

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje  
lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za eritromicin, znanstveni su zaključci sljedeći:

### Kardiovaskularni rizik

Na temelju ukupnih dokaza, uključujući podatke metaanalize, preporučuje se ažuriranje informacija o lijeku za lijekove koji sadrže eritromicin, u skladu s preporukom PRAC-a za klaritromicin. Vrijedi navesti povećani kratkoročni rizik od štetnih kardiovaskularnih ishoda prijavljenih u opservacijskim ispitivanjima u informacijama o lijeku tako da zdravstveni radnici mogu u potpunosti procijeniti koristi i rizike liječenja u pojedinih bolesnika u vrijeme započinjanja liječenja, posebno onih s visokim rizikom od kardiovaskularnog događaja.

S obzirom na poznati rizik od produljenja QT intervala s makrolidima i radi usklađivanja s informacijama o lijeku za klaritromicin, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju ažurirati dio 4.3 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se navelo da se eritromicin ne smije davati bolesnicima s povijesti bolesti produljenja QT intervala ili ventrikularne srčane aritmije i da se ne smije davati bolesnicima s poremećajima elektrolita zbog rizika od produljenja QT intervala. Preporučuju se ažuriranja u dijelu 4.8 da uključuju ventrikularnu fibrilaciju i zastoj srca na temelju više prijavljenih slučajeva i jasnih mehanističkih osnova.

### Infantilna stenoza pilorusa

U razumnoj količini literature postoje dosljedni dokazi kojima se potvrđuje povezanost između izloženosti eritromicinu u dojenčadi i rizika od infantilne hipertrofične stenoze pilorusa (engl. *infantile hypertrophic pyloric stenosis*, IHPS). Podacima iz tri metaanalize pokazuje se dvostruko ili trostruko povećanje rizika od IHPS-a u dojenčadi, osobito tijekom prvih 14 dana života. Na temelju tih podataka predlažu se ažuriranja informacija o lijeku u nastavku.

### Povećani rizik od krvarenja nakon interakcije lijeka s rivaroksabanom

O znaku povećanog rizika od krvarenja nakon interakcije rivaroksabana i makrolidnih antibiotika raspravljalo se na sastanku PRAC-a u rujnu 2017. radi analize i određivanja prioriteta, a sastanak je rezultirao ažuriranjem informacija o lijeku za rivaroksaban. U sažetku opisa svojstava lijeka za eritromicin ne upućuje se na nove oralne antikoagulanse izravnog djelovanja te se stoga preporučuje ažuriranje dijela 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka radi dodatnog navođenja rivaroksabana.

S obzirom na podatke predstavljene u pregledanim PSUR-ovima, PRAC je smatrao da su promjene informacija o lijekovima koji sadrže eritromicin koji se sustavno apsorbiraju opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za eritromicin CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) eritromicin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u okviru ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže eritromicin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku** (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. Kardiovaskularni rizik

#### Dio 4.3

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Eritromicin je kontraindiciran u bolesnika koji uzimaju astemizol, terfenadin, domperidon, cisaprid ili pimoqid.

**Eritromicin se ne smije davati bolesnicima koji imaju povijest bolesti produljenja QT intervala (urođeno ili dokumentirano stečeno produljenje QT intervala) ili ventrikularne srčane aritmije, uključujući aritmiju *torsades de pointes* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Eritromicin se ne smije davati bolesnicima s poremećajima elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija zbog rizika od produljenja QT intervala).**

#### Dio 4.4

~~Produljenje QT intervala~~ **Kardiovaskularni događaji**

~~Eritromicin je povezan s produljenjem QT intervala i rijetkim slučajevima aritmije. Slučajevi aritmije *torsades de pointes* spontano su prijavljeni tijekom praćenja nakon puštanja lijeka u promet u bolesnika koji su primali eritromicin.~~

**U bolesnika liječenih makrolidima, uključujući eritromicin, primijećeno je produljenje QT intervala, što odražava učinke na repolarizaciju srca i predstavlja rizik od razvoja srčane aritmije i aritmije *torsades de pointes* (vidjeti dijelove 4.3, 4.5 i 4.8).** Prijavljeni su smrtni slučajevi.

**Eritromicin je potrebno primjenjivati s oprezom u sljedećih bolesnika:**

**U bolesnika s bolesti koronarnih arterija, teškom srčanom insuficijencijom, poremećajima provodljivosti sustava srca ili klinički značajnom bradikardijom.**

**U bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove povezane s produljenjem QT intervala (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).**

~~Eritromicin je potrebno izbjegavati u bolesnika s poznatim produljenjem QT intervala, bolesnika s tekućim proaritmičkim stanjima kao što su neispravljena hipokalemija ili hipomagnezijemija, klinički značajna bradikardija i u bolesnika koji uzimaju sredstva protiv aritmije klase IA (kinidin, prokainamid) ili klase III (dofetilid, amiodaron, sotalol). Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na učinke povezane s utjecajem lijeka na QT interval (vidjeti dio 4.8).~~

