

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ezetimibe/simvastatine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

- Lichenoïde geneesmiddelen-erupties: Na bestudering van de 8 gevallen die in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder waren geïdentificeerd, werden 2 goed gedocumenteerde gevallen van lichen planus beschouwd als gevallen die mogelijk een causaal verband met ezetimibe/simvastatine hadden.
Van de 73 in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder vastgelegde meldingen die met simvastatine in verband waren gebracht, werd in 2 gevallen positieve rechallengen en in 10 gevallen positieve dechallengen gemeld. De twee gevallen (beide met de PT lichen planus) met positieve rechallengen worden beschouwd als gevallen die waarschijnlijk een causaal verband met simvastatine hebben. In het ene geval werd positieve rechallengen geregistreerd bij hervatting van simvastatine; in het tweede geval bij hervatting van een andere statine. De diagnose werd in beide gevallen bevestigd door histologisch onderzoek. Van de 10 gevallen waarbij positieve dechallengen werden gemeld, worden 2 gevallen beschouwd als gevallen die waarschijnlijk een causaal verband hebben met simvastatine (beide gevallen met de PT lichen planus), 7 gevallen mogelijk (alle met de PT lichen planus) en 1 geval conditioneel (met de PT orale lichen planus). Bovendien worden twee goed gedocumenteerde gevallen uit de literatuur beschouwd als gevallen die waarschijnlijk een causaal verband met simvastatine hebben. In het eerste geval uit de literatuur vertoonden de geregistreerde laesies gelijkenissen met lichen planus en werd bij hervatting van een statine (rosuvastatine) een positieve rechallengen geregistreerd. In beide gevallen werd de diagnose ondersteund door histologisch onderzoek. Momenteel wordt al melding gemaakt van lichenoïde rash in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van pravastatine. Het wordt aangeraden de productinformatie (rubriek 4.8 van de SPC en rubriek 4 van de bijsluiters) bij te werken door 'lichenoïde geneesmiddelen-erupties' te vermelden als bijwerking. Op basis van de incidentie van lichen planus in klinische onderzoeksgegevens van de vergunninghouder kan de frequentie worden berekend als 'zeer zelden'.
- Oculaire voorvallen: De vergunninghouder identificeerde in totaal 358 spontane meldingen in de systeem/orgaanklasse 'Oogaandoeningen' voor ezetimibe/simvastatine, en nadere analyse bracht n = 11 medisch bevestigde gevallen met een positieve rechallengen aan het licht. In twee van de 11 gevallen (PT gezichtsvermogen wazig en PT droge ogen) werd geen gelijktijdig medicijngebruik gemeld, wat sterk wijst op een waarschijnlijk causaal verband. Bij de 9 overige medisch bevestigde gevallen met gelijktijdig medicijngebruik wordt een causaal verband in ieder geval mogelijk geacht. De PT (n≥2) gezichtsvermogen afgenomen (n=2) en de PT traanproductie verhoogd (n=2) werden geregistreerd bij deze 9 gevallen. Daarnaast identificeerde de vergunninghouder in totaal 2300 spontane meldingen voor simvastatine met 2934 voorvallen in de systeem/orgaanklasse 'Oogaandoeningen'. Nadere analyse onthulde n = 72 gevallen, waarvan 10 medisch bevestigde gevallen, met melding van positieve rechallengen en zonder gelijktijdig medicijngebruik, en deze gevallen worden beschouwd als gevallen die waarschijnlijk een causaal verband met simvastatine hebben. In de overige 62 gevallen wordt een causaal verband in ieder geval mogelijk geacht. Van de gevallen met een waarschijnlijk en mogelijk causaal verband worden de PT gezichtsvermogen wazig (n=16) en de PT gezichtsvermogen afgenomen (n=9) het vaakst gemeld. Uit gegevens van een retrospectief onderzoek is naar voren gekomen dat statinen in verband worden gebracht met oculaire bijwerkingen, waarbij atorvastatine en simvastatine in vergelijking met de andere statinen een groter risico op een verband vertoonden. De vaakst gemelde oculaire bijwerkingen die hiermee verband hielden waren 'gezichtsvermogen wazig' en 'gezichtsvermogen afgenomen'. Dit is in lijn met de geregistreerde gevallen in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder die werden beschouwd als gevallen die in ieder geval mogelijk een causaal verband hebben met ezetimibe/simvastatine alsook simvastatine.

Momenteel vermeldt de SPC van atorvastatine in rubriek 4.8 gezichtsvermogen wazig (met als frequentie 'soms') en visuele stoornis (met als frequentie 'zelden') als bijwerkingen; de SPC van pravastatine vermeldt visuele stoornis (waaronder gezichtsvermogen wazig en diplopie) (met als frequentie 'soms'); de SPC van pitavastatine vermeldt scherpzien gereduceerd (met als frequentie 'zelden'). Het is gerechtvaardigd om de productinformatie (rubriek 4.8 van de SPC en rubriek 4 van de bijsluiters) bij te werken door 'gezichtsvermogen wazig' en 'gezichtsvermogen afgenomen' te vermelden als bijwerking. Op basis van de incidentie van deze bijwerkingen in klinische onderzoeksgegevens van de vergunninghouder kan de frequentie ervan worden berekend als 'zelden'.

