

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ezetimib/simvastatin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

- Lihenoiden medikamentozni izpuščaj: Po pregledu 8 primerov iz podatkovne baze o varnosti pri imetniku dovoljenja za promet (MAH) sta bila 2 dobro dokumentirana primera *lichen planus* ocenjena kot možno vzročno povezana s kombinacijo ezetimib/simvastatin.

Od 73 poročil iz podatkovne baze o varnosti pri MAH, povezanih s simvastatinom, so v 2 primerih poročali o pozitivni reprovokaciji in v 10 primerih o pozitivni deprovokaciji. Oba primera (oba s prednostnim izrazom [PI] *lichen planus*) s pozitivno reprovokacijo sta bila ocenjena kot verjetno vzročno povezana s simvastatinom. V enem primeru je bila pozitivna reprovokacija zabeležena po ponovni uvedbi simvastatina, v drugem pa ponovni uvedbi drugega statina. Diagnoza je bila v obeh primerih potrjena s histološkim pregledom. Od 10 primerov s pozitivno deprovokacijo je bila vzročna povezanost s simvastatinom v 2 primerih ocenjena kot verjetna (oba s PI *lichen planus*), v 7 kot možna (vsi s PI *lichen planus*) in v 1 kot pogojna (s PI oralni *lichen planus*). Poleg tega sta dva dobro dokumentirana primera iz literature ocenjena kot verjetno vzročno povezana s simvastatinom. V prvem primeru iz literature so bile zabeležene lezije podobne *lichen planus*, in evidentirana je bila pozitivna reprovokacija po ponovni uvedbi statina (rosuvastatina). V obeh primerih je bila diagnoza potrjena s histološkim pregledom. Trenutno je lihenoiden izpuščaj že vključen v povzetek glavnih značilnosti (SmPC) pravastatina. Priporočena je posodobitev informacij o zdravilu (poglavja 4.8 v SmPC in poglavja 4 v navodilu za uporabo), da bodo vključevale lihenoiden medikamentozni izpuščaj. Na podlagi pojavnosti *lichen planus* v podatkih kliničnih preskušanj, ki so na voljo pri MAH, je mogoče njihovo pogostnost opredeliti kot "zelo redki".

- Očesni učinki: MAH je za ezetimib/simvastatin ugotovil skupno 358 spontanah poročil za organski sistem Očesne bolezni; dodatna analiza je razkrila  $n = 11$  medicinsko potrjenih primerov s pozitivno reprovokacijo. V 2 od 11 primerov (PI zamegljen vid in PI suhost oči) niso poročali o sočasni uporabi drugih zdravil; to močno nakazuje verjetno vzročno povezanost. V preostalih 9 medicinsko potrjenih primerih s sočasno uporabo drugih zdravil velja vzročna povezanost vsaj za možno. Med temi 9 primeri sta bila zabeležena PI ( $n \geq 2$ ) okvara vida ( $n = 2$ ) in močnejše solzenje ( $n = 2$ ).

Poleg tega je MAH ugotovil skupno 2.300 spontanah poročil za simvastatin, v katerih je bilo 2.934 učinkov evidentiranih pri organskem sistemu Očesne bolezni. Dodatna analiza je pokazala  $n = 72$  primerov (od tega 10 medicinsko potrjenih), v katerih so poročali o pozitivni reprovokaciji in brez uporabe sočasnih zdravil ter veljajo za verjetno vzročno povezane s simvastatinom. V preostalih 62 primerih velja vzročna povezanost vsaj za možno. Med primeri z verjetno ali možno vzročno povezanostjo sta najpogosteje navedena PI zamegljen vid ( $n = 16$ ) in okvara vida ( $n = 9$ ).

Podatki retrospektivne študije kažejo povezanost statinov z očesnimi neželenimi učinki; z atorvastatinom in simvastatinom je tveganje večje kot z drugimi statini in najpogosteje navedena povezana očesna NU sta bila zamegljen vid in okvara vida. To se sklada s primeri iz podatkovne baze o varnosti pri MAH, za katere velja, da so vsaj možno vzročno povezani s kombinacijo ezetimib/simvastatin ali s simvastatinom. Trenutno sta v SmPC atorvastatina kot neželena učinka v poglavju 4.8 navedena zamegljen vid (s pogostnostjo "občasni") in motnje vida (s pogostnostjo "redki"), v SmPC pravastatina motnje vida (vključno z zamegljenim vidom in diplopijo) (s pogostnostjo "občasni") in v SmPC pitavastatina zmanjšana ostrina

vida (s pogostostjo "redki"). Upravičena je posodobitev informacij o zdravilu (poglavja 4.8 v SmPC in poglavja 4 v navodilu za uporabo), da bodo vključevale zamegljen vid in okvaro vida. Na podlagi pojavnosti teh učinkov v podatkih kliničnih preskušanj, ki so na voljo pri MAH, je mogoče njihovo pogostnost opredeliti kot "redki".

