

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal ezetimibe / simvastatin, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

- Dehriet likenużi f'daqqa fil-ġilda kkawżati mill-medicina: Wara analiżi ta' 8 każijiet identifikati fid-*database* tas-sigurtà tal-MAH, 2 każijiet iddokumentati tajjeb ta' Lichen planus kienu meqjusa li huwa possibbli li l-kawża tagħhom kienet assoċjata ma' ezetimibe/simvastatin.

Minn 73 rapport irrekordjat fid-*database* tas-sigurtà tal-MAH assoċjati ma' simvastatin, 2 każijiet irrappurtaw sintomi li tfaċċaw mill-ġdid meta l-medicina nbdiel mill-ġdid u 10 każijiet fejn is-sintomi għadew meta l-medicina twaqqfet. Iż-żewġ każijiet (it-tnejn bil-PT Lichen planus) fejn is-sintomi tfaċċaw mill-ġdid meta l-medicina nbdiel mill-ġdid huma meqjusa li probabbilment il-kawża tagħhom kienet assoċjata ma' simvastatin. F'każ wieħed, ġew irrekordjati sintomi li tfaċċaw mill-ġdid meta simvastatin inbeda mill-ġdid filwaqt li fit-tieni każ dan ġara bl-introduzzjoni mill-ġdid ta' statin ieħor. Id-dijanjsi fiż-żewġ każijiet ġiet ikkonfermata b'eżami istoloġiku. Mill-10 każijiet li rrappurtaw li s-sintomi għadew meta twaqqfet il-medicina, 2 kienu meqjusa li l-kawża tagħhom probabbli kienet assoċjata ma' simvastatin (it-tnejn bil-PT Lichen Planus), 7 kienu meqjusa li din kienet possibbiltà (kollha kemm huma b'PT Lichen planus) u każ 1 kien kondizzjonali (b'PT Lichen Planus fil-Ħalq). Barra minn dan, żewġ każijiet iddokumentati tajjeb fil-letteratura huma meqjusa li l-kawża tagħhom hija probabbilment assoċjata ma' simvastatin. Fl-ewwel każ fil-letteratura, il-leżjonijiet irrekordjati kienu jixbhu Lichen planus u meta statin ingħata mill-ġdid (rosuvastatin) ġiet irrekordjata introduzzjoni mill-ġdid tas-sintomi. Fiż-żewġ każijiet, id-dijanjsi kienet sostnuta minn eżami istoloġiku. Attwalment, raxx Likenuż huwa diġà mniżżel fl-SmPC ta' pravastatin. Huwa rakkomandat agġornament fl-informazzjoni dwar il-prodott (SmPC sezzjoni 4.8 u PL sezzjoni 4) biex jirrifletti dehriet likenużi f'daqqa fil-ġilda kkawżati mill-medicina. Abbażi tal-inċidenza ta' Lichen Planus f'*data* minn provi kliniċi disponibbli mill-MAH, il-frekwenza tista' tiġi kklakulata bħala "rari ħafna".

- Avvenimenti fl-ġhajnejn: L-MAH identifika total ta' 358 rapport spontanju fl-SOC ta' Disturbi fl-Ġhajnejn irrappurtati għal ezetimibe/simvastatin u analiżi addizzjonali uriet $n = 11$ -il każ ikkonfermat b'mod mediku fejn is-sintomi tfaċċaw mill-ġdid meta l-medicina nbdiel mill-ġdid. F'żewġ każijiet minn dawn il-11 (PT Vista m'ajpra u PT Ġhajnejn xotti), ma kienu rrappurtati l-ebda medicini konkonnittanti, li jissuġġerixxi b'mod qawwi li probabbilment il-kawża kienet assoċjata mal-medicina. Għad-9 każijiet li kien fadal ikkonfermati b'mod mediku, b'medicini konkonnittanti, huwa meqjus li huwa tal-anqas possibbli li l-kawża tagħhom kienet assoċjata mal-medicina. Il-PTs ($n \geq 2$) li ġejjin Indeboliment fil-vista ($n=2$) u Żieda fil-ħruġ tad-dmugħ ($n=2$) ġew irrekordjati fost dawn id-9 każijiet.

Barra minn hekk, l-MAH identifika total ta' 2,300 rapport spontanju rrappurtati għal simvastatin li fihom 2,934 avveniment fl-SOC Disturbi fl-Ġhajnejn. Analizi addizzjonali uriet $n = 72$ każ, li fosthom 10 kienu każijiet ikkonfermati b'mod mediku li rrappurtaw sintomi li tfaċċaw mill-ġdid meta l-medicina nbdiel mill-ġdid u ma kienx hemm medicini konkonnittanti u huma meqjusa li probabbli l-kawża tagħhom hija assoċjata ma' simvastatin. Fit-62 każ li fadal, assoċjazzjoni kawżali hija meqjusa bħala tal-anqas possibbli. Fost il-każijiet fejn huwa probabbli jew possibbli li l-kawża tagħhom kienet assoċjata mal-medicina, l-aktar PTs irrappurtati huma Vista m'ajpra ($n=16$) u Indeboliment fil-vista ($n=9$).

