

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre ezetimib/simvastatín sú vedecké závery nasledovné:

- Lichenoidné liekové vyrážky: Po preskúmaní 8 prípadov identifikovaných v bezpečnostnej databáze držiteľa rozhodnutia o registrácii sa 2 dobre zdokumentované prípady *Lichen planus* považovali za možno kauzálne súvisiace s ezetimibom/simvastatínom.

Zo 73 hlásení súvisiacich so simvastatínom zaznamenaných v bezpečnostnej databáze držiteľov rozhodnutia o registrácii, sa u 2 prípadov hlásil pozitívny rechallenge (opätovný výskyt príznakov po opätovnom podaní lieku) a u 10 pozitívny dechallenge (vymiznutie príznakov po ukončení užívania lieku). Dva prípady (oba s preferovaným výrazom [preferred term, PT] *Lichen planus*) s pozitívnym rechallenge sa považujú za pravdepodobne kauzálne súvisiace so simvastatínom. V jednom prípade bol zaznamenaný pozitívny rechallenge pri opätovnom užití simvastatínu, zatiaľ čo v druhom prípade pri opätovnom užití iného statínu. V oboch prípadoch bola diagnóza potvrdená histologickým vyšetrením. Z 10 hlásených prípadov s pozitívnym dechallenge sa 2 považujú za pravdepodobne (oba prípady s PT *Lichen planus*), 7 za možno (všetky s PT *Lichen planus*) a 1 za podmienene (s PT orálny *Lichen planus*) kauzálne súvisiace so simvastatínom. Okrem toho sa dva dobre zdokumentované prípady z literatúry považujú za pravdepodobne kauzálne súvisiace so simvastatínom. V prvom prípade z literatúry sa zaznamenané lézie podobali *Lichen planus* a zaznamenal sa pozitívny rechallenge po opätovnom užití statínu (rosuvastatínu). V oboch prípadoch bola diagnóza podporená histologickým vyšetrením. Lichenoidná vyrážka sa v súčasnosti už spomína v SPC pravastatínu. Odporúča sa aktualizácia informácií o lieku (časť 4.8 SPC a časť 4. písomnej informácie pre používateľa) tak, aby zahŕňala lichenoidné liekové vyrážky. Na základe údajov od držiteľa rozhodnutia o registrácii o výskyte *Lichen planus* v klinických skúšaníach sa dá frekvencia určiť ako „veľmi zriedkavé“.

- Udalosti týkajúce sa očí: Držiteľ rozhodnutia o registrácii identifikoval celkovo 358 spontánnych hlásení v triede orgánových systémov „Poruchy oka“ hlásených pri ezetimibe/simvastatíne a ďalšia analýza odhalila $n = 11$ prípadov potvrdených lekárom s pozitívnym rechallenge. V dvoch z 11 prípadov (PT rozmazané videnie a PT suché oči) neboli hlásené žiadne súbežne užívané lieky, čo výrazne naznačuje pravdepodobnú kauzálnu súvislosť. V 9 zostávajúcich prípadoch potvrdených lekárom so súbežne užívanými liekmi sa kauzálna súvislosť považuje za aspoň možnú. Medzi týmito 9 prípadmi sa zaznamenali nasledovné PT ($n \geq 2$): zhoršenie zraku ($n = 2$) a zvýšené slzenie ($n = 2$).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii okrem toho identifikoval celkovo 2 300 spontánnych hlásení zaznamenaných pre simvastatín obsahujúcich 2 934 udalostí v triede orgánových systémov Poruchy oka. Ďalšou analýzou sa zistilo $n = 72$ prípadov, z ktorých u 10 bol lekárom potvrdený pozitívny rechallenge a súbežne sa neužívali iné lieky a sú považované za pravdepodobne kauzálne súvisiace so simvastatínom. V zostávajúcich 62 prípadoch sa kauzálna súvislosť považuje za aspoň možnú. Medzi prípadmi s pravdepodobnou a možnou kauzálnou súvislosťou sú najčastejšie uvádzanými preferovanými výrazmi rozmazané videnie ($n = 16$) a zhoršenie zraku ($n = 9$).

