

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид докладът за оценка на PRAC относно ПАДБ за еритромицин (за системно приложение), научните заключения са, както следва:

Експозиция по време на бременност

С оглед на наличните данни за общи сериозни вродени малформации след експозиция *in utero* от наблюдателни проучвания, PRAC счита, че трябва да се предостави информация за общия риск от сериозни вродени малформации. PRAC заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи еритромицин (форми за системно приложение), трябва да бъде съответно изменена.

Лекарствено взаимодействие с кортикостероиди

С оглед на наличните данни в литературата за взаимодействие с кортикостероиди за системно или инхалаторно приложение и с оглед на правдоподобния механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между еритромицин и повишената системна експозиция на кортикостероиди най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи еритромицин (форми за системно приложение), трябва да бъде съответно изменена.

Взаимодействие с ломитапид

С оглед на наличните данни в литературата за взаимодействие с ломитапид, данните върху опаковката на други макролидни антибиотици (klarитромицин) и ломитапид, и с оглед на правдоподобния механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между еритромицин и значително повишените трансминази с ломитапид най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи еритромицин (форми за системно приложение), трябва да бъде съответно изменена.

Взаимодействие с хлорохин/хидроксихлорохин

С оглед на наличните данни за повишен риск от сърдечна аритмия и сериозни сърдечносъдови нежелани събития след съпътстваща употреба на хлорохин/хидроксихлорохин и макролидния антибиотик азитромицин, публикувани неотдавна от Lane et al (2020), и с оглед на правдоподобния механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между еритромицин и повишения риск от сърдечна аритмия и сериозни сърдечносъдови нежелани събития при съпътстваща употреба на хидроксихлорохин или основното съединение – хлорохин, най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи еритромицин (форми за системно приложение), трябва да бъде съответно изменена.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за еритромицин (за системно приложение), CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) еритромицин (за системно приложение), е непроменено при спазване на предложените промени в продуктовата информация.

CMDh стигна до становището, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). При случаите, в които други лекарствени продукти, съдържащи еритромицин (за системно приложение), са

понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтрият текст е задраскан)

Експозиция по време на бременност

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.6

Следва да се добави нова информация по отношение на риска(те) на продукта при употреба по време на бременност, както следва (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтрият текст е задраскан):

Бременност

Не са правени подходящи и добре контролирани изпитвания при бременни жени. **Наличните епидемиологични проучвания за риска от сериозни вродени малформации при употребата на макролиди, включително еритромицин, по време на бременност имат противоречиви резултати.** Въпреки това Някои наблюдателни проучвания при хора, съобщават за сърдечносъдови малформации след експозиция на лекарствени продукти, съдържащи еритромицин, по време на ранна бременност.

Съобщава се, че еритромицинът преминава плацентарната бариера при хора, но плазмените нива при фетуса обикновено са ниски.

Има съобщения, че експозицията на макролидни антибиотици при майката в рамките на 10 седмици след раждането може да е свързана с по-висок риск от детска хипертрофична пилорна стеноза (IHPS).

Еритромицинът трябва да се използва от жени по време на бременност само при абсолютна необходимост.

[...]

Листовка

- Точка 2

Какво трябва да знаете, преди да приемете [име на продукта]

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Активното вещество на [име на продукта] може да премине през плацентата при бременни жени и се отделя в кърмата. **Информацията от проучванията относно риска от вродени дефекти е противоречива, но в някои проучвания се съобщава за сърдечни дефекти след употреба на <име на продукта> при ранна бременност.**

Еритромицинът трябва да се използва от жени по време на бременност или кърмене само ако е абсолютно необходим.

Лекарствено взаимодействие с кортикостероиди

Препоръчват се следните промени в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи активното вещество еритромицин (форми за системно приложение) (новият текст е **подчертан и удебелен**):

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.5

Следва да се добави следното взаимодействие:

Кортикостероиди

Трябва да се внимава при съпътстващата употреба на еритромицин с кортикостероиди за системно и инхалаторно приложение, които се метаболизират предимно от СYP3A, поради възможността за повишена системна експозиция на кортикостероидите. При съпътстващата употреба пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за системни нежелани реакции, предизвикани от кортикостероидите.

Листовка

- Точка 2

Какво трябва да знаете, преди да приемете [име на продукта]

Други лекарства и [име на продукта]

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, дори и такива отпускани без лекарско предписание.

[...]

Това е важно и ако приемате лекарства, наречени:

[...]

Кортикостероиди, приемани през устата, чрез инжектиране или инхалаторно (използват се за потискане на имунната система на организма – помага при лечението на редица състояния);

Взаимодействие с ломитапид

Препоръчват се следните промени в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи активното вещество еритромицин (форми за системно приложение) (новият текст е **подчертан и удебелен**):

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.3

Следва да се добави следното противопоказание:

[...]

Съпътстващото приложение на еритромицин и ломитапид е противопоказано (вж. точка 4.5).

- Точка 4.5

Следва да се добави следното взаимодействие:

Инхибитори на HMG CoA (3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А) редуктазата: Еритромицин е противопоказан при пациенти, получаващи инхибитори на HmG-CoA редуктазата ловастатин и симвастатин (вж. точка 4.3). Съобщава се, че еритромицин повишава концентрациите на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата. Рядко се съобщава за рабдомиолиза при пациенти, приемащи съпътстващо тези лекарства.

Съпътстващото приложение на еритромицин с ломитапид е противопоказано поради възможността за значително повишаване на трансaminaзите (вж. точка 4.3).

Листовка

- Точка 2

Какво трябва да знаете, преди да приемете [име на продукта]

Не приемайте [име на продукта]:

- ако в момента приемате лекарство, наречено:

-ломитапид (използва се за понижаване на повишените кръвни липиди, като холестерол и триглицериди). Приемът на това лекарство по едно и също време с еритромицин може да доведе до повишаване на ензимите, произвеждани от чернодробните клетки (трансaminaзи), което показва, че черният дроб е натоварен и може да доведе до чернодробни проблеми.

Взаимодействие с хлорохин/хидроксихлорохин

Препоръчват се следните промени в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи активното вещество еритромицин (новият текст е **подчертан и удебелен**):

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.5

Следва да се добави следното взаимодействие:

Хидроксихлорохин и хлорохин: Еритромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи тези лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, поради възможността да се предизвика сърдечна аритмия и сериозни нежелани сърдечносъдови събития.

Листовка

- Точка 2

Какво трябва да знаете, преди да приемете [име на продукта]

[...]

Други лекарства и <X>

[...]

Това е важно и ако приемате лекарства, наречени:

• хидроксихлорохин или хлорохин (използван за лечение на състояния, включително ревматоиден артрит, или за лечение или профилактика на малария). Приемът на тези лекарства по едно и също време с еритромицин може да увеличи вероятността от поява на нарушения на сърдечния ритъм и други сериозни нежелани реакции, които засягат сърцето Ви.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

[

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	10 ноември 2022 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	04 януари 2023 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	23 февруари 2023 г.