

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) erythromycinu, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Kardiovaskulární riziko

Na základě úplnosti důkazů, včetně dat z meta-analýz, se doporučuje, aby byly informace o přípravcích obsahujících erythromycin aktualizovány v souladu s doporučeními PRAC pro klarithromycin. Je vhodné reflektovat zvýšené krátkodobé riziko nepříznivých kardiovaskulárních dopadů hlášené v pozorovacích studiích v informacích o přípravcích, aby mohly být přínosy a rizika léčby jednotlivých pacientů (zejména u těch s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod) plně vyhodnoceny odbornými pracovníky ve zdravotnictví (HCP) v době zahájení léčby.

S ohledem na známé riziko prodloužení QT intervalu makrolidy a za účelem sjednocení s informacemi o přípravku pro klarithromycin, mají držitelé rozhodnutí o registraci aktualizovat bod 4.3 Souhrnu údajů o přípravku (SmPC), aby byla reflektována skutečnost, že se erythromycin nemá podávat pacientům s anamnézou prodloužení QT intervalu nebo ventrikulární srdeční arytmie a pacientům s poruchami elektrolytové rovnováhy, kvůli riziku prodloužení QT intervalu. Na základě několika hlášených případů a jasného mechanismu se doporučuje aktualizace bodu 4.8 uvedením ventrikulární fibrilace a srdeční zástavy.

Stenóza pyloru u dětí

Napříč nezanedbatelným množstvím odborných literárních pramenů existují konzistentní důkazy podporující spojitosti mezi expozicí dětí erythromycinu a rizikem hypertrofické stenózy pyloru u dětí (IHPS). Data ze tří metaanalýz naznačují dvoj- až trojnásobný nárůst rizika IHPS u dětí, zejména během prvních čtrnácti dnů života. Na základě těchto dat jsou navrženy aktualizace informací o přípravku shrnuté níže.

Zvýšené riziko krvácení po interakci léčiva s rivaroxabanem

Signál zvýšeného rizika krvácení po interakci mezi rivaroxabanem a makrolidovými antibiotiky byl diskutován na PRAC v září 2017, s cílem provedení analýzy a prioritizace. Výsledkem byla aktualizace informací o přípravku rivaroxaban. Proto je doporučeno reflektovat tuto interakci i v bodě 4.5 SmPC erythromycinu.

S ohledem na data prezentovaná v hodnocených PSUR, považuje PRAC změny informací o léčivých přípravcích s obsahem erythromycinu, které jsou systémově absorbovány, za oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů pro erythromycin došla skupina CMDh k názoru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků s obsahem erythromycinu zůstává nezměněn a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem erythromycinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

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

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

1. Kardiovaskulární rizika

Bod 4.3

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jakékoli pomocné látky uvedené v bodu 6.1.
Erythromycin je kontraindikován u pacientů, kteří užívají astemizol, terfenadin, domperidon, cisaprid nebo pimozid

Erythromycin nemá být podáván pacientům s anamnézou prodloužení QT intervalu (kongenitálním nebo zdokumentovaným získaným prodloužením QT intervalu) nebo ventrikulární srdeční arytmie včetně torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5)
Erythromycin nemá být podáván pacientům s poruchami elektrolytové rovnováhy (hypokalemie, hypomagnesemie kvůli riziku prodloužení QT intervalu)

Bod 4.4

Prodloužení QT intervalu ~~Kardiovaskulární příhody~~

~~Erythromycin je spojován s prodloužením QT intervalu a málo častými případy výskytu arytmie. U pacientů, kterým byl podáván erythromycin, byly v době preregistračního dohledu spontánně hlášeny případy torsades de pointes.~~

U pacientů léčených makrolidy včetně erythromycinu (viz body 4.3, 4.5 a 4.8) bylo pozorováno prodloužení QT intervalu, reflektující vliv na srdeční repolarizaci a zvyšující riziko vzniku srdeční arytmie a torsades de pointes. Byly hlášeny případy úmrtí.

Erythromycin je třeba užívat s opatrností v následujících případech:

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční, závažnou kardiální insuficiencí, poruchami vedení nebo klinicky relevantní bradykardií.

