

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Ezetimib / Rosuvastatin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

- **DRESS**

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) aus der Literatur, einschließlich fünf Fällen mit einem engen zeitlichen Zusammenhang, einer positiven Dechallenge (Abklingen der Symptome nach Absetzen der Therapie) und einem Fall einer positiven Rechallenge (Wiederauftreten der Symptome nach Wiederaufnahme der Therapie) und eines „definitiven“ DRESS (gemäß der PRAC-Richtlinie zu schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen [*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs]) in zwei Fällen geht der PRAC davon aus, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Rosuvastatin und DRESS besteht. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Rosuvastatin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

- **Wechselwirkung zwischen Ticagrelor und Rosuvastatin**

Angesichts der verfügbaren Daten zur Rhabdomyolyse als Folge der Wechselwirkung zwischen Ticagrelor und Rosuvastatin aus der Literatur, einschließlich einer positiven Dechallenge in allen Fällen, und angesichts eines plausiblen Mechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass die Wechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Ticagrelor zu einer Rhabdomyolyse führt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Rosuvastatin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ezetimib / Rosuvastatin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Ezetimib / Rosuvastatin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Ezetimib / Rosuvastatin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

### **DRESS:**

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden:

#### **Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen**

**Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Rosuvastatin wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet. Zum Zeitpunkt der Verordnung sollten Patienten über die Anzeichen und Symptome von schweren Hautreaktionen aufgeklärt und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktion hindeuten, sollte <Arzneimittel> sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.**

**Wenn der Patient unter der Anwendung von <Arzneimittel> eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit <Arzneimittel> bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.**

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollten unter der Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ergänzt werden:

#### **Häufigkeit „nicht bekannt“: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2 - Was sollten Sie vor der Einnahme von <Arzneimittel> beachten?

<Arzneimittel> darf nicht eingenommen werden - oder – Sprechen Sie vor der Einnahme von <Arzneimittel> mit Ihrem Arzt:

- **wenn Sie nach der Einnahme von <Arzneimittel> oder anderen <verwandten Arzneimitteln> jemals einen schweren Hautausschlag oder Hautablösung, Blasenbildung und/oder Entzündungen im Mund entwickelt haben.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen – Besondere Vorsicht bei der Einnahme von <Arzneimittel>:

**Schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit <Arzneimittel> berichtet. Beenden Sie die Behandlung mit <Arzneimittel> und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 genannten Symptome bemerken.**

- Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nehmen Sie <Arzneimittel> nicht weiter ein und suchen Sie umgehend ärztliche Hilfe auf, wenn eine der folgenden Anzeichen bei Ihnen auftritt:

- **rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Körperstamm, oft mit einer Blase in der Mitte, Hautablösung, Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, im Genitalbereich und an den Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnlichen Symptomen vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom).**
- **ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittel-Hypersensitivitätssyndrom).**

[...]

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

[...] Stevens-Johnson-Syndrom (schwere Blasenbildung auf der Haut, dem Mund, den Augen und den Genitalien)

### **Wechselwirkung zwischen Ticagrelor und Rosuvastatin:**

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.5

Die Wechselwirkung(en) sollten wie folgt ergänzt werden:

**Ticagrelor: Ticagrelor kann eine Niereninsuffizienz verursachen und die renale Ausscheidung von Rosuvastatin beeinflussen, was das Risiko einer Rosuvastatin-Akkumulation erhöht. In einigen Fällen führte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin zu einer Abnahme der Nierenfunktion, einem erhöhten CPK-Spiegel und einer Rhabdomyolyse. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin wird eine Kontrolle der Nierenfunktion und des CPK-Spiegels empfohlen.**

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2 - Was sollten Sie vor der Einnahme von <Arzneimittel> beachten?

Einnahme von Rosuvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel bzw. Arzneimittel mit den folgenden Wirkstoffen einnehmen/anwenden:

- Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung mit Wirkstoffen, wie z. B. Warfarin, Acenocoumarol oder Fluindion (deren blutgerinnungshemmende Wirkung und das Risiko für Blutungen kann bei gemeinsamer Anwendung mit diesem Arzneimittel erhöht sein), **Ticagrelor** oder Clopidogrel.

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	10. Mai 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	8. Juli 2021