

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ezetymibu z rozuwastatyną, wnioski naukowe są następujące:

- **DRESS (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)**

W świetle dostępnych pochodzących z piśmiennictwa danych na temat reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), obejmujących pięć przypadków, w których odnotowano bliski związek czasowy z pozytywnym skutkiem odstawienia leku, jeden przypadek, w którym nastąpił nawrót objawów po wznowieniu leczenia oraz dwa przypadki z „rozpoznanym” zespołem DRESS [zgodnie z wytycznymi komitetu PRAC dotyczącymi ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry; (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*.)], komitet PRAC uznał występowanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem rozuwastatyny i wystąpieniem zespołu DRESS. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających rozuwastatynę należy odpowiednio zmienić.

- **Interakcja między tikagrelorem i rozuwastatyną**

W świetle dostępnych pochodzących z piśmiennictwa danych na temat rhabdomyolizy występującej w wyniku interakcji między tikagrelorem i rozuwastatyną, w tym we wszystkich przypadkach z pozytywnym skutkiem odstawienia leku oraz biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uznał, że występuje interakcja między rozuwastatyną i tikagrelorem, prowadząca do rhabdomyolizy. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających rozuwastatynę należy odpowiednio zmienić.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ezetymibu z rozuwastatyną grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancje czynne ezetymib z rozuwastatyną pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające ezetymib z rozuwastatyną są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawca (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

DRESS:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

Podczas stosowania rozuwastatyny występowały ciężkie skórne działania niepożądane w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS ang. Stevens-Johnson syndrome) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), mogące zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Przepisując lek, należy poinformować pacjenta o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych oraz uważnie go obserwować w czasie leczenia. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i rozważyć alternatywne leczenie.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS podczas stosowania leku <nazwa własna>, nie należy nigdy ponownie stosować tego leku u tego pacjenta.

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” , zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC), z częstością występowania „częstość nieznana”:

Częstość nieznana: reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Kiedy nie przyjmować leku <nazwa własna> - lub - Należy powiedzieć lekarzowi przed przyjęciem leku <nazwa własna>:

- **Jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła wysypka skórna o ciężkim nasileniu lub łuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia w jamie ustnej po przyjęciu leku <nazwa własna> lub innych <leków podobnych>.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności - Kiedy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku <nazwa własna>:

W związku ze stosowaniem leku <nazwa własna> notowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS). Jeśli wystąpi którykolwiek z objawów opisanych w punkcie 4, należy przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

- Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Należy przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- zaczerwienione płaskie, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami w środku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu. Występowanie tego typu groźnych wysypek skórnych mogą poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne (zespół Stevensa-Johnsona).
- rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).

[...]

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania mogą obejmować:

[...] Zespół Stevensa-Johnsona (ciężka pęcherzowa choroba skóry, jamy ustnej, oczu i narządów płciowych)

Interakcja między tikagrelorom i rozuwastatyną:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.5

Należy dodać następujące interakcje:

Tikagrelor.

Tikagrelor może powodować niewydolność nerek i wpływać na wydalanie rozuwastatyny przez nerki, zwiększając ryzyko kumulacji rozuwastatyny. W niektórych przypadkach jednoczesne stosowanie tikagreloru i rozuwastatyny prowadziło do pogorszenia czynności nerek, zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej i rabdomiolizy. Podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru i rozuwastatyny zaleca się kontrolowanie czynności nerek i aktywności kinazy kreatynowej.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Rozuwastatyna a inne leki

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu poniższych leków:

- Leki rozrzedzające krew np. warfaryna, acenokumarol lub fluindion (ich działanie rozrzedzające krew i ryzyko krwawienia mogą być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z tym lekiem), **tikagrelor** lub kłopidogrel.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w marcu 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	10. maja 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	8. lipca 2021 r.