

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro ezetimib/simvastatin byly přijaty tyto vědecké závěry:

- Lichenoidní lékový výsev: po zhodnocení 8 identifikovaných případů v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci se má za to, že 2 dobře doložené případy lichen planus jsou v možné kauzální souvislosti s ezetimibem/simvastatinem.

Ze 73 hlášení zaznamenaných v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci spojených se simvastatinem byla u 2 případů hlášena pozitivní rechallenge a u 10 případů pozitivní dechallenge. U dvou případů (oba s PT lichen planus) s pozitivní rechallenge je jejich souvislost s podáváním simvastatinu považována za pravděpodobnou. V jednom případě byla pozitivní rechallenge zaznamenána při opětovném nasazení simvastatinu, zatímco ve druhém případě při opětovném nasazení jiného statinu. V obou případech byla diagnóza potvrzena histologickým vyšetřením. Z 10 hlášených případů s pozitivní dechallenge se u 2 má za to, že jejich souvislost s podáváním simvastatinu je pravděpodobná (oba případy s PT lichen planus), u 7 případů možná (všechny s PT lichen planus) a u 1 případu podmíněná (s PT orální lichen planus). Navíc u dvou dobře doložených literárních případů je jejich kauzální souvislost s podáváním simvastatinu považována za pravděpodobnou. V prvním literárním případě se popisované léze podobaly lichen planus a při opětovném nasazení statinu (rosuvastatin) byla zaznamenána pozitivní rechallenge. V obou případech byla diagnóza podpořena histologickým vyšetřením. V současnosti je lichenoidní vyrážka již uvedena v SmPC pravastatinu. Je doporučena aktualizace informací o přípravku (SmPC bod 4.8 a příbalová informace bod 4) z důvodu přidání lichenoidních lékových výsevů. Na základě četnosti výskytu lichen planus v dostupných údajích z klinických hodnocení držitele rozhodnutí o registraci lze frekvenci vypočítat jako „velmi vzácnou“.

- Oční příhody: držitel rozhodnutí o registraci identifikoval po podání ezetimibu/simvastatinu celkem 358 spontánních hlášení zařazených do třídy orgánových systémů-Poruchy oka a další analýzy odhalily n=11 lékařsky potvrzených případů pozitivní rechallenge. Ve dvou z 11 případů (s PT rozmazané vidění a suché oči) nebyly hlášeny žádné souběžně podávané léčivé přípravky, což silně naznačuje pravděpodobnou kauzální souvislost. U 9 zbývajících lékařsky potvrzených případů se souběžnou medikací se má za to, že kauzální souvislost je přinejmenším možná. U těchto 9 případů byly s PT  $n \geq 2$  zaznamenány: postižení zraku (n=2) a zvýšené slzení (n=2).

Držitel rozhodnutí o registraci navíc identifikoval celkem 2 300 spontánních hlášení týkajících se simvastatinu zahrnujících 2 934 příhod patřících do třídy orgánových systémů-Poruchy oka. Další analýzy odhalily 72 případů, z nichž u 10 případů bez souběžné medikace byla lékařsky potvrzena pozitivní rechallenge a jejich kauzální souvislost se simvastatinem je považována za pravděpodobnou. Kauzální souvislost u zbývajících 62 případů je považována za přinejmenším možnou. U případů s pravděpodobnou a možnou kauzální souvislostí jsou nejčastěji hlášené PT-termíny: rozmazané vidění (n=16) a postižení zraku (n=9).

Údaje z retrospektivní studie prokázaly, že statiny jsou spojeny s očními nežádoucími účinky, přičemž atorvastatin a simvastatin vykazují v porovnání s jinými statiny vyšší riziko. Následně studie prokázaly, že nejčastěji hlášenými očními nežádoucími příhodami jsou rozmazané vidění a postižení zraku. To je v souladu se zaznamenanými případy z bezpečnostní databáze držitele rozhodnutí o registraci, u kterých je kauzální souvislost s ezetimibem/simvastatinem a stejně tak se simvastatinem považována za přinejmenším možnou. V současnosti SmPC atorvastatinu uvádí nežádoucí účinky v bodě 4.8 rozmazané vidění (s frekvencí „méně časté“) a poruchy zraku (s frekvencí „vzácné“); SmPC pravastatinu uvádí poruchy zraku (včetně rozmazaného vidění a diplopie) (s frekvencí „méně časté“); SmPC pitavastatinu uvádí snížení zrakové ostrosti (s frekvencí „vzácné“). Proto je aktualizace informací o přípravku (SmPC bod 4.8 a příbalová informace bod 4) s cílem uvést rozmazané

vidění a postižení zraku odůvodněná. Na základě incidence těchto příhod v údajích z klinických hodnocení dostupných od držitele rozhodnutí o registraci lze jejich frekvenci vypočítat jako „vzácnou“.

