

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Ezetimib/Simvastatin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

- Lichenoide Arzneimittlexantheme: Nach Überprüfung der 8 Fälle, die in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers identifiziert wurden, wird in 2 gut dokumentierten Fällen von Lichen planus ein möglicher Kausalzusammenhang mit Ezetimib/Simvastatin erachtet.

In den 73 Berichten, die in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers für Simvastatin erfasst wurden, wurde in 2 Fällen eine positive Re-Challenge und in 10 Fällen eine positive De-Challenge berichtet. In beiden Fällen (beide mit PT Lichen planus) mit positiver Re-Challenge wird ein Kausalzusammenhang mit Simvastatin für wahrscheinlich erachtet. Eine positive Re-Challenge wurde in einem Fall nach erneuter Gabe von Simvastatin und in dem zweiten Fall nach erneuter Gabe eines anderen Statins erfasst. Die Diagnose wurde in beiden Fällen durch eine histologische Untersuchung bestätigt. Von den 10 Fällen, bei denen eine positive De-Challenge berichtet wurde, wird in 2 Fällen (beide Fälle mit PT Lichen planus) ein wahrscheinlicher Kausalzusammenhang mit Simvastatin, in 7 Fällen (alle mit PT Lichen planus) ein möglicher Kausalzusammenhang mit Simvastatin und in einem Fall (mit PT Orale Lichen planus) ein bedingter Kausalzusammenhang mit Simvastatin erachtet. Darüber hinaus gibt es zwei gut dokumentierte Literaturfälle, bei denen ein wahrscheinlicher Kausalzusammenhang mit Simvastatin erwogen wird. Im ersten Literaturfall ähnelten die beobachteten Läsionen dem Lichen planus und eine positive Re-Challenge nach erneuter Gabe eines Statins (Rosuvastatin) wurde erfasst. In beiden Fällen wurde die Diagnose durch eine histologische Untersuchung unterstützt. Lichenoider Ausschlag ist bereits in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Pravastatin erfasst. Eine Aktualisierung der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Abschnitt 4.8 und Packungsbeilage im Abschnitt 4.) zur Aufnahme der lichenoiden Arzneimittlexantheme wird empfohlen. Aufgrund der vom Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellten Daten aus klinischen Studien zur Inzidenz von Lichen planus kann die Häufigkeit mit „sehr selten“ angegeben werden.

- Okuläre Ereignisse: Der Zulassungsinhaber identifizierte 358 Spontanmeldungen zur Systemorganklasse „Augenerkrankungen“, die für Ezetimib/Simvastatin berichtet wurden und weitere Analysen ergaben n=11 medizinisch bestätigte Fälle mit einer positiven Re-Challenge. In 2 der 11 Fälle (PT verschwommenes Sehen und PT Augentrockenheit) wurde keine Begleitmedikation berichtet, was stark auf einen wahrscheinlichen Kausalzusammenhang hindeutet. Für die 9 übrigen medizinisch bestätigten Fälle mit Begleitmedikation wird zumindest ein möglicher Kausalzusammenhang erachtet. Die folgenden PTs (n≥2) - Sehverschlechterung (n=2) und erhöhte Tränensekretion (n=2) - wurden unter diesen 9 Fällen erfasst.

Darüber hinaus identifizierte der Zulassungsinhaber insgesamt 2.300 für Simvastatin gemeldete Spontanberichte, welche 2.934 Ereignisse zur Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ umfassten. Weitere Analysen ergaben n=72 Fälle, von denen 10 als medizinisch bestätigt, mit positiver Re-Challenge und ohne Begleitmedikation gemeldet wurden, was auf einen wahrscheinlichen Kausalzusammenhang mit Simvastatin hindeutet. In den übrigen 62 Fällen wird zumindest ein möglicher Kausalzusammenhang erachtet. Unter den Fällen mit wahrscheinlichem und möglichem Kausalzusammenhang sind die am häufigsten gemeldeten PTs verschwommenes Sehen (n=16) und Sehverschlechterung (n=9).

