

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir ezetimíb/simvastatín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

- Skæningslík lyfjaútpot: við skoðun á 8 tilfellum sem greindust í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa voru 2 vel skjalfest tilfelli flatskænings talin hafa hugsanleg orsakatengsl við ezetimíb/simvastatín.

Af 73 tilkynningum sem var að finna í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa í tengslum við simvastatín, voru 2 tilfelli þar sem einkenni komu aftur þegar meðferð var hafin að nýju (positive rechallenge) og 10 tilfelli þar sem einkenni hurfu þegar meðferð var hætt (positive dechallenge). Tilfellin tvö (bæði undir kjörheitinu flatskæningur) sem voru staðfest með því að hefja meðferð aftur (positive rechallenge) eru talin vera með líkleg orsakatengsl við simvastatín. Annað tilfellið var staðfest með því að gefa simvastatín aftur en í hinu tilfellinu var meðferð hafin að nýju með öðru statíni. Greining beggja tilfella var staðfest með vefjafræðilegri skoðun. Af 10 tilfellunum sem voru staðfest með því að hætta meðferð voru 2 tilfelli talin vera með líkleg orsakatengsl við simvastatín (bæði tilfelli undir kjörheitinu flatskæningur), 7 með möguleg orsakatengsl (öll undir kjörheitinu flatskæningur) og 1 með skilyrt orsakatengsl (undir kjörheitinu flatskæningur í munnholi). Að auki voru tvö vel skjalfest tilfelli í birtum gögnum talin vera með líkleg orsakatengsl við simvastatín. Í fyrsta birta tilfellinu, líktust sárin sem greint var frá flatskæningi og komu einkenni aftur þegar meðferð með statíni (rosuvastatíni) var hafin að nýju. Í báðum tilfellum var greiningin studd með vefjafræðilegri skoðun. Í nógildandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir pravastatín eru skæningsútbrot tilgreind. Mælt er með því að lyfjaupplýsingar um lyfið (kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs og kafla 4 í fylgiseðli) verði uppfærðar til þess að endurspegla upplýsingarnar um skæningslík lyfjaútpot. Samkvæmt tíðni flatskænings í gögnum markaðsleyfishafa úr klínískum rannsóknum skal tíðnin flokkuð sem „koma örsjaldan fyrir“.

- Aukaverkanir á augu: Markaðsleyfishafi greindi 358 sjálfspottnar tilkynningar í líffæraflokknum Augu (Eye disorder SOC) fyrir ezetimíb/simvastatín og frekari greiningar sýndu $n=11$ læknisfræðilega staðfest tilfelli með því að hefja meðferð aftur. Í tveimur tilfellum af 11 (kjörheitið þokusýn og kjörheitið augnþurrkur) var ekki greint frá samhliða lyfjanotkun, sem sterklega bendir til líklegra orsakatengsla. Í þeim 9 læknisfræðilega staðfestu tilfellum sem eftir standa og samhliða lyfjanotkun var til staðar voru orsakatengslin talin að minnsta kosti möguleg. Eftirfarandi kjörheiti ($n \geq 2$) voru skjalfest á meðal þessara 9 tilfella, sjónskerðing ($n=2$) og aukin tármyndun ($n=2$).

Auk þess greindi markaðsleyfishafi í heildina 2.300 sjálfspottnar tilkynningar fyrir simvastatín sem fólu í sér 2.934 tilvik í líffæraflokknum Augu. Frekari greining leiddi í ljós $n=72$ tilfelli, þar á meðal 10 læknisfræðilega staðfest með því að hefja meðferðina aftur sem voru án samhliða lyfjanotkunar og voru talin með líkleg orsakatengsl við simvastatín. Í þeim 62 tilfellum sem eftir standa var orsakasambandið talið að minnsta kosti mögulegt. Á meðal tilfellanna með líkleg eða möguleg orsakatengsl voru algengustu kjörheitin sem greint var frá þokusýn ($n=16$) og sjónskerðing ($n=9$).

