

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per ezetimibe/simvastatina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

- Eruzioni lichenoidi da farmaco: in seguito alla revisione degli 8 casi identificati nel *database* di sicurezza del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, 2 casi ben documentati di Lichen planus sono stati considerati possibilmente correlati in modo causale a ezetimibe/simvastatina.

Delle 73 segnalazioni associate a simvastatina, registrate nel *database* di sicurezza dei Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, 2 casi hanno riportato un *rechallenge* positivo e 10 casi hanno riportato un *dechallenge* positivo. I due casi con *rechallenge* positivo (entrambi con PT Lichen planus) sono stati considerati probabilmente correlati in modo causale a simvastatina. In un caso, il *rechallenge* positivo è stato rilevato con la reintroduzione di simvastatina, mentre nel secondo caso è stato rilevato con la reintroduzione di un'altra statina. La diagnosi in entrambi i casi è stata confermata dall'esame istologico. Dei 10 casi riportati con *dechallenge* positivo, 2 casi (entrambi i casi con PT Lichen planus) sono stati considerati probabilmente correlati in modo causale a simvastatina, 7 casi (tutti con PT Lichen planus) possibilmente correlati in modo causale a simvastatina e 1 caso (con PT Lichen planus orale) è stato considerato condizionalmente correlato in modo causale a simvastatina. Inoltre, due casi di letteratura ben documentati sono considerati probabilmente correlati in modo causale a simvastatina. Nel primo caso di letteratura, le lesioni riportate sembravano simili al Lichen planus ed è stato registrato un *rechallenge* positivo con la reintroduzione di statine (rosuvastatina). In entrambi i casi, la diagnosi è stata supportata dall'esame istologico. Attualmente, l'eruzione cutanea lichenoidale è già riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di pravastatina. Si raccomanda un aggiornamento delle informazioni sul prodotto (paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e paragrafo 4 del Foglio illustrativo) al fine di riportare l'eruzione lichenoidale da farmaco. Sulla base dell'incidenza del Lichen planus negli studi clinici disponibili dal Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la frequenza può essere calcolata come "molto rara".

- Eventi oculari: il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha identificato un totale di 358 segnalazioni spontanee riportate per ezetimibe/simvastatina nella classificazione per sistemi e organi (SOC) di "patologie dell'occhio" ed un'ulteriore analisi ha rilevato $n = 11$ casi accertati dal punto di vista medico con un *rechallenge* positivo. In due degli 11 casi (PT visione offuscata e PT occhi secchi), non sono stati riportati trattamenti concomitanti, ciò suggerisce fortemente una probabile correlazione causale. Per i rimanenti 9 casi accertati dal punto di vista medico con trattamento concomitante, la correlazione causale è stata considerata come "almeno possibile". In seguito, tra questi 9 casi, sono stati registrati i PT ($n \geq 2$) compromissione della visione ($n = 2$) e lacrimazione aumentata ($n = 2$).

Inoltre, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha identificato un totale di 2.300 segnalazioni spontanee riportate per simvastatina che comprendevano 2.934 eventi nella classificazione per sistemi e organi (SOC) di "patologie dell'occhio". Un'ulteriore analisi ha rilevato $n = 72$ casi, tra i quali 10 casi accertati dal punto di vista medico hanno riportato un *rechallenge* positivo, senza trattamento concomitante e sono stati considerati probabilmente correlati in modo causale a simvastatina. Per i rimanenti 62 casi, la correlazione causale è stata considerata come "almeno possibile". Tra i casi con probabile e possibile correlazione causale, i PT più riportati sono visione offuscata ($n = 16$) e compromissione della visione ($n = 9$).

I dati di uno studio retrospettivo hanno mostrato che le statine sono associate ad effetti indesiderati oculari, mostrando un maggior rischio di associazione con atorvastatina e simvastatina rispetto alle altre statine e che gli eventi avversi oculari associati più frequentemente riportati erano visione offuscata e compromissione della visione. Ciò è in linea con i casi registrati nel *database* di sicurezza del Titolare dell'autorizzazione

all'immissione in commercio che sono stati considerati come almeno possibilmente correlati in modo causale a ezetimibe/simvastatina e simvastatina. Attualmente, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atorvastatina elenca visione offuscata (con frequenza "non comune") e disturbo visivo (con frequenza "rara") come reazioni avverse da farmaci (ADR) al paragrafo 4.8; il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di pravastatina elenca disturbi della visione (compresa visione offuscata e diplopia) (con frequenza "non comune"); il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di pitavastatina elenca acuità visiva ridotta (con frequenza "rara"). È giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto (paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e paragrafo 4 del Foglio illustrativo) al fine di inserire visione offuscata e compromissione della visione. Sulla base dell'incidenza di questi eventi nei dati degli studi clinici disponibili dal Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la frequenza può essere calcolata come "rara".

