

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto ezetimibo / simvastatino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

- Lichenoidinis vaistų sukeltas išbėrimas: peržiūrėjus registruotojo saugumo duomenų bazėje aptiktus 8 atvejus buvo įvertinta, kad 2 gerai dokumentuoti paprastosios kerpligės (*Lichen planus*) atvejai yra galimai susiję su ezetimibo / simvastatino vartojimu.

Tarp registruotojų saugumo duomenų bazėse registruotų 73 pranešimų, susijusių su simvastatino vartojimu, 2 atvejais buvo nustatyta, kad reiškinys pasikartojė atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, o 10 atvejų nustatyta, jog reiškinys išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Abu minėti atvejai (abiem atvejais buvo nurodytas pirmaeilis terminas *Lichen planus*), kai buvo nustatyta, jog reiškinys pasikartojė atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, įvertinti kaip tikėtinaai susiję su simvastatino vartojimu. Vienu atveju reiškinys pasikartojė atnaujinus simvastatino vartojimą, tuo tarpu antruoju atveju – atnaujinus kito statino vartojimą. Abiem atvejais diagnozė buvo patvirtinta atlikus histologinį ištyrimą. Tarp 10 nustatytų atvejų, kai reiškinys išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą, 2 atvejai įvertinti kaip tikėtinaai susiję su simvastatino vartojimu (abiem atvejais buvo nurodytas pirmaeilis terminas *Lichen planus*), 7 atvejai – kaip galimai susiję (visais atvejais buvo nurodytas pirmaeilis terminas *Lichen planus*), o 1 atvejis įvertintas kaip sąlyginai susijęs (nurodytas pirmaeilis terminas – burnos ertmės gleivinės *Lichen planus*). Be to, buvo nustatyti du gerai dokumentuoti literatūros šaltiniuose aprašyti atvejai, kurie įvertinti kaip tikėtinaai susiję su simvastatino vartojimu. Pirmuoju literatūros šaltiniuose pateiktu atveju aprašytos pažaidos buvo panašios į *Lichen planus* bei buvo nurodyta, kad reiškinys pasikartojė atnaujinus statino (rozuvastatino) vartojimą. Abiem atvejais diagnozė buvo patvirtinta atlikus histologinį ištyrimą. Šiuo metu lichenoidinio išbėrimo pasireiškimas jau yra nurodytas pravastatino preparato charakteristikų santraukoje (PCS). Taigi, rekomenduojama atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus (PCS 4.8 skyrių bei pakuotės lapelio [PL] 4 skyrių) ir juose pateikti duomenis apie vaistų sukulto lichenoidinio išbėrimo pasireiškimą. Remiantis registruotojo pateiktais klinikinių tyrimų duomenimis apie *Lichen planus* pasireiškimo dažnį, apskaičiuotasis dažnis yra „labai retas“.

- Akių sutrikimų reiškiniai: registruotojas nustatė iš viso 358 spontaninius pranešimus apie ezetimibo / simvastatino vartojimo metu pasireiškusių reiškinius, priskirtus organų sistemų klasei „Akių sutrikimai“. Tolesnės analizės metu buvo nustatyta 11 mediciniais duomenimis patvirtintų atvejų, kai reiškinys pasikartojė atnaujinus vaistinio preparato vartojimą. Dviem atvejais iš 11 (kai buvo nurodyti pirmaeiliai terminai neryškus matymas ir akių sausmė) nebuvo nurodyta, kad pacientas vartojo ir kitų vaistų, todėl tai leidžia pagrįstai įtarti tikėtiną priežastinį ryšį. Kitais 9 mediciniais duomenimis patvirtintais atvejais buvo vartojama ir kitų vaistų, todėl priežastinis ryšys įvertintas kaip bent galimai susijęs. Tarp šių 9 atvejų buvo paminėti toliau išvardyti pirmaeiliai terminai ($n \geq 2$): regos sutrikimas ($n = 2$) bei sustiprėjęs ašarojimas ($n = 2$).

Be to, registruotojas nustatė iš viso 2 300 spontaninių pranešimų, kuriuose nurodyta apie simvastatino vartojimo metu pasireiškusių 2 934 reiškinius, priskirtus organų sistemų klasei „Akių sutrikimai“. Tolesnės analizės metu buvo nustatyti 72 atvejai, tarp kurių 10 atvejų buvo mediciniais duomenimis patvirtinta, jog reiškinys pasikartojė atnaujinus vaistinio preparato vartojimą ir pacientas nevartojo kitų vaistų, todėl reiškiniai įvertinti kaip tikėtinaai susiję su simvastatino vartojimu. Likusiais 62 atvejais priežastinis ryšys įvertintas kaip bent galimai susijęs. Tarp šių atvejų, kai priežastinis ryšys įvertintas kaip tikėtinas ar galimas, dažniausiai paminėti pirmaeiliai terminai buvo neryškus matymas ($n = 16$) ir regos sutrikimas ($n = 9$).

