

**I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő  
módosítások indoklása**

## Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az ezetimib/szimvasztatinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

- Gyógyszer okozta lichenoid bőrkiütések: A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gyógyszerbiztonsági adatbázisában azonosított 8 eset felülvizsgálata során 2, jól dokumentált lichen planus-esetet tartottak esetlegesen az ezetimib/szimvasztatin alkalmazásával ok-okozati összefüggésbe hozhatónak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gyógyszerbiztonsági adatbázisában, a szimvasztatinnal összefüggésben rögzített 73 jelentésből 2 esetenél jelentettek pozitív rechallenge-et és 10 esetenél jelentettek pozitív dechallenge-et. A pozitív rechallenge-dzsel járó két esetet (mindkettő lichen planus preferált kifejezéssel meghatározva) a szimvasztatin alkalmazásával valószínűleg ok-okozati összefüggésbe hozhatónak tekintették. Az egyik esetben a pozitív rechallenge-et a szimvasztatin újradaadásakor jegyezték fel, míg a másik esetben a terápia újraindítása egy másik sztatinnal történt. A diagnózist mindkét esetben szövettani vizsgálattal igazolták. A 10 esetenél, amikor pozitív dechallenge-et jelentettek, 2 eset valószínűleg (mindkettő lichen planus preferált kifejezéssel meghatározva), 7 eset esetlegesen (valamennyi lichen planus preferált kifejezéssel meghatározva), végül 1 eset feltételesen (oralis lichen planus preferált kifejezéssel meghatározott) volt ok-okozati összefüggésbe hozható a szimvasztatin alkalmazásával. Ezen kívül 2, jól dokumentált, szakirodalmi esetet tekintenek a szimvasztatin alkalmazásával valószínűleg ok-okozati összefüggésbe hozhatónak. Az első szakirodalmi esetben a feljegyzett laesiók lichen planushoz hasonlóak voltak és sztatinnal (rozuvasztatin) újradaadásával pozitív rechallenge-et jegyezték fel. Mindkét esetben a diagnózist szövettani vizsgálattal támasztották alá. A pravasztatin alkalmazási előírásában már szerepel a lichenoid bőrkiütés. A kísérőiratokban (alkalmazási előírás 4.8 pontja és a betegtájékoztató 4. pontja) javasolt feltüntetni a gyógyszer okozta lichenoid bőrkiütéseket. A forgalomba hozatali engedély jogosultjától származó klinikai vizsgálati adatokban szereplő lichen planus előfordulása alapján a gyakorisági kategória „nagyon ritka”-ként határozható meg.

- Szemészeti mellékhatások: A forgalomba hozatali engedély jogosultja összesen 358, olyan spontán jelentést azonosított a szembetegségek és szemészeti tünetek szervrendszeri kategóriában, amelyet az ezetimib/szimvasztatin alkalmazásával összefüggésben jelentettek, és további elemzéssel  $n = 11$  orvosilag igazolt esetet mutattak ki pozitív rechallenge-dzsel. A 11 eset közül kettőnél (homályos látás és szemszárazság preferált kifejezéssel meghatározva) nem számoltak be az egyidejűleg adott gyógyszerekről, ami határozottan a valószínű ok-okozati összefüggésre enged következtetni. A fennmaradó 9, orvosilag igazolt esetben, ahol egyidejűleg egyéb gyógyszereket is adtak, az ok-okozati összefüggés legalább lehetségesnek tekinthető. Ami a további, 2 vagy ennél többször előforduló preferált kifejezéseket illeti, a látáskárosodást ( $n = 2$ ) és a fokozott könnyezést ( $n = 2$ ) jegyezték fel ennél a 9 esetenél.

Ezen kívül a forgalomba hozatali engedély jogosultja összesen 2300 spontán jelentést azonosított a szimvasztatin alkalmazásával összefüggésben, amely 2934, a szembetegségek és szemészeti tünetek szervrendszeri kategóriába tartozó eseményt tartalmaz. További elemzéssel  $n = 72$  esetet tártak fel, amelyek közül 10 volt orvosilag igazolt, pozitív rechallenge-et jelentve más gyógyszer egyidejű adása nélkül, amely a szimvasztatin alkalmazásával valószínűleg ok-okozati összefüggésbe hozhatónak volt tekinthető. A fennmaradó 62 esetben az ok-okozati összefüggés legalább lehetségesnek tekinthető. Azoknál az eseteknél, ahol az ok-okozati összefüggés valószínű és lehetséges, a homályos látás ( $n = 16$ ) és a látáskárosodás ( $n = 9$ ) preferált kifejezéseket jelentették a leggyakrabban.

