

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
άδειας(-ων) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ερυθρομυκίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Σύμφωνα με όλα τα στοιχεία συνολικά, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων από τις μετα-αναλύσεις, συνιστάται να επικαιροποιηθούν οι πληροφορίες του προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν ερυθρομυκίνη, βάσει των συστάσεων της PRAC για την κλαριθρομυκίνη. Αξίζει να αντικατοπτρίζονται στις πληροφορίες του προϊόντος οι αυξημένοι βραχυπρόθεσμοι κίνδυνοι ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών εκβάσεων που έχουν αναφερθεί σε μελέτες παρατήρησης, ώστε να αξιολογούνται πλήρως τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας για μεμονωμένους ασθενείς, ειδικά όσων διατρέχουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, από επαγγελματίες υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας.

Δεδομένου του γνωστού κινδύνου επιμήκυνσης του QT με μακρολίδες και με σκοπό την ευθυγράμμιση με τις πληροφορίες του προϊόντος για την κλαριθρομυκίνη, οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να επικαιροποιήσουν την παράγραφο 4.3 της ΠΧΠ, ώστε να αντικατοπτρίζεται το γεγονός ότι η ερυθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό επιμήκυνσης του QT ή κοιλιακής καρδιακής αρρυθμίας, και δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με διαταραχές των ηλεκτρολυτών, λόγω του κινδύνου επιμήκυνσης του QT. Συνιστάται να επικαιροποιηθεί η παράγραφος 4.8 και να περιλαμβάνει την κοιλιακή μαρμαρυγή και την καρδιακή ανακοπή, σύμφωνα με πολλαπλές αναφορές περιπτώσεων και καθαρές μηχανιστικές βάσεις.

Βρεφική πνευμονική στένωση

Υπάρχουν συνεχή στοιχεία σε αρκετά μεγάλο σώμα της βιβλιογραφίας που υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ της έκθεσης βρεφών σε ερυθρομυκίνη και του κινδύνου βρεφικής υπετροφικής πνευμονικής στένωσης. Δεδομένα από τρεις μετα-αναλύσεις καταδεικνύουν 2 με 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο βρεφικής υπετροφικής πνευμονικής στένωσης, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες 14 ημέρες ζωής. Βάσει αυτών των δεδομένων προτείνονται οι παρακάτω επικαιροποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος.

Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας έπειτα από φαρμακευτική επίδραση με ριβαροξαβάνη

Η ένδειξη αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας έπειτα από φαρμακευτική επίδραση μεταξύ ριβαροξαβάνης και μακρολιδικών αντιβιοτικών συζητήθηκε στην PRAC προς ανάλυση και προτεραιοποίηση τον Σεπτέμβριο του 2017, η οποία οδήγησε σε επικαιροποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος για τη ριβαροξαβάνη. Η ΠΧΠ για την ερυθρομυκίνη δεν αναφέρει πουθενά τα καινοτόμα αντιπηκτικά άμεσης δράσης με χορήγηση από το στόμα, συνεπώς συνιστάται επικαιροποίηση της παραγράφου 4.5 της ΠΧΠ ώστε να αντικατοπτρίζεται επιπροσθέτως η ριβαροξαβάνη.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάζονται στις αναθεωρημένες PSUR, η PRAC θεώρησε απαραίτητες τις αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιέχουν ερυθρομυκίνη και απορροφώνται συστηματικά.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ερυθρομυκίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ερυθρομυκίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ερυθρομυκίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη

και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

1. Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Παράγραφος 4.3

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ερυθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, ντομπεριδόνη, σισαπρίδη ή πιμοζίδη

Η ερυθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό επιμήκυνσης του QT (συγγενής ή τεκμηριωμένη επίκτητη επιμήκυνση του QT) ή κοιλιακής καρδιακής αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης της πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (βλ. Παραγράφους 4.4 και 4.5)

Η ερυθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με διαταραχές των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαίμια, λόγω κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QT)

Παράγραφος 4.4

Επιμήκυνση του QT-Καρδιαγγειακά επεισόδια

Η ερυθρομυκίνη έχει συνδεθεί με την επιμήκυνση του διαστήματος QT και με σπάνια περιστατικά αρρυθμίας. Περιστατικά πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας έχουν αναφερθεί αυθόρμητα κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ασθενείς που λάμβαναν ερυθρομυκίνη.

Επιμήκυνση του διαστήματος QT, το οποίο αντικατοπτρίζει επιπτώσεις στην καρδιακή επαναπόλωση και ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής αρρυθμίας και πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8). Δεν έχουν αναφερθεί θάνατοι.

Η ερυθρομυκίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή στις παρακάτω περιπτώσεις:

Ασθενείς με στεφανιαία νόσο, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές αγωγιμότητας ή κλινικά σχετιζόμενη βραδυκαρδία.

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την επιμήκυνση του QT (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)

Η ερυθρομυκίνη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με γνωστή επιμήκυνση του διαστήματος QT, ασθενείς με συνεχιζόμενες προαρρυθμικές παθήσεις, όπως μη αντιμετωπισθείσα υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαίμια, κλινικά σημαντική βραδυκαρδία, και ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικούς παράγοντες Κατηγορίας IA (κινιδίνη, προκαϊναμίδη) ή Κατηγορίας III (ντοφετιλίδη, αμιοδαρόνη, σστατόλη). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι περισσότερο ευπαθείς σε σχετιζόμενες με φάρμακα επιδράσεις στο διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που λαμβάνουν ερυθρομυκίνη παράλληλα με άλλα φάρμακα που ενδέχεται να προκαλέσουν επιμήκυνση του διαστήματος QT πρέπει να παρακολουθούνται ενδελεχώς. Η συγχορήγηση ερυθρομυκίνης με κάποια από αυτά τα φάρμακα αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)

Επιδημιολογικές μελέτες που διερευνούν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών εκβάσεων με μακρολίδες έχουν καταδείξει ποικίλα αποτελέσματα. Κάποιες μελέτες παρατήρησης έχουν εντοπίσει έναν σπάνιο βραχυπρόθεσμο κίνδυνο αρρυθμίας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακής θνησιμότητας που σχετίζονται με μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης. Η εξέταση αυτών των ευρημάτων πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους της θεραπείας κατά τη συνταγογράφηση ερυθρομυκίνης.