Pacienti souběžně užívající jiné léčivé přípravky spojované s prodloužením QT intervalu (viz body 4.3 a 4.5)

~~Erythromycin by neměl být podáván pacientům se známým prodloužením QT intervalu, pacientům s pokračujícími proarytmogenními stavy, jako je např. neřešená hypokalémie nebo hypomagnesemie, klinicky zřetelná bradykardie, a pacientům, kterým jsou podávána antiarytmika třídy IA (chinidin, procainamid) nebo třídy III (dofetilid, amiodaron, sotalol). Starší pacienti mohou být vnímavější vůči vlivům léčiva na QT interval (viz Bod 4.8).~~

~~Pacienti, kterým je podáván erythromycin souběžně s léčivem, která mohou způsobovat prodloužení QT intervalu, by měli být řádně monitorováni. Současné používání erythromycinu s některým z těchto léčiv je kontraindikováno (viz Bodi 4.3 a 4.5)~~

Epidemiologické studie zkoumající riziko nežádoucích kardiovaskulárních dopadů při užívání makrolidů poskytují variabilní výsledky. Z některých observačních studií však vyplývá vzácné krátkodobé riziko arytmie, infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality spojené s makrolidy, včetně erythromycinu. Při předepisování erythromycinu je třeba zvážit tato rizika s ohledem na přínosy léčby.

Bod 4.8

Třída orgánových systémů: Srdeční poruchy

Srdeční zástava, ventrikulární fibrilace (není známo)

2. Stenóza pyloru u dětí

Bod 4.4

Byly hlášeny případy hypertrofické stenózy pyloru u dětí (IHPS), ke kterým docházelo po léčbě erythromycinem. **Podle epidemiologických studií včetně dat z meta-analýz dochází po expozici erythromycinu u dětí k dvoj- až trojnásobnému zvýšení rizika IHPS. Toto riziko je nejvyšší, pokud dojde k expozici erythromycinu v průběhu prvních 14 dní života. Podle dostupných dat je riziko 2,6% (95% CI: 1,5–4,2 %) po expozici erythromycinu v průběhu této periody. Riziko IHPS u běžné populace je 0,1–0,2%.** V jedné kohortě 157 novorozenců, kterým byl podán erythromycin jako profylaxe pertuse, se u sedmi novorozenců (5 %) vyvinuly symptomy nebiliózního zvracení nebo podrážděnosti při příjmu potravy a následně jim byla diagnostikována IHPS vyžadující chirurgickou pyloromyotomii. Vzhledem k tomu, že erythromycin může být používán při léčbě stavů u dětí, se kterými je spojena značná mortalita nebo morbidita (např. pertuse nebo chlamydiová infekce), je zapotřebí zvážit přínos léčby erythromycinem oproti potenciálnímu riziku rozvoje IHPS. Rodiče mají být informováni, aby při zvracení nebo podrážděnosti při příjmu potravy kontaktovali svého lékaře.

3. Zvýšené riziko krvácení po interakci léčiva s rivaroxabanem

Bod 4.5

„Při současném podávání erythromycinu a perorálních antikoagulancií (např. warfarinu, **rivaroxabanu**) byly hlášeny zvýšené antikoagulační účinky“.

Příbalová informace

1. Kardiovaskulární rizika

Bod 2 <Neužívejte> <Nepoužívejte> erythromycin, jestliže:

- v současné době užíváte léčivé přípravky obsahující:
terfenadin nebo astemizol (obecně užívané při senné rýmě a alergiích), cisaprid (užívaný k léčbě žaludečních onemocnění) nebo pimozid (k léčbě psychiatrických stavů) a současně <užíváte> <používáte> erythromycin, protože kombinování těchto léčiv může někdy způsobovat závažné poruchy srdečního rytmu. Poradte se s lékařem o alternativních léčivech, kterými je můžete nahradit;

-máte abnormálně nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku v krvi (hypomagnesemii nebo hypokalemii)

-Vy nebo někdo z vaší rodiny má v anamnéze poruchy srdečního rytmu (ventrikulární srdeční arytmii nebo torsades de pointes) nebo abnormalitu elektrokardiogramu (elektrického srdečního záznamu) nazývanou „syndrom dlouhého QT intervalu“.

Upozornění a opatření

-Užíváte jiné léky, o kterých je známo, že způsobují závažné poruchy srdečního rytmu

-Pokud máte problémy se srdcem

Bod 4 Možné nežádoucí účinky

Abnormální srdeční rytmus (včetně bušení srdce, rychlejšího srdečního rytmu, život ohrožujícího nepravidelného srdečního rytmu **nazývaného torsades de pointes** nebo abnormálního nálezu na EKG) **nebo zastavení činnosti srdce (srdeční zástavy)**;

2. Zvýšené riziko krvácení po interakci léčiva s rivaroxabanem

Bod 2

Další léčivé přípravky a erythromycin

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

To je také důležité v případě, že užíváte následující léky:

- ~~warfarin a acenokumarol~~ **léčiva používané k ředění krve, např. warfarin, acenokumarol a rivaroxaban**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. ledna 2020
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	27. února 2020