

## **I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)  
feltételeit érintő módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az eritromicinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

### Kardiovaszkuláris kockázat

A bizonyítékok összessége alapján, ideértve a metaanalízisek adatait is, javasolt az eritromicin-tartalmú készítmények kísérőiratainak frissítése, összhangban a PRAC klaritromicinre vonatkozó ajánlásával. A kísérőiratoknak tükrözniük kell a kedvezőtlen kardiovaszkuláris kimenetel rövid távú kockázatának megfigyeléses vizsgálatokban jelentett fokozódását, hogy az egészségügyi szakemberek a kezelés megkezdésének időpontjában teljesen felmérhessék az adott beteg kezelésének előnyeit és kockázatait, különösen a kardiovaszkuláris események szempontjából nagy kockázatú betegek esetében.

Tekintettel a QT-megnyúlás makrolidok okozta ismert kockázatára, valamint a klaritromicin kísérőirataival való összhang megteremtése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak úgy kell frissíteniük az alkalmazási előírást 4.3 pontját, hogy tükrözze: az eritromicint nem szabad alkalmazni olyan betegek esetében, akik kórtörténetében QT-megnyúlás vagy kamrai szívritmuszavar áll fenn, illetve hogy a QT-megnyúlás kockázata miatt nem adható elektrolitzavarban szenvedő betegeknek sem. Több bejelentett eset és az egyértelmű mechanisztikus összefüggés alapján javasolt a 4.8 szakasz kamrai fibrillációval és szívleállással történő frissítése.

### Csecsemőkori pylorus stenosis

Jelentős mennyiségű és egyértelmű szakirodalmi adat támasztja alá a csecsemők eritromicin-expozíciója és a csecsemőkori pylorus stenosis kockázata közötti összefüggést. Három metaanalízis adatai arra utalnak, hogy a csecsemőkori pylorus stenosis kockázata 2-3-szorosára növekszik, különösen az élet első 14 napjában. Ezen adatok alapján javasolt a kísérőiratok alábbiakban vázolt frissítése.

### Fokozott vérzésveszély a rivaroxabánnal való kölcsönhatás következtében

A rivaroxabán és a makrolid antibiotikumok kölcsönhatása következtében fellépő vérzés fokozott kockázatának szignálját 2017 szeptemberében tárgyalta a PRAC elemzés és a prioritások meghatározása céljából, s ez a rivaroxabán kísérőiratainak frissítését eredményezte. Az eritromicin SmPC-je nem tartalmaz utalást az új, közvetlen hatású orális antikoagulánsokra, ezért javasolt az alkalmazási előírást 4.5 pontjának frissítése a rivaroxabánnal történő kiegészítéssel.

Ezért a vizsgált PSUR-okban bemutatott adatokra tekintettel a PRAC úgy ítélte meg, hogy az eritromicint tartalmazó, szisztémásan felszívódó gyógyszerek kísérőiratainak módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

Az eritromicinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az eritromicint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, eritromicint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezés eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

## **II. melléklet**

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak  
módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások**(az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

## Alkalmazási előírás

### 1. Kardiovaszkuláris kockázat

#### 4.3 pont

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az eritromicin az asztemizolt, terfenadint, domperidont, ciszapridot vagy pimozidot szedő betegek esetében ellenjavallt.

**Az eritromicin nem alkalmazható olyan betegeknél, akik anamnézisében QT-megnyúlás (veleszületett vagy dokumentáltan szerzett QT-megnyúlás) vagy kamrai szívritmuszavar szerepel, a torsades de pointes-t is ideértve (lásd 4.4 és 4.5 pont).**

**Az eritromicint nem szabad alkalmazni elektrolitzavar (hipokalémia, hipomagnezémia) fennállásakor a QT-intervallum megnyúlásának kockázata miatt.**

#### 4.4 pont

A QT-Kardiovaszkuláris események

Az eritromicinnel kapcsolatban a QT-intervallum megnyúlása, ritka esetben pedig szívritmuszavarok fordultak elő. Erythromicinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követő megfigyelés során spontán módon torsades de pointes esetekről számoltak be.

**A QT-intervallum repolarizációra gyakorolt hatást tükröző – szívritmuszavar és a torsades de pointes kialakulásának kockázatát hordozó – megnyúlását figyelték meg makrolidokkal, többek között eritromicinnel kezelt betegeknél (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pont).**Halálesetekről is beszámoltak.

**Az eritromicint az alábbi esetekben körültekintően kell alkalmazni;**

**Koszorúér-betegségben, súlyos szívelégtelenségben, ingerületvezetési zavarban szenvedő betegek esetében, továbbá klinikailag releváns bradycardia fennállásakor.**

**Olyan betegeknél, akik egyidejűleg QT-megnyúlást kiváltani képes egyéb gyógyszert is szednek (lásd 4.3 és 4.5 pont)**

Az eritromicint kerülni azoknál a betegeknél, akiknél a QT-intervallum ismerten megnyúlik, olyan betegeknél, akiknek folyamatos proaritmiás állapotai vannak (például nem korigált hipokalemia vagy hypomagnesemia, klinikailag szignifikáns bradycardia), valamint olyan betegeknél, akik IA osztályú (kinidin, prokainamid) vagy III. osztályú (dofetilid, amiodaron, sotalol) antiaritmiás szereket kapnak.

