

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par ezetimība/simvastatīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

- Zāļu izraisīti lihenoīdi izsitumi: pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē identificēto astoņu gadījumu pārskatīšanas tiek uzskatīts, ka diviem labi dokumentētiem *Lichen planus* (plakanā ēde) gadījumiem iespējama cēloniska saistība ar ezetimība/simvastatīna lietošanu.

Saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē iekļautajiem 73 ar simvastatīnu saistītajiem ziņojumiem 2 gadījumos bojājums atjaunojās pēc zāļu lietošanas atsākšanas un 10 gadījumos bojājums izzuda pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Abos gadījumos (ieteiktais termins *Lichen planus*) tiek uzskatīts, ka bojājuma atjaunošanās pēc zāļu lietošanas atsākšanas ir ticami cēloniski saistīta ar simvastatīna lietošanu. Vienā gadījumā bojājuma atjaunošanās tika novērota pēc simvastatīna lietošanas atsākšanas, bet otrajā gadījumā – pēc cita statīna lietošanas atsākšanas. Abos gadījumos diagnozi apstiprināja histoloģiskās izmeklēšanas rezultāti. No 10 paziņotajiem gadījumiem, kad tika novērota bojājuma izzušana pēc lietošanas pārtraukšanas, divi gadījumi tiek uzskatīti kā ticami cēloniski saistīti ar simvastatīnu (abos gadījumos ieteiktais termins *Lichen planus*), septiņi gadījumi (visos ieteiktais termins *Lichen planus*) tiek uzskatīti kā iespējami saistīti ar simvastatīnu, un viens (ieteiktais termins *Lichen planus*) tiek uzskatīts kā nosacīti saistīts ar simvastatīnu. Turklāt par diviem literatūrā minētiem labi dokumentētiem gadījumiem tiek uzskatīts, ka tie ir ticami cēloniski saistīti ar simvastatīnu. Literatūrā aprakstītajā pirmajā gadījumā novērotie bojājumi bija līdzīgi *Lichen planus* un bojājums atjaunojās pēc statīna (rosuvastatīna) lietošanas atsākšanas. Abos gadījumos diagnozi apstiprināja histoloģiskās izmeklēšanas rezultāti. Pašlaik informācija par lihenoīdiem izsitumiem jau ir norādīta pravastatīna zāļu aprakstā (ZA). Ieteicams aktualizēt informāciju par zālēm (ZA 4.8. apakšpunktu un LI 4. punktu), tajā norādot uz zāļu izraisītu lihenoīdu izsitumu iespējamību. Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka datiem par klīniskajos pētījumos novēroto *Lichen planus* sastopamību, tās biežums var tikt aprēķināts kā “ļoti reti”.

- Acu bojājumi: reģistrācijas apliecības īpašnieks ir identificējis pavisam 358 spontānus ziņojumus orgānu sistēmu klasē Acu bojājumi pēc ezetimība/simvastatīna lietošanas un sīkākas analīzes rezultāti atklājuši 11 medicīniski apstiprinātus gadījumus, kad bojājums atjaunojies pēc zāļu lietošanas atsākšanas. Divos no šiem 11 gadījumiem (ieteiktie termini neskaidra redze un acu sausums) par citu zāļu vienlaicīgu lietošanu netika ziņots, un tas cieši norāda uz ticamu cēlonisku saistību. Pārējos deviņos medicīniski apstiprinātajos gadījumos, kad vienlaikus tika lietotas citas zāles, cēloniskā saistība ir uzskatāma par vismaz iespējamu. Šajos deviņos gadījumos tika novērotas arī tādas blakusparādības kā redzes pasliktināšanās (n = 2) un pastiprināta acu asarošana (n = 2).

Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks starp 2934 ziņojumiem orgānu sistēmu klasē Acu bojājumi ir identificējis 2300 spontānus ziņojumus saistībā ar simvastatīnu. Sīkākas analīzes laikā ir atklāti 72 gadījumi, starp kuriem 10 gadījumos bija ziņots par medicīniski apstiprinātu bojājuma atjaunošanos pēc zāļu lietošanas atsākšanas, kad vienlaikus netika lietotas citas zāles, un šie gadījumi tiek uzskatīti par ticami cēloniski saistītiem ar simvastatīnu. Atlikušajos 62 gadījumos cēloniskā saistība ir uzskatāma par vismaz iespējamu. Starp gadījumiem, kad ir bijusi ticama un iespējama cēloniskā saistība, visbiežāk ziņotie ieteiktie termini bija neskaidra redze (n = 16) un redzes pasliktināšanās (n = 9).

