

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ezetymibu z symwastatyną, wnioski naukowe są następujące:

- Polekowe zmiany liszajowate. Na podstawie analizy 8 przypadków uwzględnionych w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego, dotyczących bezpieczeństwa stosowania, stwierdzono że w dwóch dobrze opisanych przypadkach liszaja płaskiego uznaje się możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem ezetymibu z symwastatyną.

Spośród 73 zgłoszeń odnotowanych w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego, dotyczących bezpieczeństwa stosowania symwastatyny, w 2 przypadkach stwierdzono wystąpienie objawów po ponownym podaniu leku oraz 10 przypadków ustąpienia objawów po jego odstawieniu. Te dwa przypadki wystąpienia objawów po ponownym podaniu leku (w obu rozwinął się liszaj płaski) uznaje się za prawdopodobnie związane przyczynowo ze stosowaniem symwastatyny. W jednym przypadku objawy wystąpiły po ponownym podaniu symwastatyny, a w drugim – po zastosowaniu innej statyny. W obu przypadkach rozpoznanie potwierdzono na podstawie badania histologicznego. Spośród 10 przypadków ustąpienia objawów po odstawieniu leczenia, 2 przypadki uznaje się za prawdopodobnie związane przyczynowo ze stosowaniem symwastatyny (w obu rozwinął się liszaj płaski), 7 przypadków (wszystkie z liszajem płaskim) za możliwe związane, a 1 przypadek (z liszajem płaskim jamy ustnej) za związany warunkowo. Ponadto dwa przypadki dobrze opisane w literaturze uważa się za prawdopodobnie związane przyczynowo ze stosowaniem symwastatyny. W pierwszym z nich stwierdzone zmiany przypominały objawy liszaja płaskiego i odnotowano wystąpienie objawów po ponownym podaniu statyny (rozuwastatyny). W obu przypadkach rozpoznanie potwierdzono na podstawie badania histologicznego. Obecnie możliwość wystąpienia wysypki o liszajowatej jest uwzględniona w ChPL prawastatyny. Zaleca się uaktualnienie druków informacyjnych produktu leczniczego (punkt 4.8 ChPL oraz punkt 4 Ulotki dla pacjenta) uwzględniające polekowe zmiany liszajowate. Na podstawie udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących częstości występowania liszaja płaskiego w badaniach klinicznych, częstość występowania można określić jako „bardzo rzadko”.

- Zaburzenia oka. Podmiot odpowiedzialny odnotował dla ezetymibu z symwastatyną łącznie 358 zgłoszeń spontanicznych dotyczących zaburzeń oka zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, a w dalszej analizie ujawniono n=11 przypadków potwierdzonych medycznie z wystąpieniem objawów po ponownym zastosowaniu leczenia. W dwóch z 11 przypadków (niewyraźne widzenie oraz suchość oczu) nie zgłoszono równoczesnego przyjmowania innych leków, co zdecydowanie wskazuje na prawdopodobny związek przyczynowy. W odniesieniu do 9 pozostałych przypadków potwierdzonych medycznie, w których stosowano jednocześnie inne leki, związek przyczynowy jest uznawany za co najmniej możliwy. Zgodnie z preferowanymi terminami (n \geq 2), spośród tych 9 przypadków stwierdzono zaburzenia widzenia (n=2) oraz wzmożone łzawienie (n=2).

Ponadto podmiot odpowiedzialny odnotował łącznie 2300 zgłoszeń spontanicznych dotyczących stosowania symwastatyny, zawierających 2934 zdarzenia związane z zaburzeniami oka zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W dalszej analizie ujawniono n=72 przypadki, spośród których 10 przypadków zostało potwierdzonych medycznie z wystąpieniem objawów po ponownym podaniu leku, bez jednoczesnego stosowania innego leczenia, i uznaje się je za prawdopodobnie związane przyczynowo ze stosowaniem symwastatyny. W pozostałych 62 przypadkach związek przyczynowy jest uważany za co najmniej możliwy. Spośród przypadków z prawdopodobnym i możliwym związkiem przyczynowym najczęściej zgłaszane objawy, to niewyraźne widzenie (n=16) oraz zaburzenia widzenia (n=9).