Retrospektyviai atlikto tyrimo duomenys rodo, kad statinų vartojimas susijęs su nepageidaujamaiais akių reiškiniais, o atorvastatino ir simvastatino vartojimas kelia didesnę tokių reiškinų pasireiškimo riziką, lyginant su kitais statinais. Tyrimo metu dažniausiai

pranešti susiję nepageidaujami akių reiškiniai buvo neryškus matymas ir regos sutrikimas. Tai atitinka registruotojo saugumo duomenų bazėje sukauptų atvejų duomenis, kai priežastinis ryšys buvo įvertintas kaip bent galimai susijęs su ezetimibo / simvastatino, o taip pat ir simvastatino vartojimu. Šiuo metu atorvastatino PCS 4.8 skyriuje yra išvardytos nepageidaujamos reakcijos neryškus matymas (nurodant dažnį „nedažnas“) ir regos sutrikimas (nurodant dažnį „retas“); pravastatino PCS nurodytas regos sutrikimas (įskaitant neryškų matymą ir dvejinimąsi) (nurodant dažnį „nedažnas“); pitavastatino PCS nurodytas regos aštrumo sumažėjimas (nurodant dažnį „retas“). Taigi, pagrįstai reikia atnaujinti šio vaistinio preparato informacinius dokumentus (PCS 4.8 skyrių bei PL 4 skyrių) ir juose pateikti duomenis apie neryškaus matymo ir regos sutrikimo pasireiškimą. Remiantis registruotojo pateiktais klinikinių tyrimų duomenimis apie šių reiškinų pasireiškimą dažnį, apskaičiuotasis dažnis yra „retas“.

- **Raumens plyšimas:** peržiūrėjus registruotojo saugumo duomenų bazėje analizuojamuoju laikotarpiu aptiktus 3 atvejus buvo įvertinta, kad 1 atvejis yra tikėtina susijęs su ezetimibo / simvastatino vartojimu. Tarp registruotojo saugumo duomenų bazėje analizuojamuoju laikotarpiu nustatytų 16 atvejų, susijusių su simvastatino vartojimu, referencinė valstybė narė 2 raumens plyšimo atvejus įvertino kaip tikėtina susijusius su simvastatino vartojimu, 9 atvejus – kaip galimai susijusius, o 3 atvejus – kaip sąlyginai susijusius. Be to, referencinė valstybė narė papildomai nustatė 66 raumens plyšimo atvejus, sukauptus EVDAS duomenų bazėje. Tarp šių 66 atvejų buvo papildomai išanalizuoti 4 gerai dokumentuoti atvejai, kurie registruotojo nebuvo nurodyti. Iš pastarųjų 4 atvejų, 1 atvejis buvo įvertintas kaip tikėtina susijęs su simvastatino vartojimu, o 3 atvejai – kaip galimai susiję. Tarp 15 raumens plyšimo atvejų, kai nustatytas galimas ar tikėtinas priežastinis ryšys su gydymu simvastatinu, 4 atvejais raumens plyšimo diagnozė buvo patvirtinta atlikus vaizdinimo tyrimus (pvz., ultragarsu, MRT ar rentgenu). Kai kuriais atvejais buvo nustatyta nuolatinė ar reikšminga negalia arba invalidumas. Vienu atveju pacientą pririekė hospitalizuoti ir jam atlikti chirurginę operaciją.

Literatūros šaltiniuose pateikti duomenys rodo, kad ryšys su statinų vartojimu ir raumens plyšimo atvejų dažnis buvo neproporcingai nurodyti Nyderlandų farmakologinio budrumo duomenų bazėje, kai apskaičiuotasis šansų santykis (*ROR*) yra 23,4 (95 % PI 11,9; 46,0), ir Europos vaistų agentūros *EudraVigilance* duomenų bazėje, kai *ROR* yra 14,6 (95 % PI 12,3; 17,2). Autoriai taip pat padarė išvadą, kad statinų sukeltas raumens plyšimas gali pasireikšti neatliekant intensyvių fizinių veiksmų. Tai rodo, kad raumens plyšimas yra galimai susijęs su statinų, įskaitant simvastatiną, vartojimu. Be to, peržiūrėjus prieinamus saugumo duomenis, gautus PASP tolesnio stebėjimo (*PSUFU*) procedūrų metu atorvastatinui (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) bei rozuvastatinui (NL/H/PSUFU/00002664/201711), *PRAC* ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] rekomenduoja atnaujinti abiejų statinų PCS 4.8 skyrius, nurodant nepageidajamą reakciją „raumens plyšimas“. Tuo remiantis, pagrįstai reikia atnaujinti ezetimibo / simvastatino informacinius dokumentus (PCS 4.8 skyrių bei PL 4 skyrių) ir juose pateikti duomenis apie raumens plyšimo pasireiškimą. Remiantis registruotojo pateiktais klinikinių tyrimų duomenimis apie raumens plyšimo pasireiškimą dažnį, apskaičiuotasis reiškinio dažnis yra „labai retas“.