Retrospektīva pētījuma laikā iegūti dati liecina, ka statīnu lietošana ir saistīta ar blakusparādībām acīs, ka ar atorvastatīna un simvastatīna lietošanu saistītais risks ir lielāks par citu statīnu radīto risku un ka visbiežāk ziņotās ar acīm saistītās nevēlamās blakusparādības ir neskaidra redze un redzes pasliktināšanās. Tas ir saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē reģistrētajiem gadījumiem, par kuriem uzskatāms, ka tie ir vismaz iespējami cēloniski saistīti ar ezetimība/simvastatīna, kā arī simvastatīna lietošanu. Pašlaik atorvastatīna ZA 4.8. apakšpunktā ir minētas tādas blakusparādības kā neskaidra redze

(biežums “retāk”) un redzes traucējumi (biežums “reti”), pravastatīna ZA 4.8. apakšpunktā – redzes traucējumi (ieskaitot neskaidru redzi un diplopiju) (biežums “retāk”), un pitavastatīna ZA 4.8. apakšpunktā – redzes asuma samazināšanās (biežums “reti”). Ir pamatota zāļu informācijas (ZA 4.8. apakšpunktu un LI 4. punktu) atjaunošana, tajā norādot neskaidru redzi un redzes traucējumus. Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka datiem par klīniskajos pētījumos novēroto šo blakusparādību sastopamību, tās biežums var tikt aprēķināts kā “reti”.

- **Muskuļu plīsums:** pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē ziņošanas periodā identificēto triju gadījumu pārskatīšanas tiek uzskatīts, ka viens gadījums ir ticami cēloniski saistīts ar ezetimiba/simvastatīna lietošanu. No 16 reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē ziņošanas periodā identificētajiem gadījumiem saistībā ar simvastatīnu, divus gadījumus vadošā dalībvalsts ir novērtējusi kā ticami cēloniski saistītus, deviņus gadījumus - iespējami saistītus un trīs gadījumus - nosacīti saistītus ar simvastatīna lietošanu. Vadošā dalībvalsts papildus ir identificējusi 66 muskuļu plīsumu gadījumus *EVDAS* kumulatīvi. No šiem 66 gadījumiem, četri labi dokumentēti gadījumi, kuru reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija izskatījis, tika pārskatīti sīkāk. No šiem četriem gadījumiem viens gadījums ir uzskatāms par ticami saistītu un trīs gadījumi ir uzskatāmi par iespējami saistītiem ar simvastatīna lietošanu. No 15 muskuļu plīsumu gadījumiem, kas bijuši iespējami vai ticami saistīti ar simvastatīna terapiju, četros gadījumos muskuļa plīsuma diagnoze ir apstiprināta, izmantojot attēlveidošanas metodes, piemēram, ultrasonoskopiju, MR vai rentgenoskopiju. Daži no šiem gadījumiem bija saistīti ar paliekošu vai nopietnu invaliditāti vai darbnespēju. Vienā gadījumā bija nepieciešama stacionēšana un ķirurģiska operācija.

Literatūras dati norāda, ka statīnu lietošanas saistība ar muskuļu plīsumu bija neproporcionāli uzrādīta Nīderlandes farmakovigilances datubāzē un *Eudra Vigilance* datubāzē – *ROR* attiecīgi 23,4 (95 % TI 11,9–46,0) un 14,6 (95 % TI 12,3–17,2). Autori ir arī secinājuši, ka statīnu izraisīts muskuļu plīsums iespējami var rasties arī bez intensīvas fiziskas slodzes. Tas liecina, ka muskuļu plīsums ir iespējami saistīts ar statīnu, tai skaitā simvastatīna, lietošanu. Turklāt, pamatojoties uz pārskatu par pieejamiem drošumu raksturojošiem datiem, kas par atorvastatīnu iegūti, izmantojot *PSUFU* procedūru (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B), un par rosuvastatīnu iegūti, izmantojot *PSUFU* procedūru (NL/H/PSUFU/00002664/201711), *PRAC* un *CMDh* iesaka atjaunot abu šo statīnu ZA 4.8. apakšpunktu, tajā papildus norādot blakusparādību “muskuļu plīsums”. Tāpēc ir pamatota ezetimiba/simvastatīna zāļu informācijas (ZA 4.8. apakšpunkta un LI 4. punkta) atjaunošana, tajā norādot muskuļu plīsumu. Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka datiem par klīniskajos pētījumos novēroto muskuļu plīsumu gadījumu sastopamību, tās biežums var tikt aprēķināts kā “ļoti reti”.

