

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru ezetimib / rosuvastatină, concluziile științifice sunt următoarele:

- **Sindromul DRESS**

Având în vedere datele disponibile privind reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS) provenite din literatură, care au inclus în cinci cazuri o relație temporală strânsă, un caz de remitere la întreruperea tratamentului (*positive de-challenge*) și un caz de reapariție la reluarea tratamentului (*positive re-challenge*) și în două cazuri de sindrom DRESS „diagnosticat” (conform ghidului PRAC de clarificare a reacțiilor adverse cutanate severe (*Serious Cutaneous Adverse Reactions -SCARs*)), PRAC consideră că este stabilită o relație de cauzalitate între rosuvastatină și apariția sindromului DRESS. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin rosuvastatină trebuie modificate corespunzător.

- **Interacțiunea dintre ticagrelor și rosuvastatină**

Având în vedere datele disponibile privind rabdomioliza ca rezultat al interacțiunii dintre ticagrelor și rosuvastatină, provenite din literatură, care au inclus în toate cazurile remiterea la întreruperea tratamentului (*positive de-challenge*) și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că este stabilită interacțiunea dintre rosuvastatină și ticagrelor, având ca rezultat rabdomioliza. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin rosuvastatină trebuie modificate corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru ezetimib / rosuvastatină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin ezetimib / rosuvastatină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin ezetimib / rosuvastatină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și aplicanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

Sindromul DRESS:

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Reacții adverse cutanate severe

La administrarea rosuvastatinei, au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Atunci când li se prescrie, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați cu atenție. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru această reacție, administrarea <medicament> trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

În cazul în care un pacient a dezvoltat o reacție gravă la administrarea <medicament>, cum sunt SSJ sau sindromul DRESS, tratamentul cu <medicament> nu mai trebuie reluat niciodată la pacientul respectiv.

- Punctul 4.8

Următoarea reacție adversă(următoarele reacții adverse) trebuie inclusă(incluse) la categoria afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat a clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu frecvență necunoscută:

Cu frecvență necunoscută: reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Prospect

- Punctul 2 – Ce trebuie să știți înainte să luați <medicament>

NU LUAȚI <MEDICAMENT> – SAU – SPUNEȚI MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ ÎNAINTE DE A LUA <MEDICAMENT>:

- **dacă ați avut vreodată o erupție cutanată severă sau descumare a pielii, apariție de vezicule și/sau afte la nivelul gurii după ce ați luat <medicament> sau alte <medicamente înrudite>.**

Atenționări și precauții – Aveți grijă deosebită cu <medicament>:

În cazul tratamentului cu <medicament>, au fost raportate reacții cutanate grave, care includ sindrom Stevens-Johnson și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Opriți administrarea <medicament> și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele prezentate la pct. 4.

- Punctul 4 - Reacții adverse posibile

Opriți administrarea <medicament> și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- **pete de culoare roșie, care nu sunt în relief, în formă de țintă sau circulare, apărute pe torace, adesea însoțite de vezicule în mijloc, descumare a pielii, ulcerații la nivelul gurii,**

gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson).

- **erupție cutanată extinsă, temperatură crescută a corpului și ganglioni limfatici măriți (sindrom DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicamente).**

[...]

Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută pot include:

[...]Sindromul Stevens-Johnson (afecțiune severă cu formarea de vezicule la nivelul pielii, gurii, ochilor sau organelor genitale)

Interacțiunea dintre ticagrelor și rosuvastatină:

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.5

Interacțiunea/interacțiunile trebuie adăugată/e după cum urmează:

Ticagrelor: Ticagrelor poate provoca insuficiență renală și poate influența excreția renală a rosuvastatinei, ceea ce crește riscul de acumulare a rosuvastatinei. În unele cazuri, administrarea concomitentă de ticagrelor și rosuvastatină a dus la scădere a funcției renale, creștere a valorilor creatinfosfokinazei și rabdomioliză. În timpul administrării concomitente de ticagrelor și rosuvastatină, se recomandă verificarea funcției renale și a valorilor creatinfosfokinazei.

Prospect:

- Punctul 2 – Ce trebuie să știți înainte să luați <medicament>

Rosuvastatină împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele:

- medicamente care subțiază sângele, de exemplu warfarină, acenocumarol sau fluindionă (efectul acestora de subțiere a sângelui și riscul de sângerare pot fi crescute în timpul administrării concomitente împreună cu acest medicament), **ticagrelor** sau clopidogrel.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Martie 2021
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	10 mai 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	8 iulie 2021