

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för ezetimib / rosuvastatin dras följande vetenskapliga slutsatser:

- DRESS

Med beaktande av tillgängliga data om läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) från litteraturen inklusive fem fall i ett nära tidsförhållande, en positiv de-challenge och ett fall av positiv re-challenge och "bestämd" DRESS (enligt PRAC Riktlinjer för seriösa kutana biverkningar (SCAR)) i två fall anser PRAC att ett orsakssamband mellan rosuvastatin och DRESS är etablerat. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller rosuvastatin bör ändras i enlighet med detta.

- Interaktion mellan ticagrelor och rosuvastatin

Med beaktande av tillgängliga data om rabdomyolys som ett resultat av interaktionen mellan ticagrelor och rosuvastatin från litteraturen, inklusive i samtliga fall en positiv de-challenge och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att interaktionen mellan rosuvastatin och ticagrelor resulterar i rabdomyolys är etablerad. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller rosuvastatin bör ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ezetimib / rosuvastatin anser CMD(h) att nyttariskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller ezetimib / rosuvastatin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller ezetimib / rosuvastatin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden och innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

<Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text **genomstruken**)>

DRESS:

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning bör läggas till enligt följande:

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med rosuvastatin. Vid receptets utskrivning bör patienterna informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och följas noggrant. Om tecken och symtom som tyder på denna reaktion uppträder bör <medicin> avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör övervägas.

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som SJS eller DRESS med användning av <medicin>, får behandling med <medicin> inte startas hos denna patient.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under SOC Hud och subkutan vävnad med en frekvens som inte är känd:

Ingen känd frekvens: Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Bipacksedel

- Avsnitt 2 - Vad du behöver veta innan du använder <medicin>

TA INTE <medicin> - ELLER – BERÄTTA FÖR DIN LÄKARE INNAN du tar <medicin>:

- **Om du någonsin har utvecklat ett svårt hudutslag eller hudavlossning, blåsor och/eller sår i munnen efter att du tagit <medicin> eller andra <relaterade läkemedel>.**

Varningar och försiktighetsåtgärder - Var särskilt försiktig med <medicin>:

Allvarliga hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med behandling med <medicin>. Sluta använda <medicin> och sök omedelbart läkare om du märker något av de symtom som beskrivs i avsnitt 4.

- Avsnitt 4 - Eventuella biverkningar

Sluta använda <medicin> och sök omedelbart läkare om du märker något av följande symtom:

- **Rödaktiga, inte upphöjda, måltavleliknande eller cirkulära fläckar på bålen, ofta med blåsbildning i mitten, hudfjällning, sår i mun, hals, näsa, könsorgan och ögon. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom).**
- **Utbrett utslag, hög kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar (DRESS-syndrom eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom).**

[...]

Biverkningar av okänd frekvens kan inkludera:

[...] Stevens-Johnsons syndrom (allvarlig blåsbildning i hud, mun, ögon och könsorgan)

Interaktion mellan ticagrelor och rosuvastatin:

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

Interaktionerna ska läggas till enligt följande:

Tikagrelor: Tikagrelor kan orsaka njurinsufficiens och kan påverka utsöndringen av rosuvastatin via njurarna, vilket ökar risken för ackumulering av rosuvastatin. I vissa fall ledde samtidig administrering av tikagrelor och rosuvastatin till försämrad njurfunktion, ökad CPK-nivå och rabdomyolys. Njurfunktion och CPK-kontroll rekommenderas vid samtidig användning av tikagrelor och rosuvastatin.

Bipacksedel

- Avsnitt 2 - Vad du behöver veta innan du tar <medicin>

Andra läkemedel och rosuvastatin

Tala om för din läkare om du tar något av följande:

- Blodförtunnare t.ex. warfarin, acenokumarol eller fluindion (deras blodförtunnande effekt och blödningsrisken kan ökas samtidigt som det tas tillsammans med detta läkemedel), **tikagrelor** eller klopidogrel.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Mars 2021 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	10 maj 2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	8 juli 2021