

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά συμπεράσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της (των) Άδειας (-ών)
Κυκλοφορίας**

Επιστημονικά συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης και Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Περιοδική (-ές) επικαιροποιημένη (-ες) αναφορά (-ές) (PSUR) για την ασφάλεια σχετικά με την ερυθρομυκίνη (συστηματική χρήση), τα επιστημονικά συμπεράσματα έχουν ως εξής:

Έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις συνολικές μείζονες συγγενείς δυσπλασίες μετά από έκθεση στη μήτρα από μελέτες παρατήρησης, η PRAC θεωρεί ότι πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τον συνολικό κίνδυνο των μείζονων συγγενών δυσπλασιών. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος επί εκείνων των προϊόντων που περιέχουν ερυθρομυκίνη (συστηματικά σκευάσματα) θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Αλληλεπίδραση με κορτικοστεροειδή

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα από τη βιβλιογραφία δεδομένα αναφορικά με την αλληλεπίδραση των συστηματικών ή εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της ερυθρομυκίνης και της αυξημένης συστηματικής έκθεσης στα κορτικοστεροειδή είναι τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος επί εκείνων των προϊόντων που περιέχουν ερυθρομυκίνη (συστηματικά σκευάσματα) θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Αλληλεπίδραση με τη λομιταπίδη

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα από τη βιβλιογραφία δεδομένα αναφορικά με την αλληλεπίδραση με τη λομιταπίδη, την επισήμανση άλλων μακρολιδίων (κλαριθρομυκίνη) και της λομιταπίδης, και λαμβάνοντας υπόψη έναν εύλογο μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της ερυθρομυκίνης και των σημαντικά αυξημένων τρανσαμινασών με τη λομιταπίδη είναι τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος επί εκείνων των προϊόντων που περιέχουν ερυθρομυκίνη (συστηματικά σκευάσματα) θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Αλληλεπίδραση με χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο καρδιακής αρρυθμίας και σοβαρών καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την ταυτόχρονη χρήση χλωροκίνης/υδροξυχλωροκίνης και του μακρολιδικού αντιβιοτικού αζιθρομυκίνη από την πρόσφατη βιβλιογραφική δημοσίευση των Lane et al (2020), και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της ερυθρομυκίνης και του αυξημένου κινδύνου καρδιακής αρρυθμίας και σοβαρών καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών με την ταυτόχρονη χρήση υδροξυχλωροκίνης ή της μητρικής της ένωσης, της χλωροκίνης, είναι τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος επί εκείνων των προϊόντων που περιέχουν ερυθρομυκίνη (συστηματικά σκευάσματα) θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η Συντονιστική Ομάδα Αμοιβαίας Αναγνώρισης και Αποκεντρωμένων Διαδικασιών – Φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) συμφωνεί με τα επιστημονικά συμπεράσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της (των) Άδειας (-ών) Κυκλοφορίας

Βάσει των επιστημονικών συμπερασμάτων για την ερυθρομυκίνη (συστηματική χρήση), η CMDh είναι της γνώμης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων) που περιέχει (-ουν) ερυθρομυκίνη (συστηματική χρήση) παραμένει αμετάβλητη με την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στη θέση ότι η/οι Άδεια (-ες) Κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής αυτής της ενιαίας αξιολόγησης PSUR θα πρέπει να τροποποιηθεί. Στο βαθμό που πρόσθετα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ερυθρομυκίνη (συστηματική χρήση) έχουν εγκριθεί επί του παρόντος στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έγκρισης στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους κατόχους αιτήσεων/αδειών κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη την παρούσα θέση της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων)
που έχει (-ουν) εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές ενότητες των πληροφοριών προϊόντος (το νέο κείμενο **πρέπει να είναι υπογραμμισμένο και με έντονα γράμματα**, το διαγραμμένο κείμενο να δείχνει εμφανώς τη διαγραφή)

Έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Ενότητα 4.6

Θα πρέπει να προστεθούν νέες πληροφορίες σχετικά με τον (τους) κίνδυνο (-ους) που ενέχει το προϊόν όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ως εξής (το νέο κείμενο **πρέπει να είναι υπογραμμισμένο και με έντονα γράμματα**, το διαγραμμένο κείμενο να δείχνει εμφανώς τη διαγραφή):

Εγκυμοσύνη

~~Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. **Οι διαθέσιμες επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τον κίνδυνο μείζονων συγγενών δυσπλασιών με τη χρήση μακρολιδίων, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρέχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.** Ωστόσο, **Ορισμένες** μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους έχουν αναφέρει καρδιαγγειακές δυσπλασίες μετά από έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ερυθρομυκίνη κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη.~~

Έχει αναφερθεί ότι η ερυθρομυκίνη διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό στον άνθρωπο, αλλά τα επίπεδα στο πλάσμα του εμβρύου είναι γενικά χαμηλά.

Υπάρχουν αναφορές ότι η έκθεση της μητέρας σε μακρολιδικά αντιβιοτικά εντός 10 εβδομάδων από τον τοκετό μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο παιδικής υπερτροφικής πυλωρικής στένωσης (IHPS).

