

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for ezetimib / rosuvastatin, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

- **DRESS**

I lys av tilgjengelige data om legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) fra litteraturen inkludert fem tilfeller en nær temporal relasjon, ett tilfelle med frafall av bivirkning ved seponering (positiv de-challenge), ett tilfelle med tilbakevendende bivirkninger etter omstart av legemiddel (positive re-challenge) og to tilfeller med ”definert” DRESS (i følge PRAC sin retningslinje for Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)), anser PRAC at en årsakssammenheng mellom rosuvastatin og DRESS er påvist. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til produkter som inneholder rosuvastatin, bør endres i henhold til dette.

- **Interaksjon mellom tikagrelor og rosuvastatin**

I lys av av tilgjengelige data fra litteraturen om rabdomyolyse som et resultat av interaksjon mellom tikagrelor og rosuvastatin, inkludert en positiv de-challenge i alle tilfeller og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en interaksjon mellom rosuvastatin og tikagrelor som resulterer i rabdomyolyse er påvist. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til produkter som inneholder rosuvastatin, bør endres i henhold til dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ezetimib / rosuvastatin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder ezetimib / rosuvastatin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder ezetimib / rosuvastatin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

<Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstrek)>

DRESS:

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

Følgende advarsel bør legges til:

Avlorlige kutane bivirkninger

Avlorlige kutane bivirkninger inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har blitt rapportert ved bruk av rosuvastatin. Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og overvåkes nøye. Dersom tegn og symptomer på denne reaksjonen oppstår skal <Legemiddel> seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes.

Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon slik som SJS eller DRESS ved bruk av <Legemiddel>, må ikke behandling med <Legemiddel> på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal legges til under organklassesystem: Hud- og underhudssykdommer med en frekvens «ikke kjent»:

Ikke kjent: legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2 - Hva du må vite før du bruker Zenon

Bruk ikke Zenon - eller – Snakk med lege før du bruker Zenon:

- dersom du har hatt alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt <Legemiddel> eller andre lignende legemidler.

Advarsler og forsiktighetsregler - Vis forsiktighet med Zenon:

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert i forbindelse med bruk av <Legemiddel>. Hvis du får noen av de nevnte bivirkningene i avsnitt 4, må du umiddelbart stoppe å ta <Legemiddel> og oppsøke medisinsk hjelp.

- Section 4 – Mulige bivirkninger

Avslutt behandlingen med Zenon og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker noen av de følgende symptomene:

- rødaktige, ikke hevede, målskivelignende eller runde flekker på kroppen, ofte med blemmer i midten, hudavskalling, sår i munnen, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse

alvorlige hudutslettene kan innledes med feber og influensaliknende symptomer (Stevens-Johnson syndrom).

- **Utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (DRESS syndrom eller legemiddelindusert overfølsomhetssyndrom).**

[...]

Bivirkninger med ukjent frekvens kan inkludere:

[...] Stevens-Johnson-syndrom (alvorlig blemmedannelse på huden, i munnen, øynene og på kjønnsorganer)

Interaksjon mellom tikagrelor og rosuvastatin:

Preparatomtale

- Pkt. 4.5

Interaksjonen skal legges til som følgende:

Tikagrelor: Tikagrelor kan føre til nyreinsuffisiens og kan påvirke renal utskillelse av rosuvastatin, noe som øker risikoen for akkumulering av rosuvastatin. I noen tilfeller førte samtidig administrering av tikagrelor og rosuvastatin til nedsatt nyrefunksjon, økt CPK-nivå og rabdomyolyse. Kontroll av nyrefunksjon og CPK er anbefalt når tikagrelor og rosuvastatin brukes samtidig.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2 - Hva du må vite før du bruker Zenon

Andre legemidler og rosuvastatin

Snakk med lege dersom du tar noen av følgende legemidler:

- blodfortynnende legemidler f.eks. warfarin, acenokumarol eller fluindion (den blodfortynnende effekten og risiko for blødning kan øke når de tas samtidig med dette legemidlet), **tikagrelor** eller klopidogrel.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Mars 2021 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	10.05.2021
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	08.07.2021