- Spierruptuur: Na bestudering van de 3 geïdentificeerde gevallen in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder tijdens het rapportage-interval, wordt 1 geval beschouwd als een geval dat waarschijnlijk een causaal verband met ezetimibe/simvastatine heeft. Van de 16 gevallen die tijdens het rapportage-interval werden geïdentificeerd in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder voor simvastatine, oordeelde de LMS dat 2 gevallen van spierruptuur waarschijnlijk een causaal verband met simvastatine hadden, 9 mogelijk en 3 conditioneel. Daarnaast identificeerde de LMS cumulatief 66 gevallen van spierruptuur in het EudraVigilance-data-analysesysteem (EVDAS). Van deze 66 gevallen werden 4 goed gedocumenteerde gevallen waar de vergunninghouder niet op ingegaan was, nader bestudeerd. Van de 4 gevallen wordt 1 geval beschouwd als een geval dat waarschijnlijk een causaal verband met simvastatine heeft, en 3 gevallen mogelijk. Van de 15 gevallen van spierruptuur waarbij sprake was van een mogelijk of waarschijnlijk verband met behandeling met simvastatine, werd in 4 gevallen de diagnose spierruptuur ondersteund door gebruikmaking van beeldvormingstechnieken (bijv. echografie, MRI, radiografie). Bij sommige van de gevallen was sprake van aanhoudende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid. In één geval waren een ziekenhuisopname en een operatie nodig. Uit gegevens uit de literatuur bleek dat het verband tussen statinegebruik en spierruptuur disproportioneel aanwezig was in de Nederlandse database voor geneesmiddelenbewaking, met een *Reporting Odds Ratio* (ROR) van 23,4 (95 %-BI 11,9; 46,0), en in de EudraVigilance-database met een ROR van 14,6 (95 %-BI 12,3; 17,2). De auteurs concludeerden bovendien dat statine-geïnduceerde spierruptuur mogelijk kan optreden zonder intensieve lichamelijke activiteit. Dit wijst erop dat spierruptuur potentieel verband houdt met het gebruik van statinen, waaronder simvastatine. Bovendien, op basis van bestudering van beschikbaar bewijs inzake veiligheid verkregen in PSUFU-procedures voor atorvastatine (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) en rosuvastatine (NL/H/PSUFU/00002664/201711), kwamen het PRAC en de CMD(h) met de aanbeveling om rubriek 4.8 van de SPC van beide statinen aan te vullen met 'spierruptuur' als bijwerking. Derhalve is het gerechtvaardigd de productinformatie van ezetimibe/simvastatine (rubriek 4.8 van de SPC en rubriek 4 van de bijsluiters) bij te werken door 'spierruptuur' te vermelden als bijwerking. Op basis van de incidentie van spierruptuur in klinische onderzoeksgegevens van de vergunninghouder kan de frequentie van de bijwerkingen worden berekend als 'zeer zelden'.
- Gynaecomastie: een causaal verband met ezetimibe/simvastatine wordt in 3 gevallen (2 met positieve dechallenge en 1 met positieve rechallenge) als mogelijk beschouwd. Van de 14 gevallen (6 met positieve rechallenge en 8 uit het tijdsinterval 15 juli 2016 tot 06 september 2019) worden 2 gevallen beschouwd als gevallen die waarschijnlijk een causaal verband met simvastatine hebben, 4 mogelijk en 6 conditioneel. Gegevens uit de literatuur duiden op een verband tussen gynaecomastie en statinen als geneesmiddelenklasse. Op basis van biologische plausibiliteit zouden alle statinen in potentie deze bijwerking kunnen veroorzaken: een mogelijke suppressie van de steröidproductie van de bijniereën of gonaden als gevolg van het effect op de cholesterolsynthese, wat resulteert in een hoge estradiol/testosteron-verhouding. Momenteel vermeldt de voor de EU geldende SPC van zowel atorvastatine als rosuvastatine gynaecomastie als bijwerking met als frequentie 'zeer zelden'. Het is gerechtvaardigd de productinformatie (rubriek 4.8 van de SPC en rubriek 4 van de bijsluiters) bij te werken door 'gynaecomastie' te vermelden als bijwerking.

Op basis van de incidentie van deze bijwerking in klinische onderzoeksgegevens van de vergunninghouder kan de frequentie van de bijwerkingen worden berekend als 'zeer zelden'.

De CMHD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ezetimibe/simvastatine is de CHD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) ezetimibe/simvastatine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die ezetimibe/simvastatine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.8

Postmarketingervaring

De volgende additionele bijwerkingen zijn gemeld sinds de introductie van ezetimibe/simvastatine of tijdens klinisch onderzoek of bij gebruik sinds de introductie van één van de individuele bestanddelen:

Oogaandoeningen:

Frequentie: **zelden**

gezichtsvermogen wazig, gezichtsvermogen afgenomen

Huid- en onderhuidaandoeningen: [...];

Frequentie: **zeer zelden**

lichenoïde geneesmiddelenerupties

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: [...];

Frequentie: **zeer zelden**

spierruptuur

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Frequentie: **zeer zelden:**

gynaecomastie

Bijsluiter

Rubriek 4

De frequentie van de toe te voegen bijwerkingen dient te worden vermeld als meest gepast in de context van de bestaande geformuleerde tekst; het volgende voorstel is gebaseerd op de huidige bijsluiter van Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Daarnaast zijn de volgende bijwerkingen gemeld bij mensen die ezetimibe/simvastatine of geneesmiddelen met de werkzame stoffen ezetimibe of simvastatine hebben gebruikt:

[...]

- haaruitval; verhoogde rode uitslag, soms met schietschijfachtige plekken op de huid (erythema multiforme),
- **wazig zien en minder goed kunnen zien (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)**
- **uitslag die kan optreden op de huid of zweertjes in de mond (lichenoïde geneesmiddelenerupties) (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)**

[...]

- pijn, gevoeligheid, zwakte of kramp van de spieren; spierafbraak; **spierscheuring (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)**; peesproblemen, soms gecompliceerd door het scheuren van de pees,
- **borstvergroting bij mannen (gynaecomastie) (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	29/12/2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	27/02/2020