

Příloha I
Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro kombinaci ezetimib/rosuvastatin byly přijaty tyto vědecké závěry:

- **DRESS**

Vzhledem k dostupným literárním datům popisujícím lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) zahrnujícím v pěti případech úzkou časovou souvislost, pozitivní dechallenge, jeden případ pozitivní rechallenge a 2 případy jednoznačného DRESS [hodnoceného na základě PRAC pokynu pro závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs)] je výbor PRAC toho názoru, že příčinná souvislost mezi rosuvastatinem a DRESS je prokázána. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro léčivé přípravky obsahující rosuvastatin mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

- **Lékové interakce mezi tikagrelorem a rosuvastatinem**

Vzhledem k dostupným literárním datům popisujícím rhabdomyolýzu jako důsledek interakce mezi tikagrelorem a rosuvastatinem, zahrnujícím ve všech případech pozitivní dechallenge a vzhledem k věrohodnému mechanismu účinku je výbor PRAC toho názoru, že interakce mezi rosuvastatinem a tikagrelorem vedoucí k rozvoji rhabdomyolýzy je prokázána. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro léčivé přípravky obsahující rosuvastatin mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ezetimib/rosuvastatinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ezetimib/rosuvastatin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem ezetimib/rosuvastatinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II
**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované
na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

DRESS:

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Má být přidáno následující upozornění:

Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování mají být pacienti poučeni o znamkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt této reakce, je nutné podávání přípravku <název přípravku> okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Pokud se u pacienta při užívání přípravku <název přípravku> rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem <název přípravku> již nikdy znovu zahajovat.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ s frekvencí „není známo“:

Frekvence „není známo“: léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Příbalová informace

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> užívat

Neužívejte přípravek <název přípravku> – nebo – Před užitím přípravku <název přípravku> se poraďte se svým lékařem:

- **Jestliže se u Vás po užití přípravku <název přípravku> nebo jiných léčivých přípravků někdy objevila závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, puchýře a/nebo vředy v ústech.**

Upozornění a opatření – Zvláštní opatření je zapotřebí při užití přípravku <název přípravku>:

Při užívání přípravku <název přípravku> byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Jestliže si všimnete kteréhokoliv z příznaků uvedených v bodě 4, přestaňte přípravek <název přípravku> užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Přestaňte užívat přípravek <název přípravku> a ihned se obraťte na lékaře, pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků:

- **načervenalé nevyvýšené, terčovitě nebo kruhovitě skvrny na trupu, často s puchýři ve středu, olupování kůže, vředy v ústech, krku, v nose, na genitáliích a očích. Těmto závažným kožním**

vyrážkám mohou předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom).

- rozsáhlá kožní vyrážka, vysoká tělesná teplota a zvětšené lymfatické uzliny (syndrom DRESS nebo syndrom přecitlivělosti na léky).

[...]

Nežádoucí účinky s frekvencí výskytu „není známo“ mohou zahrnovat:

[...] ~~Stevensův Johnsonův syndrom (vážný stav se vznikem puchýřů na kůži, v ústech, na očích a genitáliích~~

Interakce mezi tikagrelorom a rosuvastatinem

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Interakce mají být doplněny následovně:

Tikagrelor: tikagrelor může způsobit renální insuficienci a může ovlivnit vylučování rosuvastatinu ledvinami, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. V některých případech vedlo současné podávání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a k rhabdomyolýze. Při současném užívání tikagreloru a rosuvastatinu se doporučuje kontrola funkce ledvin a hladiny CPK.

Příbalová informace

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> užívat

Další léčivé přípravky a rosuvastatin

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků:

- léky na ředění krve, jako jsou warfarin, acenokumarol nebo fluindion (při současném užívání s tímto léčivým přípravkem se může zvýšit jejich účinek na ředění krve a riziko krvácení), **tikagrelor** nebo klopidogrel.

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v březnu 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	10. květen 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	8. červenec 2021