Daten aus einer retrospektiven Studie zeigten, dass Statine mit okulären Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht werden, wobei Atorvastatin und Simvastatin ein größeres Risiko einer Assoziation im Vergleich zu anderen Statinen aufweisen und die am häufigsten berichteten okulären Nebenwirkungen im Zusammenhang mit verschwommenem Sehen und Sehverschlechterung standen. Dies entspricht den erfassten Fällen aus der

Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers, bei denen ein Kausalzusammenhang mit Ezetimib/Simvastatin sowie Simvastatin für möglich erachtet wird. In der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Atorvastatin werden verschwommenes Sehen (mit der Häufigkeit „gelegentlich“) und Sehstörungen (mit der Häufigkeit „selten“) als Nebenwirkungen im Abschnitt 4.8 genannt; in der von Pravastatin Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen und Doppeltsehen, mit der Häufigkeit „gelegentlich“); in der von Pitavastatin verminderte Sehschärfe (mit der Häufigkeit „selten“). Eine Aktualisierung der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Abschnitt 4.8 und Packungsbeilage im Abschnitt 4.) zur Aufnahme von verschwommenem Sehen und Sehverschlechterung ist gerechtfertigt. Basierend auf der Inzidenz dieser Ereignisse in den vom Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellten Daten aus klinischen Studien kann deren Häufigkeit mit „selten“ angegeben werden.

- Muskelriss: Aufgrund einer Überprüfung der 3 im Berichtszeitraum identifizierten Fälle in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers wird erachtet, dass in einem Fall ein wahrscheinlicher Kausalzusammenhang mit Ezetimib/Simvastatin besteht. Von den 16 Fällen, die in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers für Simvastatin im Berichtszeitraum identifiziert wurden, bewertete der federführende Mitgliedsstaat in 2 Fällen eines Muskelrisses einen Kausalzusammenhang mit Simvastatin als wahrscheinlich, in 9 Fällen als möglich und in 3 Fällen als bedingt. Der federführende Mitgliedsstaat identifizierte zusätzliche 66 in EVDAS gemeldete Fälle von Muskelrissen. Von den 66 Fällen wurden 4 gut dokumentierte Fälle, die nicht vom Zulassungsinhaber adressiert wurden, weitergehend geprüft. Von den 4 Fällen wird bei einem ein wahrscheinlicher Kausalzusammenhang mit Simvastatin und bei 3 ein möglicher Kausalzusammenhang erachtet. Unter den 15 Fällen eines Muskelrisses, die einen möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Simvastatin-Therapie zeigen, wurde in 4 Fällen die Diagnose eines Muskelrisses durch den Einsatz bildgebender Verfahren (z. B. Ultraschall, MRT, Röntgen) unterstützt. Einige der Fälle zeigten anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung. In einem Fall waren ein Krankenhausaufenthalt und eine Operation erforderlich.

Literaturdaten zeigten, dass der Zusammenhang zwischen Einsatz eines Statins und einem Muskelriss in der niederländischen Pharmakovigilanzdatenbank mit einem ROR von 23,4 (95 % KI 11,9; 46,0) und in der EudraVigilance-Datenbank mit einem ROR von 14,6 (95 % KI 12,3; 17,2) überproportional vorhanden war. Die Autoren kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass ein Statin-bedingter Muskelriss möglicherweise ohne intensive körperliche Aktivität auftreten kann. Das deutet darauf hin, dass ein Muskelriss möglicherweise mit der Anwendung von Statinen, einschließlich Simvastatin, assoziiert ist. Darüber hinaus empfahlen der PRAC und die CMDh auf Grundlage der Überprüfung der verfügbaren Erkenntnisse zur Sicherheit aus den PSUFU-Verfahren für Atorvastatin (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) und Rosuvastatin (NL/H/PSUFU/00002664/201711) eine Aktualisierung des Abschnitts 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beider Statine, um die Nebenwirkung Muskelriss aufzunehmen. Daher ist eine Aktualisierung der Produktinformation für Ezetimib/Simvastatin (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Abschnitt 4.8 und Packungsbeilage im Abschnitt 4.) zur Aufnahme von Muskelriss gerechtfertigt. Basierend auf der Inzidenz von Muskelrissen aus den vom Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellten Daten aus klinischen Studien kann die Häufigkeit der Ereignisse mit „sehr selten“ angegeben werden.