Gögn úr afturvirkri rannsókn sýndu að statín tengjast aukaverkunum á augu, þar sem atorvastatín og simvastatín sýndu meiri áhættutengsl samanborið við önnur statín og þær aukaverkanir á augu sem oftast var greint frá voru þokusýn og sjónskerðing. Þetta er í samræmi við þau tilfelli sem eru skjalfest í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa sem voru talin vera að minnsta kosti með möguleg orsakatengsl við ezetimíb/simvastatín sem og simvastatín. Nógildandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir atorvastatín tilgreinir þokusýn (með tíðninni „sjaldgæfar“) og sjóntruflanir (með tíðninni „mjög sjaldgæfar“) sem aukaverkanir í kafla 4.8, fyrir pravastatín eru tilgreindar sjóntruflanir (þar með talið þokusýn og tvísýni) (með

tíðninni „sjaldgæfar“), fyrir pitavastatín er tilgreind minnkuð sjónskerpa (með tíðninni „mjög sjaldgæfar“). Uppfærsla á lyfjaupplýsingum (kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs og kafla 4 í fylgiseðli) sem endurspeglar upplýsingarnar um þokusýn og sjónskerðingu er réttmæt. Samkvæmt tíðni þessara tilvika í gögnum markaðsleyfishafa úr klínískum rannsóknum skal tíðnin vera flokkuð sem „mjög sjaldgæfar“.

- Vöðvarof: Við skoðun á 3 greindum tilfellum í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa á tilkynningatímabilinu, var 1 tilfelli talið vera með líkleg orsakatengsl við ezetimíb/simvastatín. Af þeim 16 tilfellum sem greindust í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa fyrir simvastatín á tilkynningatímabilinu, mat ábyrgðaraðildarríkið (leading member state (LMS)) svo að 2 tilfelli vöðvarofs væru með líkleg orsakatengsl við simvastatín, 9 með möguleg og 3 með skilyrt orsakatengsl. LMS greindi auk þess samanlagt 66 tilfelli vöðvarofs í Eudravigilance gagnagreiningarkerfinu (EVDAS). Af þessum 66 tilfellum voru 4 vel skjalfest tilfelli sem ekki höfðu verið skoðuð af markaðsleyfishafa yfirfarin frekar. Af þessum 4 tilfellum var 1 tilfellið talið hafa líkleg orsakatengsl við simvastatín og 3 tilfelli með möguleg. Á meðal 15 tilfella vöðvarofs sem sýndu hugsanleg eða líkleg orsakatengsl við simvastatín meðferð var vöðvarof staðfest með myndgreiningartækni (t.d. ómsjá, segulómun eða röntgen) í 4 tilfellum. Sum tilfellanna fólu í sér viðvarandi eða töluverða fötlun eða vangetu. Í einu tilfelli þurfti að grípa til sjúkrahúsinnlagnar og skurðaðgerðar.

Gögn úr birtum heimildum sýndu að tengsl milli statín notkunar og vöðvarofs voru til staðar í öfugu hlutfalli í Hollenska lyfjagátargagnagrunninum með líkindahlutfall tilkynninga (reporting odds ratio) 23,4% (95% CI 11,9; 46,0) og í Eudravigilance gagnagrunninum með líkindahlutfall tilkynninga 14,6 (95% CI 12,3; 17,2). Höfundarnir komust einnig að þeirri niðurstöðu að vöðvarof vegna statína gat hugsanlega átt sér stað án mikillar líkamlegrar áreynslu. Þetta bendir til þess að vöðvarof tengist mögulega notkun statína þ.m.t. simvastatíns. Byggt á skoðun á fyrirbyggjandi gögnum um öryggi sem fengin eru úr PSUFU ferlum fyrir atorvastatín (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) og rosuvastatín (NL/H/PSUFU/00002664/201711) mæla PRAC og CMDh auk þess með uppfærslu á kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bæði statínin með því að bæta við aukaverkuninni vöðvarof. Þar af leiðandi er uppfærsla á lyfjaupplýsingum ezetimíbs/simvastatíns (kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs og kafla 4 í fylgiseðli) sem endurspeglar upplýsingar um vöðvarof réttmæt. Samkvæmt tíðni vöðvarofs í fyrirbyggjandi gögnum frá markaðsleyfishafa úr klínískum rannsóknum getur tíðni þessara tilvika verið reiknuð sem „koma örsjaldan fyrir“.

