

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 / rosuvastatine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

- **Syndrome DRESS**

Au vu des données disponibles issues de la littérature sur le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) incluant, dans cinq cas une relation chronologique étroite, un dé-challenge positif, dans un cas un re-challenge positif ainsi que dans 2 cas un DRESS « avéré » (selon la directive du PRAC sur les réactions indésirables cutanées graves (SCAR)), le PRAC considère qu'une relation causale entre la rosuvastatine et le syndrome DRESS est établie. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de la rosuvastatine doivent être modifiées en conséquence.

- **Interaction entre le ticagrélor et la rosuvastatine**

Au vu des données disponibles issues de la littérature sur la rhabdomyolyse résultant de l'interaction entre le ticagrélor et la rosuvastatine incluant dans tous les cas un dé-challenge positif et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que l'interaction entre la rosuvastatine et le ticagrélor entraînant une rhabdomyolyse est établie. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de la rosuvastatine doivent être modifiées en conséquence.

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 / rosuvastatine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'ézétimibe / de la rosuvastatine 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 de l'ézétimibe / de la rosuvastatine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation à l'avenir dans l'UE, 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)

Syndrome DRESS :

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, y compris un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés avec la rosuvastatine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, puis être étroitement surveillés. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs d'une telle réaction, le traitement par <médicament> doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ ou un DRESS lors de l'utilisation de <médicament>, le traitement par <médicament> ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

- Rubrique 4.8

Le / les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes (SOC) Affections de la peau et du tissu sous-cutané, avec une fréquence indéterminée :

Fréquence indéterminée : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Notice

- Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <médicament>

NE PRENEZ PAS <médicament> - OU - INFORMEZ VOTRE MÉDECIN AVANT DE PRENDRE <médicament> :

- **Si vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère ou un décollement de la peau sévère, des cloques et/ou des ulcères de la bouche après un traitement par <médicament> ou tout autre <médicament apparenté>.**

Mises en garde et précautions - Prenez des précautions particulières lors du traitement par <médicament> :

Des réactions cutanées graves, incluant un syndrome de Stevens-Johnson et un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportées en association avec le traitement par <médicament>. Arrêtez de prendre <médicament> et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes décrits à la rubrique 4.

- Rubrique 4 - Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Arrêtez de prendre <médicament> et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- **Tâches rougeâtres, sans relief, en forme de cible ou circulaires sur le buste, souvent accompagnées de cloques en leur centre, d'un décollement de la peau, d'ulcérations de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (syndrome de Stevens-Johnson).**
- **Eruption cutanée étendue, température corporelle élevée et gonflement des ganglions lymphatiques (syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).**

[...]

Les effets indésirables de fréquence indéterminée peuvent inclure :

[...] le syndrome de Stevens-Johnson (affection bulleuse grave de la peau, de la bouche, des yeux et des organes génitaux)

Interaction entre le ticagrélor et la rosuvastatine :

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

Les interactions doivent être ajoutées comme suit :

Ticagrélor : Le ticagrélor peut provoquer une insuffisance rénale et affecter l'excrétion rénale de la rosuvastatine, augmentant ainsi le risque d'accumulation de la rosuvastatine. Dans certains cas, l'administration concomitante de ticagrélor et de rosuvastatine a entraîné une diminution de la fonction rénale, une augmentation du taux de CPK et une rhabdomyolyse. La surveillance de la fonction rénale et des CPK est recommandée lors de l'utilisation concomitante de ticagrélor et de rosuvastatine.

Notice

- Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <médicament>

Autres médicaments et rosuvastatine

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- anticoagulants, p. ex. warfarine, acénocoumarol ou fluindione (leur effet anticoagulant et le risque de saignement peuvent être accru lorsque ils sont pris avec ce médicament), le **ticagrélor** ou le clopidogrel.

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 Mars 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	10/05/2021
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):	08/07/2021