Η ερυθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται από τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

[...]

Φυλλάδιο συσκευασίας

- Ενότητα 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το [όνομα προϊόντος]

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

Η δραστική ουσία του [ονομασία προϊόντος] μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα στις έγκυες γυναίκες και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. **Οι πληροφορίες από μελέτες σχετικά με τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών είναι ασυνεπείς, αλλά ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει καρδιακές ανωμαλίες μετά από χρήση του <όνομα προϊόντος> στην αρχή της εγκυμοσύνης.**

Η ερυθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Αλληλεπίδραση με κορτικοστεροειδή

Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία ερυθρομυκίνη (συστηματικά σκευάσματα) (το νέο κείμενο **πρέπει να είναι υπογραμμισμένο και με έντονη γραφή**):

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Ενότητα 4.5

Θα πρέπει να προστεθεί μια αλληλεπίδραση ως εξής:

Κορτικοστεροειδή

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση της ερυθρομυκίνης με συστηματικά και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A λόγω της πιθανότητας αυξημένης συστηματικής έκθεσης στα κορτικοστεροειδή. Εάν γίνει ταυτόχρονη χρήση, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες των συστηματικών κορτικοστεροειδών.

Φυλλάδιο συσκευασίας

- Ενότητα 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το [όνομα προϊόντος]

Άλλα φάρμακα και [ονομασία προϊόντος]

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε, έχετε πρόσφατα λάβει ή ενδέχεται να λάβετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των οποιωνδήποτε φαρμάκων τα οποία λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

[...]

Σημαντικό είναι επίσης και το εάν λαμβάνετε φάρμακα που ονομάζονται:

[...]

Κορτικοστεροειδή, χορηγούμενα από το στόμα, με ένεση ή εισπνεόμενα (χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν στην καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού – αυτό είναι χρήσιμο για τη θεραπεία ενός ευρέος φάσματος παθήσεων),

Αλληλεπίδραση με τη λομιταπίδη

Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία ερυθρομυκίνη (συστηματικά σκευάσματα) (το νέο κείμενο **πρέπει να είναι υπογραμμισμένο και με έντονη γραφή**):

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Ενότητα 4.3

Η αντένδειξη πρέπει να προστεθεί ως εξής:

[...]

Η ταυτόχρονη χορήγηση ερυθρομυκίνης και λομιταπίδης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).

- Ενότητα 4.5

Θα πρέπει να προστεθεί μια αλληλεπίδραση ως εξής:

Αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης: Η ερυθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν τους αναστολείς της HmG-CoA αναγωγάσης λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.3). Έχει αναφερθεί ότι η ερυθρομυκίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης. Σπάνιες αναφορές ραβδομύλωσης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αυτά τα φάρμακα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ερυθρομυκίνης με λομιταπίδη αντενδείκνυται λόγω του ενδεχόμενου σημαντικής αύξησης των τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.3).

Φυλλάδιο συσκευασίας

- Ενότητα 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το [όνομα προϊόντος]

Μην λάβετε το [ονομασία προϊόντος]:

- εάν λαμβάνετε επί του παρόντος ένα φάρμακο που ονομάζεται:

-λομιταπίδη (χρησιμοποιείται για τη μείωση των αυξημένων λιπών στο αίμα, όπως η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια). Η ταυτόχρονη λήψη αυτού του φαρμάκου με την ερυθρομυκίνη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των ενζύμων που παράγονται από τα ηπατικά κύτταρα (τρανσαμινάσες), γεγονός που δείχνει ότι το ήπαρ βρίσκεται υπό πίεση και ενδεχομένως να οδηγήσει σε ηπατικά προβλήματα.

Αλληλεπίδραση με χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη

Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία ερυθρομυκίνη (το νέο κείμενο **πρέπει να είναι υπογραμμισμένο και με έντονη γραφή**):

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Ενότητα 4.5

Θα πρέπει να προστεθεί μια αλληλεπίδραση ως εξής:

Αλληλεπίδραση με τη χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία ερυθρομυκίνη (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και με έντονη γραφή):

Φυλλάδιο συσκευασίας

- Ενότητα 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το [όνομα προϊόντος]

[...]

Λοιπά φάρμακα και <X>

[...]

Σημαντικό είναι επίσης και το εάν λαμβάνετε φάρμακα που ονομάζονται:

• η υδροξυχλωροκίνη ή η χλωροκίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ή για τη θεραπεία ή την πρόληψη της ελονοσίας). Η ταυτόχρονη λήψη αυτών των φαρμάκων με την ερυθρομυκίνη μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών και άλλων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που επηρεάζουν την καρδιά σας.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας θέσης

[

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας θέσης

Έγκριση της παρούσας θέσης της CMDh:	10 Νοεμβρίου 2022, Συνεδρίαση της CMDh
Διαβίβαση στις εθνικές αρμόδιες αρχές των μεταφράσεων των παραρτημάτων της παρούσας θέσης:	04 Ιανουαρίου 2023
Εφαρμογή της παρούσας θέσης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	23 Φεβρουαρίου 2023