

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfisins**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir erýtrómýsín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Byggt á heildargögnum, þar með talið gögnum úr safngreiningum, er mælt með því að uppfæra lyfjaupplýsingarnar fyrir lyf sem innihalda erýtrómýsín í samræmi við ráðleggingar PRAC fyrir klarítrómýsín. Það fylgja því kostir að endurspegla aukna skammvinna áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum, sem greint hefur verið frá í áhorfsrannsóknunum, í lyfjaupplýsingunum. Þannig getur heilbrigðisstarfsfólk metið til fulls ávinning og áhættu af meðferðinni hjá einstökum sjúklingum við upphaf meðferðarinnar, sérstaklega þeim sem eru í mikilli hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóma. Með hliðsjón af þekktri hættu á lengingu QT-bils sem makrólíðar valda, og til að halda samræmi við lyfjaupplýsingar klarítrómýsíns, skulu markaðsleyfishafar uppfæra kafla 4.3 í Samantekt á eiginleikum lyfs með því að taka fram að ekki skuli gefa sjúklingum með sögu um lengingu QT-bils eða taktruflanir frá sleglum erýtrómýsín, og heldur ekki sjúklingum með truflanir á blóðsaltajafnvægi, vegna hættunnar á lengingu QT-bils. Mælt er með því að gera uppfærslur á kafla 4.8 sem taka með aukaverkanirnar sleglatíf og hjartastopp, byggt á fjölmörgum tilkynntum tilfellum og skýrum grunni hvað varðar verkunarhátt.

Portvarðarþröng hjá ungbörnum

Samræmd gögn liggja fyrir í hæfilegum fjölda heimilda sem styðja tengsl á milli útsetningar fyrir erýtrómýsín hjá ungbörnum og hættunnar á portvarðarþröng vegna ofvaxtar hjá ungbörnum. Gögn úr þremur safngreiningum benda til tvö- til þrefaldrar hættuaukningar á portvarðarþröng vegna ofvaxtar hjá ungbörnum, sérstaklega fyrstu 14 daga ævinnar. Út frá þessum gögnum eru gefnar tillögur að uppfærslum á lyfjaupplýsingunum hér á eftir.

Aukin hættu á blæðingum í kjölfar lyfjamilliverkunar við rívaroxaban

PRAC tók til umfjöllunar vísbendingu um aukna blæðingarhættu í kjölfar lyfjamilliverkunar milli rívaroxabans og makrólíðasýklalyfja í september 2017, sem svo var tekin til greiningar og forgangsröðunar og leiddi til uppfærslna á lyfjaupplýsingum rívaroxabans. Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir erýtrómýsín veitir enga tilvísun til nýju segavarnarlyfjanna til inntöku með beina verkun og því er mælt með að uppfæra kafla 4.5 í samantektinni þannig að rívaroxaban sé einnig nefnt.

Í ljósi þeirra gagna sem sett voru fram í endurskoðuðum samantektum um öryggi lyfs telur PRAC því að breytingar á upplýsingum lyfja sem innihalda erýtrómýsín sem frásogast með altækum hætti hafi átt rétt á sér.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir erýtrómýsín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda erýtrómýsín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda erýtrómýsín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti **er undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

1. Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Kafla 4.3

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Ekki má nota erýtrómýsín hjá sjúklingum sem taka astemíól, terfenadín, domperídon, císapríð eða pímozíð

Erýtrómýsín skal ekki gefa sjúklingum með sögu um lengingu QT-bils (meðfædda eða áunna, skráða lengingu QT-bils) eða takttruflanir frá sleglum, þ.m.t. margbreytilegan sleglahraðtakt (torsades de pointes) (sjá kafla 4.4 og 4.5)

Erýtrómýsín skal ekki gefa sjúklingum með truflanir á blóðsaltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun) vegna hættunnar á lengingu QT-bils.

Kafla 4.4

Lenging QT-bils-Hjarta- og æðatilvik

Erýtrómýsín hefur verið tengt við lengingu á QT-bili og fáein tilvik af hjartsláttartruflunum. Tilkynt hefur verið um tilvik torsades de pointes við eftirlit eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fá erýtrómýsín.

Lenging QT-bils, sem endurspeglar áhrif á endurskautun hjarta og leiðir af sér hættu á að fá takttruflanir og torsades de pointes, hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með makrólíðum, þ.m.t. erýtrómýsín (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8). Greint hefur verið frá banvænum tilfellum.

Nota skal erýtrómýsín með varúð í eftirfarandi tilvikum;

Hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma, verulega skerta hjartastarfsemi, leiðsluflufluflanir eða klínískt marktækan hæglátt.