- Gynäkomastie: Der Kausalzusammenhang mit Ezetimib/Simvastatin wird in 3 Fällen als möglich angesehen (2 mit positiver De-Challenge und einer mit positiver Re-Challenge). Von 14 Fällen (6 mit positiver Re-Challenge und 8 aus dem Zeitraum 15. Juli 2016 bis 06. September 2019) wird bei 2 ein wahrscheinlicher Kausalzusammenhang mit Simvastatin, bei 4 ein möglicher Kausalzusammenhang und bei 6 ein bedingter Kausalzusammenhang erachtet.

Literaturdaten deuten auf einen Zusammenhang zwischen Gynäkomastie und Statinen als Arzneimittelklasse hin. Basierend auf folgender biologischer Plausibilität könnten potentiell alle Statine diese Nebenwirkung verursachen: aufgrund der Wirkung auf die

Cholesterinsynthese, führt eine mögliche Suppression der Produktion von Nebennieren- oder Gonaden-Steroiden zu einem hohen Östradiol/Testosteron-Verhältnis. In der aktuellen europäischen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist sowohl für Atorvastatin als auch für Rosuvastatin Gynäkomastie als Nebenwirkung mit der Häufigkeit „sehr selten“ angegeben. Eine Aktualisierung der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Abschnitt 4.8 und Packungsbeilage im Abschnitt 4.) zur Aufnahme von Gynäkomastie ist gerechtfertigt. Basierend auf der Inzidenz dieses Ereignisses aus den vom Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellten Daten aus klinischen Studien kann die Häufigkeit der Ereignisse mit „sehr selten“ angegeben werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

### **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ezetimib/Simvastatin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Ezetimib/Simvastatin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Ezetimib/Simvastatin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

## **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

Abschnitt 4.8

### Erfahrungen seit Markteinführung

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von Ezetimib/Simvastatin oder in klinischen Studien oder nach Markteinführung mit einer der beiden Komponenten berichtet.

### Augenerkrankungen

Häufigkeit: **selten**

### Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: [...];*

Häufigkeit: **sehr selten**

### Lichenoide Arzneimittellexantheme

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: [...];*

Häufigkeit: **sehr selten**

### Muskelriss

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Häufigkeit: **sehr selten:**

### Gynäkomastie

## **Packungsbeilage**

Abschnitt 4.

Die Häufigkeit der hinzuzufügenden Nebenwirkungen ist im Rahmen des bestehenden Wortlauts als am besten geeignet anzugeben, der folgende Vorschlag basiert auf der aktuellen Packungsbeilage für Inegy (DE/H/0496/):

[...]

**Darüber hinaus wurden folgende Nebenwirkungen von Patienten berichtet, die entweder mit Ezetimib/Simvastatin oder Arzneimitteln, die einzeln die Wirkstoffe Ezetimib oder Simvastatin enthalten, behandelt wurden:**

[...]

- Haarausfall, rötlicher Hautausschlag mit manchmal zielscheibenförmigem Aussehen (*Erythema multiforme*)
- **verschwommenes Sehen und eingeschränktes Sehvermögen (kann jeweils bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**
- **Hautausschlag oder Bildung von Geschwüren im Mund (lichenoide Arzneimittlexantheme) (kann jeweils bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

[...]

- Erkrankungen der Muskulatur mit Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Schwäche oder Krämpfen; Zerfall von Skelettmuskelzellen (*Rhabdomyolyse*); **Muskelriss (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**; Sehnenerkrankung, manchmal bis hin zu einem Sehnenriss
- **Gynäkomastie (Brustvergrößerung bei Männern) (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**



## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	29.12.2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27.02.2020