

Lisa I

Teaduslikud järeldused ja põhjendused turundusvolituste tingimuste muutmise kohta

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse PRACi hindamisaruannet erütromütsiini PSURide kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kardiovaskulaarne risk

Tuginedes kõigile tõenditele, k.a metaanalüüside andmed, soovitatakse erütromütsiini sisaldavate toodete ravimiteavet uuendada kooskõlas PRACi klaritromütsiini puudutava soovitusena. Jälgimisuuringute tulemustes ära toodud suurema lühiajalise kahjulike KV-tulemuste ohu lisamine ravimiteabesse on kasulik, et üksikute patsientide, eriti kõrgema KV-sündmuste riskiga patsientide ravimisel oleks tervishoiutöötajal ravi alustamise hetkel võimalik täiel määral hinnata kõiki ravi eeliseid ja riske.

Võttes arvesse QT-intervalli pikenemise riski makroliidide puhul ning klaritromütsiini ravimiteabega ühtlustamiseks, peavad müügiloa hoidjad uuendama SmPC lõiku 4.3, peegeldamaks seda, et erütromütsiini ei tohi anda patsientidele, kellel on esinenud QT-intervalli pikenemist või ventrikulaarset südamearütmiaat ning et seda ei tohi anda patsientidele, kellel esineb QT-pikenemise tõttu elektrolüüdihäireid. Lõiku 4.8 tehtavad uuendused hõlmavad ventrikulaarset fibrillatsiooni ja südameseisakuid ning seda soovitatakse teha, tuginedes mitmete teatatud juhtumitele ja selgetele mehhanistlikele kriteeriumidele.

Infantiilne pülorostennoos

Arvestatavas hulgas kirjandusallikates on järjekindlad tõendid seose kohta imikute erütromütsiiniga kokkupuute ja infantiilse hüpertroofilise pülorostennoosi IHPSi riski vahel. Kolmest metaanalüüsist pärinevad andmed viitavad 2–3-kordse IHPSi riski kasvule imikutel eriti just nende 14 esimese elupäeva jooksul. Tuginedes nendele andmetele soovitatakse ravimiteavet alltoodud soovitustega täiendada.

Verejooksude suurenenud risk seoses rivaroksabaaniga seotud koostoimega

Septembris 2017 arutati PRACis verejooksu suurenenud riski ohusignaali rivaroksabaani ja makroliidantibiootikumide vahelise koostoime tõttu, eesmärgiga seda analüüsida ja prioritseerida, ning selle tulemusel uuendati rivaroksabaani ravimiteavet. Erütromütsiini SmPC ei viita uutele otsese toimega suukaudsetele antikoagulantidele ning seetõttu soovitatakse uuendada ka SmPC lõiku 4.5, viitamaks lisaks ka rivaroksabaanile.

Seetõttu, võttes arvesse läbivaadatud PSURides toodud andmed, leidis PRAC, et süsteemselt imenduvate erütromütsiini sisaldavate ravimite tooteinfo muutmine on põhjendatud.

CMDh nõustub PRACi tehtud teaduslike järeldustega.

Turundusvolituste tingimuste muutmise põhjused

Tuginedes teaduslikele järeldustele erütromütsiini kohta, on CMDh seisukohal, et erütromütsiini sisaldavate ravimite kasude ja riskide vaheline tasakaal ei muutu ravimiteabe soovituslike muudatuste tagajärjel.

CMDh jõudis seisukohale, et selle ühtse PSUR hindamise kuuluvate ravimite müügilube tuleks muuta. CMDh soovib, et asjassepuutuvad liikmesriigid ja taotlejad / müügiloa hoidjad võtaksid seda CMDh seisukohta asjakohasel viisil arvesse edasiste erütromütsiini sisaldavate ravimite puhul, mille kasutamine on ELis hetkel lubatud või mida puudutavad ELis edasised volitusprotseduurid.

Lisa II

Riiklikul tasemel heakskiidetud ravimite ravimiteabe muudatused

Muudatused, mis tuleb lisada ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst **on allajoonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst on läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

1. Kardiovaskulaarne risk

Lõik 4.3

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Erütromütsiini on vastunäidustatud patsientidel, kes võtavad astemisooli, terfenadiini, domperidooni, tsisapriidi või pimosiidi.

Erütromütsiini ei tohi anda patsientidele, kellel on esinenud QT-intervalli pikenemist (kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT pikenemine) või ventrikulaarset südamearütmia, k.a torsades de pointes'it (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Erütromütsiini ei tohi anda elektrolüüdihäiretega patsientidele (hüpokaleemia, hüpomagneseemia QT-intervalli pikenemise riski tõttu).

Lõik 4.4

QT pikendamine **Kardiovaskulaarsed sündmused**

Erütromütsiini on seostatud QT-intervalli pikenemisega ja sagedaste arütmiajuhtudega. *Torsades de pointes'* juhtumitest on spontaanselt teatatud turundusjärgse järelevalve jooksul erütromütsiini saavate patsientide puhul.

Makroliididega, sh erütromütsiiniga ravitud patsientidel on täheldatud QT-intervalli pikenemist, mis näitab mõju südame repolarisatsioonile põhjustades südamearütmia ja torsades de pointes'i tekkeriski (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8). Teatatud on surmajuhtumitest.

Erütromütsiini tuleb kasutada ettevaatlikult järgmistel juhtudel

Koronaarhaiguste, raske südamepuudulikkuse, ülejuhtehäirete või kliiniliselt olulise bradükardiaga patsiendid.

