

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja  
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ezetimib / rosuvastatin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

- **DRESS**

Glede na podatke, ki so o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) na voljo iz literature, vključno s petimi primeri s tesno časovno povezanostjo, izzvenitev neželenih učinkov po prenehanju dajanja zdravila (pozitivna deprovokacija), enim primerom pojava neželenih učinkov ob ponovnem dajanju zdravila (pozitivna reprovokacija) in "definitivnim" DRESS (glede na smernico PRAC o resnih kožnih neželenih učinkih (SCAR)) v dveh primerih, odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med rosuvastatinom in sindromom DRESS ugotovljena. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo rosuvastatin, ustrezno spremeniti.

- **Medsebojno delovanje med tikagrelorjem in rosuvastatinom**

Glede na podatke o rabdmiolizi kot posledici medsebojnega delovanja med tikagrelorjem in rosuvastatinom iz literature, vključno z vsemi primeri pozitivne deprovokacije in glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je medsebojno delovanje med rosuvastatinom in tikagrelorjem, ki povzroči rabdmiolizo, ugotovljeno. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo rosuvastatin, ustrezno spremeniti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ezetimib / rosuvastatin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) ezetimib / rosuvastatin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo ezetimib / rosuvastatin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in vlagatelji/imetniki dovoljenja za promet upoštevajo to stališče CMDh .

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)  
za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

### **DRESS:**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

#### **Hudi kožni neželeni učinki**

**Med uporabo rosuvastatina so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni. Ob času predpisovanja zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij in bolnike skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšno reakcijo, je treba zdravilo <zdravilo> nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.**

**Če se bolniku med uporabo zdravila <zdravilo> pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS ali DRESS, takšen bolnik nikoli več ne sme dobiti zdravila <zdravilo>.**

- Poglavlje 4.8

Naslednje neželene učinke je treba dodatki pri organskem sistemu "Bolezni kože in podkožja" s pogostnostjo "neznana":

#### **Pogostnost neznana: Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)**

#### **Navodilo za uporabo:**

- Poglavlje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo <zdravilo>

**NE JEMLJITE ZDRAVILA <zdravilo> – ALI – PREDEN VZAMETE ZDRAVILO <zdravilo> OBVESTITE ZDRAVNIKA:**

- **Če se vam je kdaj po jemanju zdravila <zdravilo> ali drugih <podobnih zdravil> pojavil hud izpuščaj na koži ali lupljenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih.**

Opozorila in previdnostni ukrepi – Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila <zdravilo>:

**Med zdravljenjem z zdravilom <zdravilo> so poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS). Prenehajte uporabljati zdravilo <zdravilo> in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, opisanih v poglavju 4.**

- Poglavlje 4 – Možni neželeni učinki

Prenehajte uporabljati zdravilo <zdravilo> in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- **rdečkaste, nedvignjene, tarčam podobne ali okrogle lise na trupu, pogosto z osrednjimi mehurji, lupljenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred**

**temi resnimi izpuščaji na koži se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom).**

- **razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo).**

[...]

Med neželenimi učinki z neznano pogostnostjo so lahko:

[...] Stevens-Johnsonov sindrom (resno stanje z mehurji na koži, v ustih, na očeh in spolovilih)

### **Medsebojno delovanje med tikagrelorjem in rosuvastatinom:**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavje 4.5

Dodati je treba naslednja medsebojna delovanja:

**Tikagrelor: Tikagrelor lahko povzroči ledvično insuficienco in lahko poslabša izločanje rosuvastatina skozi ledvice, s čimer poveča tveganje za kopičenje rosuvastatina. V nekaterih primerih je sočasna uporaba tikagrelorja in rosuvastatina povzročila zmanjšanje delovanja ledvic, zvišanje ravni CPK in rabdmiolizo. Med sočasno uporabo tikagrelorja in rosuvastatina je priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic in raven CPK.**

#### **Navodilo za uporabo**

- Poglavje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <zdravilo>

Druga zdravila in rosuvastatin

Zdravnika morate obvestiti, če jemljete kar koli od naslednjega:

- Zdravila proti strjevanju krvi, npr. varfarin, acenokumarol ali fluindion (njihov učinek proti strjevanju krvi in tveganje za krvavitve se lahko med sočasnim jemanjem s tem zdravilom povečajo), **tikagrelor** ali klopidogrel.

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh marca 2021
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	10. maj 2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	8. julij 2021