

Příloha I

Vědecké závěry a důvody pro úpravu podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) pro erytromycin (systémové použití) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Expozice přípravku během těhotenství

Vzhledem k údajům o obecných závažných vrozených vývojových vadách po expozici přípravku v děloze dostupných z pozorovacích studií se výbor PRAC domnívá, že by měly být podány informace o rizicích obecných závažných vrozených vývojových vad. Výbor PRAC došel k závěru, že informace o léčivých přípravcích obsahujících erytromycin (systémové přípravky) by měly být pozměněny odpovídajícím způsobem.

Lékové interakce s kortikosteroidy

Vzhledem k údajům o interakci se systémovými nebo inhalačními kortikosteroidy z dostupných odborných publikací a věrohodnému mechanismu působení se výbor PRAC domnívá, že existuje přinejmenším opodstatněná příčinná souvislost mezi erytromycinem a zvýšenou systémovou expozicí kortikosteroidům. Výbor PRAC došel k závěru, že informace o přípravcích obsahujících erytromycin (systémové přípravky) by měly být pozměněny odpovídajícím způsobem.

Lékové interakce s lomitapidem

Vzhledem k údajům o interakci s lomitapidem dostupných z odborných publikací, označení jiných makrolidů (klarithromycinu) a lomitapidu a věrohodnému mechanismu působení se výbor PRAC domnívá, že existuje přinejmenším opodstatněná příčinná souvislost mezi erytromycinem a výrazně zvýšenými transaminázami s lomitapidem. Výbor PRAC došel k závěru, že informace o léčivých přípravcích obsahujících erytromycin (systémové přípravky) by měly být pozměněny odpovídajícím způsobem.

Lékové interakce s chlorochinem/hydroxychlorochinem

Vzhledem k údajům o zvýšeném riziku srdeční arytmie a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod po současném užívání chlorochinu/hydroxychlorochinu a makrolidového antibiotika azitromycinu dostupných z nedávné odborné publikace Lane et al (2020), a vzhledem k věrohodnému mechanismu působení se výbor PRAC domnívá, že existuje přinejmenším opodstatněná příčinná souvislost mezi erytromycinem a zvýšeným rizikem srdeční arytmie a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod při současném užívání hydroxychlorochinu nebo jeho základní složky, chlorochinu. Výbor PRAC došel k závěru, že informace o léčivých přípravcích obsahujících erytromycin (systémové přípravky) by měly být pozměněny odpovídajícím způsobem.

Koordinační skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Důvody pro úpravu podmínek rozhodnutí o registraci

Koordinační skupina CMDh na základě vědeckých závěrů pro erythromycin (systémové použití) je toho názoru, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího erythromycin (systémové použití) zůstává beze změny při zohlednění navrhovaných změn v informacích o přípravku.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že by rozhodnutí o registraci přípravků, které spadají do oblasti působnosti tohoto jednotného posouzení PSUR, mělo být změněno. Pokud jsou v EU v současné době registrovány další léčivé přípravky obsahující erytromycin (systémové použití) nebo pokud se na tyto přípravky vztahují budoucí postupy registrace v EU, doporučuje skupina CMDh, aby příslušné členské

státy a žadatelé/vlastníci rozhodnutí o registraci tento postoj skupiny CMDh řádně zohlednili.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný /
léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být zahrnuty do odpovídajících bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a zvýrazněný tučně**, odstraněný text ~~přeškrtnutý~~)

Expozice přípravku během těhotenství

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.6

Nové informace týkající se rizik spojených s používáním přípravku v těhotenství by měly být doplněny následovně (nový text **podtržený a zvýrazněný tučně**, odstraněný text ~~přeškrtnutý~~):

Těhotenství

~~Neexistují žádné přiměřené a dobře vedené studie u gravidních žen.~~ **Dostupné epidemiologické studie o rizicích vzniku závažných vrozených vývojových vad při užívání makrolidů včetně erytromycinu během těhotenství uvádějí protichůdné výsledky.** Některé observační studie u lidí však zjistily kardiovaskulární malformace po expozici léčivým přípravkům obsahujícím erytromycin během raného stadia těhotenství.

Bylo zaznamenáno, že erytromycin prochází lidskou placentární bariérou, ale jeho koncentrace ve fetální plazmě je obecně nízká.

Některé zprávy ukazují, že expozice matky makrolidovým antibiotikům v období 10 týdnů před porodem může být spojena s vyšším rizikem vzniku novorozenecké hypertrofické stenózy pyloru (IHPS).

Ženy by měly během těhotenství užívat erytromycin pouze v případě, že je to nezbytně nutné.

[...]