Egy retrospektív vizsgálatból származó adatok kimutatták, hogy a sztatinnal összefüggésbe hozhatók a szemészeti mellékhatásokkal. Az atorvasztatin és a szimvasztatin esetében az összefüggés nagyobb kockázatát mutatták ki a többi sztatinhoz képest, a leggyakrabban jelentetett szemészeti mellékhatás pedig a homályos látás és a látáskárosodás volt. Ez

összhangban van a forgalomba hozatali engedély jogosultjának gyógyszerbiztonsági adatbázisából származó azon feljegyzett esetekkel, amelyeket az ezetimib/szimvasztatin és a szimvasztatin alkalmazásával legalább lehetséges ok-okozati összefüggésben állónak tekintettek. Az atorvasztatin alkalmazási előírásában már szerepel a homályos látás („nem gyakori” gyakorisági kategóriával) és a látászavar („ritka” gyakorisági kategóriával) mellékhatásként a 4.8 pontban; a pravasztatinéban szerepel a látási zavar (beleértve a homályos látást és a diplopiát is, „nem gyakori” gyakorisági kategóriával); a pitavasztatinéban pedig szerepel a csökkent látásélesség („ritka” gyakorisági kategóriával). Indokolt a kísérőiratokban (alkalmazási előírás 4.8 pontjában és a betegtájékoztató 4. pontjában) feltüntetni a homályos látást és a látáskárosodást. A forgalomba hozatali engedély jogosultjától származó klinikai vizsgálati adatokban szereplő esetek előfordulása alapján a gyakorisági kategória „ritka”-ként határozható meg.

- Izomszakadás: A jelentési időszakban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának gyógyszerbiztonsági adatbázisában azonosított 3 eset áttekintése során 1 eset valószínűleg ok-okozati összefüggésbe hozható az ezetimib/szimvasztatin alkalmazásával. A jelentési időszakban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának szimvasztatinra vonatkozó gyógyszerbiztonsági adatbázisában azonosított 16 esetből az értékelést vezető tagállam (LMS) 2 izomszakadás-esetet valószínű, 9 esetet lehetséges és 3 esetet feltételes ok-okozati összefüggésbe hozhatóan értékelt a szimvasztatin alkalmazásával. Ezen kívül az LMS az EVDAS-ban (EudraVigilance Data Analysis System) összesen 66 izomszakadás-esetet azonosított. A 66 esetből 4, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által nem tárgyalt, jól dokumentált esetet további felülvizsgálatnak vetettek alá. A 4 eset közül 1-et valószínű és 3-at lehetséges ok-okozati összefüggésbe hozhatóan tekintettek a szimvasztatin alkalmazásával. A 15, a szimvasztatin alkalmazásával lehetséges vagy valószínű összefüggésben levő izomszakadás-eset közül 4 esetenél az izomszakadás diagnózisát képző eljárásokkal (pl. ultrahang, MR, röntgen) támasztották alá. Néhány eset tartós vagy jelentős mozgásképtelenséggel vagy munkaképtelenséggel járt. Egy esetben hospitalizációra és műtétre volt szükség.

A szakirodalomból származó adatok a sztatin-alkalmazás és az izomszakadás összefüggésének aránytalan jelenlétét mutatták ki; a Holland Farmakovigilanciái adatbázisban a ROR (reporting odds ratio) 23,4 (95%-os CI 11,9; 46,0) volt, az EudraVigilance adatbázisban pedig a ROR 14,6 (95%-os CI 12,3; 17,2) volt. A szerzők ezen kívül arra a következtetésre jutottak, hogy a sztatinok által kiváltott izomszakadás esetleg intenzív fizikai aktivitás nélkül is előfordulhat. Ez arra utal, hogy az izomszakadás potenciálisan összefüggésben van a sztatinok – beleértve a szimvasztatint is – alkalmazásával. Ezen kívül, az atorvasztatinra vonatkozó (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) és a rozuvasztatinra vonatkozó (NL/H/PSUFU/00002664/201711) PSUFU eljárásokból származó, rendelkezésre álló biztonságossági adatok áttekintése alapján a PRAC és a CMDh mindkét sztatin alkalmazási előírásának 4.8 pontjában az izomszakadás nemkívánatos gyógyszermellékhatásként való feltüntetését ajánlotta. Ennélfogva az ezetimib/szimvasztatin kísérőírataiban (alkalmazási előírás 4.8 pontja és a betegtájékoztató 4. pontja) az izomszakadás feltüntetése indokolt. A forgalomba hozatali engedély jogosultjától származó klinikai vizsgálati adatokban szereplő izomszakadás-esetek előfordulása alapján a gyakorisági kategória „nagyon ritka”-ként határozható meg.

