

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet ezetimiib/simvastatiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

- Lihhenoidsed ravimlööbed: müügiloa hoidja ohutusandmebaasis tuvastatud 8 juhu läbivaatamisel leiti, et 2 hästidokumenteeritud lameda lihheni (*Lichen planus*) juhul peeti põhjuslikku seost ezetimiib/simvastatiiniga võimalikuks.

Kokku 73-st müügiloa hoidja ohutusandmebaasis dokumenteeritud simvastatiiniga seotud juhust 2 juhul tekkisid sümptomid uuesti pärast ravi taasalustamist ja 10 juhul kadusid sümptomid pärast ravi katkestamist. Neid kahte juhtu (mõlemal juhul eelistermin „lame lihhen“), kui sümptomid tekkisid uuesti pärast ravi taasalustamist, peetakse simvastatiiniga tõenäoliselt põhjuslikult seotuks. Ühel juhul dokumenteeriti sümptomite kordumine pärast ravi taasalustamist simvastatiiniga, teisel juhul pärast teise statiiniga ravi alustamist. Mõlemal juhul oli diagnoos kinnitatud histoloogilise uuringuga. Nendest 10 juhust, kui sümptomid kadusid pärast ravi katkestamist, 2 peeti simvastatiiniga tõenäoliselt (mõlemal juhul eelistermin „lame lihhen“), 7 võimalikult (kõigil juhtudel eelistermin „lame lihhen“) ja 1 tingimuslikult (eelistermin „suu lame lihhen“) põhjuslikult seotuks. Lisaks sellele peetakse kahte hästidokumenteeritud kirjandusallika juhtu simvastatiiniga tõenäoliselt põhjuslikult seotuks. Esimesel kirjanduses avaldatud juhul vastasid dokumenteeritud kahjustused lameda lihheni kliinilisele pildile ning dokumenteeritud oli ka sümptomite taasteke pärast statiiniga (rosuvastatiin) ravi taasalustamist. Mõlemal juhul toetas diagnoosi ka histoloogiline uuring. Lihhenoidne lööve on hetkel juba kajastatud pravastatiini ravimi omaduste kokkuvõttes. Soovitav on uuendada ravimiteavet (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8 ja pakendi infolehe lõik 4), lisades „lihhenoidsed ravimlööbed“. Toetudes müügiloa hoidjalt saadud kliiniliste uuringute andmetele lameda lihheni esinemuse kohta, on lameda lihheni hinnanguline esinemissagedus „väga harv“.

- Silma kahjustused: müügiloa hoidja tuvastas kokku 358 spontaanteadet organsüsteemi klassis silma kahjustused, millest on teatatud ezetimiib/simvastatiini kasutamisel; edasisel analüüsil leiti $n = 11$ meditsiiniliselt kinnitatud juhtu, mille korral esines sümptomite taasteke pärast ravi taasalustamist. Kahel juhul 11-st (eelistermin „hägune nägemine“ ja eelistermin „kuivsilmsus“) ei teatatud teistest samaaegselt kasutatud ravimitest, mis viitab tugevalt tõenäolisele põhjuslikule seosele. Ülejäänud 9 meditsiiniliselt kinnitatud juhul, kui patsient sai kaasvalt teisi ravimeid, peetakse põhjuslikku seost vähemalt võimalikuks. Neil 9 juhul dokumenteeriti enam järgmisi eelistermineid ($n \geq 2$): „nägemiskahjustus“ ($n=2$) ja „suurenenud pisaratootmine“ ($n=2$).

Lisaks tuvastas müügiloa hoidja simvastatiini kohta kokku 2300 spontaanteadet, mis sisaldasid 2934 kõrvaltoimet silma kahjustuste organsüsteemi klassist. Edasine analüüs tõi välja $n = 72$ juhtu, neist 10 juhul oli meditsiiniliselt kinnitatud sümptomite taasteke pärast ravi taasalustamist ja samaaegselt ei kasutatud teisi ravimeid; neid peetakse simvastatiiniga tõenäoliselt põhjuslikult seotuks. Ülejäänud 62 juhul peetakse põhjuslikku seost vähemalt võimalikuks. Tõenäoliselt ja võimalikult põhjuslikult seotud juhtude puhul on kõige sagedamini teatatud eelisterminiteks „hägune nägemine“ ($n=16$) ja „nägemiskahjustus“ ($n=9$).