Patsiendid, kes võtavad samal ajal muid QT-intervalli pikenemisega seostatud ravimeid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Erütromütsiini tuleb vältida patsientidel, kellel on teadaolevalt QT-intervalli pikenemine, hetkel esinevad proarütmilised seisundid, nagu näiteks korrigeerimata hüpokaleemia või hüpomagneseemia, kliinilise tähtsusega bradükardia; ning patsientidel, kes saavad IA klassi (kinidiin, prokainamiid) või III klassi (dofetiliid, amiodaroon, sotalool) arütmiavastaseid ravimeid. Vanemad patsiendid võivad olla vastuvõtlikumad ravimitega seotud mõjudele QT-intervallile (vt lõik 4.8).

Erütromütsiini koos teiste QT-intervalli pikenemist põhjustada võivate ravimitega saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Erütromütsiini kasutamine samal ajal mõnedega neist ravimitest on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5)

Epidemioloogilised uuringud, milles hinnati makroliidide negatiivsete kardiovaskulaarsete tulemuste riski, on näidanud erinevaid tulemusi. Mõnes vaatlusuuringus on makroliididega, sh erütromütsiiniga tuvastatud arütmia, müokardiinfarkti ja kardiovaskulaarse suremuse madal lühiajaline risk. Neid leide tuleb erütromütsiini väljakirjutamisel kõrvutada oodatava kasuga.

Lõik 4.8

Südame häired SOC

Südameseiskus, ventrikulaarne fibrillatsioon (esinemissagedus teadmata)

2. Infantiilne pülorostenoois

Lõik 4.4

Teatatud on infantiilsest hüpertroofilisest pülorostenooosist (IHPS), mis on imikutel ilmnenud pärast erütromütsiinravi. **Epidemioloogilised uuringud, sh metaanalüüside andmed, viitavad 2–3-kordsele IHPSi riski suurenemisele pärast erütromütsiini manustamist imikutele. See risk on erütromütsiiniga kokkupuute puhul kõige kõrgem esimese 14 elupäeva jooksul. Saadaolevad andmed viitavad 2,6% tekkeriskile (95% CI: 1,5–4,2%) pärast erütromütsiini manustamist sellel ajaperioodil. IHPSi tekkerisk üldpopulatsioonis on 0,1–0,2%. Ühes 157 vastsündinust koosnevas kohordis, kellele anti läkaköha profülaktika eesmärgil erütromütsiini, ilmnes seitsmel vastsündinul (5%) sappi mittesisaldav oksendamine või ärritus toitmisel ning neil diagnoositi IHPS, mis nõudis kirurgilist püloromüotoomiat. Kuna erütromütsiini võidakse kasutada imikutel haiguste raviks, mis on seotud suure surevusega (nagu näiteks läkaköha või klamüüdia), tuleb erütromütsiini eeliseid kaaluda seoses võimaliku IHPSi tekke riskiga. Vanemaid tuleb suunata võtma ühendust oma arstiga, kui ilmneb oksendamine või ärritus toitmisel.**

3. Suurenenud verejooksude risk seoses rivaroksabaaniga seotud koostoimega

Lõik 4.5

„Teatatud on suurenenud antikoagulatiivsest efektist, kui erütromütsiini ja suukaudseid antikoagulante (nt varfariin, **rivaroksabaan**) kasutatakse koos.“

Pakendi infoleht

1. Kardiovaskulaarne risk

Lõik 2 Erütromütsiini ei tohi võtta:

> Kui võtate hetkel mõnda järgmistest ravimitest:

- terfenadiin või astemisool (kasutatakse laialdaselt heinapalaviku ja allergiate vastu), tsisapriid (kõhukaebuste jaoks) või pimosiidid (psühhiaatrilised häired) koos erütromütsiiniga, kuna nende ravimite kombineerimine võib vahel põhjustada tõsiseid südamerütmihäireid. Pidage oma arstiga nõu alternatiivsete ravimite osas, mida saaksite selle asemel võtta;

> Kui teie veres on ebanormaalselt madal kaaliumi- või magneesiumitase (hüpomagneeseemia või hüpokaleemia)

> Kui teil või kellelgi teie perest on esinenud südamerütmihäireid (ventrikulaarne südamearütmia või *torsades de pointes*) või kõrvalekalded elektrokardiogrammis (südametegevuse elektriline salvestus), mida nimetatakse „pika QT sündroomiks“.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

> Võtate muid ravimeid, mille kohta on teada, et need põhjustavad tõsiseid südamerütmihäireid

> Kui teil on südameprobleeme

Lõik 4 Võimalikud kõrvaltoimed

Abnormaalne südame rütm (k.a palpitatsioonid, kiirem südame löögisagedus, eluohtlik ebaregulaarne südame löögisagedus, mida nimetatakse *torsades de pointes*'iks, või ebanormaalne EKG pilt) või **südameseiskus**;

2. Suurenenud verejooksude risk seoses rivaroksabaaniga seotud ravimite koostoimega

Lõik 2

Muud ravimid ja erütromütsiin

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, k.a mis tahes käsimüügiravimid.

See on oluline ka siis, kui võtate järgmiseid ravimeid:

- varfariin ja atsenokumarool **antikoagulandid, nagu vafariin, atsenokumarool ja rivaroksabaan (kasutatakse vere vedeldamiseks)**

Lisa III

Ajaplaan selle positsiooni rakendamiseks

Ajaplaan selle positsiooni rakendamiseks

CMDh positsiooni ülevõtmine:	Novembris 2019 toimunud CMDh koosolek
Lisade positsioonide tõlgete edastamine riiklikele pädevatele asutustele:	3. jaanuar 2020
Positsioonide rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse):	27. veebruar 2020