

Liite I

Myyntilupien ehtojen muuttamisen tieteelliset päätelmät ja perustelut

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt erytromysiiniä koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Saatavilla olevan näytön perusteella, mukaan lukien meta-analyyseistä saadut tiedot, on suositeltavaa, että erytromysiiniä sisältävien tuotteiden tuotetiedot päivitetään PRAC:in klaritromysiiniä koskevan suosituksen mukaisesti. Tuotetietojen on syytä vastata havainnointitutkimuksissa raportoitua lisääntyttä kardiovaskulaaristen haittavaikutusten lyhyen aikavälin riskiä, jotta terveydenhuollon ammattilaiset voivat hoitoa aloittaessaan arvioida perusteellisesti hoidon hyötyjä ja riskejä yksittäisten potilaiden ja erityisesti niiden potilaiden osalta, joilla on suuri sydän- ja verisuonitapahtumien riski.

Kun otetaan huomioon tunnettu QT-ajan pidentymisriski makrolideja käytettäessä, ja jotta tiedot olisivat yhdenmukaisia klaritromysiinin tuotetietojen kanssa, myyntiluvan haltijoiden on päivitettävä valmisteyhteenvedon kohta 4.3 vastaamaan sitä, ettei erytromysiiniä tulisi antaa potilaille, joilla on aiemmin ilmennyt QT-ajan pidentyminen tai kammioperäinen rytmihäiriö, eikä sitä myöskään tulisi antaa QT-ajan pidentymisriskin vuoksi potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriöitä. Lukuisiin raportoituuihin tapauksiin ja selkeisiin mekanistisiin perusteisiin nojaten on suositeltavaa tehdä kohdan 4.8 päivitykset, jotta kammiövärinä ja sydämenpysähdys tulevat sisällytetyiksi tietoihin.

Infantilinen pylorinen stenoosi

Kohtuullinen määrä kirjallisuutta osoittaa johdonmukaisen näytön, joka tukee pikkulasten erytromysiinialtistuksen ja IHPS (infantilinen hypertrofinen pylorinen stenoosi) -riskin välisen yhteyden olemassaoloa. Kolmen meta-analyysin tiedot viittaavat IHPS-riskin 2–3-kertaiseen lisääntymiseen pikkulapsilla, etenkin elämän 14 ensimmäisen päivän aikana. Näiden tietojen perusteella tuotetietoihin ehdotetaan päivityksiä alla esitetyllä tavalla.

Lääkkeiden yhteisvaikutuksesta johtuva verenvuotoriskin lisääntyminen Rivaroxabaanin kanssa käytettäessä

Syyskuussa 2017 PRAC:ssa käsiteltiin analyysi- ja priorisointitarkoituksessa signaalirivaroksabaanin ja makrolidiantibioottien lääkeyhteisvaikutuksen aiheuttamasta lisääntyneestä verenvuotoriskistä, ja tämän tuloksena rivaroksabaanin tuotetietoja päivitettiin. Erytromysiinin valmisteyhteenvedossa ei ole yhtään viittausta uudenaikaisista suoraan vaikuttavista oraalista antikoagulanteista, minkä vuoksi on myös suositeltavaa päivittää valmisteyhteenvedon kohta 4.5 niin, että se huomioi rivaroksabaanin.

Ottaen huomioon arvioiduissa PSUR-raporteissa esitetyt tiedot, PRAC katsoi, että systemisesti imeytyvien erytromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on tehtävä muutoksia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa. **Myyntilupien ehtojen muuttamisen perustelut**

Erytromysiiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että erytromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla .

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määrääjain turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytyt muitakin erytromysiiniä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin tehtävät muutokset

Tuotetietojen asianomaisiin kohtiin sisällytettävät muutokset (uusi teksti alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

1. Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Kohta 4.3

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 luetellulle apuaineelle.