- Kvenleg karlbrjóstastækkun: Orsakatengsl á milli ezetimíb/simvastatín og 3 tilfella (2 tilfelli sem voru staðfest með því að stöðva meðferð og 1 staðfest með því að hefja meðferð að nýju) eru talin möguleg. Af 14 tilfellum (6 sem staðfest voru með því að hefja meðferð að nýju og 8 frá tímabilinu 15-JUL-2016 til 06-SEP-2019) eru 2 talin vera með líkleg orsakatengsl við simvastatín, 4 möguleg og 6 skilyrt.

Gögn úr birtum heimildum benda til tengsla milli kvenlegrar karlbrjóstastækkunar og statínlyfja. Samkvæmt líffræðilegum sennileika geta öll statín mögulega valdið þessari aukaverkun: hugsanleg bæling á steraframleiðslu í nýrnaheftum og kynkirtlum vegna áhrifa á kólesterólframleiðslu sem veldur háu estradíól/testósterón hlutfalli. Núgildandi samantektir á eiginleikum lyfs í Evrópusambandinu, fyrir bæði atorvastatín og rosuvastatín tilgreina kvenlega karlbrjóstastækkun sem aukaverkun með tíðninni „koma örsjaldan fyrir“. Uppfærsla á lyfjaupplýsingum (kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs og kafla 4 í fylgiseðlinum) sem endurspeglar upplýsingar um kvenlega karlbrjóstastækkun er réttmæt. Samkvæmt tíðni þessara tilvika í fyrirbyggjandi gögnum frá markaðsleyfishafa úr klínískum rannsóknum getur tíðni tilvika verið reiknuð sem „koma örsjaldan fyrir“.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir ezetimíb/simvastatín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda ezetimíb/simvastatín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda ezetimíb/simvastatín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.8

Reynsla eftir markaðssetningu

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir til viðbótar eftir markaðssetningu ezetimíb/simvastatíns eða meðan á klínískum rannsóknum stóð eða eftir markaðssetningu á öðru af innihaldsefnum lyfsins.

Augu:

Tíðni: **mjög sjaldgæfar**
þokusýn, sjónskerðing

Húð og undirhúð: [...];

Tíðni: **koma örsjaldan fyrir**
skæningslík lyfjaútbrot

Stoðkerfi og bandvefur: [...];

Tíðni: **koma örsjaldan fyrir**
vöðvarof

Æxlunarferi og brjóst

Tíðni: **koma örsjaldan fyrir**
kvenleg karlbrjóstastækkun

Fylgiseðill

Kafla 4

Tíðni aukaverkananna sem bæta á við skal þannig sett fram að það eigi sem best við samkvæmt fyrirliggjandi orðalagi, eftirfarandi tillögur byggja á núgildandi fylgiseðli Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Að auki hafa eftirfarandi aukaverkanir komið fram hjá fólki sem annaðhvort hefur notað ezetimíb/simvastatín eða lyf með virku innihaldsefnunum ezetimíb eða simvastatín:

[...]

- hártap, rauð upphleypt útbrot, stundum hringlaga, afmörkuð sár (erythema multiforme)
- **þokusýn og sjónskerðing (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)**
- **útbrot sem geta komið fram á húð eða sár í munni (skæningslík lyfjaútbrot) (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)**

[...]

- vöðvaverkir, vöðvaeymsli, vöðvamáttleysi eða vöðvakrampar, vöðvaniðurbrot, **vöðvarof (getur komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)**, sinakvillar sem stundum valda sinasliti
- **kvenleg karlbrjóstastækkun (brjóstastækkun hjá körlum) (getur komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur nóvember 2019
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	29/12/2019
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	27/02/2020