Ühe retrospektiivse uuringu andmed näitavad, et statiinid on seotud silma kõrvaltoimetega ning võrreldes teiste statiinidega on atorvastatiini ja simvastatiini puhul vastav risk suurem; kõige sagedamini teatatud seotud silma kõrvaltoimed olid „hägune nägemine“ ja „nägemiskahjustus“. See on kooskõlas müügiloa hoidja ohutusandmebaasis dokumenteeritud juhtudega, mille põhjuslikku seost nii ezetimiib/simvastatiiniga kui ka simvastatiiniga peeti vähemalt võimalikuks. Hetkel on atorvastatiini ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 kõrvaltoimetena loetletud „hägune nägemine“ (esinemissagedusega „aeg-ajalt“) ja „nägemishäired“ (esinemissagedusega „harv“); pravastatiinil „nägemishäired“ (kaasa arvatud „hägune nägemine“ ja „diploopia“) (esinemissagedusega „aeg-ajalt“); pitavastatiinil „vähenenud nägemisteravus“ (esinemissagedusega „harv“). Ravimiteabe (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8 ja pakendi

infolehe lõik 4) uuendamine on põhjendatud, lisades kõrvaltoimed „hägune nägemine“ ja „nägemiskahjustus“. Põhinedes müügiloa hoidjalt saadud kliiniliste uuringute andmete esinemuse kohta, on nende kõrvaltoimete hinnanguline esinemissagedus „harv“.

- **Lihasurebend:** vaadates läbi müügiloa hoidja ohutusandmebaasis aruandevahemikul tuvastatud 3 juhtu, leiti, et neist ühel juhul esineb tõenäoliselt põhjuslik seos ezetimiib/simvastatiiniga. Aruandeperioodil simvastatiini kohta müügiloa hoidja ohutusandmebaasis tuvastatud 16 juhust 2 puhul leidis hindav liikmesriik, et lihaserebendil esines tõenäoliselt põhjuslik seos simvastatiiniga; 9 juhul oli seos võimalik ja 3 juhul tingimuslik. Hindav liikmesriik tuvastas EVDAS (*EudraVigilance* andmeanalüüsisüsteem) abil lisaks kumulatiivselt 66 lihaserebendi juhtu. Neist 66 juhust vaadati üle veel 4 hästidokumenteeritud juhtu, mida müügiloa hoidja ei olnud käsitlenud. Neist 4 juhust ühte peetakse simvastatiiniga tõenäoliselt ja 3 võimalikult põhjuslikult seotuks. Kokku 15 lihaserebendi juhust, millel esines võimalik või tõenäoline seos simvastatiini raviga, 4 juhul toetas lihaserebendi diagnoosi pildidiagnostika vahend (nt ultraheli, MRT, röntgenuuring). Mõnel juhul oli tegemist püsiva või märkimisväärse puude või töövõimetusega. Ühel juhul oli vajalik haiglaravi ja kirurgiline operatsioon.

Kirjandusandmed näitasid statiini kasutamise seoses ebaproportsionaalselt suurt seost lihaserebendiga Hollandi ravimiohutuse järelevalve andmebaasis teatamise šansside suhtega (ROR, *reporting odds ratio*) 23,4 (95% CI 11,9; 46,0), võrreldes *EudraVigilance* andmebaasi ROR-iga 14,6 (95% CI 12,3; 17,2). Lisaks järeldasid autorid, et statiini poolt indutseeritud lihaserebendi teke on võimalik ka ilma intensiivse füüsilise aktiivsusega. See viitab sellele, et lihaserebendil on võimalik seos statiinide, kaasa arvatud simvastatiini kasutamisega. Lisaks, toetudes atorvastatiini (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) ja rosuvastatiini (NL/H/PSUFU/00002664/201711) perioodilise ohutusaruande järelkontrolli protseduurides läbi vaadatud olemasolevatele ohutustõenditele, soovivad ravimiohutuse riskihindamise komitee ja inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm uuendada mõlema satiini ravimi omaduste kokkuvõtete lõiku 4.8, lisades kõrvaltoimena „lihaserebendi“. Seetõttu on ezetimiib/simvastatiini ravimiteabe (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8 ja pakendi infolehe lõik 4) uuendamine, kajastades kõrvaltoimet „lihaserebend“, põhjendatud. Põhinedes müügiloa hoidjalt saadud andmetel lihaserebendi esinemuse kohta kliinilistes uuringutes, on selle kõrvaltoime hinnanguline esinemissagedus „väga harv“.

