

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe periódico de seguridad (IPS) para ezetimiba / rosuvastatina, las conclusiones científicas son las siguientes:

- **DRESS**

En vista de los datos disponibles en la literatura sobre reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que incluyen en 5 casos una relación temporal estrecha, una retirada positiva y un caso reexposición positiva y en dos casos DRESS "definitivo" (de acuerdo a las guías del PRAC sobre Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RACG)), el PRAC considera que se establece una relación causal entre rosuvastatina y DRESS. El PRAC concluyó que la información sobre los productos que contienen rosuvastatina debe modificarse en consecuencia.

- **Interacción entre ticagrelor y rosuvastatina**

En vista de los datos disponibles en la literatura sobre rabdomiólisis como consecuencia de la interacción entre ticagrelor y rosuvastatina que incluyen en todos los casos un efecto de retirada positivo y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que está establecida la interacción entre rosuvastatina y ticagrelor con resultado de rabdomiólisis. El PRAC concluyó que la información sobre los productos que contienen rosuvastatina debe modificarse en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ezetimiba / rosuvastatina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del/de los medicamento(s) que contiene(n) ezetimiba / rosuvastatina no se modifica, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la(s) autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen ezetimiba / rosuvastatina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~>

DRESS:

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con <medicamento> inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de <medicamento>, el tratamiento con <medicamento> no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

- Sección 4.8

La siguiente reacción adversa se debe añadir en Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con una frecuencia no conocida:

Frecuencia no conocida: reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Prospecto

- Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <medicamento>

NO TOME <medicamento> o INFORME A SU MÉDICO ANTES DE TOMAR <medicamento>

- Si alguna vez ha desarrollado una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y / o llagas en la boca después de tomar <medicamento> u otros <medicamentos relacionados>.

Advertencias y precauciones – Tenga especial cuidado con <medicamento>:

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociadas al tratamiento con <medicamento>. Deje de usar <medicamento> y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas descritos en la sección 4.

- Sección 4 – Posibles efectos adversos

Deje de utilizar <medicamento> y busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes síntomas:

- **Manchas en el tronco rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson).**

- **Erupción generalizada, temperatura corporal alta y ganglios linfáticos agrandados (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos).**

[...]

Efectos adversos de frecuencia no conocida puede incluir:

[...] síndrome de Stevens Johnson (ampollas graves en la piel, boca, ojos y genitales)

Interacción entre ticagrelor y rosuvastatina:

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.5

Las interacciones se deben añadir de la siguiente manera:

Ticagrelor: Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina dio lugar a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis. Se recomienda controlar la función renal y la CPK mientras se toma ticagrelor y rosuvastatina de forma concomitante.

Prospecto

- Sección 2: Qué necesita saber antes de tomar <medicamento>

Otros medicamentos y rosuvastatina

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes:

- Anticoagulantes, p. Ej. warfarina, acenocumarol o fluindiona (su efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia pueden aumentar si se toma junto con este medicamento), **ticagrelor** o clopidogrel.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de Marzo 2021
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	10 de mayo de 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	8 de julio de 2021