

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt etsetimibin ja rosuvastatiinin yhdistelmää koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

- **DRESS**

Koska kirjallisuudesta saatavilla olevissa, lääkkeen aiheuttamaa yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) koskevista tiedoissa on kuvattu viidessä tapauksessa tiivis ajallinen yhteys, todettu haittavaikutuksen häviäminen lääkealtistuksen päätyttyä ja yhdessä tapauksessa haittavaikutuksen uusiutuminen uudelleenaltistuksen yhteydessä sekä kahdessa tapauksessa SCAR-luokituksen (PRAC Serious Cutaneous Adverse Reactions) mukainen ”selkeä” (”definite”) DRESS, PRAC pitää rosuvastatiinin ja DRESS-oireyhtymän välistä syy-yhteyttä vahvistettuna. Näin ollen PRAC katsoi, että rosuvastatiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

- **Tikagrelorin ja rosuvastatiinin yhteisvaikutus**

Ottaen huomioon tikagrelorin ja rosuvastatiinin yhteisvaikutuksesta johtuvaa rabdomyolyyisia koskevat, saatavilla olevat tiedot, joiden mukaan kaikissa tapauksissa haittavaikutus hävisi lääkealtistuksen päätyttyä, sekä sen perusteella, että todennäköinen vaikutusmekanismi on tiedossa, PRAC pitää rosuvastatiinin ja tikagrelorin yhteisvaikutuksesta johtuvaa rabdomyolyyisia vahvistettuna. Näin ollen PRAC katsoi, että rosuvastatiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Etsetimibin ja rosuvastatiinin yhdistelmää koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että etsetimibin ja rosuvastatiinin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin etsetimibin ja rosuvastatiinin yhdistelmää sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

DRESS:

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus on lisättävä:

Vaikeat ihoreaktiot

Rosuvastatiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja lääkkeen aiheuttamaa yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Potilaille on kerrottava valmisteen määräämisen yhteydessä vaikeiden ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, <lääkkeen> käyttö on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

Jos potilaalle on kehittynyt <lääkkeen> käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai DRESS, hoitoa <lääkkeellä> ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan ”Iho ja ihonalainen kudos” esiintymistiheydellä tuntematon:

Tuntematon: Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Pakkausseloste

- Kohta 2 – Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <lääkettä>

ÄLÄ OTA <lääkettä> - TAI - KERRO LÄÄKÄRILLE ENNEN KUIN OTAT <lääkettä>:

- jos sinulla on joskus ilmennyt vaikeaa ihottumaa tai ihon kesimistä, rakkalamuodostusta ja/tai suun haavaumia <lääkkeen> tai muiden <samankaltaisten lääkkeiden> ottamisen jälkeen.

Varoitukset ja varotoimet - Ole erityyden varovainen <lääkkeen> suhteen:

<Lääke>-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Lopeta <lääkkeen> käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee mikä tahansa kohdassa 4 kuvatuista oireista.

- Kohta 4 - Mahdolliset haittavaikutukset

Lopeta <lääkkeen> käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista:

- **punertavia, tasaisia, rengasmaisia tai pyöreitä, usein keskiosastaan rakkulaisia läiskiä vartalolla, ihon kesimistä tai haavaumia suussa, nielussa, nenässä, sukupuolielimissä tai silmissä. Ennen näitä vakavia ihottumia voi ilmetä kuumetta ja flunssan kaltaisia oireita (Stevens–Johnsonin oireyhtymä).**

- **laaja-alaista ihottumaa, kuumetta ja laajentuneita imusolmukkeita (DRESS-oireyhtymä tai lääkeyliherkkyysoireyhtymä).**

[...]

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon, saattavat olla:

[...] Stevens–Johnsonin oireyhtymä (vakava sairaus, jossa muodostuu rakkuloita ihoon, suuhun, silmien alueelle ja sukupuolielimiin)

Tikagrelorin ja rosuvastatiinin yhteisvaikutus:

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.5

Seuraava yhteisvaikutus / seuraavat yhteisvaikutukset on lisättävä:

Tikagrelori: Tikagrelori voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja saattaa vaikuttaa rosuvastatiinin eritykseen munuaisten kautta ja suurentaa näin rosuvastatiinin kertymisen riskiä. Joissakin tapauksissa tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikainen anto on aiheuttanut munuaisten toiminnan heikkenemistä, suurentuneita kreatiinikinaasipitoisuuksia ja rabdomyolyyseja. Tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikaisen käytön yhteydessä suositellaan munuaisten toiminnan ja kreatiinikinaasiarvojen seuranta.

Pakkausseloste

- Kohta 2 – Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <lääkettä>

Muut lääkevalmisteet ja rosuvastatiini

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista:

- verenhennuslääkkeitä, kuten varfariinia, asenokumarolia tai fluindionia (niiden verta ohentava vaikutus saattaa voimistua ja verenvuotoriski suurentua, jos niitä otetaan yhdessä tämän lääkkeen kanssa), **tikagreloria** tai klopidogreelia.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous maaliskuu 2021
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	10.5.2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	8.7.2021