

## **Приложение I**

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

## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за еритромицин, научните заключения са, както следва:

### Сърдечносъдов риск

Въз основа на всички доказателства, включително данни от метаанализи, се препоръчва продуктовата информация на продуктите, съдържащи еритромицин, да се актуализира в съответствие с препоръката на PRAC относно кларитромицин. Има основание в продуктовата информация да се посочи повишеният краткосрочен риск от нежелани сърдечносъдови последици, съобщени при наблюдателни проучвания, за да могат ползите и рисковете от лечението при отделните пациенти, особено тези, изложени на висок риск от сърдечносъдови събития, да бъдат напълно оценени от медицинските специалисти към момента на започване на лечението.

Предвид известния риск от удължаване на QT интервала при макролидите и за хармонизиране с продуктовата информация за кларитромицин, притежателите на разрешение за употреба трябва да актуализират точка 4.3 от кратката характеристика на продукта така, че да посочва, че еритромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължаване на QT интервала или камерна аритмия и че не трябва да се прилага при пациенти с електролитни нарушения поради риск от удължаване на QT интервала. Въз основа на множеството съобщени случаи и ясният механизъм се препоръчва актуализация на точка 4.8, която да включва камерно мъждене и сърдечен арест.

### Пилорна стеноза при новородени

Има основателни доказателства в литературата, които подкрепят връзката между експозицията на еритромицин и риска от хипертрофична пилорна стеноза при новородени. Данните от три метаанализа предполагат 2-3-кратно повишение на риска от хипертрофична пилорна стеноза при новородени, особено през първите 14 дни от живота. Въз основа на тези данни се препоръчва посочената по-долу актуализация на продуктовата информация.

### Повишен риск от кръвоизлив след лекарствено взаимодействие с ривароксабан

Сигнал за повишен риск от кръвоизлив след лекарствено взаимодействие между ривароксабан и макролидни антибиотици е обсъждан от PRAC за анализ и приоритизиране през септември 2017 г. и в резултат на това е актуализирана продуктовата информация на ривароксабан. Кратката характеристика на продукта на еритромицин не прави препратка към новите перорални антикоагуланти с директно действие, ето защо се препоръчва допълнителна актуализация на точка 4.5 от кратката характеристика на продукта във връзка с ривароксабан.

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация за лекарствени продукти, съдържащи еритромицин, които се абсорбират системно, са основателни.

CMDh приема научните заключения на PRAC.

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

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

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи еритромицин, 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)

## Кратка характеристика на продукта

### 1. Сърдечносъдов риск

#### Точка 4.3

Свърхчувствителност към активното вещество или някои от помощните вещества, посочени в точка 6.1.

Еритромицин е противопоказан при пациенти, които приемат астемизол, терфенадин, домперидон, цизаприд или пимозид.

**Еритромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължаване на QT интервала (вродено или документирано придобито удължаване на QT интервала) или камерна аритмия, включително torsades de pointes (вж. точки 4.4 и 4.5)**  
**Еритромицин не трябва да се прилага при пациенти с електролитни нарушения (хипокалиемия, хипомагнезиемия, поради риска от удължаване на QT интервала)**

#### Точка 4.4

**Удължаване на QT интервала-Сърдечносъдови събития**

Еритромицин се свързва с удължаване на QT интервала и нечести случаи на аритмия. Докладва се за спонтанни случаи на torsades de pointes по време на надзора след пускането на пазара при пациенти, приемащи еритромицин.

**Удължаване на QT интервала, отразяващо ефекти върху сърдечната реполяризация, което създава риск от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes, се наблюдава при пациенти, лекувани с макролиди, включително и еритромицин (вж. точки 4.3, 4.5 и 4.8).** Съобщава се за смъртни случаи.

**Еритромицин трябва да се прилага с повишено внимание при следните случаи:**

**пациенти с коронарна артериална болест, тежка сърдечна недостатъчност, нарушения на проводимостта или клинично значима брадикардия;**  
**пациенти, приемащи едновременно други лекарствени продукти, свързани с удължаване на QT интервала (вж. точки 4.3 и 4.5)**

Еритромицин трябва да се избягва при пациенти с известно удължаване на QT интервала, пациенти с протичащи преаритмични състояния, като например некоригирана хипокалиемия или хипомагнезиемия, клинично значима брадикардия, както и при пациенти, приемащи антиаритмични средства от клас IA (хинидин, прокаинамид) или клас III (дофетилид, амиодарон, соталол). Пациентите в старческа възраст могат да са по-податливи на свързаните с лекарства ефекти върху QT интервала (вж. точка 4.8).