Data minn studju retrospettiv uriet li l-istatins huma assoċjati ma' effetti sekondarji fl-għajnejn, b'atorvastatin u simvastatin juru riskju akbar ta' rabta meta mqabbla ma' statins oħra u li l-aktar AEs fl-għajnejn assoċjati magħhom irrappurtati b'mod frekwenti kienu Vista mċajpra u Indeboliment fil-vista. Dan huwa skont il-każijiet irrekordjati mid-*database* tas-sigurtà tal-MAH li kienu meqjusa li huwa possibbli li l-kawża tagħhom kienet tal-anqas assoċjata ma' ezetimibe/simvastatin kif ukoll ma' simvastatin. Attwalment, l-SmPC ta' atorvastatin jelenka vista mċajpra (bi frekwenza "mhux komuni") u disturb fil-vista (bi frekwenza "rari") bħala ADRs fis-sezzjoni 4.8; dik ta' pravastatin disturb fil-vista (inklużi vista mċajpra u diplopja) (bi frekwenza "mhux komuni"); dik ta' pitavastatin akutezza viżiva mnaqqsa (bi frekwenza "rari"). Aġġornament fl-informazzjoni dwar il-prodott (SmPC sezzjoni 4.8 u PL sezzjoni 4) biex tirrifletti Vista mċajpra u Indeboliment fil-vista huwa ġġustifikat. Abbażi tal-inċidenza ta' dawn l-avvenimenti f'*data* minn provi kliniċi disponibbli minghand l-MAH, il-frekwenza tagħhom tista' tiġi kkalkulata bħala "rari".

- **Qtuġh ta' muskolu:** Wara l-analiżi tat-3 każijiet identifikati fid-*database* tas-sigurtà tal-MAH's fl-intervall ta' rappurtar, każ 1 huwa meqjus li probabbilment il-kawża tiegħu kienet assoċjata ma' ezetimibe/simvastatin. Mis-16-il każ identifikat fid-*database* tas-sigurtà tal-MAH's għal simvastatin fl-intervall ta' rappurtar, l-LMS stmat 2 każijiet ta' qtuġh ta' muskolu bħala li l-kawża tagħhom kienet probabbilment, 9 bħala possibbilment u 3 każijiet bħala kondizzjonalment assoċjata ma' simvastatin. B'mod addizzjonali l-LMS identifika 66 każ ta' qtuġh ta' muskolu b'mod kumulattiv f'EVDAS. Mis-66 każ, 4 każijiet iddokumentati tajjeb li ma kinux indirizzati mill-MAH ġew analizzati aktar. Mill-4 każijiet, 1 huwa meqjus li l-kawża tiegħu kienet probabbilment u 3 li l-kawża tagħhom kienet possibbilment assoċjata ma' simvastatin. Fost il-15-il każ ta' qtuġh ta' muskolu li juru assoċjazzjoni possibbli jew probabbli ma' terapija b'simvastatin, f'4 każijiet id-dijanjosji ta' Qtuġh ta' muskolu kienet imsejsa bl-użu ta' tekniki ta' immaġini (eż. ultrasound, MRI, X-ray). Xi wħud mill-każijiet kienu jinvolvu diżabilità jew inkapaċità persistenti jew sinifikanti. F'każ wieħed, kien jeħtieġ rikoverar l-isptar u operazzjoni.

Data mil-letteratura uriet li l-assoċjazzjoni bejn l-użu tal-istatins, u l-qtuġh ta' muskolu kienet preżenti b'mod sproporzjonat fid-*database* ta' farmakovigilanza tal-Olanda b'ROR ta' 23.4 (CI ta' 95% 11.9, 46.0) u fid-*database* ta' EudraVigilanza b'ROR ta' 14.6 (CI ta' 95% 12.3, 17.2). B'mod addizzjonali l-awturi kkonkludew li l-qtuġh tal-muskolu kkawżat minn statins possibbilment jista' jseħħ mingħajr attivitajiet fiżiċi intensi. Dan jissuġġerixxi li l-qtuġh ta' muskolu huwa potenzjalment assoċjat mal-użu tal-istatins, inkluż simvastatin. Barra minn dan, abbażi tal-analiżi tal-evidenza disponibbli dwar is-sigurtà miksuba mill-proċeduri tal-PSUFU għal atorvastatin (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) u rosuvastatin (NL/H/PSUFU/00002664/201711), il-PRAC u s-CMDh irrakkomandaw aġġornament tas-sezzjoni 4.8 tal-SmPC taż-żewġ statins biex jiżied l-ADR Qtuġh ta' muskolu. Għalhekk, aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott għal ezetimibe/simvastatin (SmPC sezzjoni 4.8 u PL sezzjoni 4) biex jirrifletti Qtuġh ta' muskolu huwa ġġustifikat. Abbażi tal-inċidenza ta' Qtuġh ta' muskolu fid-*data* minn provi kliniċi disponibbli mill-MAH, il-frekwenza tal-avvenimenti tista' tiġi kkalkulata bħala "rari ħafna".

