

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za ezetimib / simvastatin, znanstveni zaključci su sljedeći:

- Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom: nakon ocjene 8 slučajeva identificiranih u bazi sigurnosnih podataka nositelja odobrenja, 2 dobro dokumentirana slučaja u kojima je zabilježen *Lichen planus* smatrala su se moguće uzročno povezanima s ezetimibom/simvastatinom.

Od 73 prijavljena slučaja povezana sa simvastatinom zabilježena u bazi sigurnosnih podataka nositelja odobrenja, u dva je slučaja prijavljen pozitivan *rechallenge* (povratak simptoma nakon ponovne primjene lijeka), a u 10 pozitivan *dechallenge* (povlačenje simptoma nakon prekida primjene lijeka). Dva slučaja u kojima je zabilježen pozitivan *rechallenge* (u oba je kao preporučeni pojam naveden *Lichen planus*) smatraju se vjerojatno uzročno povezanima sa simvastatinom. U jednom je slučaju pozitivan *rechallenge* zabilježen nakon ponovnog uvođenja simvastatina, dok je u drugom zabilježen nakon ponovnog uvođenja drugog statina. Dijagnoza je u oba slučaja potvrđena histološkom pretragom. Od 10 slučajeva u kojima je prijavljen pozitivan *dechallenge*, 2 se smatraju vjerojatno povezanima sa simvastatinom (u oba je slučaja kao preporučeni pojam naveden *Lichen planus*), 7 moguće povezanima (u svima je kao preporučeni pojam naveden *Lichen planus*), a 1 uvjetno povezanim sa simvastatinom (preporučeni pojam: oralni *Lichen planus*). Nadalje, dva dobro dokumentirana slučaja iz literature smatraju se vjerojatno uzročno povezanima sa simvastatinom. U prvom su slučaju iz literature zabilježene lezije bile nalik na *Lichen planus*, a nakon ponovnog uvođenja statina (rosuvastatina) zabilježen je pozitivan *rechallenge*. U oba je slučaja dijagnoza poduprta histološkom pretragom. Trenutno je lihenoidni osip već naveden u sažetku opisa svojstava lijeka za pravastatin. Preporučuje se ažuriranje informacija o lijeku (dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 4 upute o lijeku) radi uvrštavanja izbijanja lihenoidnih kožnih promjena uzrokovanog lijekom. Na temelju podataka o incidenciji reakcije *Lichen planus* u kliničkim ispitivanjima koje je dostavio nositelj odobrenja, može se izračunati da je njezina učestalost "vrlo rijetko".

- Očni događaji: nositelj odobrenja identificirao je ukupno 358 spontanijh prijava unutar klasifikacije organskih sustava "Poremećaji oka" za ezetimib/simvastatin, a daljnjom je analizom otkriveno $n = 11$ medicinski potvrđenih slučajeva u kojima je zabilježen pozitivan *rechallenge*. U dva od tih 11 slučajeva (preporučeni pojmovi: zamagljen vid i suhoća oka) nije zabilježena istodobna primjena drugih lijekova, što snažno ukazuje na vjerojatnu uzročnu povezanost. U preostalih 9 medicinski potvrđenih slučajeva u kojima su se istodobno primjenjivali i drugi lijekovi uzročna se povezanost smatra barem mogućom. U tih su 9 slučajeva prijavljeni sljedeći preporučeni pojmovi ($n \geq 2$): oštećenje vida ($n = 2$) i pojačano suženje ($n = 2$).

Nadalje, nositelj odobrenja identificirao je ukupno 2300 spontanijh prijava za simvastatin, koje su uključivale 2934 događaja unutar klasifikacije organskih sustava "Poremećaji oka". Daljnjom analizom otkrivena su $n = 72$ slučaja, od kojih je njih 10 medicinski potvrđeno s prijavljenim pozitivnim *rechallenge*-om bez istodobne primjene drugih lijekova, i smatraju se vjerojatno uzročno povezanima sa simvastatinom. U preostala 62 slučaja uzročna se povezanost smatrala barem mogućom. Među slučajevima s vjerojatnom i mogućom uzročnom povezanošću najčešće prijavljeni preporučeni pojmovi bili su zamagljen vid ($n = 16$) i oštećenje vida ($n = 9$).