- **Ginekomastija:** priežastinis ryšys su ezetimibo / simvastatino vartojimu 3 atvejais buvo įvertintas kaip galimas (2 atvejais nustatyta, kad reiškinys išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą, o 1 atveju nustatyta, jog reiškinys pasikartojė atnaujinus vaistinio preparato vartojimą). Tarp 14 nustatytų atvejų (6 atvejais nustatyta, kad reiškinys pasikartojė atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, o 8 atvejai nustatyti laikotarpiu nuo 2016 m. liepos 15 d. iki 2019 m. rugsėjo 6 d.) 2 atvejai įvertinti kaip tikėtina susiję su simvastatino vartojimu, 4 atvejai – kaip galimai susiję, o 6 atvejai – kaip sąlyginai susiję.

Literatūros šaltiniuose pateikti duomenys rodo, kad yra priežastinis ryšys tarp ginekomastijos pasireiškimą ir statinų, kaip vaistų klasės, vartojimo. Remiantis biologinio poveikio tikimybe, visi statinai gali sukelti šią nepageidajamą reakciją: jie gali slopinti steroidų gamybą

antinksčiuose ar lytinėse liaukose dėl poveikio cholesterolio sintezei ir todėl gali susidaryti didelis estradiolio / testosterono santykis. Šiuo metu ES registruotų tiek atorvastatino, tiek ir rozuvastatino PCS yra nurodyta nepageidaujama reakcija ginekomastija, kurios pasireiškimo dažnio kategorija „labai retas“. Taigi, pagrįstai reikia atnaujinti šio vaistinio preparato informacinius dokumentus (PCS 4.8 skyrių bei PL 4 skyrių) ir juose pateikti duomenis apie ginekomastijos pasireiškimą. Remiantis registruotojo pateiktais klinikinių tyrimų duomenimis apie šio reiškinio pasireiškimo dažnį, apskaičiuotasis dažnis yra „labai retas“.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl ezetimibo / simvastatino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ezetimibo / simvastatino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ezetimibo / simvastatino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

4.8 skyrius

Patirtis po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Apie toliau nurodytas papildomas nepageidaujamas reakcijas buvo gauta pranešimų po ezetimibo / simvastatino pateikimo į rinką arba kiekvienos iš atskirų sudėtinių medžiagų vartojimo klinikinių tyrimų metu ar po jų pateikimo į rinką.

Akių sutrikimai

Dažnis: **retas**

neryškus matymas, regos sutrikimas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai [...];

Dažnis: **labai retas**

lichenoidinis vaistų sukeltas išbėrimas

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai [...];

Dažnis: **labai retas**

raumens plyšimas

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Dažnis: **labai retas**

ginekomastija

Pakuotės lapelis

4 skyrius

Papildomų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis turi būti nurodytas taip, kad geriausiai tiktų esamo teksto išdėstymui; toliau pateiktas siūlymas pagrįstas esamu vaistinio preparato „Inegy“ pakuotės lapelio tekstu (DE/H/0496/):

[...]

Be to, gauta pranešimų apie toliau išvardytus šalutinius reiškinius, pasireiškusius asmenims, kurie vartojo arba ezetimibo / simvastatino, arba vaistų, kurių sudėtyje yra veikliųjų medžiagų ezetimibo ar simvastatino:

[...]

- nuplikimas; pakilęs raudonos spalvos išbėrimas, kartais su taikinio formos pažaidomis (daugiaformė eritema);
- **neryškus matymas ir sutrikęs regėjimas (kurių kiekvienas gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių);**
- **išbėrimas, kuris gali atsirasti odoje arba kaip burnos gleivinės išopėjimas (lichenoidinis vaistų sukeltas išbėrimas) (kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)**

[...]

- raumenų skausmas, jautrumas, silpnumas ar mėšlungis; raumenų irimas; **raumens plyšimas (kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)**; sausgyslių sutrikimai, kartais besikomplikuojantys sausgyslės plyšimu;
- **ginekomastija (krūtų padidėjimas vyrams) (kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2019 m. lapkričio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2019 m. gruodžio 29 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2020 m. vasario 27 d.