Údaje z retrospektívnej štúdie ukázali, že statíny sú spojené s vedľajšími účinkami týkajúcimi sa očí, pričom atorvastatín a simvastatín vykazujú väčšie riziko súvislosti v porovnaní s ostatnými statínmi a že najčastejšie hlásenými vedľajšími účinkami týkajúcimi sa očí boli rozmazané videnie a zhoršenie zraku. Toto je v súlade so zaznamenanými prípadmi z bezpečnostnej databázy držiteľa rozhodnutia o registrácii, ktoré sa považovali za aspoň možno kauzálne súvisiace s ezetimibom/simvastatínom a simvastatínom. V SPC atorvastatínu sú už v súčasnosti uvedené rozmazané videnie (s frekvenciou „menej časté“) a porucha zraku (s frekvenciou „zriedkavé“) ako nežiaduce liekové reakcie v časti 4.8; v SPC pravastatínu porucha zraku (vrátane rozmazaného videnia a diplopie) (s frekvenciou „menej časté“); v SPC

pitavastatínu znížená zraková ostrosť (s frekvenciou „zriedkavé“). Aktualizácia informácií o lieku (časť 4.8 SPC a časť 4. písomnej informácie pre používateľa) tak, aby zahŕňala rozmazané videnie a zhoršenie zraku, je opodstatnená. Na základe údajov od držiteľa rozhodnutia o registrácii o výskyte týchto udalostí v klinických skúšaniach sa dá ich frekvencia určiť ako „zriedkavé“.

- Pretrhnutie svalu: Po preskúmaní 3 identifikovaných prípadov z bezpečnostnej databázy držiteľa rozhodnutia o registrácii za obdobie hlásenia, sa 1 prípad považuje za pravdepodobne kauzálne súvisiace s ezetimibom/simvastatínom. Zo 16 prípadov identifikovaných v bezpečnostnej databáze držiteľa rozhodnutia o registrácii pre simvastatín za obdobie hlásenia, LMS vyhodnotil 2 prípady pretrhnutia svalu za pravdepodobne, 9 za možno a 3 za podmieňne kauzálne súvisiace so simvastatínom. LMS dodatočne identifikoval v EVDAS (EudraVigilance data analysis system) spolu 66 prípadov pretrhnutia svalu. Zo 66 prípadov boli ďalej preskúmané 4 dobre zdokumentované prípady, ktoré neboli riešené držiteľom rozhodnutia o registrácii. Z týchto 4 prípadov sa 1 považuje za pravdepodobne a 3 za možno kauzálne súvisiace so simvastatínom. Medzi 15 prípadmi pretrhnutia svalu s možnou alebo pravdepodobnou súvislosťou s liečbou simvastatínom, bola v 4 prípadoch diagnóza pretrhnutia svalu potvrdená použitím zobrazovacích techník (napr. ultrazvuk, MRI, röntgen). Niektoré prípady zahŕňali pretrvávajúce alebo závažné postihnutie alebo nefunkčnosť. V jednom prípade bola potrebná hospitalizácia a chirurgický zákrok.

Údaje z literatúry ukázali, že súvislosť medzi užívaním statínov a pretrhnutím svalu bola disproporčne prítomná vo farmakovigilančnej databáze v Holandsku s ROR (reporting odds ratio) 23,4 (95% IS 11,9; 46,0) a v databáze EudraVigilance s ROR 14,6 (95% IS 12,3; 17,2). Autori navyše dospeli k záveru, že statínmi vyvolané pretrhnutie svalu sa môže vyskytnúť bez intenzívnych fyzických aktivít. To naznačuje, že pretrhnutie svalu je potenciálne súvisiace s užívaním statínov, vrátane simvastatínu. Okrem toho, na základe preskúmania dostupných údajov o bezpečnosti získaných pri procedúrach PSUFU pre atorvastatín (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) a rosuvastatín (NL/H/PSUFU/00002664/201711), PRAC a CMDh odporučili aktualizáciu časti 4.8 SPC oboch statínov tak, aby zahŕňala nežiaducu liekovú reakciu pretrhnutie svalu. Aktualizácia informácií o lieku pre ezetimib/simvastatín (časť 4.8 SPC a časť 4. písomnej informácie pre používateľa) tak, aby zahŕňala pretrhnutie svalu, je preto opodstatnená. Na základe údajov od držiteľa rozhodnutia o registrácii o výskyte pretrhnutia svalu v klinických skúšaniach sa dá frekvencia udalostí určiť ako „veľmi zriedkavé“.

