PT ojos secos), no se notificaron medicaciones concomitantes, que sugiera firmemente una probable asociación causal. En los restantes 9 casos confirmados mediante reconocimiento médico con medicación concomitante, la asociación causal se considera como mínimo posible. Los siguientes PTs ($n \geq 2$), alteración visual ($n=2$) y lagrimeo aumentado ($n=2$) se notificaron en estos 9 casos.

Además, para simvastatina el TAC identificó un total de 2.300 informes espontáneos notificados que contenían 2.934 acontecimientos incluidos en el SOC Trastornos oculares. Un análisis posterior reveló $n = 72$ casos, de los cuales, 10 se confirmaron mediante reconocimiento médico notificando reexposición positiva y en ausencia de medicación concomitante y que se consideran probablemente asociados de manera causal con simvastatina. En los restantes 62 casos, la asociación causal se considera como mínimo posible. Entre los casos con asociación causal probable y posible, los PTs más notificados son visión borrosa ($n=16$) y alteración visual ($n=9$).

Datos de un estudio retrospectivo mostraron que las estatinas se asocian con efectos adversos oculares, siendo atorvastatina y simvastatina las que muestran un mayor riesgo de asociación comparado con las otras estatinas, las reacciones adversas oculares asociadas y notificadas con más frecuencia fueron visión borrosa y alteración visual. Esto está en línea con los casos registrados en la base de datos de seguridad del TAC que se consideraron al menos posiblemente asociados de manera causal con ezetimiba/simvastatina, así como con simvastatina. Actualmente, la FT de atorvastatina incluye visión borrosa (con frecuencia “poco frecuente”) y alteración visual (con frecuencia “rara”) como reacciones adversas en la sección 4.8; la de pravastatina incluye alteración de la visión (incluida visión borrosa y diplopía) (con frecuencia “poco frecuente”); la de pitavastatina incluye agudeza visual

disminuida (con frecuencia “rara”). Una actualización de la información de producto (sección 4.8 de la FT y sección 4 del Prospecto) para incluir visión borrosa y alteración visual, está justificada. En base a la incidencia de estos acontecimientos en los datos de ensayos clínicos disponibles del TAC, su frecuencia se puede estimar como “rara”.

- **Rotura muscular:** tras la revisión de los 3 casos identificados en la base de datos de seguridad del TAC en el periodo de notificación, 1 caso se consideró que probablemente estaba asociado causalmente con ezetimiba/simvastatina. De los 16 casos identificados en la base de datos de seguridad del TAC para simvastatina en el periodo de notificación, el LMS (Lead Member State) evaluó 2 casos de rotura muscular que probablemente estaban asociados de manera causal con simvastatina, 9 posiblemente asociados y 3 asociados condicionalmente. Además, el LMS identificó de forma acumulada 66 casos de rotura muscular en EVDAS (EudraVigilance data analysis system). De los 66 casos, 4 casos bien documentados no dirigidos por el TAC se revisaron en profundidad. De los 4 casos, se considera que probablemente 1 está asociado de manera causal con simvastatina y 3 posiblemente asociados. Entre los 15 casos de rotura muscular con una asociación posible o probable con el tratamiento con simvastatina, en 4 casos el diagnóstico de rotura muscular se realizó utilizando técnicas de imagen (p. ej. ultrasonidos, imagen por resonancia magnética, rayos X). Algunos de los casos incluyeron discapacidad persistente o significativa o incapacidad. En un caso, se requirió hospitalización y cirugía.

Los datos bibliográficos mostraron que la asociación del uso de estatina y la rotura muscular estaba presente de una forma desproporcionada en la base de datos de Farmacovigilancia de Países Bajos con un ROR (cociente de posibilidades de notificación) de 23,4 (IC del 95% 11,9; 46,0) y en la base de datos de EudraVigilance con un ROR de 14,6 (IC del 95% 12,3; 17,2). Además, los autores concluyeron que la rotura muscular inducida por estatina se puede producir sin actividades físicas intensas. Esto sugiere que la rotura muscular está potencialmente asociada con el uso de estatinas, incluida simvastatina. Además, en base a la revisión de la evidencia disponible sobre seguridad obtenida en los procedimientos PSUFU para atorvastatina (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) y rosuvastatina (NL/H/PSUFU/00002664/201711), el PRAC y el CMDh recomendaron una actualización de la sección 4.8 de la FT de ambas estatinas para añadir la reacción adversa rotura muscular. Por lo tanto, una actualización de la información de producto de ezetimiba/simvastatina (sección 4.8 de la FT y sección 4 del Prospecto) para incluir rotura muscular, está justificada. En base a la incidencia de rotura muscular en los datos de ensayos clínicos disponibles del TAC, la frecuencia se puede estimar como “muy rara”.

- **Ginecomastia:** se considera posible la asociación causal con ezetimiba/simvastatina en 3 casos (2 casos retirada positiva y 1 con reexposición positiva). De los 14 casos (6 con reexposición positiva y 8 desde el 15-julio-2016 al 6-sep-2019), se considera que 2 están probablemente asociados de manera causal con simvastatina, 4 posiblemente asociados y 6 asociados condicionalmente.

Los datos bibliográficos sugieren una asociación entre ginecomastia y las estatinas como clase de medicamentos. En base a la verosimilitud biológica, todas las estatinas pueden potencialmente producir esta reacción adversa: una posible supresión de la producción de esteroides suprarrenales o gonadales debido al efecto sobre la síntesis de colesterol que resulta en una alta relación estradiol/testosterona. Actualmente, la FT europea tanto de atorvastatina como de rosuvastatina incluye ginecomastia como una reacción adversa con una frecuencia “muy rara”. Una actualización de la información de producto (sección 4.8 de la FT y sección 4 del Prospecto) para incluir ginecomastia, está justificada. En base a la incidencia de este acontecimiento en los datos de ensayos clínicos disponibles del TAC, la frecuencia de los acontecimientos se puede calcular como “muy rara”.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ezetimiba/simvastatina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ezetimiba/simvastatina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen ezetimiba/simvastatina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.8

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido notificadas en el uso después de la comercialización con ezetimiba/simvastatina o durante los ensayos clínicos o durante su uso después de la comercialización con uno de los componentes individuales.

Trastornos oculares:

Frecuencia: **rara**

visión borrosa, alteración visual

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: [...];

Frecuencia: **muy rara**

erupciones liquenoides medicamentosas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: [...];

Frecuencia: **muy rara**

rotura muscular

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuencia: **muy rara**

ginecomastia

Prospecto

Sección 4

La frecuencia de las reacciones adversas que se incluirán debe indicarse como la más adecuada en el contexto de la redacción existente, la siguiente propuesta se basa en el Prospecto actual de Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Adicionalmente, se han notificado los siguientes efectos adversos en personas que toman ezetimiba/simvastatina o medicamentos que contienen los principios activos ezetimiba o simvastatina:

[...]

- pérdida de pelo; erupción enrojecida y abultada, algunas veces con lesiones en forma de diana (eritema multiforme),
- **visión borrosa y deterioro de la visión (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)**
- **erupción que puede producirse en la piel o úlceras en la boca (erupciones liquenoides medicamentosas) (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)**

[...]

- dolor muscular, sensibilidad a la presión, debilidad o calambres musculares; fallo muscular; **rotura muscular (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)**; problemas en los tendones, algunas veces complicados con la rotura del tendón,

- **ginecomastia (aumento de tamaño de la mama en hombres) (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de noviembre de 2019
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	29/12/2019
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	27/02/2020