

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per ezetimibe/rosuvastatina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

- **DRESS**

In considerazione dei dati disponibili dalla letteratura sulla reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) che include in cinque casi una stretta correlazione temporale, un de-challenge positivo e un caso di re-challenge positivo e in due casi DRESS "definiti" (secondo le linee guida del PRAC sulle reazioni avverse cutanee gravi (SCAR)), il PRAC ritiene che sia stabilita una correlazione causale tra rosuvastatina e DRESS. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti rosuvastatina dovrebbero essere modificate di conseguenza.

- **Interazione tra ticagrelor e rosuvastatina**

In considerazione dei dati disponibili dalla letteratura sulla rhabdomiolisi come risultato dell'interazione tra ticagrelor e rosuvastatina, incluso in tutti i casi un de-challenge positivo e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che sia stabilita l'interazione tra rosuvastatina e ticagrelor che determina rhabdomiolisi. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti rosuvastatina dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ezetimibe/rosuvastatina, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti ezetimibe/rosuvastatina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti ezetimibe/rosuvastatina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)>

DRESS

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

È necessario aggiungere un'avvertenza come segue:

Gravi reazioni avverse cutanee

Gravi reazioni avverse cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali, sono state riportate con rosuvastatina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di reazioni cutanee gravi e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di questa reazione, <medicinale> deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS o DRESS con l'uso del <medicinale>, il trattamento con <medicinale> non deve essere riavviato in questo paziente in nessun momento.

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto la Classe per Sistemi ed Organi (SOC) Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con una frequenza non nota:

Frequenza non nota: reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

<Foglio illustrativo>

- Paragrafo 2 - Cosa è necessario sapere prima di usare <medicinale>

NON PRENDA <medicinale> - O - INFORMI IL MEDICO PRIMA DI PRENDERE <medicinale>:

- **Se ha mai sviluppato una grave eruzione cutanea o desquamazione della pelle, vesciche e / o ulcere alla bocca dopo aver assunto <medicinale> o altri <medicinali correlati>.**

Avvertenze e precauzioni - Faccia particolare attenzione con <medicinale>:

In associazione al trattamento con <medicinale> sono state riportate reazioni cutanee gravi, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Interrompa l'uso di <medicinale> e richieda immediatamente assistenza medica se nota uno dei sintomi descritti nel paragrafo 4.

- Paragrafo 4 - Possibili effetti indesiderati

Interrompa l'assunzione di <medicinale> e richieda immediatamente assistenza medica se manifesta uno dei seguenti sintomi:

- **macchie rossastre non in rilievo, a forma di bersaglio o circolari sul tronco, spesso con vesciche centrali, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson).**

- **Eruzione cutanea diffusa, temperatura corporea elevata e linfonodi ingrossati (sindrome DRESS o sindrome da ipersensibilità ai farmaci).**

[...]

Gli effetti indesiderati di frequenza sconosciuta possono includere:

[...] **Sindrome di Stevens Johnson** (grave condizione di formazione di vesciche su pelle, bocca, occhi e genitali)

Interazione tra ticagrelor e rosuvastatina:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

Le interazioni devono essere aggiunte come segue:

Ticagrelor: Ticagrelor può causare insufficienza renale e può influenzare l'escrezione renale di rosuvastatina, aumentando il rischio di accumulo di rosuvastatina. In alcuni casi, la co-somministrazione di ticagrelor e rosuvastatina ha determinato una diminuzione della funzionalità renale, un aumento del livello di CPK e rabdomiolisi. La funzionalità renale e il controllo della CPK sono raccomandati durante l'uso concomitante di ticagrelor e rosuvastatina.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2 - Cosa deve sapere prima di prendere <medicinale>

Altri medicinali e rosuvastatina

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- anticoagulanti del sangue ad es. warfarin, acenocumarolo o fluindione (il loro effetto fluidificante del sangue e il rischio di sanguinamento può aumentare se assunto insieme a questo medicinale), **ticagrelor** o clopidogrel.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Marzo 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	10 maggio 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	8 luglio 2021