

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant ézétimibe/simvastatine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

- Éruptions lichénoïdes induites par le médicament : Après examen des 8 cas identifiés dans la base de données de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, une relation de causalité avec l'ézétimibe/simvastatine a été considérée comme possible dans 2 cas bien documentés.

Parmi les 73 déclarations enregistrées dans la base de données de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour la simvastatine, 2 cas ont fait état d'une réapparition de l'évènement à la réintroduction du médicament et 10 cas ont fait état d'une évolution favorable à l'arrêt. Dans les 2 cas associés à une réapparition à la reprise (tous deux avec le terme préférentiel [PT] Lichen plan), une relation de causalité avec la simvastatine a été considérée comme probable. Dans un cas, la réapparition a été enregistrée à la réintroduction de la simvastatine, tandis que dans le second cas la réapparition a été enregistrée à la réintroduction d'une autre statine. Dans les deux cas, le diagnostic a été confirmé par un examen histologique. Parmi les 10 cas rapportés avec une évolution favorable à l'arrêt, une relation de causalité avec la simvastatine a été considérée comme probable dans 2 cas (tous deux avec le PT Lichen plan), possible dans 7 cas (tous avec le PT Lichen plan) et sous réserve dans 1 cas (avec le PT Lichen plan). De plus, une relation de causalité avec la simvastatine a été considérée comme probable dans 2 cas bien documentés issus de la littérature. Dans le premier cas, les lésions décrites ressemblaient à un Lichen plan et la réapparition de l'évènement a été enregistrée lors de la réintroduction du traitement par statine (rosuvastatine). Dans les deux cas, le diagnostic a été confirmé par un examen histologique. Actuellement, l'éruption lichénoïde est déjà mentionnée dans le RCP de la pravastatine. Il est recommandé de mettre à jour l'information produit (rubrique 4.8 du RCP et rubrique 4 de la notice) pour mentionner les éruptions lichénoïdes induites par le médicament. Compte tenu de l'incidence du Lichen plan dans les données issues des essais cliniques fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, la fréquence peut être définie comme étant « très rare ».

- Événements oculaires : Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a identifié un total de 358 déclarations spontanées avec l'ézétimibe/simvastatine dans la classe de système d'organes Affections oculaires et une analyse complémentaire a mis en évidence n = 11 cas médicalement confirmés faisant état d'une réapparition de l'évènement à la réintroduction du médicament. Dans 2 cas sur 11 (PT Vision floue et PT Sécheresse oculaire), aucun traitement concomitant n'a été rapporté, ce qui suggère fortement une probable relation de causalité. Dans les 9 autres cas médicalement confirmés avec des traitements concomitants, la relation de causalité est considérée *a minima* comme possible. Les PT (n ≥ 2) Troubles visuels (n = 2) et Augmentation de la sécrétion lacrymale (n = 2) ont été enregistrés parmi ces 9 cas.

En outre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a identifié un total de 2 300 déclarations spontanées pour la simvastatine, recensant 2 934 événements dans la classe de système d'organes Affections oculaires. Une analyse complémentaire a mis en évidence n = 72 cas, dont 10 médicalement confirmés faisant état d'une réapparition de l'évènement à la réintroduction du médicament et sans traitement concomitant, considérés comme probablement liés à la simvastatine. Pour les 62 autres cas, l'association causale est considérée *a minima* comme possible. Parmi les cas ayant une relation de causalité probable ou possible, les PT les plus souvent rapportés étaient la Vision floue (n = 16) et les Troubles visuels (n = 9).

Les données d'une étude rétrospective ont montré que les statines sont associées à des effets indésirables oculaires, le risque étant plus important avec l'atorvastatine et la simvastatine qu'avec les autres statines, et que les EI oculaires associés les plus fréquemment rapportés étaient la Vision floue et les Troubles visuels. Cela est en cohérence avec les cas enregistrés

dans la base de données de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour lesquels l'association causale avec l'ézétimibe/simvastatine ainsi qu'avec la simvastatine a été considérée *a minima* comme possible. Actuellement, le RCP de l'atorvastatine mentionne comme EI dans la rubrique 4.8 Vision floue (avec la fréquence « peu fréquent ») et Troubles visuels (fréquence « rare ») ; celui de la pravastatine mentionne Troubles de la vision (notamment vision trouble et diplopie) (avec la fréquence « peu fréquent ») ; et celui de la pitavastatine Baisse d'acuité visuelle (avec la fréquence « rare »). Une mise à jour de l'information produit (rubrique 4.8 du RCP et rubrique 4 de la notice) est justifiée pour mentionner la Vision floue et les Troubles visuels. Compte tenu de l'incidence de ces événements dans les données des essais cliniques fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, leur fréquence peut être définie comme étant « rare ».

