

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru ezetimib/simvastatină, concluziile științifice sunt următoarele:

- Erupții lichenoidale provocate de medicament: În urma evaluării a 8 cazuri identificate în baza de date cu informații de siguranță a DAPP-ului, 2 cazuri bine documentate de lichen plan au fost considerate a fi asociate posibil cauzal cu administrarea de ezetimib/simvastatină. Din cele 73 de raportări înregistrate în baza de date cu informații de siguranță a DAPP-ului privind administrarea de simvastatină, în 2 cazuri a fost raportat rezultat pozitiv la reluarea administrării și în 10 cazuri a fost raportat rezultat pozitiv la oprirea administrării. Cele două cazuri (ambele cu PT (termen preferat=*preferred term*) Lichen plan) în care a fost raportat rezultat pozitiv la reluarea administrării, sunt considerate a fi asociate probabil cauzal cu administrarea simvastatinei. Într-unul dintre cazuri, a fost raportat rezultat pozitiv la reluarea administrării simvastatinei, în timp ce în al doilea caz a fost înregistrat rezultat pozitiv la reintroducerea unei alte statine. În ambele cazuri, diagnosticul a fost confirmat prin examen histologic. Din cele 10 cazuri raportate cu rezultat pozitiv la oprirea administrării, 2 sunt considerate a fi asociate probabil cauzal cu administrarea simvastatinei (ambele cazuri cu PT Lichen plan), 7 posibil (toate cu PT Lichen plan) și 1 condiționat (cu PT Lichen plan la nivel oral). Suplimentar, două cazuri bine documentate din literatură sunt considerate a fi asociate probabil cauzal cu administrarea simvastatinei. În primul caz din literatură, leziunile raportate semănau cu lichenul plan și a fost înregistrat un rezultat pozitiv la reintroducerea statinei (rosuvastatină). În ambele cazuri, diagnosticul a fost confirmat prin examen histologic. În prezent, erupția cutanată tranzitorie lichenoidă este deja menționată în RCP-ul pentru pravastatină. Se recomandă o actualizare a informațiilor referitoare la medicament (RCP pct. 4.8 și prospect pct. 4) pentru a menționa erupțiile lichenoidale provocate de medicament. Pe baza incidenței apariției de lichen plan din datele disponibile din studiile clinice obținute de la DAPP, frecvența poate fi stabilită ca „foarte rare”.
- Evenimente la nivel ocular: DAPP-ul a identificat un număr total de 358 raportări spontane pentru ezetimib/simvastatină, aparținând categoriei Tulburări oculare conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și o analiză suplimentară a evidențiat n=11 cazuri confirmate medical, cu rezultat pozitiv la reluarea administrării. În două dintre cele 11 cazuri (PT vedere încețoșată și PT xerofthalmie), nu a fost raportată administrarea concomitentă de medicamente, ceea ce sugerează puternic o asociere cauzală probabilă. Pentru restul de 9 cazuri confirmate medical în care au fost administrate concomitent medicamente, asocierea cauzală este considerată a fi cel mai puțin probabilă. Următorii PT (n≥2): afectarea funcției vizuale (n=2) și hipersecreție lacrimală (n=2) au fost înregistrați în aceste 9 cazuri.

Suplimentar, DAPP-ul a identificat un număr total de 2300 raportări spontane pentru simvastatină conținând 2934 evenimente din categoria Tulburări oculare conform clasificării pe aparate, sisteme și organe. Analizele ulterioare au evidențiat n=72 cazuri, dintre care 10 confirmate medical, în care a fost raportat rezultat pozitiv la reluarea administrării și în care nu s-a administrat medicație concomitentă și care sunt considerate a fi asociate probabil cauzal cu administrarea simvastatinei. În restul de 62 cazuri, asocierea cauzală este considerată cel puțin posibilă. Printre cazurile cu asociere cauzală probabilă și posibilă, PT cei mai raportați sunt vedere încețoșată (n=16) și afectarea funcției vizuale (n=9).

Datele dintr-un studiu retrospectiv au evidențiat faptul că administrarea statinelor este asociată cu apariția reacțiilor adverse la nivel ocular, atorvastatina și simvastatina prezentând un risc mai mare comparativ cu alte statine și că reacțiile adverse oculare asociate raportate cel mai frecvent au fost vedere încețoșată și afectarea funcției vizuale. Acestea sunt în concordanță cu cazurile înregistrate din baza de date cu informații de siguranță a DAPP-ului, care au fost considerate a fi cel puțin asociate posibil cauzal cu administrarea ezetimib/simvastatină, la fel și pentru simvastatină. În prezent, RCP-ul pentru atorvastatină enumeră ca reacții adverse la medicament (RAM) la pct. 4.8, vedere încețoșată (cu frecvența „mai puțin frecvente”) și

tulburări de vedere (cu frecvența „rare”); cel pentru pravastatină menționează tulburări de vedere (inclusiv vedere încețoșată și diplopie (cu frecvența „mai puțin frecvente”); cel pentru pitavastatină menționează acuitate vizuală redusă (cu frecvența „rare”). O actualizare a informațiilor referitoare la medicament (RCP pct 4.8 și prospect pct. 4) pentru a menționa vedere încețoșată și afectarea funcției vizuale este justificată. Pe baza incidenței acestor evenimente din datele disponibile din studiile clinice, obținute de la DAPP, frecvența acestora poate fi stabilită ca „rare”.