- **Günekomastia:** 3 juhul (2 juhul kadusid sümptomid pärast ravi katkestamist ja 1 juhul tekkisid uuesti pärast ravi taasalustamist) peetakse põhjuslikku seost ezetimiib/simvastatiiniga võimalikuks. Kokku 14 juhust (6 juhul tekkisid sümptomid uuesti pärast ravi taasalustamist ja 8 juhtu esines ajavahemikus 15. JUULI 2016 kuni 06. SEPT 2019) 2 peeti tõenäoliselt, 4 võimalikult ja 6 tingimuslikult põhjuslikult simvastatiiniga seotuks.

Kirjandusandmed viitavad günekomastia seosele statiinide ravimiklassiga. Bioloogilise usutavuse põhjal võivad kõik statiinid potentsiaalselt seda kõrvaltoimet põhjustada: mõju kolesterooli sünteesile võib vähendada neerupealiste või sugunäärmete steroidide produktsiooni, mille tulemuseks on kõrge östradioli/testosterooni suhe. Hetkel on nii atorvastatiini kui ka rosuvastatiini EL-i ravimi omaduste kokkuvõttes günekomastia loetletud kõrvaltoimena, mille esinemissagedus on „väga harv“. Ravimiteabe (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8 ja pakendi infolehe lõik 4) uuendamine günekomastia kajastamiseks on põhjendatud. Põhinedes müügiloa hoidjalt saadud kliiniliste uuringute andmetel esinemuse kohta on selle kõrvaltoime hinnanguline esinemissagedus „väga harv“.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Ezetimiib/simvastatiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et

ezetimiib/simvastatiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele ezetimiib/simvastatiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.8

Turuletulekujärgne kogemus

Järgmistest täiendavatest kõrvaltoimetest on teatatud ezetimiib/simvastatiini turuletulekujärgsel kasutamisel või ükskõik kumma üksikkomponendi kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel kasutamisel:

Silma kahjustused:

Esinemissagedus: **harv**

hägune nägemine, nägemiskahjustus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: [...];

Esinemissagedus: **väga harv**

lihhenoidsed ravimlööbed

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused: [...];

Esinemissagedus: **väga harv**

lihaserebend

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Esinemissagedus: **väga harv**

günekomastia

Pakendi infoleht

Lõik 4

Lisatavate kõrvaltoimete esinemissagedused peavad sobima olemasoleva sõnastuse kontekstiga. Järgnev ettepanek põhineb Inegy (DE/H/0496/) kehtival pakendi infolehel:

[...]

Lisaks on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest inimestel, kes võtsid kas ezetimiib/simvastatiini või ravimeid, mis sisaldasid toimeainena ezetimiibi või simvastatiini:

[...]

- juuste väljalangemine; nahapinnast kõrgem punetav lööve, mõnikord märklaauakujuliste lööbeelementidega (multiformne erüteem),
- **hägune nägemine ja nägemiskahjustus (kumbki võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)**
- **nahal tekkida võiv lööve või haavade teke suus (lihhenoidne ravimlööve) (kumbki võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)**

[...]

- lihaste valu, hellus, nõrkus või krambid; lihaskoe lagunemine; **lihaserebend (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)**; kõõluseprobleemid, mõnikord tüsistunud kõõluserebendiga;
- **günekomastia (rinnanäärmete suurenemine meestel) (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek novembris 2019
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	29. dets 2019
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	27. veebr 2020