- **Ginekomastija:** cēloniskā saistība ar ezetimiba/simvastatīna lietošanu trijos gadījumos (divos gadījumos novērota blakusparādības izžušana pēc lietošanas pārtraukšanas un vienā gadījumā novērota blakusparādības atjaunošanās pēc zāļu lietošanas atsākšanas) ir uzskatāma par iespējamu. No 14 gadījumiem (sešos gadījumos novērota blakusparādības atjaunošanās pēc zāļu lietošanas atsākšanas, astoņi gadījumi bijuši laika posmā no 2016. gada 15. jūlija līdz 2019. gada 6. septembrim), attiecīgi divi gadījumi ir uzskatāmi par varbūtēji cēloniski saistītiem, četri – iespējami saistītiem un seši – nosacīti saistītiem ar simvastatīna lietošanu.

Literatūras dati liecina par ginekomastijas un statīnu kā zāļu grupas lietošanas saistību. Pamatojoties uz bioloģisko ticamību, šo blakusparādību var izraisīt visi statīni, jo virsnieru dziedzeros vai gonādās iespējamais steroīdo vielu sintēzes nomākums, ko izraisa ietekme uz holesterīna sintēzi, ļoti izteikti palielina estradiola un testosterona attiecību. Pašlaik ES spēkā esošajos atorvastatīna un rosuvastatīna ZA ginekomastija ir minēta kā “ļoti reti” sastopama nevēlama blakusparādība. Ir pamatota zāļu informācijas (ZA 4.8. apakšpunkta un LI 4. punkta) atjaunošana, norādot ginekomastiju. Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka datiem par klīniskajos pētījumos novēroto šādu gadījumu sastopamību, tās biežums var tikt aprēķināts kā “ļoti reti”.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ezetimibu/simvastatīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvās vielas ezetimibu/simvastatīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur ezetimibu/simvastatīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

4.8 apakšpunkts

Pēcreģistrācijas pieredze

Ziņots par šādām blakusparādībām, kas novērotas pēcreģistrācijas periodā, lietojot ezetimibu/simvastatīnu, vai klīnisko pētījumu laikā, vai pēcreģistrācijas periodā, lietojot kādu no atsevišķām aktīvajām vielām.

Acu bojājumi:

Biežums: reti:

neskaidra redze, redzes pasliktināšanās

Ādas un zemādas audu bojājumi: [...];

Biežums: ļoti reti:

zāļu izraisīti lihenoīdi izsitumi

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi: [...];

Biežums: **ļoti reti**

muskuļu plīsums

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Biežums: **ļoti reti**

ginekomastija

Lietošanas instrukcija

4. punkts

Pievienojamo zāļu blakusparādību biežums jāpiešķir kā vispiemērotākais esošā formulējuma kontekstā, šī priekšlikuma pamatā ir šobrīd apstiprinātā Inegy lietošanas instrukcija (DE/H/0496/):

[...]

Papildus zemāk uzskaitītas blakusparādības, par ko ziņots cilvēkiem, kuri lietojuši vai nu ezetimibu/simvastatīnu vai zāles, kas satur aktīvo vielu ezetimību vai simvastatīnu:

[...]

- matu izkrišana; piepacelti, sarkani izsitumi, dažreiz ar mērķiem līdzīgiem bojājumiem (daudzformu eritēma);

- **neskaidra redze un redzes pasliktināšanās (var skart līdz 1 no katriem 1000 cilvēkiem)**
- **izsitumi, kas var rasties uz ādas vai čūlas mutē (zāļu izraisīti lihenoīdi izsitumi) (var skart līdz 1 no katriem 10000 cilvēku)**

[...]

- muskuļu sāpes, jutīgums, vājums vai krampji; muskuļu bojājumi; **muskuļu plīsums (var skart līdz 1 no katriem 10000 cilvēku)**; cīpslu bojājumi, kuri dažreiz komplicējas ar cīpslas plīsumu,
- **ginekomastija (palielinātas krūtis vīriešiem) (var skart līdz 1 no katriem 10000 cilvēku)**

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2019 gada novembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	29/12/2019
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	27/02/2020