Пациентите, приемащи еритромицин едновременно с лекарства, които могат да причинят удължаване на QT интервала, трябва да се следят внимателно. Едновременната употреба на еритромицин с някои от тези лекарства е противопоказано (вж. точка 4.3 и 4.5)

**Епидемиологичните проучвания, изследващи риска от нежелани сърдечносъдови последици при макролидите, показват различни резултати. Някои наблюдателни проучвания са идентифицирали рядко срещан краткосрочен риск от аритмия, миокарден инфаркт и сърдечносъдова смъртност, свързани с макролидите, включително и еритромицин. Тези находки трябва да се вземат предвид при претегляне на ползите от лечението, когато се предписва еритромицин.**

#### Точка 4.8

СОК Сърдечни нарушения

**Сърдечен арест, камерно мъждене (с неизвестна честота)**

## 2. Пилорна стеноза при новородени

### Точка 4.4

Има съобщени случаи на хипертрофична пилорна стеноза при новородени (IHPS), настъпваща след лечение с еритромицин. **Епидемиологични проучвания, включващи данни от метаанализи, предполагат 2-3-кратно повишение на риска от хипертрофична пилорна стеноза при новородени след експозиция на еритромицин. Този риск е най-висок след експозиция на еритромицин през първите 14 дни от живота. Наличните данни предполагат риск от 2,6% (95% CI: 1,5-4,2%) след експозиция на еритромицин в рамките на този период. Рискът от хипертрофична пилорна стеноза при новородени в общата популация е 0,1-0,2%. В една кохорта от 157 новородени, на които е прилаган еритромицин за профилактика на коклюш, седем новородени (5%) са развили симптоми на небилитно повръщане или раздразнителност при хранене и са били диагностицирани с инфантилна хипертрофична пилорна стеноза, изискваща хирургична пилоромиотомия.** Тъй като еритромицин може да се използва за лечение на заболявания при новородени, които са свързани със значителна смъртност или заболеваемост (като коклюш или неонатална инфекция с хламидия), ползата от лечението с еритромицин трябва да бъде претеглена спрямо потенциалния риск от развитие на хипертрофична пилорна стеноза при новородени. Родителите трябва да бъдат информирани да се свържат с лекаря си, ако се появи повръщане или раздразнителност при хранене.

## 3. Повишен риск от кръвоизлив след лекарствено взаимодействие с ривароксабан

### Точка 4.5

„Съобщава се за повишени антикоагулантни ефекти при съпътстващо приложение на еритромицин и перорални антикоагуланти (напр. варфарин, **ривароксабан**).“

## Листовка

### 1. Сърдечносъдов риск

Точка 2 Не приемайте еритромицин:

>ако към момента приемате лекарство, наречено:

- терфенадин или астемизол (приемани често при сенна хрема или алергии), цисаприд (за стомашни заболявания) или пимозид (за психични разстройства), защото в комбинация с еритромицин тези лекарства понякога могат да причинят сериозни нарушения на сърдечния ритъм. Консултирайте се с Вашия лекар за съвет относно алтернативни лекарства, които може да приемате вместо това;

**>ако имате неестествено ниски нива на калий или магнезий в кръвта (хипомагниемия или хипокалиемия);**

**>ако Вие или някой от Вашето семейство има или е имал нарушения на сърдечния ритъм (камерна аритмия или torsades de pointes) или отклонение в електрокардиограмата (запис на електрическата активност на сърцето), наречено „удължен QT интервал“.**

Предупреждения и предпазни мерки

**>ако приемате други лекарства, за които е известно, че причиняват тежки нарушения на сърдечния ритъм;**

**>ако имате сърдечни проблеми.**

Точка 4 Възможни нежелани реакции

Нарушения на сърдечния ритъм (включително сърцебиене, ускорен пулс, животозастрашаваща неравномерна сърдечна дейност, наречена **torsades de pointes** или отклонение в ЕКГ на сърцето) **или спиране на сърцето (сърдечен арест);**

### 2. Повишен риск от кръвоизлив след лекарствено взаимодействие с ривароксабан

Точка 2

#### **Други лекарства и еритромицин**

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

**Това е важно и ако приемате лекарства, наречени:**

• Варфарин и аценокоумарол **антикоагуланти, например варфарин, аценокоумарол и ривароксабан (използвани за разреждане на кръвта)**

### **Приложение III**

**График за изпълнение на настоящото становище**

## График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	ноември 2019 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	3 януари 2020 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	27 февруари 2020 г.