

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för ezetimib/simvastatin dras följande vetenskapliga slutsatser:

- Läkemedelsrelaterade lichenoida utslag: Vid granskning av de 8 fall som identifierades i innehavaren av godkännande för försäljnings säkerhetsdatabas, ansågs 2 väldokumenterade fall av Lichen planus ha ett möjligt orsakssamband med ezetimib/simvastatin.

Av de 73 rapporter som registrerats i innehavaren av godkännande för försäljnings databas associerade med simvastatin, rapporterade 2 fall positiv återinsättning och 10 fall positiv utsättning. De två fallen (båda med PT [preferred term] Lichen planus) med positiv återinsättning anses ha ett sannolikt orsakssamband med simvastatin. I ett av fallen dokumenterades positiv återinsättning vid återinförande av simvastatin, medan i det andra fallet vid återinförande av en annan statin. Diagnos bekräftades med histologisk undersökning i båda fallen. Av de 10 fall som rapporterats med positiv utsättning anses 2 ha ett sannolikt orsakssamband med simvastatin (båda fallen med PT Lichen planus), 7 ha ett möjligt orsakssamband (alla med PT Lichen planus) och 1 ha ett villkorligt orsakssamband (med PT Oral Lichen planus). Dessutom anses två väldokumenterade litteraturfall ha ett sannolikt orsakssamband med simvastatin. I det första litteraturfallet liknar den dokumenterade skadan Lichen planus, och en positiv återinsättning av statin (rosuvastatin) var dokumenterat. I båda fallen stöddes diagnosen av histologisk undersökning. För närvarande återspeglas lichenoida utslag redan i produktresumén för pravastatin. En uppdatering av produktinformationen (produktresumén avsnitt 4.8 och bipacksedeln avsnitt 4) för att återspegla läkemedelsrelaterade lichenoida utslag rekommenderas. Baserat på förekomsten av Lichen planus, i data från kliniska prövningar från innehavaren av godkännande för försäljning, kan frekvensen beräknas som ”mycket sällsynta”.

- Okulära händelser: Innehavaren av godkännande för försäljning identifierade totalt 358 spontana rapporter i SOC (system organ class) ögon rapporterade för ezetimib/simvastatin, och vidare analys påvisade $n = 11$ medicinskt bekräftade fall med ett positivt återinsättande. I två av de 11 fallen (PT dimsyn och PT torra ögon) rapporterades ingen samtidig läkemedelsbehandling, vilket starkt antyder ett sannolikt orsakssamband. För de 9 återstående medicinskt bekräftade fallen med samtidig läkemedelsbehandling anses orsakssambandet vara åtminstone möjligt. Följande PT ($n \geq 2$) var dokumenterade bland dessa 9 fall: nedsatt syn ($n = 2$) och ökat tårflöde ($n = 2$).

Dessutom identifierade innehavaren av godkännande för försäljning totalt 2 300 spontana rapporter rapporterade för simvastatin innehållande 2 934 fall i SOC ögon. Ytterligare analys påvisade $n = 72$ fall, varav 10 var medicinskt bekräftade som rapporterade positiv återinsättning utan samtidig läkemedelsbehandling och anses ha ett sannolikt orsakssamband med simvastatin. I de återstående 62 fallen anses orsakssambandet vara åtminstone möjligt. Bland de fall med sannolikt och möjligt orsakssamband är de mest rapporterade PT dimsyn ($n = 16$) och nedsatt syn ($n=9$).

Data från en retrospektiv studie visade att statiner är förknippade med okulära biverkningar. Atorvastatin och simvastatin visade en större associationsrisk jämfört med de andra statinerna och de mest frekvent rapporterade okulära biverkningarna var dimsyn och nedsatt syn. Detta är i linje med de registrerade fallen i innehavaren av godkännande för försäljnings säkerhetsdatabas som ansågs åtminstone ha ett möjligt orsakssamband förknippade med ezetimib/simvastatin samt simvastatin. För närvarande listar produktresumén för atorvastatin dimsyn (med frekvensen ”mindre vanliga”) och synstörning (med frekvensen ”sällsynta”) som biverkningar i avsnitt 4.8. För pravastatin listades synstörning (inklusive dimsyn och dubbelseende [med frekvensen ”mindre vanliga”]) och för pitavastatin reducerad synskärpa (med frekvensen ”sällsynta”). En uppdatering av produktinformationen (produktresumén avsnitt 4.8 och bipacksedeln avsnitt 4) för att återspegla dimsyn och nedsatt syn är motiverad. Baserat på förekomsten av dessa händelser i tillgänglig data från kliniska prövningar från innehavaren av godkännande för försäljning, kan frekvensen beräknas som ”sällsynta”.

