

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para rosuvastatina + ezetimiba, as conclusões científicas são as seguintes:

- **DRESS**

Face aos dados disponíveis sobre reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) na literatura, incluindo, em cinco casos, uma estreita relação temporal, um *de-challenge* positivo, um caso de *re-challenge* positivo e uma DRESS "definitiva" (de acordo com as Diretrizes do PRAC para reações adversas cutâneas graves (SCARs)) em dois casos, o PRAC considera que foi estabelecida uma relação causal entre a rosuvastatina e DRESS. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de produtos que contêm rosuvastatina deve ser alterada em conformidade.

- **Interação entre o ticagrelor e a rosuvastatina**

Face aos dados disponíveis sobre rabdomiólise como resultado da interação entre o ticagrelor e rosuvastatina na literatura, incluindo em todos os casos um *de-challenge* positivo e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que a interação entre a rosuvastatina e o ticagrelor resultando em rabdomiólise foi estabelecida. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de produtos que contêm rosuvastatina deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a rosuvastatina + ezetimiba, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) rosuvastatina + ezetimiba se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado de produtos no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm rosuvastatina + ezetimiba estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes da informação do medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

DRESS:

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser adicionada uma advertência da seguinte forma:

Reações adversas cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem ser fatais ou com risco de vida, foram notificadas com rosvastatina. No momento da prescrição, os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas de reações cutâneas graves e ser monitorizados de perto. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos desta reação, <nome do medicamento> deve ser descontinuado imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Se o doente desenvolveu uma reação grave como SJS ou DRESS com o uso de <nome do medicamento>, o tratamento com <nome do medicamento> não deve ser reiniciado em nenhum momento neste doente.

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionadas ao grupo CSO de “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” com uma frequência desconhecida:

Frequência desconhecida: reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Folheto Informativo

- Secção 2 – O que precisa de saber antes de utilizar <nome do medicamento>

NÃO TOME <nome do medicamento> – OU – FALE COM O SEU MÉDICO ANTES DE TOMAR <nome do medicamento>:

- **Se alguma vez desenvolveu erupção cutânea grave ou descamação da pele, formação de bolhas e/ou feridas na boca após tomar <nome do medicamento> ou outros <medicamentos relacionados>.**

Advertências e precauções – Tome especial cuidado com <nome do medicamento>:

Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), associadas ao tratamento com <nome do medicamento>. Pare de tomar <nome do medicamento> e procure assistência médica imediatamente se notar algum dos sintomas descritos na secção 4.

- Secção 4 – Efeitos indesejáveis possíveis

Pare de tomar <nome do medicamento> e procure assistência médica imediatamente se notar algum dos seguintes sintomas:

- **manchas avermelhadas não elevadas, semelhantes a alvos ou circulares no tronco, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz,**

genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson).

- **Erupção na pele generalizada, temperatura corporal alta e aumento do volume dos nódulos linfáticos (síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos).**

[...]

Os efeitos indesejáveis de frequência desconhecida podem incluir:

[...] Síndrome de Stevens-Johnson (com formação grave de bolhas na pele, boca, olhos e órgãos genitais)

Interação entre o ticagrelor e rosuvastatina

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

As interações devem ser adicionadas da seguinte forma:

Ticagrelor: Ticagrelor pode causar insuficiência renal e pode afetar a excreção renal de rosuvastatina, aumentando o risco de acumulação de rosuvastatina. Em alguns casos, a administração concomitante de ticagrelor e rosuvastatina provocou diminuição da função renal, aumento do nível de CPK e rabdomiólise. Recomenda-se o controlo da função renal e de CPK durante o uso concomitante de ticagrelor e rosuvastatina.

Folheto Informativo

- Secção 2 - O que precisa de saber antes de tomar <nome do medicamento>

Outros medicamentos e rosuvastatina

Informe o seu médico se estiver a tomar alguns dos seguintes:

- Anticoagulantes, por exemplo varfarina, acenocumarol ou fluindiona (o seu efeito na diluição do sangue e o risco de hemorragia pode aumentar quando tomados em conjunto com este medicamento), **ticagrelor** ou clopidogrel.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de março de 2021
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	10/05/2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	08/07/2021