Na podstawie danych z badania retrospektywnego wykazano, że stosowanie statyn wiąże się z działaniami niepożądanymi dotyczącymi narządu wzroku. W porównaniu z innymi statynami, większe ryzyko związane jest z podawaniem atorwastatyny i symwastatyny, a do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zaburzeń oka należały niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia. Dane te są zgodne z przypadkami zarejestrowanymi w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego, dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania, uznanymi za co najmniej możliwie związane przyczynowo ze stosowaniem ezetymibu z symwastatyną, a także symwastatyny. Obecnie w punkcie 4.8 ChPL jako działania niepożądane leku dla atorwastatyny wymienia się niewyraźne widzenie (z częstością występowania „niezbyt często”) oraz zaburzenia widzenia (z częstością występowania „rzadko”); w przypadku prawastatyny: zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie oraz podwójne widzenie (z częstością występowania „niezbyt często”); w przypadku pitawastatyny: pogorszenie ostrości widzenia (z częstością występowania „rzadko”). Uzasadnione jest uaktualnienie druków informacyjnych produktu leczniczego (punkt 4.8 ChPL oraz punkt 4 Ulotki dla pacjenta) uwzględniające niewyraźne widzenie oraz zaburzenia widzenia. Na podstawie udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących częstości występowania tych działań niepożądanych w badaniach klinicznych, częstość występowania można określić jako „rzadko”.

- Zerwanie mięśni. Na podstawie analizy 3 przypadków odnotowanych w okresie sprawozdawczym w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego, dotyczących bezpieczeństwa stosowania, uznano, że 1 przypadek ma prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem ezetymibu z symwastatyną. Na podstawie 16 przypadków odnotowanych w okresie sprawozdawczym w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego, dotyczących bezpieczeństwa stosowania symwastatyny, kraj wiodący przeprowadzający procedurę (LMS) ocenił, że w 2 przypadkach zerwanie mięśni miało prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem symwastatyny, w 9 przypadkach – możliwy, a w 3 przypadkach – warunkowy. Ponadto LMS zidentyfikował łącznie 66 przypadków zerwania mięśni w systemie EVDAS (ang. EudraVigilance Data Analysis System). Spośród nich dalszej analizie poddano 4 dobrze opisane przypadki niewymienione przez podmiot odpowiedzialny. Jeden z nich uważa się za prawdopodobnie związany przyczynowo ze stosowaniem symwastatyny, a dla trzech pozostałych istnieje możliwy związek przyczynowy. Spośród 15 przypadków zerwania mięśni, wykazujących możliwy lub prawdopodobny związek ze stosowaniem symwastatyny, w 4 przypadkach rozpoznanie zostało potwierdzone badaniami obrazowymi (tj. USG, MRI, RTG). Niektóre z tych przypadków dotyczyły długotrwałego lub znaczącego stopnia niepełnosprawności. W jednym przypadku konieczne były hospitalizacja i zabieg chirurgiczny.

W odniesieniu do związku między stosowaniem statyn i występowaniem zerwania mięśni, dane literaturowe wykazały dysproporcję między holenderską bazą danych dotyczącą nadzoru nad bezpieczeństwem leczenia, gdzie iloraz szans (ang. Reporting Odds Ratio, ROR) wynosił 23,4 (95% CI: 11,9; 46,00), i bazą danych EudraVigilance z wartością ROR wynoszącą 14,6 (95% CI: 12,3; 17,2). Dodatkowo autorzy stwierdzili, że zerwanie mięśni po zastosowaniu statyn może wystąpić niezależnie od intensywnego wysiłku fizycznego. Świadczy to o tym, że taki objaw może wiązać się ze stosowaniem statyn, w tym symwastatyny. Ponadto na podstawie analizy dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, uzyskanych w procedurach PSUFU dla atorwastatyny (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) oraz rozuwastatyny (NL/H/PSUFU/00002664/201711), Komitet PRAC i grupa koordynacyjna CMDh zaleciły uaktualnienie punktu 4.8 ChPL obu statyn uwzględniające działania niepożądanego leku, jakim jest zerwanie mięśni. W związku z tym uzasadnione jest uaktualnienie druków informacyjnych produktu leczniczego (punkt 4.8 ChPL oraz punkt 4 Ulotki dla pacjenta) z ezetymibem i z symwastatyną uwzględniające zerwanie mięśni. Na podstawie udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących częstości

występowania przypadków zerwania mięśni w badaniach klinicznych, częstość występowania można określić jako „bardzo rzadko”.