Příbalová informace

- Bod 2. Co byste měli vědět, než začnete užívat [product name]

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, myslíte si, že byste mohla být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, před zahájením užívání tohoto přípravku se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Účinná látka [product name] se může u těhotných žen dostat přes placentu a vylučuje se v mateřském mléce. **Informace ze studií ohledně rizika vrozených vad jsou nejednotné, ale některé z nich popisují srdeční vady po použití <product name> v raném těhotenství.**

Ženy by měly během těhotenství nebo kojení užívat erytromycin pouze v případě, že je to nezbytně nutné.

Lékové interakce s kortikosteroidy

V informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících účinnou látku erythromycin (systémové přípravky) se doporučují následující změny (nový text **podtržený a zvýrazněný tučně**):

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Lékové interakce je třeba doplnit následovně:

Kortikosteroidy

Je třeba věnovat zvýšenou pozornost souběžnému užívání erytromycinu se systémovými a inhalačními kortikosteroidy, které jsou primárně metabolizovány CYP3A, protože může dojít ke zvýšené systémové expozici kortikosteroidům. V případě souběžného užívání je třeba pacienty pečlivě sledovat z důvodu možných nežádoucích účinků systémových kortikosteroidů.

Příbalová informace

- Bod 2. Co byste měli vědět, než začnete užívat [product name]

Jiné léčivé přípravky a [product name]

Pokud užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo byste mohl(a) užívat jakékoli jiné léčivé přípravky, včetně vydaných bez lékařského předpisu, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka.

[...]

To je důležité i v případě, že užíváte následující léčivé přípravky:

[...]

Kortikosteroidy podávané orálně, injekčně nebo inhalačně (používají se k utlumení imunitního systému organismu a jsou vhodné při léčbě celé řady onemocnění);

Lékové interakce s lomitapidem

V informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících účinnou látku erythromycin (systémové přípravky) se doporučují následující změny (nový text **podtržený a zvýrazněný tučně**):

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.3

Kontraindikace je třeba doplnit následovně:

[...]

Souběžné podávání erytromycinu a lomitapidu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

- Bod 4.5

Lékové interakce je třeba doplnit následovně:

Inhibitory HMG-CoA reduktázy: Erytromycin je kontraindikován u pacientů užívajících inhibitory HmG-CoA reduktázy lovastatin a simvastatin (viz bod 4.3). Erytromycin podle dostupných údajů zvyšuje koncentrace inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Byly zaznamenány ojedinělé případy rhabdomyolýzy u pacientů užívajících souběžně tyto přípravky.

Souběžné podávání erytromycinu s lomitapidem je kontraindikováno z důvodu možnosti značného zvýšení transamináz (viz bod 4.3).

Příbalová informace

- Bod 2. Co byste měli vědět, než začnete užívat [product name]

[product name] neužívejte:

- pokud v současnosti užíváte:

- lomitapid (používá se ke snížení zvýšené hladiny krevních tuků, jako je cholesterol a triglyceridy). Souběžné užívání tohoto léčivého přípravku s erytromycinem může vést ke zvýšení enzymů produkovaných jaterními buňkami (transamináz), což představuje zatížení jater a může to způsobit problémy s játry.

Lékové interakce s chlorochinem/hydroxychlorochinem

V informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících účinnou látku erythromycin se doporučují následující změny (nový text **podtržený a zvýrazněný tučně**):

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Lékové interakce je třeba doplnit následovně:

Hydroxychlorochin a chlorochin: U pacientů užívajících tyto léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, by měl být erytromycin používán se zvýšenou opatrností z důvodu rizika vzniku srdeční arytmie a nežádoucích závažných kardiovaskulárních projevů.

Příbalová informace

- Bod 2. Co byste měli vědět, než začnete užívat [product name]

[...]

Jiné léčivé přípravky a <X>

[...]

To je důležité i v případě, že užíváte následující léčivé přípravky:

• hydroxychlorochin nebo chlorochin (používají se k léčbě onemocnění, včetně revmatoidní artritidy, nebo k léčbě či prevenci malárie). Souběžné užívání těchto léčivých přípravků s erytromycinem může zvýšit pravděpodobnost výskytu abnormálního srdečního rytmu a dalších závažných nežádoucích účinků, které mají vliv na srdce.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci tohoto stanoviska

[

Harmonogram pro implementaci tohoto stanoviska

Přijetí stanoviska skupiny CMDh:	zasedání CMDh v listopadu 2022
Předání překladů příloh ke stanovisku příslušným vnitrostátním orgánům:	4. ledna 2023
Provedení stanoviska členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	23. února 2023