~~Bolesnike koji istodobno uzimaju eritromicin s lijekovima koji mogu prouzročiti produljenje QT intervala treba pažljivo nadzirati. Kontraindicirana je istodobna primjena eritromicina s nekim od ovih lijekova (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).~~

**Epidemiološka ispitivanja u kojima se istražuje rizik od pojave štetnih kardiovaskularnih ishoda pri primjeni makrolida pokazala su različite rezultate. U nekim opservacijskim ispitivanjima utvrđen je rijedak kratkoročni rizik od aritmije, infarkta miokarda i kardiovaskularne smrtnosti povezane s makrolidima, uključujući eritromicin. Ta je opažanja potrebno razmotriti u odnosu na koristi liječenja prilikom propisivanja eritromicina.**

#### Dio 4.8

Klasifikacija organskih sustava poremećaja srca

**Zastoj srca, ventrikularna fibrilacija (učestalost nije poznata)**

### 2. Infantilna stenoza pilorusa

#### Dio 4.4

Prijavljena je infantilna hipertrofična stenoza pilorusa (engl. *infantile hypertrophic pyloric stenosis*, IHPS) koja se pojavljuje u dojenčadi nakon liječenja eritromicinom. **Epidemiološkim ispitivanjima koja uključuju podatke iz metaanaliza pokazuje se dvostruko do trostruko povećanje rizika od IHPS-a nakon izlaganja eritromicinu u dojenačkoj dobi. Taj je rizik najveći nakon izlaganja eritromicinu tijekom prvih 14 dana života. Dostupnim podacima pokazuje se rizik od 2,6 % (interval pouzdanosti od 95 %: 1,5 % – 4,2 %) nakon izlaganja eritromicinu tijekom tog vremenskog razdoblja. Rizik od IHPS-a u općoj populaciji iznosi 0,1 – 0,2 %.** U jednoj skupini od 157 novorođenčadi koji su dobili eritromicin zbog profilakse pertusisa, sedmero novorođenčadi (5 %) razvilo je simptome povraćanja bez žuči ili razdražljivosti uz hranjenje te im je stoga dijagnosticiran IHPS za koji je potrebna kirurška piloromiotomija. Budući da se eritromicin može primijeniti u liječenju stanja u dojenčadi koja su povezana sa značajnom smrtnošću ili morbiditetom (kao što je pertusis ili klamidija), korist od liječenja eritromicinom mora se odmjeriti s mogućim rizikom od razvoja IHPS-a. Roditelje je potrebno obavijestiti da se obrate svom liječniku ako se pojavi povraćanje ili razdražljivost uz hranjenje.

### 3. Povećani rizik od krvarenja nakon interakcije lijeka s rivaroksabanom

#### Dio 4.5

„Postoje izvješća o povećanim antikoagulantskim učincima kada se istovremeno uzimaju eritromicin i oralni antikoagulans (npr. varfarin, **rivaroksaban**).“

## Uputa o lijeku

### 1. Kardiovaskularni rizik

Dio 2 Nemojte uzimati eritromicin:

> Ako trenutno uzimate lijek pod nazivom:

- terfenadin ili astemizol (široko se uzima za peludnu groznicu i alergije), cisaprid (za želučane poremećaje) ili pimozid (za psihijatrijska stanja) tijekom uzimanja eritromicina jer kombinacija tih lijekova ponekad može uzrokovati ozbiljne poremećaje srčanog ritma. Posavjetujte se s liječnikom o alternativnim lijekovima koje možete uzimati;

**>Imate neuobičajeno niske razine kalija ili magnezija u krvi (hipomagnezijemija ili hipokalijemija).**

**>Vi ili netko u vašoj obitelji imate povijest bolesti poremećaja srčanog ritma (ventrikularna srčana aritmija ili *torsades de pointes*) ili neuobičajenost elektrokardiograma (električni snimak srca) koja se naziva „sindromom dugog QT intervala“.**

Upozorenja i mjere opreza

**>Uzimate druge lijekove za koje se zna da uzrokuju ozbiljne poremećaje srčanog ritma.**

**>Ako imate problema sa srcem.**

Dio 4 Moguće nuspojave

Neuobičajeni srčani ritmovi (uključujući palpitacije, ubrzane otkucaje srca, po život opasne nepravilne otkucaje srca **zvani *torsades de pointes*** ili neuobičajeno praćenje srca EKG-om) **ili prekid rada srca (zastoj srca).**

### 2. Povećani rizik od krvarenja nakon interakcije lijeka s rivaroksabanom

Dio 2

#### **Drugi lijekovi i eritromicin**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući bilo koje lijekove koji se nabavljaju bez recepta.

**Ovo je također važno ako uzimate lijekove pod nazivom:**

- varfarin i acenokumarol **antikoagulanse npr. varfarin, acenokumarol i rivaroksaban (primjenjuju se za razrjeđivanje krvi)**

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u studenom 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	3. siječnja 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	27. veljače 2020.