

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

- Likenoidit lääkeainehottumat: Tarkasteltaessa myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta löydettyjä kahdeksaa tapausta kahdella hyvin dokumentoidulla punajäkälätapauksella katsottiin olevan mahdollinen syy-yhteys etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käyttöön.

Myyntiluvan haltijan turvallisuustietokantaan on tallennettu 73 simvastatiiniin liittyvää raporttia. Näistä kahdessa tapauksessa oireiden ilmoitettiin palanneen, kun valmisteen käyttö aloitettiin uudelleen, ja kymmenessä tapauksessa oireiden ilmoitettiin hävinneen, kun valmisteen käyttö lopetettiin. Näillä kahdella tapauksella (molemmat suositellulla termillä *punajäkälä*), joissa oireet palasivat, kun lääkkeen käyttö aloitettiin uudelleen, katsotaan olevan todennäköinen syy-yhteys simvastatiinin käyttöön. Toisessa tapauksessa oireet palasivat simvastatiinin käytön uudelleenaloittamisen jälkeen, toisessa tapauksessa potilaalle oli vaihdettu toinen statiinivalmiste. Molemmissa tapauksissa diagnoosi varmistettiin histologisella tutkimuksella. Kymmenestä ilmoitetusta tapauksesta, joissa oireet hävisivät valmisteen käytön lopettamisen myötä, kahdessa tapauksessa (molemmat suositellulla termillä *punajäkälä*) syy-yhteyden simvastatiiniin katsotaan olevan jokseenkin todennäköinen, seitsemässä tapauksessa (kaikki suositellulla termillä *punajäkälä*) syy-yhteyden katsotaan olevan mahdollinen ja yhdessä tapauksessa ehdollinen (suositellulla termillä *suun punajäkälä*). Lisäksi kirjallisuudesta löytyy kaksi hyvin dokumentoitua tapausta, joilla katsotaan olevan todennäköinen syy-yhteys simvastatiinin käyttöön. Ensimmäisessä kirjallisuudesta löytyneistä tapauksista kuvatut leesiot muistuttivat punajäkälää ja oireiden todettiin palanneen statiinin (rosuvastatiinin) käytön uudelleenaloittamisen jälkeen. Molemmissa tapauksissa histologisten tutkimusten tulokset puolsivat diagnoosia. Tällä hetkellä likenoidinen ihottuma on jo mainittu pravastatiinin valmisteyhteenvedossa. Tuotetiedot (valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja pakkauselosteen kohta 4) on suositeltavaa päivittää lisäämällä niihin likenoidit lääkeainehottumat. Myyntiluvan haltijalta saatavissa olevien, kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettujen punajäkälän ilmaantuvuutta koskevien tietojen perusteella sen esiintymistiheyden voidaan laskea olevan ”hyvin harvinainen”.

- Silmiin liittyvät tapahtumat: Myyntiluvan haltijan tietokannasta löytyi yhteensä 358 spontaania ilmoitusta, jotka koskivat etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käyttöön liittyviä, elinjärjestelmäluokkaan ”Silmät” kuuluneita haittatapahtumia. Jatkoanalyysissa todettiin 11 lääketieteellisesti vahvistettua tapausta, joissa oireet olivat palanneet valmisteen käytön uudelleenaloittamisen myötä. Kahdessa näistä 11 tapauksesta (suositeltu termi *hämärtynyt näkö* ja suositeltu termi *kuivasilmäisyys*) potilaalla ei raportoitu olevan samanaikaisesti käytössä muita lääkkeitä, mikä viittaa vahvasti todennäköiseen syy-yhteyteen. Yhdeksässä muussa lääketieteellisesti vahvistetussa tapauksessa, joissa potilaalla oli käytössä samanaikaisesti muita lääkkeitä, syy-yhteyden katsotaan olevan ainakin mahdollinen. Näihin yhdeksään tapaukseen sisältyivät seuraavat suositeltujen termien mukaiset haittatapahtumat ($n \geq 2$): *näön heikkeneminen* ($n = 2$) ja *lisääntynyt kyynelnesteen erityis* ($n = 2$).

Lisäksi myyntiluvan haltijalla oli yhteensä 2 300 simvastatiinia koskevaa spontaania ilmoitusta, jotka sisälsivät 2 934 elinjärjestelmäluokkaan ”Silmät” kuuluvaa tapahtumaa. Jatkoanalyysissa todettiin 72 tapausta. Näistä kymmenessä lääketieteellisesti vahvistetussa tapauksessa oireet olivat palanneet valmisteen käytön uudelleenaloittamisen jälkeen eikä potilaalla ollut samanaikaisesti käytössä muita lääkkeitä, ja syy-yhteyttä simvastatiinin

käyttöön voidaan pitää todennäköisenä. Jäljelle jääneissä 62 tapauksessa syy-yhteyden katsotaan olevan ainakin mahdollinen. Tapauksissa, joiden syy-yhteys on todennäköinen tai mahdollinen, eniten ilmoitettuja suositeltujen termien mukaisia haittatapahtumia olivat *hämärtynyt näkö* (n = 16) ja *näön heikkeneminen* (n = 9).