- **Rottura muscolare:** dopo la revisione dei 3 casi identificati nel *database* di sicurezza del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel periodo di riferimento, 1 caso è stato considerato probabilmente correlato in modo causale a ezetimibe/simvastatina. Dei 16 casi identificati nel *database* di sicurezza del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per simvastatina nel periodo di riferimento, il LMS ha valutato 2 casi di rottura muscolare probabilmente correlati in modo causale a simvastatina, 9 casi possibilmente correlati in modo causale a simvastatina e 3 casi condizionalmente correlati in modo causale a simvastatina. Il LMS ha inoltre identificato cumulativamente 66 casi di rottura muscolare in EVDAS. Dei 66 casi, sono stati ulteriormente esaminati 4 casi ben documentati non trattati dal Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Dei 4 casi, 1 caso è stato considerato probabilmente correlato in modo causale a simvastatina e 3 casi possibilmente correlati in modo causale a simvastatina. Tra i 15 casi di rottura muscolare che mostrano una possibile o probabile associazione con la terapia di simvastatina, in 4 casi la diagnosi di rottura muscolare è stata supportata dall'uso di tecniche di *imaging* (ad es., ultrasuoni, risonanza magnetica, radiografia). Alcuni dei casi riguardavano invalidità persistente o significativa o incapacità. In un caso, sono stati richiesti ospedalizzazione e intervento chirurgico.

I dati della letteratura hanno mostrato che l'associazione tra uso di statine e rottura muscolare era presente in modo sproporzionato nel *database* di farmacovigilanza dei Paesi Bassi con un ROR di 23,4 (IC 95% 11,9; 46,0) e nel *database* EudraVigilance con un ROR di 14,6 (IC 95% 12,3; 17,2). Gli autori hanno inoltre concluso che la rottura muscolare indotta da statine può eventualmente verificarsi senza intense attività fisiche. Ciò suggerisce che la rottura muscolare è potenzialmente associata all'uso di statine, compresa simvastatina. Inoltre, sulla base della revisione dei dati disponibili di sicurezza ottenuti nelle procedure PSUFU per atorvastatina (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) e rosuvastatina (NL/H/PSUFU/00002664/201711), il PRAC e il CMDh hanno raccomandato un aggiornamento del paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di entrambe le statine al fine di aggiungere l'ADR "rottura muscolare". Pertanto, è giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto di ezetimibe/simvastatina (paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e paragrafo 4 del Foglio illustrativo) al fine di inserire la rottura muscolare. Sulla base dell'incidenza della rottura muscolare nei dati degli studi clinici a disposizione del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la frequenza degli eventi può essere calcolata come "molto rara".

- **Ginecomastia:** la correlazione causale con ezetimibe/simvastatina in 3 casi (2 con *dechallenge* positivo e 1 caso con *rechallenge* positivo) è considerata possibile. Dei 14 casi (6 casi con *rechallenge* positivo e 8 casi nell'intervallo di tempo dal 15 luglio 2016 al 06 settembre 2019), 2 casi sono stati considerati probabilmente correlati in modo causale a simvastatina, 4 casi sono stati considerati possibilmente correlati in modo causale a simvastatina e 6 casi sono stati considerati condizionalmente correlati in modo causale a simvastatina.

I dati della letteratura suggeriscono un'associazione tra ginecomastia e statine come classe farmacologica. Sulla base della plausibilità biologica, tutte le statine possono potenzialmente causare tale reazione avversa: una possibile soppressione della produzione di steroidi surrenali o gonadici, a causa dell'effetto sulla sintesi del colesterolo, comporta un elevato rapporto estradiolo/testosterone. Attualmente, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto europeo sia di atorvastatina che di rosuvastatina elenca la ginecomastia come ADR con frequenza "molto rara". È giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto (paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e paragrafo 4 del Foglio illustrativo) al fine di inserire la ginecomastia. Sulla base dell'incidenza di questo evento nei dati disponibili degli studi clinici dal Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la frequenza degli eventi può essere calcolata come "molto rara".

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ezetimibe/simvastatina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti ezetimibe/simvastatina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti ezetimibe/simvastatina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)>

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.8

Esperienza post-marketing

I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati segnalati nell'uso post-marketing con ezetimibe/simvastatina o nel corso di studi clinici o durante l'uso post-marketing con uno dei componenti individuali.

Patologie dell'occhio:

Frequenza: **raro**

visione offuscata, compromissione della visione

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: [...];

Frequenza: **molto raro**

eruzioni lichenoidi da farmaco

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: [...];

Frequenza: **molto raro**

rottura muscolare

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella [...];

Frequenza: **molto raro**

ginecomastia

Foglio illustrativo

Paragrafo 4

La frequenza delle reazioni avverse da farmaci (ADRs) da aggiungere deve essere data come più appropriata nel contesto del testo esistente, la seguente proposta si basa sull'attuale Foglio illustrativo di Inegy (DE/H/0496/):

[...]

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in persone che prendevano ezetimibe/simvastatina o medicinali contenenti i principi attivi ezetimibe o simvastatina:

[...]

- caduta dei capelli; eruzione cutanea rossa in rilievo, talvolta con lesioni a forma di bersaglio (eritema multiforme),

- **visione offuscata e compromissione della visione (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)**
- **eruzione cutanea che può verificarsi sulla pelle o ulcere nella bocca (eruzioni lichenoidi da medicinale) (che possono interessare fino a 1 persona su 10.000)**

[...]

- dolore, sensibilità, debolezza o crampi muscolari; lesioni muscolari; **rottura muscolare (che può interessare fino a 1 persona su 10.000)**; problemi ai tendini, talvolta complicati dalla rottura del tendine,
- **ginecomastia (ingrossamento della mammella nell'uomo) (che può interessare fino a 1 persona su 10.000)**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di novembre 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	29/12/2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	27/02/2020