- Rupture musculaire : Après examen des 3 cas identifiés dans la base de données de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour la période du rapport, une relation de causalité avec l'ézétimibe/simvastatine a été considérée comme probable dans 1 cas. Parmi les 16 cas de rupture musculaire identifiés dans la base de données de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour la simvastatine pour la période du rapport, une relation de causalité avec la simvastatine a été considérée comme probable dans 2 cas, possible dans 9 cas et sous réserve dans 3 cas, selon l'État membre rapporteur (EMR). Le EMR a en outre identifié 66 cas cumulés de rupture musculaire dans l'EVDAS (EudraVigilance Data Analysis System). Parmi les 66 cas, 4 cas bien documentés non traités par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ont fait l'objet d'un examen complémentaire. Parmi ces 4 cas, une relation de causalité avec la simvastatine a été considérée comme probable dans 1 cas et possible dans 3 cas. Parmi les 15 cas de rupture musculaire montrant une association possible ou probable avec le traitement par la simvastatine, le diagnostic de rupture musculaire a été confirmé par des techniques d'imagerie (par ex. échographie, IRM, radiographie) dans 4 cas. Certains cas impliquaient une invalidité ou une incapacité persistante ou significative. Dans un cas, une hospitalisation et une intervention chirurgicale ont été nécessaires.

Les données issues de la littérature ont montré que l'association entre l'utilisation de statine et la rupture musculaire était présente de façon disproportionnée dans la base de données de pharmacovigilance des Pays-Bas avec un taux de rendement (TDR) de 23,4 (IC à 95 % : 11,9, 46,0) et dans la base de données EudraVigilance avec un TDR de 14,6 (IC à 95 % : 12,3, 17,2). Les auteurs ont également conclu qu'une rupture musculaire induite par statine est possible sans pratique d'activités physiques intenses. Cela suggère une potentielle relation de causalité entre l'utilisation de statines, dont la simvastatine, et la rupture musculaire. En outre, sur la base d'une revue des données disponibles relatives à la sécurité issues des procédures PSUFU pour l'atorvastatine (DE/H/PSUFU/00010347/201710/B) et la rosuvastatine (NL/H/PSUFU/00002664/201711), le PRAC et le CMDh ont recommandé une mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP de ces deux statines afin d'ajouter l'EI Rupture musculaire. Par conséquent, une mise à jour de l'information produit pour ézétimibe/simvastatine (rubrique 4.8 du RCP et rubrique 4 de la notice) est justifiée pour mentionner la Rupture musculaire. Compte tenu de l'incidence de la Rupture musculaire dans les données des essais cliniques fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, la fréquence peut être définie comme étant « très rare ».

- Gynécomastie : la relation de causalité avec l'ézétimibe/simvastatine dans 3 cas (2 avec une évolution favorable à l'arrêt du traitement et 1 avec réapparition de l'évènement à la réintroduction) est considérée comme possible. Parmi les 14 cas (6 associés à une réapparition de l'évènement à la réintroduction du traitement et 8 pour la période du 15 juillet 2016 au 6 septembre 2019), une relation de causalité avec la simvastatine est considérée comme probable dans 2 cas, possible dans 4 cas et sous réserve dans 6 cas.

Les données issues de la littérature suggèrent une association entre les statines en tant que classe pharmacologique et la survenue d'une Gynécomastie. Selon la plausibilité biologique, toutes les statines pourraient potentiellement provoquer cet effet indésirable : une suppression

possible de la production d'hormones stéroïdes surrénaliennes et sexuelles en raison de l'effet sur la synthèse du cholestérol, entraînant un rapport œstradiol/testostérone élevé. Actuellement, les RCP européens de l'atorvastatine et la rosuvastatine mentionnent la Gynécomastie en tant qu'EI avec une fréquence « très rare ». Il est recommandé de mettre à jour l'information produit (rubrique 4.8 du RCP et rubrique 4 de la notice) pour mentionner la Gynécomastie. Compte tenu de l'incidence de cet événement dans les données des essais cliniques fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, la fréquence de ces effets indésirables peut être définie comme étant « très rare ».

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à ézétimibe/simvastatine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le ézétimibe/simvastatine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant ézétimibe/simvastatine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.8

Depuis la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation d'ézétimibe/simvastatine ou au cours des essais cliniques ou depuis la commercialisation de chacun des composants.

Affections oculaires :

Fréquence : **rare**

vision floue, troubles visuels

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : [...];

Fréquence : **très rare**

éruptions lichénoïdes induites par le médicament

Affections musculo-squelettiques et systémiques : [...];

Fréquence : **très rare**

rupture musculaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence : **très rare**

gynécomastie

Notice

La fréquence des effets indésirables à ajouter doit être la plus appropriée par rapport au libellé actuel. La proposition ci-dessous est basée sur la Notice Patient d'Inegy en vigueur (DE / H / 0496 /) :

[...]

De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des personnes prenant soit ézétimibe/simvastatine, soit des médicaments contenant la substance active ézétimibe ou simvastatine :

[...]

- perte de cheveux, éruption de plaques rouges ou en relief, parfois disposées « en cocarde » (érythème multiforme),
- **vision floue et troubles visuels (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)**

- **éruption cutanée ou plaies de la bouche (éruptions lichénoïdes induites par le médicament) (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)**

[...]

- douleur musculaire, sensibilité musculaire, faiblesse ou crampes, atteintes musculaires, **rupture musculaire (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)**, problèmes de tendons, parfois compliqués par une rupture du tendon
- **gynécomastie (hypertrophie mammaire chez les hommes) (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de {Mois Année}
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	29/12/2019
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	27/02/2020