Erytromysiini on vasta-aiheinen potilailla, jotka käyttävät astemitsolia, terfenadiinia, domperidonia, sisapridia tai pimotsidia

Erytromysiiniä ei tulisi antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut QT-ajan pidentyminen (synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen) tai kammioperäinen rytmihäiriö, mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia (torsades de pointes) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)

Erytromysiiniä ei tulisi antaa potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia tai hypomagnesemia QT-ajan pidentymisriskin vuoksi)

Kohta 4.4

~~QT-ajan pidentyminen~~ **Sydän- ja verisuonitapahtumat**

Erytromysiini on liitetty QT-ajan pidentymiseen ja harvinaisiin rytmihäiriötapauksiin. Erytromysiiniä saaneilla potilailla on spontaanisti raportoitu kääntyvien kärkien kammiotakykardiatapauksia markkinoilletulon jälkeisen seurannan aikana.

QT-ajan pidentymistä on havaittu potilailla, joita hoidetaan makrolideilla, mukaan lukien erytromysiinillä (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8). QT-ajan piteneminen kertoo sydänlihaksen repolarisaatioon kohdistuvista vaikutuksista, jotka voivat lisätä rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien kammiotakykardian kehittymisriskiä. Kuolemantapauksia on raportoitu.

Erytromysiiniä tulisi käyttää varoen seuraavissa tapauksissa;

Potilaat, joilla on sepelvaltimotauti, vaikea sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriöitä tai kliinisesti merkityksellinen bradykardia.

Potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5)

Erytromysiiniä tulisi välttää potilailla, joilla tiedetään olevan pidentynyt QT-aika, potilailla, joilla on meneillään proarytmisia tiloja, kuten korjaamaton hypokalemia tai hypomagnesemia tai kliinisesti merkityksellinen bradykardia, ja potilailla, jotka saavat luokan IA (kinidiini, prokainamidi) tai luokan III (dofetiliidi, amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeitä. Iäkkäät potilaat voivat olla QT-ajan suhteen alttiimpia lääkeaineisiin liittyville vaikutuksille (ks. kohdasta 4.8).

Potilaita, jotka saavat erytromysiiniä samanaikaisesti QT-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkkeiden kanssa, on seurattava huolellisesti. Erytromysiinin samanaikainen käyttö joidenkin tällaisten lääkkeiden kanssa on vasta aiheista (ks. kohdista 4.3 ja 4.5)

Makrolidien käytön yhteydessä esiintyviä kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia tutkivissa epidemiologisissa tutkimuksissa on saatu vaihtelevia tuloksia. Joissain havainnointitutkimuksissa on tunnistettu harvinainen makrolideihin, mukaan lukien erytromysiiniin liittyvä rytmihäiriön, sydäninfarktin ja kardiovaskulaarisen kuolleisuuden lyhyen aikavälin riski. Nämä löydökset on huomioitava ja suhteutettava hoidon hyötyihin erytromysiiniä määrättäessä.

Kohta 4.8

Sydänhäiriöt (SOC)

Sydämenpysähdys, kammiovärinä (esiintymistiheys ei tiedossa)

