

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for ezetimib/simvastatin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

- Legemiddelinduserte lichenoid utbrudd: Etter en gjennomgang av 8 tilfeller identifisert i MT-innehaverens sikkerhetsdatabase ble 2 veldokumenterte tilfeller av lichen planus vurdert til å ha en mulig årsakssammenheng med ezetimib/simvastatin. Av de 73 rapportene assosiert med simvastatin som var registrert i MT-innehaverens sikkerhetsdatabase ble det rapportert 2 tilfeller av positiv provokasjon (rechallenge) og 10 tilfeller av positiv seponering (dechallenge). De to tilfellene (begge med lichen planus som foretrukket terminologi) med positiv provokasjon er vurdert til å ha en mulig årsakssammenheng med simvastatin. I ett tilfelle ble positiv provokasjon sett ved reintroduksjon av simvastatin, mens i det andre tilfellet ble et annet statin reintrodusert. Diagnosen ble i begge tilfeller bekreftet ved histologisk undersøkelse. Av de 10 rapporterte tilfellene med positiv seponering, er 2 vurdert til å ha sannsynlig årsakssammenheng med simvastatin (begge tilfeller med lichen planus som foretrukket term), 7 med mulig årsakssammenheng (alle med lichen planus som foretrukket term) og 1 med betinget årsakssammenheng (med oral lichen planus som foretrukket term). I tillegg er to veldokumenterte tilfeller fra litteraturen vurdert til å ha en sannsynlig årsakssammenheng med simvastatin. I det første tilfellet fra litteraturen var det registrert lesjoner som minnet om lichen planus og en positiv provokasjon med reintroduksjon av statin (rosuvastatin) var registrert. I begge tilfeller var diagnosen understøttet med histologisk undersøkelse. I nåværende preparatomtale for pravastatin er lichenoid utslett allerede oppført som bivirkning. En oppdatering av produktinformasjonen (preparatomtalens punkt 4.8 og pakningsvedleggets avsnitt 4) for å inkludere legemiddelinduserte lichenoid utbrudd er anbefalt. Basert på forekomsten av lichen planus i data fra kliniske studier gjort tilgjengelig fra MT-innehaveren kan frekvensen beregnes som “svært sjelden”.
- Okulære hendelser: MT-innehaveren har identifisert totalt 358 spontanrapporteringer i organklassen øyesykdommer for ezetimib/simvastatin og videre analyse avdekket n = 11 medisinsk bekreftede tilfeller med positiv provokasjon. I to av de 11 tilfellene (tåkesyn og tørre øyne som foretrukne term) var det ikke rapportert samtidig bruk av andre legemidler, noe som sterkt antyder en sannsynlig årsakssammenheng. For de 9 resterende medisinsk bekreftede tilfellene med samtidig bruk av andre legemidler, er det vurdert at en årsakssammenheng i det minste er mulig. De følgende foretrukne termene (n > 2) synssvekkelse (n = 2) og økt lakrimasjon (n = 2) ble registrert blant disse 9 tilfellene. I tillegg identifiserte MT-innehaveren totalt 2300 spontanrapporteringer for simvastatin som inkluderte 2934 hendelser i organklassen øyesykdommer. Videre analyser avdekket n = 72 tilfeller. Blant disse var 10 tilfeller medisinsk bekreftede med rapporter om positiv provokasjon og uten samtidig bruk av andre legemidler, og vurderes å ha en sannsynlig årsakssammenheng med simvastatin. For de resterende 62 tilfellene vurderes årsakssammenhengen som i det minste mulig. Blant tilfellene med sannsynlig eller mulig årsakssammenheng var de hyppigst rapporterte bivirkningene med de foretrukne termene tåkesyn (n = 16) og synssvekkelse (n = 9). Data fra en retrospektiv studie viste at statiner er assosiert med okulære bivirkninger, der atorvastatin og simvastatin viste høyere risiko for en årsakssammenheng sammenlignet med andre statiner, og at de hyppigst rapporterte okulære bivirkningene var tåkesyn og synssvekkelse. Dette er i tråd med registrerte tilfeller fra MT-innehaverens sikkerhetsdatabase som vurderte at det i det minste var en mulig årsakssammenheng med ezetimib/simvastatin, samt simvastatin. Nåværende preparatomtale for atorvastatin inkluderer uklart syn (med frekvensen “mindre vanlige”) og synsforstyrrelser (med frekvensen “sjeldne”) som bivirkninger i punkt 4.8, preparatomtalen for pravastatin inkluderer synsforstyrrelser (inkludert tåkesyn og diplopi) (med frekvensen “mindre vanlige”), og preparatomtalen for pitavastatin inkluderer nedsatt synsskarphet (med frekvensen “sjeldne”). En oppdatering av produktinformasjonen (preparatomtalens punkt 4.8 og pakningsvedleggets avsnitt 4) for å

inkludere tåkesyn og synssvekkelse er berettiget. Basert på forekomsten av disse bivirkningene i data fra kliniske studier gjort tilgjengelig fra MT-innehaver kan frekvensen beregnes som “sjelden”.