Παράγραφος 4.8

Καρδιακές διαταραχές κατηγορίας οργανικού συστήματος (SOC)

Καρδιακή ανακοπή, κοιλιακή μαρμαρυγή (άγνωστης συχνότητας)

2. Βρεφική πυλωρική στένωση

Παράγραφος 4.4

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερτροφικής πυλωρικής στένωσης σε βρέφη που έλαβαν θεραπεία με ερυθρομυκίνη. **Επιδημιολογικές μελέτες που περιλαμβάνουν δεδομένα από μετα-αναλύσεις καταδεικνύουν 2 με 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο υπερτροφικής πυλωρικής στένωσης έπειτα από έκθεση σε ερυθρομυκίνη κατά τη βρεφική ηλικία. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος κατά τις πρώτες 14 ημέρες ζωής. Σύμφωνα με διαθέσιμα δεδομένα, υπάρχει 2,6% κίνδυνος (95% CI [διάστημα εμπιστοσύνης]: 1,5-4,2%) έπειτα από έκθεση σε ερυθρομυκίνη κατά την περίοδο αυτή. Ο κίνδυνος υπερτροφικής πυλωρικής στένωσης στον γενικό πληθυσμό είναι 0,1-0,2%. Σε ένα δείγμα 157 νεογέννητων που έλαβαν ερυθρομυκίνη για προφύλαξη από κοκκύτη, επτά νεογνά (5%) ανέπτυξαν συμπτώματα γαστρικής έμεσης ή ευερεθιστότητα μετά από σίτιση στα οποία ακολούθως τέθηκε διάγνωση υπερτροφικής πυλωρικής στένωσης που απαιτήσε χειρουργική πυλορρομοτομή.** Επειδή η ερυθρομυκίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία νόσων σε βρέφη οι οποίες σχετίζονται με σημαντική θνησιμότητα ή νοσηρότητα (όπως π.χ. κοκκύτη, λοίμωξη από χλαμύδια), το αναμενόμενο όφελος από την ερυθρομυκίνη πρέπει να σταθμισθεί έναντι του πιθανού κινδύνου ανάπτυξης υπερτροφικής πυλωρικής στένωσης. Οι γονείς πρέπει να ενημερώνονται για να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους σε περίπτωση εμφάνισης εμετών ή ευερεθιστότητας μετά από σίτιση.

3. Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας έπειτα από φαρμακευτική επίδραση με ριβαροξαβάνη

Παράγραφος 4.5

«Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένης αντιπηκτικής δράσης κατά τη συγχορήγηση ερυθρομυκίνης και αντιπηκτικών με χορήγηση από το στόμα (π.χ. βαρφαρίνη, **ριβαροξαβάνη**)».

Φύλλο οδηγιών χρήσης

1. Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Παράγραφος 2 Δεν πρέπει να πάρετε ερυθρομυκίνη:

>Εάν ήδη παίρνετε ένα φάρμακο που ονομάζεται:

-τερφεναδίνη ή ασεμιζόλη (λαμβάνεται ευρέως για αλλεργική ρινίτιδα και αλλεργίες), σισαπρίδη (για στομαχικές διαταραχές) ή πιμοζιδη (για ψυχιατρικές παθήσεις) όσο παίρνετε ερυθρομυκίνη, καθώς ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων μπορεί ορισμένες φορές να προκαλέσει σοβαρές διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας για πληροφορίες σχετικά με άλλα φάρμακα που μπορείτε να πάρετε εναλλακτικά.

>Έχετε υπερβολικά χαμηλά επίπεδα καλίου ή μαγνησίου στο αίμα σας (υπομαγνησαιμία, υποκαλιαιμία).

>Εσείς ή κάποιο μέλος της οικογένειάς σας έχει ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (κοιλιακή καρδιακή αρρυθμία ή πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία) ή ανωμαλία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ηλεκτρική καταγραφή της καρδιάς), γνωστή ως «σύνδρομο μακρού QT».

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

>Παίρνετε άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρές διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό.

>Εάν αντιμετωπίζετε καρδιακά προβλήματα.

Παράγραφος 4 Πιθανές παρενέργειες

Παθολογικός καρδιακός ρυθμός (όπως αίσθημα παλμών, ταχύτεροι καρδιακοί παλμοί, απειλητικοί για τη ζωή ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί **γνωστοί ως «πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία»** ή παθολογική ΗΚΓ καταγραφή της καρδιάς **ή σταμάτημα της καρδιάς (καρδιακή ανακοπή)**).

2. Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας έπειτα από φαρμακευτική επίδραση με ριβαροξαβάνη

Παράγραφος 2

Άλλα φάρμακα και ερυθρομυκίνη

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων.

Αυτό είναι εξίσου σημαντικό εάν παίρνετε φάρμακα που ονομάζονται:

- βαρφαρίνη και ακενοκουμαρόλη **Αντιπηκτικά π.χ. βαρφαρίνη, ακενοκουμαρόλη και ριβαροξαβάνη (χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος)**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Νοέμβριο 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	3 Ιανουαρίου 2020
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	27 Φεβρουαρίου 2020