Podaci iz retrospektivnog ispitivanja pokazali su da je primjena statina povezana s očnim nuspojavama, pri čemu je kod primjene atorvastatina i simvastatina zabilježen veći rizik od uzročne povezanosti nego kod primjene drugih statina, a najčešće prijavljene povezane očne nuspojave bile su zamagljen vid i oštećenje vida. To odgovara zabilježenim slučajevima iz baze sigurnosnih podataka nositelja odobrenja kod kojih se uzročna povezanost s ezetimibom/simvastatinom, odnosno simvastatinom smatrala barem mogućom. Trenutno su kao nuspojave u dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za atorvastatin navedene zamagljen vid (učestalost: "manje često") i poremećaj vida (učestalost: "rijetko"), za pravastatin poremećaj vida (uključujući zamagljen vid i dvoslike) (učestalost: "manje često"), a za pitavastatin smanjena oštrina vida (učestalost: "rijetko"). Opravdano je ažuriranje informacija o lijeku (dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 4. upute o lijeku) kako bi se uvrstile nuspojave zamagljen vid i oštećenje vida. Na temelju podataka o incidenciji tih događaja u kliničkim ispitivanjima koje je dostavio nositelj odobrenja, može se izračunati da je njihova učestalost "rijetko".

- **Ruptura mišića:** nakon pregleda 3 slučaja koja su identificirana u bazi sigurnosnih podataka nositelja odobrenja tijekom izvještajnog razdoblja, 1 je slučaj ocijenjen kao vjerojatno uzročno povezan s ezetimibom/simvastatinom. Od 16 slučajeva identificiranih u bazi sigurnosnih podataka nositelja odobrenja za simvastatin tijekom izvještajnog razdoblja, vodeća država članica (engl. *Lead Member State*, LMS) je 2 slučaja rupture mišića ocijenila vjerojatno uzročno povezanima sa simvastatinom, 9 moguće povezanima i 3 uvjetno povezanima. Vodeća država članica dodatno je identificirala ukupno 66 slučajeva rupture mišića u sustavu za analizu podataka *EudraVigilance* (engl. *EudraVigilance Data Analysis System*, EVDAS). Od tih 66 slučajeva, dodatno su ocijenjena 4 dobro dokumentirana slučaja koja nositelj odobrenja nije analizirao. Od ta 4 slučaja, 1 se smatra vjerojatno uzročno povezanima sa simvastatinom, a 3 moguće povezanima. Od 15 slučajeva rupture mišića u kojima je utvrđena moguća ili vjerojatna povezanost s liječenjem simvastatinom, u 4 je slučaja dijagnoza rupture mišića poduprta tehnikama oslikavanja (npr. ultrazvukom, MR oslikavanjem, rendgenskim snimanjem). Neki su slučajevi uključivali perzistentnu ili značajnu onesposobljenost ili invalidnost. U jednom slučaju bila je potrebna hospitalizacija i kirurški zahvat.