- **Ruptura svalu:** po zhodnocení 3 identifikovaných případů zjištěných v daném intervalu hlášení v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci se u 1 případu má za to, že jeho kauzální souvislost s ezetimibem/simvastatinem je pravděpodobná. Z 16 případů identifikovaných v bezpečnostní databázi pro simvastatin držitele rozhodnutí o registraci během daného intervalu LMS vyhodnotil 2 případy ruptury svalu jako pravděpodobně zapříčiněné simvastatinem, 9 případů s možnou kauzální souvislostí a 3 případy podmíněnou kauzální souvislostí. Celkově LMS identifikoval 66 případů ruptury svalu v EVDAS databázi. Z 66 případů byly 4 dobře zdokumentované případy, které držitel rozhodnutí o registraci dříve nepředložil, detailněji zhodnoceny. Z těchto 4 případů se u jednoho má za to, že jeho kauzální souvislost se simvastatinem je pravděpodobná a u 3 případů je kauzální souvislost považována za možnou. Z 15 případů ruptury svalu vykazujících možnou nebo pravděpodobnou souvislost s léčbou simvastatinem byla u 4 případů diagnóza ruptury svalu podpořena použitím zobrazovací techniky (např. ultrazvuk, MR, rentgen). Některé z případů zahrnovaly trvalé nebo významné postižení nebo invaliditu. V jednom případě byla potřebná hospitalizace a chirurgický zákrok.

Údaje z literatury ukázaly, že souvislost mezi užíváním statinů a rupturou svalů byla disproporčně prezentována v nizozemské farmakovigilanční databázi s ROR 23,4 (95% CI 11,9, 46,0) a v databázi EudraVigilance s ROR 14,6 (95% CI 2,3, 17,2). Autoři navíc dospěli k závěru, že statiny indukovaná ruptura svalu se může případně vyskytnout i bez intenzivní fyzické aktivity. To naznačuje, že ruptura svalu je potenciálně spojena s užíváním statinů, včetně simvastatinu. Navíc na základě zhodnocení dostupných důkazů o bezpečnosti získaných v procedurách PSUFU týkajících se atorvastatinu (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) a rosuvastatinu (NL/H/PSUFU/00002664/201711) výbor PRAC a skupina CMDh doporučily aktualizaci bodu 4.8 SmPC obou statinů tak, že se přidává nežádoucí účinek ruptura svalu. Z těchto důvodů je aktualizace informace o přípravku s obsahem ezetimibu/simvastatinu (SmPC bod 4.8 a příbalová informace bod 4) reflektující rupturu svalu odůvodněná. Na základě četnosti výskytu ruptury svalů v údajích z klinických hodnocení poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci lze jejich frekvenci vypočítat jako „velmi vzácnou“.

- **Gynekomastie:** kauzální souvislost s ezetimibem/simvastatinem je ve 3 případech (2 pozitivní dechallenge a 1 pozitivní rechallenge) považována za možnou. Ze 14 případů (6 pozitivní rechallenge a 8 z časového období 15. červenec 2016 až 6. září 2019) se u 2 má za to, že jejich kauzální souvislost se simvastatinem je pravděpodobná, u 4 případů možná a u 6 případů podmíněná.

Souvislost mezi gynekomastií a statiny je v literatuře popisována jako tzv. skupinový efekt. Na základě biologické plauzibility mohou tento nežádoucí účinek potenciálně vyvolat všechny statiny z důvodu možného potlačení produkce adrenálních nebo pohlavních steroidních hormonů následkem vlivu na syntézu cholesterolu, který může vést k vysokému lékovému poměru estradiol/testosteron. V současnosti SmPC v EU jak pro atorvastatin, tak pro rosuvastatin uvádějí gynekomastii jako nežádoucí účinek s frekvencí „velmi vzácné“. Aktualizace informací o přípravku (SmPC bod 4.8 a příbalová informace bod 4) reflektující gynekomastii je proto odůvodněná. Na základě četnosti výskytu této nežádoucí lékové příhody dostupné z klinických hodnocení držitele rozhodnutí o registraci lze jejich frekvenci vypočítat jako „velmi vzácnou“.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ezetimibu/simvastatinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících ezetimib/simvastatin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem ezetimibu/simvastatinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)**

## Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.8

### Poregistrační zkušenosti

V rámci poregistračního používání ezetimibu/simvastatinu nebo během klinických studií nebo během poregistračního používání jedné ze složek byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

### Poruchy oka:

Četnost: **vzácné**

### **rozmazané vidění, postižení zraku**

*Poruchy kůže a podkožní tkáně: [...];*

Četnost: **velmi vzácné**

### **lichenoidní lékový výsev**

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: [...];*

Četnost: **velmi vzácné**

### **ruptura svalu**

*Poruchy reprodukčního systému a prsu*

Četnost: **velmi vzácné**

### **gynekomastie**

## Příbalová informace

Bod 4

Četnost nežádoucích účinků, které se mají přidat, musí být uvedena jako nejpříhodnější v kontextu stávajícího znění, následující návrh je založen na stávající příbalové informaci k přípravku Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Navíc byly u lidí, kteří užívali buď přípravek Inegy nebo léky obsahující léčivé látky ezetimib nebo simvastatin, hlášeny následující nežádoucí účinky:

[...]

- vypadávání vlasů; vystouplá zarudlá vyrážka, někdy s terčikovými lézemi (erythema multiforme),
- **rozmazané vidění a postižení zraku (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)**
- **vyrážka, která se může objevit na kůži nebo boláky v ústech (lichenoidní lékový výsev) (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí)**

[...]

- bolest, citlivost, slabost svalů nebo svalové křeče; rozpad svalů; **přetržení svalu (může postihnout až 1 z 10 000 lidí)**; problémy se šlachami, někdy komplikované jejich přetržením
- **gynekomastie (zvětšení prsů u mužů) (může postihnout až 1 z 10 000 lidí)**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	29/12/2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	27/02/2020