- **Muskelruptur** Etter en gjennomgang av 3 identifiserte tilfeller i MT-innehaverens sikkerhetsdatabase i rapporteringsintervallet, vurderes 1 tilfelle å ha en sannsynlig årsakssammenheng med ezetimib/simvastatin. Ut ifra 16 tilfeller identifisert i MT-innehavers sikkerhetsdatabase for simvastatin i løpet av rapporteringsintervallet, utredet det ledende medlemslandet 2 tilfeller av muskelruptur til å ha en sannsynlig årsakssammenheng med simvastatin, mens 9 tilfeller hadde en mulig årsakssammenheng og 3 tilfeller hadde en betinget årsakssammenheng. I tillegg identifiserte det ledende medlemslandet 66 tilfeller av muskelruptur kumulativt i EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS). Av de 66 tilfellene ble 4 veldokumenterte tilfeller, som ikke var adressert av MT-innehaver, videre gjennomgått. Av de 4 tilfellene ble 1 tilfelle vurdert til å ha en sannsynlig årsakssammenheng med simvastatin og 3 tilfeller til å ha en mulig årsakssammenheng. Blant de 15 tilfellene av muskelruptur som viste en mulig eller sannsynlig årsakssammenheng med simvastatinbehandling, var 4 tilfeller av diagnosen muskelruptur understøttet ved bruk av bildeteknikker (f.eks. ultralyd, MR, røntgen). Noen av tilfellene involverte vedvarende eller signifikant uførhet eller funksjonshemming. I ett tilfelle var det nødvendig med sykehusinnleggelse og kirurgi. Data fra litteraturen viste at sammenhengen mellom statinbehandling og muskelruptur var uforholdsmessig tilstede i Nederlands pharmacovigilance-database med ROR på 23,4 (95 % KI 11,9, 46,0) og i EudraVigilance databasen med ROR på 14,6 (95 % KI 12,3; 17,2). Forfatterne konkluderte i tillegg at statinindusert muskelruptur muligens kan forekomme uten intens fysisk aktivitet. Dette antyder at muskelruptur potensielt er forbundet med behandling med statiner, inkludert simvastatin. I tillegg, basert på gjennomgangen av tilgjengelige sikkerhetsdata fra PSUFU-prosedyrer for atorvastatin (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) og rosuvastatin (NL/H/PSUFU/00002664/201711), har PRAC og CMDh anbefalt en oppdatering av punkt 4.8 i preparatomtalen for begge statinene for å inkludere bivirkningen muskelruptur. En oppdatering av produktinformasjonen (preparatomtalens punkt 4.8 og pakningsvedleggets avsnitt 4) for ezetimib/simvastatin for å inkludere muskelruptur er derfor berettiget. Basert på forekomsten av muskelruptur i data fra kliniske studier gjort tilgjengelig fra MT-innehaver kan frekvensen beregnes som “svært sjelden”.
- **Gynekomasti:** en årsakssammenheng med ezetimib/simvastatin er vurdert som mulig i 3 tilfeller (2 med positiv seponering og 1 med positiv provokasjon). Av 14 tilfeller (6 med positiv provokasjon og 8 fra tidsintervallet 15. juli 2016 til 6. september 2019) var 2 tilfeller vurdert til å ha en sannsynlig årsakssammenheng med simvastatin, 4 mulig og 6 betinget. Data fra litteraturen antyder en sammenheng mellom gynekomasti og statiner som legemiddelklasse. Basert på biologisk plausibilitet kan alle statiner potensielt forårsake denne bivirkningen ved en mulig suppresjon av steroidproduksjonen i binyrer og gonader på grunn av effekten på kolesterol syntesen, noe som resulterer i en høy østradiol/testosteron-ratio. I nåværende europeiske preparatomtale for både atorvastatin og rosuvastatin er gynekomasti oppført som bivirkning med frekvensen “svært sjelden”. En oppdatering av produktinformasjonen (preparatomtalens punkt 4.8 og pakningsvedleggets avsnitt 4) for å reflektere gynekomasti er berettiget. Basert på forekomsten av denne bivirkningen i data fra kliniske studier gjort tilgjengelig fra MT-innehaver kan frekvensen beregnes som “svært sjelden”.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ezetimib/simvastatin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet som inneholder ezetimib/simvastatin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh har kommet frem til at markedsføringstillatelse(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder ezetimib/simvastatin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

Punkt 4.8

Erfaring etter markedsføring

Følgende tilleggsvirkninger er rapportert ved bruk av ezetimib/simvastatin etter markedsføring eller i løpet av kliniske studier eller ved bruk av en av enkeltkomponentene etter markedsføring.

Øyesykdommer:

Frekvens: **sjeldne**

tåkesyn, synssvekkelse

Hud- og underhudssykdommer: [...];

Frekvens: **svært sjeldne**

legemiddelinduserte lichenoid utbrudd

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: [...];

Frekvens: **svært sjeldne**

muskelfruptur

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Frekvens **svært sjeldne:**

gynekomasti

Pakningsvedlegg:

Avsnitt 4

Frekvensen av bivirkningene som skal inkluderes skal gjengis på best mulig måte i henhold til den eksisterende ordlyden og følgende som foreslås er basert på det nåværende pakningsvedlegget for Inegy (DE/H/0496/):

[...]

I tillegg er følgende bivirkninger rapportert hos pasienter som har tatt enten ezetimib/simvastatin eller legemidler som inneholder virkestoffene ezetimib eller simvastatin:

[...]

- håravfall, opphovnet rødt utslett av og til med symmetrisk skade (erythema multiforme),
- **tåkesyn og synssvekkelse (som hver kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)**
- **utslett som kan oppstå på huden eller sår i munnen (legemiddelindusert lichenoid utbrudd) (som kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)**

[...]

- muskelsmerter, -ømheter, -svakheter eller -kramper, nedbrytning av muskulaturen, **avrivning av muskelen (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)**, seneproblemer, som av og til kan kompliseres ved at senen ryker
- **Gynekomasti (forstørrelse av brystene hos menn) (som kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	November 2019 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	29/12/2019
Medlemslandene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	27/02/2020