- Muskelbristning: Vid granskning av de 3 identifierade fallen inom rapporteringsintervallet i innehavaren av godkännande för försäljnings säkerhetsdatabas, anses 1 fall ha ett sannolikt orsakssamband med ezetimib/simvastatin. Av de 16 fall som identifierades inom rapporteringsintervallet i innehavaren för försäljnings säkerhetsdatabas, bedömde utredande land att 2 fall av muskelbristning anses ha ett sannolikt orsakssamband med simvastatin, samt 9 fall ha ett möjligt orsakssamband och 3 fall ha ett villkorligt orsakssamband. Utredande land identifierade ytterligare 66 fall av muskelbristning i EVDAS (EudraVigilance data analysis system) kumulativt. Av de 66 fallen har 4 väldokumenterade fall som inte adresserats av innehavaren för godkännande för försäljning blivit granskade ytterligare. Av de 4 fallen anses 1 ha ett sannolikt orsakssamband och 3 ha ett möjligt orsakssamband med simvastatin. Bland de 15 fall med muskelbristning som visades ha ett sannolikt samband med simvastatinbehandling, stöds diagnosen i 4 fall med användning av avbildningsteknik (t.ex. ultraljud, MRI, röntgen). Några av fallen involverade ihållande eller betydande funktionshinder eller funktionsnedsättning. I ett fall krävdes sjukhusvistelse och operation.

Litteraturdata visade att sambandet mellan statin användning och muskelbristning var icke-proportionellt förekommande i Nederländska farmakovigilansdatabasen med ett ROR (reporting odds ratio) på 23,4 (95 % KI 11,9; 46,0) och i EudraVigilance-databasen med ett ROR på 14,6 (95 % KI 12,3; 17,2). Författarna drog ytterligare slutsats att statininducerad muskelbristning möjligen kan uppstå utan förekomst av intensiv fysisk aktivitet. Detta antyder att muskelbristning har ett potentiellt samband med användningen av statiner, inklusive simvastatin. Dessutom, baserat på granskningen av tillgängliga bevis på säkerhet som erhållits i PSUFU-procedurer för atorvastatin (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) och rosuvastatin (NL/H/PSUFU/00002664/201711), rekommenderade PRAC och CMDh en uppdatering av avsnitt 4.8 i produktresumén för båda statinerna för att lägga till biverkningen muskelbristning. Därför är en uppdatering av produktinformationen, för ezetimib/simvastatin (produktresumén avsnitt 4.8 och bipacksedeln avsnitt 4), för att återspegla muskelbristning motiverad. Baserat på förekomsten av muskelbristning i data från kliniska prövningar från innehavaren av godkännande för försäljning, kan frekvensen av biverkningarna beräknas som ”mycket sällsynta”.

- Gynekomasti: 3 fall (2 med positiv utsättning och 1 med positiv återinsättning) anses ha ett möjligt orsakssamband med ezetimib/simvastatin. Av 14 fall (6 med positiv återinsättning och 8 inom tidsintervallet 15 juli 2016 – 6 september 2019) anses 2 ha ett sannolikt orsakssamband med simvastatin, 4 ha ett möjligt orsakssamband och 6 ha ett villkorligt orsakssamband.

Litteraturdata antyder ett samband mellan gynekomasti och statiner som läkemedelsklass. Baserat på biologisk rimlighet kan alla statiner potentiellt orsaka denna biverkning: en möjlig undertryckning av produktionen av binjure- eller könssteroider pga. effekten på kolesterolsyntesen vilket resulterar i en hög kvot estradiol/testosteron. För närvarande listar europeiska produktresumén gynekomasti som en biverkning med frekvensen ”mycket sällsynta”, både för atorvastatin och rosuvastatin. En uppdatering av produktinformationen (produktresumén avsnitt 4.8 och bipacksedeln avsnitt 4) för att avspegla gynekomasti är motiverad. Baserat på förekomsten av denna biverkning i data från kliniska prövningar från innehavaren av godkännande för försäljning, kan frekvensen av biverkningarna beräknas som ”mycket sällsynta”.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ezetimib/simvastatin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller ezetimib/simvastatin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller ezetimib/simvastatin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

Avsnitt 4.8

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning

Följande ytterligare biverkningar har rapporterats vid användning av ezetimib/simvastatin eller vid användning av någon av komponenterna enskilt efter godkännandet för försäljning, eller under kliniska prövningsstudier.

Ögon:

Frekvens: **Sällsynta**

dimsyn, nedsatt syn

Hud och subkutan vävnad:

Frekvens: **Mycket sällsynta**

läkemedelsrelaterade likenoida utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Frekvens: **Mycket sällsynta**

muskelbristning

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Frekvens: **Mycket sällsynta**

gynekomasti

Bipacksedel

Avsnitt 4

Frekvensen av biverkningarna som ska läggas till bör anges som mest lämplig i avseende till befintlig formulering, så följande förslag är baserat på nuvarande bipacksedel för Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Följande ytterligare biverkningar har rapporterats hos personer som tagit antingen ezetimib/simvastatin eller läkemedel innehållande verksamma ämnena ezetimib eller simvastatin.

[...]

- håravfall, upphöjda röda, ibland måltavleliknande utslag (erythema multiforme),

- **dimsyn och nedsatt syn (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**
- **utslag som kan uppstå på huden eller sår i munnen (läkemedelsrelaterade lichenoida utslag) (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)**

[...]

- värk-, ömhet-, svaghet- eller kramper i musklerna, nedbrytning av muskler, **muskelbristning (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)**, problem med senor, ibland försvårad med bristning i senan
- **gynecomasti (brösförstoring hos män) (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	November 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	29/12/2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	27/02/2020