- Gynecomastia: Az ezetimib/szimvasztatin alkalmazásával kapcsolatos ok-okozati összefüggés 3 esetben (2-nél pozitív dechallenge, 1-nél pozitív rechallenge) lehetségesnek tekinthető. A 14 esetből (6-nál pozitív a rechallenge és 8 a 2016. július 15-től 2019. július 15-ig terjedő időszakból származik) 2 eset valószínűleg, 4 eset esetleg és 6 eset feltételesen ok-okozati összefüggésbe hozhatóan tekinthető a szimvasztatin alkalmazásával.

A szakirodalomból származó adatok a gynecomastia és a sztatinok mint gyógyszeres csoport alkalmazása közötti összefüggésre utalnak. Biológiai valószínűség alapján potenciálisan valamennyi sztatin okozhatja ezt a mellékhatást: a koleszterinszintézisre gyakorolt hatás miatti adrenális vagy gonadális szteroidtermelés esetleges szuppressziója magas

ösztadiol/tesztoszteron arányt eredményez. Az atorvasztatin és a rozuvasztatin alkalmazási előírásában is szerepel már mellékhatásként a gynecomastia „nagyon ritka” gyakorisági kategóriában. A kísérőiratokban (alkalmazási előírás 4.8 pontja és a betegtájékoztató 4. pontja) a gynecomastia feltüntetése indokolt. A forgalomba hozatali engedély jogosultjától származó klinikai vizsgálati adatokban szereplő esetek előfordulása alapján a gyakorisági kategória „nagyon ritka”-ként határozható meg.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

Az ezetimib/szimvasztatinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az ezetimib/szimvasztatin hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, ezetimib/szimvasztatint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

## **II. melléklet**

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)**

## **Alkalmazási előírás**

4.8 pont

A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok

A következő egyéb mellékhatásokat jelentették az ezetimib/szimvasztatin forgalomba hozatalát követően, vagy a klinikai vizsgálatok során, illetve az egyedi összetevők valamelyikének a forgalomba hozatalt követő alkalmazása során.

**Szembetegségek és szemészeti tünetek:**

Gyakoriság: **ritka**

**homályos látás, látáskárosodás**

*A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: [...];*

Gyakoriság: **nagyon ritka**

**gyógyszer okozta lichenoid bőrkiütések**

*A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei: [...];*

Gyakoriság: **nagyon ritka**

**izomszakadás**

*A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek*

Gyakoriság: **nagyon ritka**

**gynecomastia**

## **Betegtájékoztató**

4. pont

A mellékhatások gyakoriságát a már jóváhagyott szövegrészek figyelembe vételével, azokhoz igazodva kell megadni. Az alábbi javaslat az Inegy (DE/H/0496/) hatályos betegtájékoztatója alapján készült:

[...]

Továbbá a következő mellékhatásokról tettek jelentést az ezetimib/szimvasztatin, valamint az ezetimib vagy szimvasztatin hatóanyag-tartalmú tabletták alkalmazása során:

[...]

- hajhullás, dagadó piros kiütések, néha céltábla formájú elváltozásokkal (eritéma multiforme),
- **homályos látás és károsodott látás (amelyek bármelyike 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**
- **kiütések, amelyek a bőrön, vagy szájüregi fekélyek formájában jelentkezhetnek (gyógyszer okozta lichenoid bőrkiütések) (amelyek bármelyike 10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

[...]

- izomfájdalom, izomérzékenység, izomgyengeség vagy izomgörcsök, izomszövet-szétesés, **izomszakadás (ami 10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**; ínproblémák, esetenként ínszakadással súlyosbítva,
- **a mellék megnagyobbodása férfiaknál (ginekomasztia) (ami 10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

**III. melléklet**

**Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2019. november CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2019. december 29.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2020. február 27.