

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ezetimibe/rosuvastatine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

- **DRESS**

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), waaronder in vijf gevallen een nauw tijdelijk verband, een positieve dechallenge en één geval van positieve rechallenge en in twee gevallen "bepaalde" DRESS (volgens de richtlijn PRAC Serious Cutaneous Adverse Reactions [SCARs]), is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen rosuvastatine en DRESS is vastgesteld. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die rosuvastatine bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

- **Interactie tussen ticagrelor en rosuvastatine**

Gezien de beschikbare gegevens over rhabdomyolyse als gevolg van de interactie tussen ticagrelor en rosuvastatine uit de literatuur, waaronder in alle gevallen een positieve dechallenge en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat de interactie tussen rosuvastatine en ticagrelor die resulteert in rhabdomyolyse is vastgesteld. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die rosuvastatine bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ezetimibe/rosuvastatine, is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) ezetimibe/rosuvastatine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die ezetimibe/rosuvastatine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

DRESS:

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient te worden toegevoegd als volgt:

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), welke levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van rosuvastatine. Tijdens het voorschrijven dient men de patiënt te informeren over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, en men dient de patiënt nauwgezet te controleren. Indien tekenen en symptomen verschijnen die deze reactie suggereren, stop dan onmiddellijk met <geneesmiddel> en overweeg een alternatieve behandeling.

Heeft de patiënt door het gebruik van <geneesmiddel> een ernstige reactie ontwikkeld, zoals SJS of DRESS, dan mag de behandeling met <geneesmiddel> bij deze patiënt nooit opnieuw gestart worden.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC (systeem/orgaanklasse) huid- en onderhuidaandoeningen met een frequentie niet bekend:

Frequentie niet bekend: Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Bijsluiter

- Rubriek 2 - Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken - OF - NEEM CONTACT OP MET UW ARTS VOORDAT U <geneesmiddel> GEBRUIKT:

- **Als u ooit een ernstige huiduitslag of huidafschilfering, blaarvorming en/of mondzweren heeft gekregen na het innemen van <geneesmiddel> of andere <gerelateerde geneesmiddelen>.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld in verband met behandeling met <geneesmiddel>. Stop met het gebruik van <geneesmiddel> en zoek onmiddellijk medische hulp als u één van de in rubriek 4 beschreven klachten ervaart.

- Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen

Stop met het gebruik van X en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de volgende symptomen ervaart:

- **roodachtige, niet-verhoogde, ronde vlekken in de vorm van een schietschijf op de romp, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren in mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten (Stevens-Johnson-syndroom).**
- **Uitgebreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom).**

[...]

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

[...] ernstige blaarvorming van de huid, mond, ogen en geslachtsdelen (Stevens-Johnson-syndroom):

Interactie tussen ticagrelor en rosuvastatine:

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

De interacties moeten als volgt worden toegevoegd:

Ticagrelor: Ticagrelor kan nierinsufficiëntie veroorzaken en kan de uitscheiding van rosuvastatine door de nieren beïnvloeden, waardoor het risico op opstapeling van rosuvastatine toeneemt. In sommige gevallen leiden gelijktijdige toediening van ticagrelor en rosuvastatine tot een verminderde nierfunctie, verhoogde CPK-spiegel en rbdomyolyse. Nierfunctie- en CPK-controle wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en rosuvastatine.

Bijsluiter

- Rubriek 2 - Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel het aan uw arts als u geneesmiddelen gebruikt met een van de volgende werkzame stoffen:

- Bloedverdunners zoals warfarine, acenocoumarol of fluïndione (hun bloedverdunnende effect en het risico op bloedingen kunnen worden verhoogd wanneer het samen met dit geneesmiddel wordt ingenomen), **ticagrelor** of clopidogrel.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	maart 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	10 mei 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	8 juli 2021