Hjá sjúklingum sem taka önnur lyf samhliða sem tengjast lengingu á QT-bili (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Forðast skal að nota erýtrómýsín hjá sjúklingum með þekkta lengingu á QT-bili, sjúklingum með fyrirbyggjandi takttruflanaávalda á borð við ómeðhöndlaða blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun, klínískt marktækan hæglátt og hjá sjúklingum sem fá lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (kínídín, prókaínamíð) eða flokki III (dófetílíð, amíóðarón, sótalól). Aldraðir sjúklingar kunna að vera viðkvæmari fyrir lyfjatengdum áhrifum á QT-bilið (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá erýtrómýsín samhliða lyfjum sem geta valdið lengingu á QT-bili. Ekki má nota erýtrómýsín samhliða sumum þessara lyfja (sjá kafla 4.3 og 4.5)

Faraldsfræðilegar rannsóknir sem rannsökuðu hættuna á aukaverkunum á hjarta- og æðakerfi við notkun makrólíða hafa leitt til mismunandi niðurstaðna. Nokkrar áhorfsrannsóknir hafa greint sjaldgæfa, skammvinna hættu á takttruflufluflu, hjartadregi og dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í tengslum við makrólíða, þ.m.t. erýtrómýsín. Þessar niðurstöður skulu hafðar í huga ásamt meðferðarávinningi þegar erýtrómýsín er ávísað.

Kafla 4.8

Hjarta, flokkun eftir líffærum

Hjartastopp, sleglatif (tíðni ekki þekkt)

2. Portvarðarþröng hjá ungbörnum

Kafla 4.4

Greint hefur verið frá tilfellum um portvarðarþröng vegna ofvaxtar hjá ungbörnum sem komu fram í kjölfar meðferðar með erýtrómýsín. **Faraldsfræðilegar rannsóknir ásamt gögnum úr safngreiningum benda til tvö- til þrefaldrar aukningar á hættunni á portvarðarþröng vegna ofvaxtar hjá ungbörnum eftir útsetningu fyrir erýtrómýsín í frumbersku. Þessi áhætta er mest eftir útsetningu fyrir erýtrómýsín fyrstu 14 daga ævinnar. Fyrirliggjandi gögn benda til áhættu sem nemur 2,6% (95% öryggisbil: 1,5–4,2%) í kjölfar útsetningar fyrir erýtrómýsín á þessu tímabili. Hættan á portvarðarþröng vegna ofvaxtar hjá ungbörnum í almennu þýði er 0,1–0,2%. Í einum hópi með 157 nýburum sem fengu erýtrómýsín sem fyrirbyggjandi meðferð við kíghósta voru sjö nýburar (5%) sem fengu einkenni á borð við uppköst án galls eða pírring við fæðugjöf og voru í kjölfarið greindir með portvarðarþröng vegna ofvaxtar sem krafðist portþrengisskurðar. Þar sem erýtrómýsín kann að vera notað til að meðhöndla sjúkdóma hjá ungbörnum sem eru tengdir talsverðri dánartíðni eða veikindum (svo sem kíghósta eða klamydíu) er nauðsynlegt að vega og meta ávinning af meðferð með erýtrómýsín á móti hugsanlegri hættu á portvarðarþröng vegna ofvaxtar hjá ungbörnum. Gefa skal foreldrum fyrirmæli um að hafa samband við lækinn ef uppköst eða pírringur gerir vart við sig við fæðugjöf.**

3. Aukin hættu á blæðingum í kjölfar lyfjamilliverkunar við rívaroxaban

Kafla 4.5

„Tilkynningar hafa borist um aukin segavarnandi áhrif þegar erýtrómýsín er notað samhliða segavarnarlyfjum til inntöku (t.d. warfarín, **rívaroxaban**)“.

Fylgiseðill

1. Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Kaflí 2 Ekki má nota Erythromycin:

>Ef þú ert að taka annað lyf sem kallast:

-terfenadín eða astemizól (oft tekið við frjókornaofnæmi og öðru ofnæmi), císapríð (við magasjúkdómum) eða pímozíð (við geðsjúkdómum) á sama tíma og þú færð erýtrómýsín, þar sem samsetning

þessara lyfja getur stundum valdið alvarlegum truflunum á hjartslætti. Fáðu ráðleggingar hjá læknum um önnur lyf sem hægt er að taka í staðinn;

>Ef þú ert með óeðlilega lág gildi af kalíum eða magnesíum í blóðinu (blóðmagnesíumlækkun eða blóðkalíumlækkun)

>Ef þú eða einhver í fjölskyldunni þinni er með sögu um takttruflanir (takttruflanir frá sleglum eða torsades de pointes) eða óeðlilegt hjartalínurit (rafræn skráning á hjartanu) sem kallast „heilkenni langs QT-bils“.

Varnaðarorð og varúðarreglur

>Ef þú tekur önnur lyf sem vitað er að valda alvarlegum truflunum á hjartslætti

>Ef þú ert með hjartasjúkdóm

Kaflí 4 Hugsanlegar aukaverkanir

Óeðlilegur hjartsláttur (þ.m.t. hjartsláttarónot, hraðari hjartsláttur, lífshættulegur óreglulegur hjartsláttur **sem kallast torsades de pointes** eða óeðlileg hjartamæling á hjartalínuriti) **eða hjartastopp;**

2. Aukin hætta á blæðingum í kjölfar lyfjamilliverkunar við rívaroxaban

Kaflí 2

Notkun annarra lyfja samhliða Erythromycin

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig öll lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Þetta er einnig mikilvægt ef þú tekur lyf sem kallast:

- warfarín og asenókúmaról **Segavarnarlyf, t.d. warfarín, asenókúmaról og rívaroxaban (notuð til blóðþynningar)**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur nóvember 2019
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	3. janúar 2020
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	27. febrúar 2020