- **Ġinekomastja:** huwa meqjus possibbli li l-kawża tagħha kienet assoċjata ma' ezetimibe/simvastatin fi 3 każijiet (2 li s-sintomi tagħhom għaddew meta l-medicina twaqqfet u 1 fejn is-sintomi reġġu bdew meta l-medicina ingħatat mill-ġdid). Mill-14-il każ (6 fejn is-sintomi reġġu bdew meta l-medicina ingħatat mill-ġdid u 8 mill-intervall ta' żmien mill-15-JUL-2016 sas-06-SEP-2019), huwa meqjus li l-kawża ta' 2 kienet probabbilment, 4 possibbilment u 6 kondizzjonalment assoċjata ma' simvastatin.

Data mil-letteratura tissuggerixxi assoċjazzjoni bejn Ġinekomastja u statins bħala klassi ta' mediċini. Abbażi tal-plawsibilità bijoloġika, l-istatins kollha possibbilment jistgħu jikkawżaw din ir-reazzjoni avversa: soppressjoni possibbli tal-produzzjoni tal-isterojdi mill-glandoli adrenali jew gonadali minħabba l-effett fuq is-sintesi tal-kolesterol li jwassal għal proporzjon għoli ta' estradiol/testosterone. Attwalment, l-SmPC tal-EU kemm għal atorvastatin kif ukoll għal rosuvastatin telenka Ġinekomastja bħala ADR bi frekwenza "rari ħafna". Aġġornament tal-infomzzjoni tal-prodott (SmPC sezzjoni 4.8 u PL sezzjoni 4) biex tirrifletti Ġinekomastja huwa ġġustifikat. Abbażi tal-inkidenza ta' dan l-avveniment *f'data* minn provi kliniċi disponibbli mill-MAH, il-frekwenza tal-avvenimenti tista' tiġi kkalkulata bħala "rari ħafna".

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal ezetimibe / simvastatin is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom ezetimibe / simvastatin mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom ezetimibe / simvastatin huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant/id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ingassat)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.8

Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Ir-reazzjonijiet avversi addizzjonali li ġejjin ġew irrappurtati waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq b'ezetimibe/simvastatin jew matul l-istudji kliniċi jew waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq b'wieħed mill-komponenti individwali.

Disturbi fl-għajnejn:

Frekwenza: **rari**

vista mċajpra, indeboliment fil-vista

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda: [...];

Frekwenza: **rari hafna**

dehriet likenużi f'daqqa fil-ġilda kkawżati mill-mediċina

Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi: [...];

Frekwenza: **rari hafna**

qtuġħ ta' muskolu

Sistema riproduttiva u tas-sider

Frekwenza: **rari hafna:**

ġinekomastja

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 4

Il-frekwenza tal-ADRs li għandhom jiżdiedu għandha tingħata bħala dik l-aktar xierqa fil-kuntest tal-mod kif diġà mqiegħed il-kliem, il-proposta li ġejja hija bbażata fuq il-PIL attwali ta' Inegy (DE/H/0496/):

[...]

B'mod addizzjonali, l-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati fil-persuni li kienu qed jieħdu ezetimibe/simvastatin jew mediċini li fihom is-sustanzi attivi ezetimibe jew simvastatin:

[...]

- telf ta' xagħar; raxx aħmar imqabbeż, xi drabi b'feriti forma ta' mira (eritema multiforme),

- **vista mċajpra u indeboliment fil-vista (li kull waħda minnhom tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000)**
- **raxx li jista' jseħħ fuq il-ġilda jew feriti fl-ħalq (dehriet likenużi f'daqqa fil-ġilda kkawżati mill-medicina) (li kull waħda tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000)**

[...]

- uġiġħ, sensittività, dgħufija jew bugħawwieġ fil-muskoli; diżintegrazzjoni tal-muskoli; **qtuġħ ta' muskolu (li jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000)**; problemi fl-għeruq li jgħaqqdu l-muskoli mal-għadam, xi drabi kkumplikati bi qtuġħ tal-għerq li jgħaqqad muskolu ma' għadma,
- **ginekomastja (tkabbir tas-sider fl-irġiel) (li tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000)**

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Novembru 2019
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	29/12/2019
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	27/02/2020