Retrospektiivisesta tutkimuksesta saadut tiedot osoittivat, että statiinien käytön yhteydessä ilmeni silmiin liittyviä haittavaikutuksia. Atorvastatiinin ja simvastatiinin kohdalla tämä riski oli suurempi kuin muilla statiineilla, ja yleisimmin ilmoitettuja silmiin liittyviä haittatapahtumia olivat *hämärtynyt näkö* ja *näön heikkeneminen*. Tämä vastaa myyntiluvan haltijan turvallisuustietokantaan kirjattuja tapauksia, joissa syy-yhteyden etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän sekä simvastatiinin käyttöön katsottiin olevan ainakin mahdollinen. Tällä hetkellä atorvastatiinin valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 mainitaan haittavaikutuksena *hämärtynyt näkö* (esiintymistiheydellä ”melko harvinainen”) ja *näköhäiriö* (esiintymistiheydellä ”harvinainen”). Pravastatiinin valmisteyhteenvedon vastaavassa kohdassa mainitaan *näköhäiriöt* (mm. näön hämärtyminen ja kahtena näkeminen) (esiintymistiheydellä ”melko harvinainen”). Pitavastatiinin valmisteyhteenvedossa mainitaan *näöntarkkuuden heikentyminen* (esiintymistiheydellä ”harvinainen”). Tuotetiedot (valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja pakkausselosteen kohta 4) on perusteltua päivittää lisäämällä niihin *hämärtynyt näkö* ja *näön heikkeneminen*. Myyntiluvan haltijalta saatavissa olevien, kliinisisä tutkimuksissa ilmoitettujen näiden tapahtumien ilmaantuvuutta koskevien tietojen perusteella niiden esiintymistiheyden voidaan laskea olevan ”hyvin harvinainen”.

- **Lihastrepeämä:** Tarkasteltaessa myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta raportointijakson ajalta löydettyjä kolmea tapausta, yhdellä katsottiin olevan todennäköinen syy-yhteys etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käyttöön. Myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta raportointijakson ajalta löytyneistä 16:sta simvastatiiniin liittyvästä tapauksesta johtava jäsenvaltio (LMS) arvioi, että kahdessa lihasrepeämätapauksessa syy-yhteys simvastatiiniin oli todennäköinen, yhdeksässä mahdollinen ja kolmessa ehdollinen. Lisäksi LMS löysi EVDAS-järjestelmästä (Eudra Vigilance Data Analysis System) yhteensä 66 lihasrepeämätapausta. Näistä 66 tapauksesta otettiin lähempään tarkasteluun neljä hyvin dokumentoitua tapausta, joita myyntiluvan haltija ei ollut tarkastellut yksityiskohtaisemmin. Näistä neljästä tapauksesta yhdessä syy-yhteyden simvastatiiniin katsottiin olevan todennäköinen ja kolmessa mahdollinen. 15 tapauksesta, joissa lihasrepeämän todettiin joko mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän simvastatiinihoitoon, neljässä tapauksessa kuvantamistutkimukset (kuten ultraäänitutkimus, magneettikuvaus tai röntgentutkimus) tukivat lihasrepeämädiagnoosia. Osaan näistä tapauksista liittyi pysyvää tai merkittävää haittaa tai toimintakyvyn heikentymistä. Yhdessä tapauksessa tarvittiin sairaala- ja leikkaushoitoa.

Kirjallisuudesta löytyneet tiedot osoittivat statiinien käytön ja lihasrepeämän välistä yhteyttä koskevan epäsuhtan Alankomaiden lääketurvatielokannassa, jossa sen raportoitu kerroinsuhde ROR (Reporting Odds Ratio) oli 23,4 (95 %:n luottamusväli 11,9–46,0), ja EudraVigilance-tietokannassa, jossa sen ROR oli 14,6 (95 %:n luottamusväli 12,3–17,2). Kirjoittajien johtopäätös oli myös, että statiinihoidon aiheuttama lihasrepeämä voi mahdollisesti ilmetä ilman voimakasta fyysistä rasitusta. Tämä viittaa siihen, että statiinien, myös simvastatiinin, käyttöön liittyy lihasrepeämän mahdollisuus. Lisäksi PSUFU-menettelystä saatavissa olevan, atorvastatiinin (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) ja rosuvastatiinin (NL/H/PSUFU/00002664/201711) turvallisuutta koskevan näytön tarkastelun perusteella PRAC ja CMDh suosittelivat molempien statiinien valmisteyhtenvetojen kohdan 4.8 päivittämistä lisäämällä lääkkeen haittavaikutuksiin lihasrepeämä. Näin ollen etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän tuotetiedot (valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja

pakkauselosteen kohta 4) on perusteltua päivittää lisäämällä niihin lihasrepeämä. Myyntiluvan haltijalta saatavissa olevien, kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettujen lihasrepeämän ilmaantuvuutta koskevien tietojen perusteella sen esiintymistiheyden voidaan laskea olevan ”hyvin harvinainen”.

- Gynekomastia: syy-yhteyttä etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmään pidetään mahdollisena kolmessa tapauksessa (kahdessa tapauksessa oireet hävisivät valmisteen käytön lopettamisen myötä ja yhdessä tapauksessa oireet palasivat, kun valmisteen käyttö aloitettiin uudelleen). 14 tapauksesta (joista kuudessa oireet palasivat, kun lääkkeen käyttö aloitettiin uudelleen, ja kahdeksan tapausta sijoittui aikavälille 15.7.2016–6.9.2019) kahdessa syy-yhteyden simvastatiinin katsottiin olevan todennäköinen, neljässä mahdollinen ja kuudessa ehdollinen.

Kirjallisuudesta saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että gynekomastian ja statiinien välinen syy-yhteys koskee koko lääkeryhmää. Biologisen todennäköisyyden perusteella kaikki statiinit saattavat aiheuttaa kyseisen haittavaikutuksen: lisämunaisten ja sukupuolirauhasten steroidituotannon mahdollinen heikentyminen kolesterolisynteesin vaikutuksesta johtaa suurentuneeseen estradiolin pitoisuuteen testosteroniin nähden. Tällä hetkellä sekä atorvastatiinin että rosuvastatiinin EU-valmisteyhteenvedoissa gynekomastia on mainittu lääkkeen haittavaikutuksena esiintymistiheydellä ”hyvin harvinainen”. Tuotetiedot (valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja pakkauselosteen kohta 4) on perusteltua päivittää lisäämällä niihin gynekomastia. Myyntiluvan haltijalta saatavissa olevien, kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettujen tämän tapahtuman ilmaantuvuutta koskevien tietojen perusteella sen esiintymistiheyden voidaan laskea olevan ”hyvin harvinainen”.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on **yliviivattu**)

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.8

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käytön yhteydessä valmisteen markkinoille tulon jälkeen tai kliinisissä tutkimuksissa tai jommankumman vaikuttavan aineen käytön yhteydessä niiden markkinoille tulon jälkeen.

Silmät:

Esiintymistiheys: **harvinainen**

hämärtynyt näkö, näön heikkeneminen

Iho ja ihonalainen kudokset: [...];

Esiintymistiheys: **hyvin harvinainen**

likenoidit lääkeainehottumat

Luusto, lihakset ja sidekudos: [...];

Esiintymistiheys: **hyvin harvinainen**

lihasrepeämä

Sukupuolielimet ja rinnat

Esiintymistiheys: **hyvin harvinainen:**

gynekomastia

Pakkausseloste

Kohta 4

Lisättävien lääkkeen haittavaikutusten esiintymistiheydet on ilmoitettava olemassa olevien sanamuotojen kanssa mahdollisimman yhtenevästi. Seuraava ehdotus perustuu Inegy-valmisteen tämänhetkiseen pakkausselosteeseen (DE/H/0496/):

[...]

Lisäksi, seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka ovat käyttäneet joko etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää tai lääkevalmisteita, joiden vaikuttava aine on etsetimibi tai simvastatiini:

[...]

- hiustenlähtö, koholla olevat punainen ihottuma, joskus maalitaulua muistuttavilla ihottumaläiskillä (erythema multiforme),
- **hämärtynyt näkö ja näön heikentyminen (joista kumpaakin voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta)**
- **ihottuma tai haavaumat suussa (likenoidi lääkeainehottuma) (joista kumpaakin voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)**

[...]

- lihassärky, -arkuus, -heikkous tai -kouristukset, lihaskudoksen hajoaminen, **lihastrepeämä (enintään yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)**, jänteiden ongelmat, johon liittyy joskus myös jänteen repeämä
- **gynekomastia (rintojen suureneminen miehillä) (enintään yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

| | |
|--|------------------------------|
| CMDh:n lausunnon hyväksyminen: | CMDh:n kokous marraskuu 2019 |
| Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille: | 29.12.2019 |
| Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 27.2.2020 |