Az idősebb betegek hajlamosabbak lehetnek a gyógyszerrel összefüggő mellékhatásokra a QT-intervallum tekintetében (lásd 4.8 pont).

~~Azokat a betegeket, akik az eritromicinnel egyidejűleg olyan gyógyszereket is kapnak, amelyek megnyújthatják a QT-intervallumot, gondosan ellenőrizni kell. Az eritromicin ilyen gyógyszerekkel történő egyidejű ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.5 pont).~~

**A makrolidok alkalmazásával összefüggő kedvezőtlen kardiovaszkuláris kimenetelt elemző epidemiológiai vizsgálatok eredményei nem egységesek. Egyes megfigyeléses vizsgálatok kimutatták a szívritmuszavarok, a miokardiális infarktus és a kardiovaszkuláris mortalitás makrolidok – köztük az eritromicin – alkalmazásával összefüggő rövid távú kockázatát, ritka gyakorisági besorolással. Az eritromicin rendelésekor ezeket az ismereteket össze kell vetni a kezelés előnyeivel.**

#### 4.8 pont

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek szervrendszer

**Szívmegeállás, kamrafibrilláció (gyakorisági besorolás: nem ismert)**

## 2. Csecsemőkori gyomorkimenet-szűkület

### 4.4 pont

Csecsemőkori hipertrófiás gyomorkimenet-szűkület (IHPS) előfordulását jelentették eritromicin kezelést követően. **Az epidemiológiai vizsgálatok, beleértve a metaanalízisek adatait, arra utalnak, hogy csecsemőkorban az eritromicin alkalmazását követően az IHPS kockázata 2–3-szorosára nő. Ez a kockázat az élet első 14 napjában alkalmazott eritromicin-kezelést követően a legnagyobb. A rendelkezésre álló adatok szerint ebben az időszakban az eritromicin-expozíció után 2,6%-os a kockázat (95%-os CI: 1,5-4,2%). Az IHPS kockázata az átlagpopulációban 0,1-0,2%. A 157 újszülött egy csoportjában, akik eritromicint kaptak pertussis megelőzésére, hét újszülöttnél (5%) táplálkozás során nem kóros, hányás vagy ingerlékenység tünetei alakultak ki, akiknél később műtéti pyloromyotomiát igénylő IHPS-t diagnosztizáltak.** Mivel az eritromicin a csecsemők jelentős mortalitással vagy morbiditással járó állapotainak (például pertussis vagy chlamydia) kezelésére is használható, az eritromicin-terápia előnyeit és az IHPS kialakulásának lehetséges kockázatát mérlegelni kell. A szülőket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha etetés **közbenkapcsán** hányás vagy ingerlékenység jelentkezik.

## 3. Fokozott vérzésveszély a gyógyszer és a rivaroxabán kölcsönhatása következtében

### 4.5 pont

„Megnövekedett antikoaguláns hatásokról érkeztek jelentések az eritromicin és az orális antikoagulánsok (például warfarin, **rivaroxabán**) egyidejűleg történő alkalmazása során.”

## Betegtájékoztató

### 1. Szív- és érrendszeri kockázat

2. pont Ne szedje az eritromicint, ha:

>jelenleg az alábbi gyógyszereket szedi:

- terfenadin vagy asztemizol (széles körben elterjedt szénanátha és allergia esetén), ciszaprid (gyomor rendellenességek esetén) vagy pimozid (pszichiátriai állapotok esetén) eritromicin kezelés alatt, mivel ezeknek a gyógyszereknek az együtt történő szedése néha súlyos szívritmuszavart okozhat. Forduljon orvosához a helyette alkalmazható alternatív gyógyszerekkel kapcsolatos tanácsért;

**>Kórosan alacsony a kálium- vagy magnéziumszint a vérében (hipomagnezémia vagy hipokalémia)**

**>Önök vagy valamelyik családtagjának a kórtörténetében szívritmuszavarok (kamrai szívritmuszavar vagy torsades de pointes) vagy EKG-ja (a szív elektromos működését rögzítő felvétel) „hosszú QT-szindrómának” nevezett rendellenességet mutat.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

**>Olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyekről ismert, hogy súlyos szívritmuszavarokat okoznak**

**>Szívproblémái vannak**

4. pont Lehetséges mellékhatások

Rendellenes szívritmus (ideértve a szívdobogásérzést, gyorsabb szívverést, egy életveszélyes, szabálytalan szívverést – **úgynevezett torsades de pointes** –, vagy a rendellenes EKG-felvételt) **vagy szívleállás;**

### 2. Fokozott vérzésveszély a gyógyszer és a rivaroxabán kölcsönhatása következtében

2. pont

#### **Egyéb gyógyszerek és az eritromicin**

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön által jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

**Ez akkor is fontos, ha az alábbi gyógyszereket szedi:**

- ~~warfarin és acenocoumarol~~ **antikoagulánsok, például warfarin, acenokumarol vagy rivaroxabán (a vér hígítására használják)**

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2019 november, a CMDh ülése
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020. január 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2020. február 27.