Podaci iz literature pokazali su da je povezanost između primjene statina i rupture mišića bila nerazmjerno prisutna u nizozemskoj Bazi farmakovigilancijskih podataka, uz ROR (engl. *Reporting Odds Ratio*) od 23,4 (95% CI: 11,9; 46,0) te u bazi podataka *EudraVigilance*, uz ROR od 14,6 (95% CI: 12,3; 17,2). Autori su dodatno zaključili da statinima inducirana ruptura mišića potencijalno može nastupiti bez intenzivnih tjelesnih aktivnosti. To ukazuje da je ruptura mišića potencijalno povezana s primjenom statina, uključujući simvastatin. Dodatno, na temelju pregleda dostupnih dokaza o sigurnosti prikupljenih tijekom PSUFU postupaka za atorvastatin (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) i rosuvastatin (NL/H/PSUFU/00002664/201711), PRAC i CMDh preporučili su ažuriranje dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za oba ta statina radi dodavanja ruptore mišića kao nuspojave lijeka. Stoga je opravdano ažuriranje informacija o lijeku za ezetimib/simvastatin (dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 4. upute o lijeku) kako bi se uvrstila nuspojava ruptura mišića. Na temelju podataka o incidenciji ruptore mišića u kliničkim ispitivanjima koje je dostavio nositelj odobrenja, može se izračunati da je njezina učestalost "vrlo rijetko".

- **Ginekomastija:** uzročna povezanost s ezetimibom/simvastatinom smatra se mogućom u 3 slučaja (u 2 je zabilježen pozitivan *dechallenge*, a u 1 pozitivan *rechallenge*). Od 14 slučajeva (6 u kojima je zabilježen pozitivan *rechallenge* i 8 prijavljenih u razdoblju od

15. srpnja 2016. do 6. rujna 2019.), 2 se smatraju vjerojatno uzročno povezanim sa simvastatinom, 4 moguće povezanim, a 6 uvjetno povezanim.

Podaci iz literature ukazuju na povezanost između ginekomastije i statina kao skupine lijekova. S obzirom na biološku vjerojatnost, svi bi statini potencijalno mogli uzrokovati ovu nuspojavu: moguću supresiju proizvodnje steroida u nadbubrežnim ili spolnim žlijezdama zbog učinka na sintezu kolesterola, koja za posljedicu ima visok omjer estradiol/testosteron. Trenutno je ginekomastija navedena kao "vrlo rijetka" nuspojava u sažecima opisa svojstava lijeka i za atorvastatin i rosuvastatin odobrenima u EU-u. Opravdano je ažuriranje informacija o lijeku (dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 4. upute o lijeku) kako bi se uvrstila nuspojava ginekomastija. Na temelju podataka o incidenciji ginekomastije u kliničkim ispitivanjima koje je dostavio nositelj odobrenja, može se izračunati da je njezina učestalost "vrlo rijetko".

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za ezetimib / simvastatin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) ezetimib / simvastatin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže ezetimib / simvastatin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.8

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Sljedeće dodatne nuspojave prijavljene su kod primjene ezetimiba/simvastatina nakon njegova stavljanja u promet ili kod primjene jedne od pojedinačnih sastavnica tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja u promet.

Poremećaji oka:

Učestalost: **rijetko**

zamagljen vid, oštećenje vida

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: [...];

Učestalost: **vrlo rijetko**

Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva: [...];

Učestalost: **vrlo rijetko**

ruptura mišića

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Učestalost: **vrlo rijetko**

ginekomastija

Uputa o lijeku

Dio 4.

Učestalost nuspojava treba navesti na način koji se najbolje uklapa u postojeći tekst, a sljedeći prijedlog temelji se na trenutno odobrenoj uputi o lijeku za Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Sljedeće nuspojave također su prijavljene u osoba koje uzimaju ezetimib/simvastatin ili lijekove koji sadrže djelatne tvari ezetimib ili simvastatin:

[...]

- gubitak kose; odignuti crveni osip, ponekad u obliku mete (multiformni eritem),

- **zamađljen vid i oštećenje vida (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)**
- **osip koji se može pojaviti na koži ili ranice u ustima (izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom) (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)**

[...]

- bol, osjetljivost, slabost ili grčevi u mišićima; razgradnja mišićnog tkiva; **puknuće mišića (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba)**; tegobe s tetivama, ponekad komplicirane puknućem tetive
- **ginekomastija (povećanje dojki u muškaraca) (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba)**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u studenom 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	29. prosinca 2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	27. veljače 2020.