- Ginekomastia. W 3 przypadkach (2 przypadki ustąpienia objawów po odstawieniu leczenia i 1 przypadek wystąpienia objawów po ponownym zastosowaniu leczenia) uznaje się prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem ezetymibu z symwastatyną. Spośród 14 przypadków (6 przypadków wystąpienia objawów po ponownym zastosowaniu leczenia oraz 8 przypadków stwierdzonych w okresie sprawozdawczym od 15. lipca 2016 r. do 6. września 2019 r.) uznano, że dwa z nich miało prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem symwastatyny, 4 przypadki - możliwym, a 6 przypadków - związek warunkowy.

Dane literaturowe wskazują na związek pomiędzy występowaniem ginekomastii i stosowaniem leków z grupy statyn. Na podstawie biologicznego prawdopodobieństwa stwierdza się, że wszystkie statyny mogą powodować to działanie niepożądane, polegające na możliwym hamowaniu wytwarzania hormonów steroidowych przez korę nadnerczy lub gruczoły płciowe ze względu na wpływ na syntezę cholesterolu, skutkujący dużym stosunkiem stężenia estradiolu do testosteronu. Obecnie w europejskiej ChPL dla atorwastatyny oraz rozuwastatyny ginekomastia jest wymieniana jako działanie niepożądane leku o częstości występowania „bardzo rzadko”. Uzasadnione jest uaktualnienie druków informacyjnych produktu leczniczego (punkt 4.8 ChPL oraz punkt 4 Ulotki dla pacjenta) uwzględniające ginekomastię. Na podstawie udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących częstości występowania tego działania niepożądanego w badaniach klinicznych, można je określić jako występujące „bardzo rzadko”.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ezetymibu z symwastatyną grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancje czynne ezetymib z symwastatyną pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające ezetymib i symwastatynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.8

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Następujące dodatkowe działania niepożądane odnotowano po wprowadzeniu ezetymibu z symwastatyną do obrotu lub w badaniach klinicznych, lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu jednej z substancji czynnych.

Zaburzenia oka

Częstość występowania: **rzadko**

niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: [...];

Częstość występowania: **bardzo rzadko**

polekowe zmiany liszajowate

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: [...];

Częstość występowania: **bardzo rzadko**

zerwanie mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość występowania: **bardzo rzadko**

ginekomastia

Ulotka dla pacjenta

Punkt 4

Częstość występowania działań niepożądanych leku, które należy dodać, powinna być jak najodpowiedniejsza w kontekście istniejących sformułowań. Poniższa propozycja jest oparta na obecnie zatwierdzonej Ulotce dla pacjenta produktu leczniczego Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Dodatkowo następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów stosujących ezetymib z symwastatyną lub leki zawierające jako substancje czynne ezetymib lub symwastatynę:

[...]

- wypadanie włosów; czerwona, wypukła wysypka, czasami ze zmianami w kształcie tarczy

(rumień wielopostaciowy),

- **niewyraźne widzenie oraz zaburzenia widzenia (każdy z objawów może wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)**
- **wysypka mogąca występować na skórze lub owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej (polekowe zmiany liszajowate) (każdy z objawów może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)**

[...]

- ból mięśni, wrażliwość na dotyk, osłabienie lub kurcze; rozpad mięśni; **uszkodzenie mięśni (które może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)**; zaburzenia ścięgien, czasem powikłane zerwaniem ścięgna,
- **ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn) (która może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w listopadzie 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	29. grudnia 2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	27. lutego 2020 r.