

## **I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par ezetimibu / rosuvastatīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem, zinātniskie secinājumi ir šādi:

- **DRESS**

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), tai skaitā par pieciem gadījumiem, kuros konstatēta cieša saistība laika ziņā, pozitīva reakcija uz zāļu lietošanas pārtraukšanu, kā arī vienā gadījumā pozitīva reakcija zāļu lietošanas atsākšanas gadījumā un divos gadījumos "viennozīmīgs" DRESS (saskaņā ar PRAC Nopietnu ādas nevēlamo blakusparādību (SCAR) vadlīnijām), PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp rosuvastatīnu un DRESS ir pierādīta. PRAC secināja, ka jāveic atbilstošas izmaiņas rosuvastatīnu saturošo zāļu informācijā.

- **Mijiedarbība starp tikagreloru un rosuvastatīnu**

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par tikagrelora un rosuvastatīna mijiedarbības rezultātā radušos rbdomiolīzi, tai skaitā visos gadījumos konstatēto pozitīvo reakciju pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, kā arī ņemot vērā ar šādu reakciju ticami saistīto darbības mehānismu, PRAC uzskata, ka ir pierādīta rbdomiolīzi izraisoša mijiedarbība starp rosuvastatīnu un tikagreloru. PRAC secināja, ka jāveic atbilstošas izmaiņas rosuvastatīnu saturošo zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ezetimibu / rosuvastatīnu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur ezetimibu / rosuvastatīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur ezetimibu / rosuvastatīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh nostāju.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos** (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

## **DRESS**

### **Zāļu apraksts**

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

### **Smažas ādas nevēlamās blakusparādības**

**Lietojot rosuvastatīnu, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām, tai skaitā par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), kas var būt bīstama dzīvībai vai letāla. Zāļu parakstišanas brīdī pacienti jāinformē par smagu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem un stingri jāuzrauga. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šo reakciju, <zāļu> lietošana nekavējoties jāpārtauc un jāapsver alternatīva terapija.**

**Ja, lietojot <zāles>, pacientam ir radusies nopietna reakcija, piemēram, SJS vai DRESS, ārstēšanu ar <zālēm> šim pacientam nekad vairs nedrīkst atsākt.**

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasifikācijas grupā "Ādas un zemādas audu bojājumi" ar biežumu "nav zināmi" jānorāda šāda(-as) nevēlama(-as) blakusparādība(-as):

### **Biežums nav zināms: zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)**

### **Lietošanas instrukcija**

- 2. punkts. "Kas Jums jāzina pirms <zāļu> lietošanas"

**NELIETOJIET <zāles> - VAI - PIRMS <zāļu> LIETOŠANAS INFORMĒJIET ARSTU:**

- **Ja Jums kādreiz pēc <zāļu> vai citu <radniecīgu zāļu> lietošanas ir bijuši smagas pakāpes ādas izsitumi vai ādas lobīšanās, pūšļu veidošanās un/vai čūlinas mutē.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošana - Īpaša piesardzība, lietojot <zāles, nepieciešama šādos gadījumos:

**Saistībā ar <zāļu> lietošanu ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tai skaitā par Stīvensa-Džonsona sindromu un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS). Ja pamanāt kādus no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet <zāļu> lietošanu un vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.**

- 4. punkts. „Iespējamās blakusparādības”

Ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet <zāļu> lietošanu un vērsieties pēc medicīniskas palīdzības:

- **sarkanīgi mērķim līdzīgi vai apaļi plankumi bez pacēluma uz rumpja, bieži ar pūšļiem izsitumu centrālajā daļā, ādas lobīšanos, čūlām mutes dobumā, rīklē, degunā, uz**

**dzimumorgāniem un acīs. Pirms šiem nopietnajiem ādas izsitumiem var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stivensa-Džonsona sindroms).**

- **Plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms vai zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms).**

[...]

Iespējamās blakusparādības, kuru biežums nav zināms:

[...] Stivensa-Džonsona sindroms (nopietns stāvoklis ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē, acīs un uz dzimumorgāniem)

### **Mijiedarbība starp tikagreloru un rosuvastatīnu**

#### **Zāļu apraksts**

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību(-ām):

**Tikagrelors: tikagrelors var izraisīt nieru mazspēju un ietekmēt rosuvastatīna izdalīšanos caur nierēm, paaugstinot rosuvastatīna uzkrāšanās risku. Dažos gadījumos tikagrelora un rosuvastatīna vienlaicīga lietošana izraisa nieru darbības pavājināšanos, KFK līmeņa paaugstināšanos un rbdomiolīzi. Lietojot tikagreloru vienlaicīgi ar rosuvastatīnu, ieteicams kontrolēt nieru darbību un KFK līmeni.**

#### **Lietošanas instrukcija**

- 2. punkts "Kas Jums jāzina pirms <zāļu> lietošanas"

Citas zāles un rosuvastatīns

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- asinis šķidrinošus līdzekļus, piemēram, varfarīnu, acenokumarolu vai fluindionu (lietojot kopā ar šīm zālēm, var būt pastiprināta to asinis šķidrinošā iedarbība un var būt paaugstināts asiņošanas risks), **tikagreloru** vai klopidogrelu.

### **III pielikums**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**

## Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2021. gada marta <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	10/05/2021
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	08/07/2021