

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την εξετιμίμπη / ροσουβαστατίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

- **DRESS**

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) από τη βιβλιογραφία, τα οποία περιλαμβάνουν, σε πέντε περιπτώσεις, στενή χρονική σχέση, μία περίπτωση υποχώρησης μετά τη διακοπή του φαρμάκου (positive de-challenge) και μία περίπτωση επανεμφάνισης μετά την επανέναρξη του φαρμάκου (positive re-challenge) και «οριστικό» DRESS (σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της PRAC για τις Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (SCAR)) σε δύο περιπτώσεις, η PRAC θεωρεί ότι τεκμηριώνεται η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης ανάμεσα στη ροσουβαστατίνη και το DRESS. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν ροσουβαστατίνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

- **Αλληλεπίδραση μεταξύ τικαγρελόρης και ροσουβαστατίνης**

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων από τη βιβλιογραφία σχετικά με τη ραβδομύλυση ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ τικαγρελόρης και ροσουβαστατίνης, τα οποία περιλαμβάνουν υποχώρηση μετά τη διακοπή του φαρμάκου σε όλες τις περιπτώσεις, και εν όψει ενός ευλογοφανούς μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι τεκμηριώνεται η αλληλεπίδραση μεταξύ τικαγρελόρης και ροσουβαστατίνης η οποία προκαλεί ραβδομύλυση. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν ροσουβαστατίνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την εξετιμίμπη / ροσουβαστατίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ντων) που περιέχει (-ουν) εξετιμίμπη / ροσουβαστατίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που emπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εξετιμίμπη / ροσουβαστατίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράφη)

DRESS:

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη προειδοποίηση:

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, έχουν αναφερθεί με τη ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη συνταγογράφηση οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και να παρακολουθούνται στενά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτή την αντίδραση, το <φάρμακο> θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικής θεραπείας.

Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή DRESS με τη χρήση <φάρμακο>, δεν πρέπει να ξεκινήσει ποτέ ξανά θεραπεία με <φάρμακο> σε αυτόν τον ασθενή.

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία οργανικού συστήματος «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» θα πρέπει να προστεθεί(ούν) η(οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) με συχνότητα «Μη γνωστές»:

Συχνότητα μη γνωστή: Αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)

Φύλλο οδηγιών χρήσης

- Παράγραφος 2.Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το <φάρμακο>

ΜΗΝ ΠΑΡΕΤΕ <φάρμακο> - Η - ΕΝΗΜΕΡΩΣΤΕ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ ΣΑΣ ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ <φάρμακο>:

- **Εάν έχετε ποτέ εμφανίσει σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, φουσκάλες και/ή έλκη στο στόμα μετά από λήψη <φάρμακο> ή άλλου <σχετιζόμενα φάρμακα>.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις - Προσέξτε ιδιαίτερα με το <φάρμακο>:

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με <φάρμακο>. Σταματήστε τη χρήση του <φάρμακο> και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται στην παράγραφο 4.

- Παράγραφος 4 - Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε τη χρήση του <φάρμακο> και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- **Κοκκινωπές, μη εξογκωμένες κηλίδες που μοιάζουν με στόχο ή είναι κυκλικές στον κορμό, συγγά με φουσκάλες στο κέντρο, ξεφλούδισμα του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια. Πριν από αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα μπορεί να εμφανιστούν πυρετός και/ή γριπώδη συμπτώματα (σύνδρομο Stevens-Johnson).**
- **Εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο φαρμακευτικής υπερευαισθησίας).**

[...]

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μη γνωστής συχνότητας μπορεί να περιλαμβάνουν:

[...] Σύνδρομο Stevens-Johnson (σοβαρή πάθηση με φουσκάλες στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα)

Αλληλεπίδραση μεταξύ τικαγρελόρης και ροσουβαστατίνης:

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.5

Θα πρέπει να προστεθεί η(οι) ακόλουθη(ες) αλληλεπίδραση(αλληλεπιδράσεις):

Τικαγρελόρη: Η τικαγρελόρη μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια και ενδέχεται να επηρεάσει τη νεφρική απέκκριση της ροσουβαστατίνης, αυξάνοντας τον κίνδυνο συσσώρευσης της ροσουβαστατίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η συγχορήγηση τικαγρελόρης και ροσουβαστατίνης οδήγησε σε μείωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένα επίπεδα CPK και ραβδομυόλυση. Συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και της CPK κατά την ταυτόχρονη χρήση τικαγρελόρης και ροσουβαστατίνης.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

- Παράγραφος 2: Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το <φάρμακο>

Άλλα φάρμακα και ροσουβαστατίνη

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Αντιπηκτικά φάρμακα π.χ. βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη ή φλουϊνδιόνη (η αντιπηκτική δράση τους και ο κίνδυνος αιμορραγίας ενδέχεται να είναι αυξημένα εάν λαμβάνονται ταυτόχρονα με αυτό το φάρμακο), **τικαγρελόρη** ή κλοπιδογρέλη.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάρτιο του 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	10 Μαΐου 2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	8 Ιουλίου 2021