- Gynekomastia: v 3 prípadoch (2 s pozitívnym dechallenge a 1 s pozitívnym rechallenge) sa kauzálna súvislosť s ezetimibom/simvastatínom považuje za možnú. Zo 14 prípadov (6 s pozitívnym rechallenge a 8 z obdobia od 15. júla 2016 do 6. septembra 2019) sa považujú 2 za pravdepodobne, 4 za možno a 6 za podmieňne kauzálne súvisiace so simvastatínom.

Údaje z literatúry naznačujú súvislosť medzi gynekomastiou a statínmi ako triedou liekov. Na základe biologickej prijateľnosti môžu všetky statíny potenciálne spôsobiť túto nežiaducu reakciu: možné potlačenie tvorby adrenálnych alebo gonadálnych steroidov v dôsledku účinku na syntézu cholesterolu, čo vedie k vysokému pomeru estradiolu/testosterónu. V Európskej únii je v súčasnosti v SPC pre atorvastatín a rosuvastatín uvedená gynekomastia ako nežiaduca lieková reakcia s frekvenciou „veľmi zriedkavé“. Aktualizácia informácií o lieku (časť 4.8 SPC a časť 4. písomnej informácie pre používateľa) tak, aby zahŕňala gynekomastiu, je opodstatnená. Na základe údajov od držiteľa rozhodnutia o registrácii o výskyte tejto udalosti v klinických skúšaniach sa dá frekvencia udalostí určiť ako „veľmi zriedkavé“.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre ezetimib/simvastatín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) ezetimib/simvastatín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce ezetimib/simvastatín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.8

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Pri používaní ezetimibu/simvastatínu po uvedení na trh alebo počas klinických štúdií alebo pri používaní jednej z jeho zložiek po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce ďalšie nežiaduce reakcie.

Poruchy oka:

Frekvencia: **zriedkavé**

rozmazané videnie, zhoršenie zraku

Poruchy kože a podkožného tkaniva: [...];

Frekvencia: **veľmi zriedkavé**

lichenoidné liekové vyrážky

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: [...];

Frekvencia: **veľmi zriedkavé**

pretrhnutie svalu

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Frekvencia: **veľmi zriedkavé**

gynekomastia

Písomná informácia pre používateľa

Časť 4

Frekvencia nežiaducich liekových reakcií, ktoré sa majú pridať, sa má uviesť v kontexte s existujúcim znením, nasledujúci návrh je založený na aktuálnej písomnej informácii pre používateľa pre Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Ďalej boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky u ľudí, ktorí užívali buď ezetimib/simvastatín alebo lieky obsahujúce liečivá ezetimib alebo simvastatín:

[...]

- vypadávanie vlasov, vyvýšená červená vyrážka, niekedy s rankami v tvare terča (multiformný erytém),
- **rozmazané videnie a zhoršenie zraku (každé môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)**
- **vyrážka, ktorá sa môže objaviť na koži alebo vriedky v ústach (lichenoidné liekové vyrážky) (každé môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)**

[...]

- svalová bolesť, citlivosť, slabosť alebo kŕče, rozpad svalu, **pretrhnutie svalu (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)**, problémy so šľachami, niekedy komplikované pretrhnutím šľachy,
- **gynekomastia (zväčšenie prsníkov u mužov) (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh november 2019
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	29/12/2019
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	27/02/2020