- Pretrganje mišic: Po pregledu 3 primerov iz podatkovne baze pri MAH v obdobju tega poročanja velja 1 primer za verjetno vzročno povezanega s kombinacijo ezetimib/simvastatin. Od 16 primerov iz podatkovne baze o varnosti pri MAH za simvastatin v obdobju tega poročanja je vodilna država članica (LMS) ocenila 2 primera pretrganja mišic kot verjetno vzročno povezana s simvastatinom, 9 kot možno in 3 kot pogojno. Poleg tega je LMS dodatno ugotovila kumulativno 66 primerov pretrganja mišic v EVDAS. Od teh 66 primerov so bili dodatno pregledani 4 dobro dokumentirani primeri, ki jih MAH ni obravnaval. Od teh 4 primerov velja 1 primer za verjetno vzročno povezanega s simvastatinom in 3 veljajo za možno vzročno povezane. Med 15 primeri pretrganja mišic, ki so kazali možno ali verjetno povezanost z zdravljenjem s simvastatinom, je bila diagnoza pretrganja mišic v 4 primerih potrjena s slikanji (npr. ultrazvok, MR-slikanje, rentgensko slikanje). Nekateri od teh primerov so obsegali trajno ali pomembno invalidnost ali nezmožnost. V enem primeru sta bila potrebna sprejem v bolnišnico in operacija.

Podatki iz literature kažejo nesorazmerno prisotnost povezanosti med uporabo statinov in pretrganjem mišic v Nizozemski farmakovigilanci bazi podatkov (razmerje obov na podlagi poročanja [ROR – *reporting odds ratio*] 23,4; 95 % IZ 11,9; 46,0) in bazi podatkov EudraVigilance (ROR 14,6; 95 % IZ 12,3; 17,2). Avtorji poleg tega navajajo, da se lahko s statini izzvano pretrganje mišic pojavi brez intenzivnih telesnih dejavnosti. To pomeni, da je pretrganje mišic lahko povezano z uporabo statinov, tudi simvastatina. Poleg tega odbor PRAC in skupina CMDh na podlagi pregleda razpoložljivih dokazov o varnosti, dobljenih v postopkih PSUFU za atorvastatin (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) in rosuvastatin (NL/H/PSUFU/00002664/201711), priporočata posodobitev poglavja 4.8 SmPC za oba statina z dodatkom neželenega učinka pretrganje mišic. Zato je upravičena posodobitev informacij za ezetimib/simvastatin (poglavja 4.8 v SmPC in poglavja 4 v navodilu za uporabo), da bodo vključevale pretrganje mišic. Na podlagi pojavnosti pretrganja mišic v podatkih kliničnih preskušanj, ki so na voljo pri MAH, je mogoče pogostnost dogodkov opredeliti kot "zelo redki".

- Ginekomastija: Vzročna povezanost s kombinacijo ezetimib/simvastatin v 3 primerih (2 s pozitivno deprovokacijo in 1 s pozitivno reprovokacijo) velja za možno. Od 14 primerov (6 s pozitivno reprovokacijo in 8 iz obdobja od 15. julija 2016 do 06. septembra 2019) veljata 2 za verjetno vzročno povezana s simvastatinom, 4 možno in 6 pogojno.

Podatki iz literature kažejo na povezanost med ginekomastijo in zdravili iz skupine statinov. Na podlagi biološke verjetnosti bi lahko vsi statini povzročili ta neželeni učinek: možno zavrtje nastajanja nadledvičnih in gonadnih steroidov zaradi vpliva na sintezo holesterola s posledičnim visokim razmerjem med estradiolom in testosteronom. Trenutno je kot neželen učinek (s pogostostjo "zelo redki") ginekomastija navedena v EU SmPC za atorvastatin in rosuvastatin. Upravičena je posodobitev informacij o zdravilu (poglavja 4.8 v SmPC in poglavja 4 v navodilu za uporabo), da bodo vključevale ginekomastijo. Na podlagi pojavnosti tega učinka v podatkih kliničnih preskušanj, ki so na voljo pri MAH, je mogoče pogostnost dogodkov opredeliti kot "zelo redki".

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

### **Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ezetimib/simvastatin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) ezetimib/simvastatin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo ezetimib/simvastatin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)**

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

Poglavje 4.8

### Izkušnje v obdobju trženja zdravila

*V času trženja zdravila INEGY ali kliničnih študij ali trženja posameznih učinkovin zdravila so poročali še o naslednjih dodatnih neželenih učinkih:*

#### **Očesne bolezni:**

Pogostnost: **redki**

#### **zamegljen vid, okvara vida**

*Bolezni kože in podkožja: [...];*

Pogostnost: **zelo redki**

#### **lihenoiden medikamentozni izpuščaj**

*Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: [...];*

Pogostnost: **zelo redki**

#### **pretrganje mišic**

*Motnje reprodukcije in dojk*

Pogostnost: **zelo redki**

#### **ginekomastija**

## **Navodilo za uporabo**

Poglavje 4

Pogostnost neželenih učinkov, ki jo je treba dodati, je treba navesti kot najustreznejšo v okviru obstoječega besedila; naslednji predlog temelji na trenutnem navodilu za uporabo za zdravilo Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Poleg tega so pri ljudeh, ki so jemali bodisi ezetimib/simvastatin, bodisi zdravila, ki vsebujejo učinkovini ezetimib ali simvastatin, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

[...]

- izpadanje las, rdeč izpuščaj nad nivojem kože, včasih v obliki tarče (multiformni eritem),
- **zamegljen vid in okvara vida (vsak od njiju se lahko pojavi pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**
- **izpuščaj, ki se lahko pojavi na koži, ali razjede v ustih (lihenoiden medikamentozni izpuščaj) (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)**

[...]

- bolečine v mišicah, občutljivost mišic, oslabelost mišic ali mišični krči, razpad mišic, **pretrganje mišice (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)**, težave s kitami, včasih celo s pretrganjem kite,
- **ginekomastija (povečanje dojk pri moških) (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**



### Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh novembra 2019
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	29/12/2019
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	27/02/2020