2. Infantilinen pylorinen stenoosi

Kohta 4.4

Vauvaikäisille lapsille annetun erytromysiinihoidon jälkeisestä infantilisesta hypertrofisesta pylorisesta stenoosista (IHPS) on raportoitu. **Epidemiologiset tutkimukset, mukaan lukien meta-analyyseiden tiedot, viittaavat IHPS-riskin 2–3-kertaiseen lisääntymiseen sen jälkeen, kun vauva on altistunut erytromysiinille. Tämä riski on suurin, kun vauva altistuu erytromysiinille elämän ensimmäisten 14 päivän aikana. Käytettävissä olevien tietojen mukaan riski on 2,6 % (95 % luottamusväli: 1,5–4,2 %) erytromysiinille altistumisen jälkeen tänä ajanjaksona. IHPS-riski valtaväestössä on 0,1–0,2 %.** Yhdessä 157 vastasyntyneen kohortissa, jossa erytromysiiniä annettiin hinkuyskän ennaltaehkäisyyn, seitsemälle vastasyntyneelle (5 %) kehittyi ruokinnan yhteydessä ilmeneviä pahoinvointia aiheuttamattomia oireita, oksentelua tai ärtyisyyttä, ja heillä todettiin myöhemmin kirurgista pyloromyotomiaa vaativa IHPS. Koska erytromysiiniä voidaan käyttää hoidettaessa sellaisia lapsilla esiintyviä sairauksia, joihin liittyy merkittävää kuolleisuutta tai sairastuvuutta (kuten hinkuyskä tai klamydia), erytromysiinihoidon hyötyä on harkittava suhteessa mahdolliseen IHPS:n kehittymisriskiin. Vanhempia tulisi kehottaa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos oksentelua tai ärtyisyyttä esiintyy ruokinnan yhteydessä.

3. Lääkkeiden yhteisvaikutuksesta johtuva verenvuotoriskin lisääntyminen Rivaroxabaanin kanssa käytettäessä

Kohta 4.5

”Erytromysiinin ja oraalisten antikoagulanttien (esim. varfariini, **rivaroksabaani**) samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu lisääntyneistä antikoagulanttisista vaikutuksista.”

Pakkausseloste

1. Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Kohta 2 Älä ota erytromysiiniä:

>Jos käytät tällä hetkellä lääkettä nimeltä:

- terfenadiini tai astemitsoli (käytetään laajasti heinänuhaan ja allergiaan), sisapridi (käytetään vatsavaivoihin) tai pimotsidi (käytetään psykiatriin sairauksiin) silloin, kun saat erytromysiiniä, yhdistelmänä

nämä lääkkeet voivat joskus aiheuttaa vakavia sydämen rytmihäiriöitä. Kysy lääkäriltäsi neuvoa vaihtoehtoisista lääkkeistä, joita voit käyttää sen sijaan;

>Veresi kalium- tai magnesiumpitoisuus on epätavallisen alhainen (hypomagnesemia tai hypokalemia)

>Sinulla tai jollakin perheenjäsenelläsi on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä (kammioperäinen rytmihäiriö tai kääntyvien kärkien kammiotakykardia) tai sydänfilmissä näkyvä poikkeavuus nimeltään "pitkä QT-oireyhtymä".

Varoitukset ja varotoimet

>Käytät muita lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan vakavia sydämen rytmihäiriöitä

>Jos sinulla on sydänvaivoja

Osa 4 Mahdolliset sivuvaikutukset

Sydämen rytmin poikkeavuus (mukaan lukien sydämentykytys, nopeampi syke, **kääntyvien kärkien kammiotakykardia -niminen** hengenvaarallinen epäsäännöllinen syke tai sydänseurannassa ilmennyt epänormaali EKG) **tai sydämen pysähtyminen (sydämenpysähdys)**;

2. Lääkkeiden yhteisvaikutuksesta johtuva verenvuotoriskin lisääntyminen Rivaroxabaanin kanssa käytettäessä

Kohta 2

Muut lääkkeet ja erytromysiini

Kerro lääkärille tai farmaseutille, että käytät parhaillaan, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Tämä on tärkeää myös, jos käytät lääkkeitä nimeltä:

- ~~varfariini ja asenokumaroli~~ **Antikoagulantit, esim. varfariini, asenokumaroli ja rivaroksabaani (käytetään veren ohentamiseen)**

Liite III

Linjauksen toteuttamisaikataulu

Linjauksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n linjauksen hyväksyminen:	Marraskuu 2019, CMDh:n kokous
Linjauksen liitteiden käännösten lähettäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3. tammikuuta 2020
Linjauksen toteuttaminen jäsenvaltioiden toimesta (muutoksen hyväksyttäväksi jättäminen myyntiluvan haltijoiden toimesta):	27. helmikuuta 2020