- **Ruptură musculară:** Pe baza evaluării celor 3 cazuri identificate în baza de date de siguranță a DAPP-ului în intervalul de raportare, 1 caz este considerat a fi asociat probabil cauzal cu administrarea ezetimib/simvastatină. Dintre cele 16 cazuri identificate în baza de date de siguranță a DAPP-ului pentru simvastatină, LMS (*Licentiate in Medicine and Surgery*) a evaluat 2 cazuri de ruptură musculară ca fiind asociate probabil cauzal cu administrarea simvastatinei, 9 posibil și 3 condiționat. Suplimentar, LMS a identificat cumulativ 66 cazuri de ruptură musculară în EVDAS. Dintre cele 66 cazuri, 4 cazuri bine documentate neabordate de către DAPP au fost evaluate ulterior. Dintre cele 4 cazuri, 1 este considerat a fi asociat probabil cauzal cu administrarea simvastatinei și 3 posibil. Dintre cele 15 cazuri de ruptură musculară care au evidențiat o asociere posibilă sau probabilă cu administrarea simvastatinei, în 4 cazuri stabilirea diagnosticului de ruptură musculară s-a realizat utilizând tehnici de imagistică (de exemplu, ecografie, RMN, raze X). Unele cazuri au prezentat incapacitate sau dizabilitate semnificativă sau persistentă. Unul dintre cazuri a solicitat spitalizare și intervenție chirurgicală.

Datele din literatură au evidențiat faptul că asocierea dintre utilizarea de statine și ruptura musculară a fost disproporțional prezentă în baza de date de farmacovigilență a Olandei cu un ROR (*Reporting Odds Ratio*) de 23,4 (ÎI 95% 11,9, 46,0) și în baza de date Eudravigilance cu un ROR de 14,6 (ÎI 95% 12,3, 17,2). Suplimentar, autorii au concluzionat că ruptura musculară indusă de administrarea de statine este posibil să apară fără activități fizice intense. Acest lucru sugerează că ruptura musculară este potențial asociată cu utilizarea de statine, inclusiv simvastatină. În plus, pe baza evaluării dovezilor disponibile privind siguranța, obținute din procedurile PSUFU pentru atorvastatină (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) și rosuvastatină (NL/H/PSUFU/00002664/201711), PRAC și CMDh au recomandat o actualizare a pct. 4.8 din RCP pentru ambele statine pentru a adăuga RAM ruptură musculară. Prin urmare, o actualizare a informațiilor referitoare la medicament pentru ezetimib/simvastatină (RCP pct. 4.8 și prospect pct. 4) pentru a reflecta ruptura musculară este justificată. Pe baza incidenței de ruptură musculară din datele studiilor clinice, obținute de la DAPP, frecvența evenimentelor poate fi stabilită ca „foarte rare”.

- **Ginecomastie:** asocierea cauzală cu administrarea ezetimib/simvastatină în 3 cazuri (2 cu rezultat pozitiv la oprirea tratamentului și 1 cu rezultat pozitiv la reluarea tratamentului) este considerată posibilă. Dintre cele 14 cazuri (6 cu rezultat pozitiv la reluarea tratamentului și 8 din intervalul de timp 15-JUL-2016 până la 06-SEP-2019), 2 sunt considerate a fi asociate probabil cauzal cu administrarea simvastatinei, 4 posibil și 6 condiționat.

Datele din literatură sugerează o asociere dintre ginecomastie și clasa de medicamente statine. Pe baza plauzibilității biologice, toate statinele ar cauza potențial această reacție adversă: o posibilă supresie a producției de steroizi suprarenali sau gonadali din cauza efectului asupra sintezei de colesterol, conducând la un raport mare estradiol/testosteron. În prezent, RCP-ul din EU atât pentru atorvastatină cât și cel pentru rosuvastatină menționează ginecomastia ca RAM cu frecvența „foarte rare”. O actualizare a informațiilor referitoare la medicament (RCP pct. 4.8 și prospect pct. 4) pentru a reflecta ginecomastia este justificată. Pe baza incidenței acestui eveniment din datele studiilor clinice, obținute de la DAPP, frecvența acestui eveniment poate fi stabilită ca „foarte rare”.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru ezetimib/simvastatină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin ezetimib/simvastatină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin ezetimib/simvastatină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicantii/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.8

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost raportate la utilizarea după punerea pe piață a ezetimib/simvastatină sau în timpul studiilor clinice sau la utilizarea după punerea pe piață a unuia dintre componentele individuale.

Tulburări oculare:

Frecvența: **rare**

vedere încetoșată, afectarea funcției vizuale

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: [...];

Frecvența: **foarte rare**

erupții cutanate lichenoide

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: [...];

Frecvența: **foarte rare**

ruptură musculară

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvența: **foarte rare:**

ginecomastie

Prospect

Punctul 4

Frecvența stabilită a RAM care vor fi adăugate trebuie să fie cea mai potrivită în contextul formulării curente, propunerea următoare este bazată pe informațiile din prospectul pentru Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Suplimentar, următoarele reacții adverse au fost raportate la persoane care iau fie ezetimib/simvastatină sau medicamente care conțin substanțele active ezetimib sau simvastatină:

[...]

- alopecie, erupții cutanate tranzitorii eritematoase în relief, uneori cu leziuni sub formă de țintă (eritem multiform)
- **vedere încetoșată și afectarea vederii (fiecare poate afecta până la 1 din 1000 persoane)**
- **erupții cutanate tranzitorii care pot să apară pe piele sau afte la nivelul cavității bucale (erupții cutanate tranzitorii lichenoide) (fiecare poate afecta până la 1 din 10000 persoane)**

[...]

- dureri musculare, sensibilitate, slăbiciune sau crampe musculare; distrugere musculară; **ruptură musculară (care poate afecta până la 1 din 10000 persoane)**, probleme la nivelul tendoanelor, uneori complicate de ruptură de tendon,
- **ginecomastie (mărirea sânilor la bărbați) (care poate afecta până la 1 din 10000 persoane)**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh noiembrie 2019
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	29.12.2019
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	27.02.2020