

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za ezetimib/rosuvastatin, znanstveni zaključci su sljedeći:

- **DRESS**

S obzirom na dostupne podatke iz literature o reakciji na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) uključujući blisku vremensku povezanost u pet slučajeva, pozitivni *de-challenge* i jedan slučaj pozitivnog *re-challengea* te „potvrđeni“ DRESS (prema PRAC-ovoj smjernici za teške kožne nuspojave SCAR) u dva slučaja, PRAC smatra da je utvrđena uzročna povezanost između rosuvastatina i DRESS-a. PRAC je zaključio da se informacije o lijekovima koji sadrže rosuvastatin moraju izmijeniti sukladno tome.

- **Interakcija između tikagrelora i rosuvastatina**

S obzirom na dostupne podatke iz literature o rabdomiolizi kao posljedici interakcije između tikagrelora i rosuvastatina, uključujući u svim slučajevima pozitivni *de-challenge*, te s obzirom na vjerojatni mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je utvrđena interakcija između rosuvastatina i tikagrelora koja dovodi do rabdomiolize. PRAC je zaključio da se informacije o lijekovima koji sadrže rosuvastatin moraju izmijeniti sukladno tome.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za ezetimib/rosuvastatin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) ezetimib/rosuvastatin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže ezetimib/rosuvastatin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

DRESS:

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati upozorenje kako slijedi:

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina. U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje <ime lijeka> treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

Ako je prilikom primjene <ime lijeka> bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESS-a, liječenje <ime lijeka> u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalosti „nepoznato“:

Nepoznata učestalost: Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Uputa o lijeku

- Dio 2 - Što morate znati prije nego počnete uzimati <ime lijeka>

Nemojte uzimati <ime lijeka> - ili – Obratite se svom liječniku prije nego uzmete <ime lijeka>:

- Ako ste ikad razvili teški kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima nakon uzimanja <ime lijeka> ili drugih <srodnih lijekova>.

Upozorenja i mjere opreza – Posebno obratite pažnju prilikom uzimanja <ime lijeka>

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), zabilježene su kod liječenja <ime lijeka>. Prestanite uzimati <ime lijeka> i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje simptome opisane u dijelu 4.

- Dio 4 – Moguće nuspojave

Prestanite uzimati <ime lijeka> i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- crvenkaste mrlje u razini kože, u obliku mete ili kružne mrlje na trupu, često sa središnjim mjehurićima, ljuštenjem kože, čirevima u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom).

- **Široko raširen osip, visoka tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima također poznata kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek).**

[...]

Nuspojave nepoznate učestalosti mogu uključivati:

[...] Stevens Johnsonov sindrom (ozbiljnu kožnu bolest kod koje dolazi do pojave mjehura na koži, u ustima te na očima i spolnim organima).

Interakcija između tikagrelora i rosuvastatina:

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5

Potrebno je dodati interakciju(e) kako slijedi:

Tikagrelor: Tikagrelor može uzrokovati bubrežnu insuficijenciju te može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. U nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rhabdomiolize. Preporučeno je kontrolirati bubrežnu funkciju i razinu kreatin fosfokinaze tijekom istodobne primjene tikagrelora i rosuvastatina.

Uputa o lijeku

- Dio 2 - Što morate znati prije nego počnete uzimati <ime lijeka>

Drugi lijekovi i rosuvastatin

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo što od navedenog:

- Lijekovi koji razrjeđuju krv, npr. varfarin, acenokumarol ili fluindion (njihov učinak razrjeđivanja krvi i rizik od krvarenja mogu se povećati dok se uzimaju zajedno s ovim lijekom), **tikagrelor** ili klopidogrel.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u ožujku 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	10. svibnja 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	8. srpnja 2021.