

## **Bilag I**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for  
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for ezetimib / rosuvastatin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

- **DRESS**

I lyset af de tilgængelige data vedrørende lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) fra litteraturen, herunder fem tilfælde af en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv dechallenge og et tilfælde af positiv rechallenge samt to tilfælde af ”definitiv” DRESS (ifølge PRAC's guideline *Serious Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)*), finder PRAC, at der kan fastslås en årsagssammenhæng mellem rosuvastatin og DRESS. PRAC har konkluderet, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder rosuvastatin skal ændres i overensstemmelse hermed.

- **Interaktion mellem ticagrelor og rosuvastatin**

I lyset af de tilgængelige data vedrørende rhabdomyolyse som følge af interaktion mellem ticagrelor og rosuvastatin fra litteraturen, herunder positiv dechallenge i alle tilfælde samt i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, finder PRAC, at der er fastslået en interaktion mellem rosuvastatin og ticagrelor, som medfører rhabdomyolyse. PRAC har konkluderet, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder rosuvastatin skal ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ezetimib / rosuvastatin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ezetimib / rosuvastatin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende ezetimib / rosuvastatin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

## **Bilag II**

***Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler***

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

## **DRESS:**

### **Produktresumé**

- pkt. 4.4

En advarsel skal tilføjes på følgende vis:

#### **Alvorlige kutane bivirkninger**

**Der er rapporteret alvorlige kutane bivirkninger med rosuvastatin, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige. Ved ordineringen bør patienten gøres opmærksom på tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner og monitoreres nøje. Hvis der opstår symptomer på disse reaktioner, skal <lægemiddel> straks seponeres, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes.**

**Hvis patienten udvikler en alvorlig reaktion som f.eks. SJS eller DRESS i forbindelse med anvendelse af <lægemiddel>, må behandling med <lægemiddel> ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.**

- pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) bør tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden ikke kendt:

#### **Ikke kendt: Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**

### **Indlægsseddel**

- Afsnit 2 - Det skal du vide, før du begynder at tage <lægemiddel>

**TAG IKKE <lægemiddel> - ELLER - KONTAKT LÆGEN, FØR DU TAGER <lægemiddel>:**

- **Hvis du nogensinde har fået alvorligt hududslæt eller afskalning af huden, blæredannelse og/eller mundsår efter at have taget <lægemiddel> eller andre <lignende lægemidler>.**

Advarsler og forsigtighedsregler – Vær særligt forsigtig med at tage <lægemiddel>:

**Der er rapporteret om tilfælde af alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) i forbindelse med behandling med <lægemiddel>. Stop med at tage <lægemiddel>, og søg straks lægehjælp, hvis du får et eller flere af de symptomer, der er beskrevet i afsnit 4.**

- Afsnit 4 - Bivirkninger

Stop med at tage <lægemiddel>, og søg øjeblikkelig lægehjælp, hvis du oplever nogen af følgende symptomer:

- **rødlige, ikke hævede, målskivelignende pletter eller runde områder på overkroppen, ofte med blærer i midten, afskalning af huden, sår omkring munden, halsen, næsen, øjnene og kønsdelene. Disse alvorlige hududslæt kan opstå efter et forløb med feber og influenza-lignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom).**
- **Udbredt udslæt, høj feber og forstørrede lymfekirtler (DRESS-syndrom eller syndrom med lægemiddeloverfølsomhed).**

[...]

Bivirkninger med ikke kendt hyppighed kan omfatte:

[...] alvorlig blæredannelse på huden, omkring mund, øjne og kønsdele (Stevens-Johnsons syndrom)

### **Interaktion mellem ticagrelor og rosuvastatin:**

#### **Produktresumé**

- Pkt. 4.5

Interaktionen/interaktionerne tilføjes på følgende vis:

**Ticagrelor: Ticagrelor kan medføre nedsat nyrefunktion og påvirke renal udskillelse af rosuvastatin, hvilket øger risikoen for akkumulering af rosuvastatin. I nogle tilfælde har samtidig administration af ticagrelor og rosuvastatin medført nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinfosfokinase og rbdomyolyse. Kontrol af nyrefunktion og kreatinfosfokinase anbefales ved samtidig behandling med ticagrelor og rosuvastatin.**

#### **Indlægsseddel**

- Afsnit 2 - Det skal du vide, før du begynder at tage <lægemiddel>

Brug af andre lægemidler sammen med rosuvastatin

Fortæl det til lægen, hvis du tager noget af følgende:

- Blodfortyndende medicin som f.eks. warfarin, acenocoumarol eller fluindion (deres blodfortyndende virkning og risikoen for blødning kan øges, hvis de tages samtidigt med dette lægemiddel), **ticagrelor** eller clopidogrel.

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

## Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde marts 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	10. maj 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	8. juli 2021