

I pielikums

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības(-u) nosacījumu
izmaiņu pamatojums**

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par eritromicīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Kardiovaskulārais risks

Pamatojoties uz visiem pierādījumiem, tostarp metaanalīžu datiem, ir ieteicams atjaunināt zāļu informāciju par eritromicīnu saturošiem līdzekļiem saskaņā ar PRAC ieteikumiem par klaritromicīnu. Zāļu informācijā ir būtiski atspoguļot paaugstināto īslaicīgo nevēlamo kardiovaskulāro iznākumu risku, par ko ziņots novērošanas pētījumos, lai ārstēšanas ieguvumus un riskus atsevišķiem pacientiem, it īpaši tiem, kuriem ir augsts kardiovaskulāro notikumu risks, veselības aprūpes speciālisti varētu pilnībā novērtēt ārstēšanas uzsākšanas laikā.

Ņemot vērā zināmo QT intervāla pagarināšanās risku lietojot makrolīdus, un lai saskaņotu ar klaritromicīna zāļu informāciju, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāatjaunina zāļu apraksta 4.3. apakšpunkts, lai atspoguļotu to, ka eritromicīnu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem anamnēzē ir pagarināts QT intervāls vai ventrikulāra aritmija, un to nedrīkst lietot pacientiem ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem QT intervāla pagarināšanās riska dēļ. Ieteicams atjaunināt 4.8. apakšpunktu, lai iekļautu tajā informāciju par kambaru fibrilāciju un sirdsdarbības apstāšanos, pamatojoties uz vairākiem ziņotajiem gadījumiem un skaidro mehānismu.

Jaundzimušo vārtņieka stenoze

Pamatojoties uz literatūras apkopojumā ir pārlicinoši pierādījumi, lai pamatotu saistību starp eritromicīna iedarbību zīdaiņiem un jaundzimušo hipertrofiskās vārtņieka stenozes (*infantile hypertrophic pyloric stenosis - IHPS*) risku. Trīs metaanalīzēs iegūtie dati liecina par 2–3 reizes lielāku jaundzimušo hipertrofiskās vārtņieka stenozes risku, īpaši pirmajās 14 dzīves dienās. Pamatojoties uz šiem datiem, ir ieteicams atjaunināt informāciju par zālēm, kā norādīts tālāk.

Palielināts asiņošanas risks pēc zāļu mijiedarbības ar rivaroksabanu

Pazīmes par palielinātu asiņošanas risku pēc rivaroksabana un makrolīdu antibiotiku mijiedarbības tika apspriestas Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejā analīzei un prioritāšu noteikšanai 2017. gada septembrī, un tā rezultātā rivaroksabana zāļu informācija tika atjaunināta. Eritromicīna zāļu aprakstā nav nekādas atsauces uz jaunajiem tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem, tāpēc ir ieteicams atjaunināt zāļu apraksta 4.5. apakšpunktu, lai sniegtu informāciju vēl arī par rivaroksabanu.

Tāpēc, ņemot vērā datus, kas sniegti pārskatītajos periodiski atjaunojamajos drošuma ziņojumos, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas zāļu informācijā par sistēmiski lietojamām eritromicīnu saturošām zālēm ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par eritromicīnu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu eritromicīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur eritromicīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Zāļu apraksts

1. Kardiovaskulārais risks

4.3. apakšpunkts

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Eritromicīns ir kontraindicēts pacientiem, kuri lieto astemizolu, terfenadīnu, domperidonu, cisapriđu vai pimoziđu

Eritromicīnu nedrīkst lietot pacientiem ar pagarinātu QT intervālu (iedzimtu vai dokumentētu iegūtu pagarinātu QT intervālu) anamnēzē vai ventrikulāru aritmiju, tostarp torsades de pointes (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Eritromicīnu nedrīkst lietot pacientiem ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem (hipokaliēmiju, hipomagniēmiju QT intervāla pagarināšanās riska dēļ)

4.4. apakšpunkts

QT intervāla pagarināšanās **Kardiovaskulāri notikumi**

Eritromicīns ir saistīts ar QT intervāla pagarināšanos un reti aritmijas gadījumiem. Pēcregistrācijas uzraudzības laikā pacientiem, kuri saņēma eritromicīnu, spontāni ziņots par torsades de pointes gadījumiem.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar makrolīdiem, tostarp eritromicīnu, ir novērota QT intervāla pagarināšanās, kas atspoguļo ietekmi uz sirds repolarizāciju, kas izraisa sirds aritmijas un torsades de pointes attīstības risku (skatīt 4.3., 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Ir ziņots par nāves gadījumiem.

Eritromicīns jālieto piesardzīgi šādos gadījumos.

Pacientiem ar koronāro artēriju slimību, smagu sirds mazspēju, vadīšanas traucējumiem vai klīniski nozīmīgu bradikardiju.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto citas zāles, kas saistītas ar QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

No eritromicīna jāizvairās pacientiem ar zināmu QT intervāla pagarināšanos, pacientiem ar proaritmiskiem stāvokļiem, piemēram, nekoriģētu hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju, klīniski nozīmīgu bradikardiju, kā arī pacientiem, kuri saņem IA klases (hinidīns, prokaīnamīds) vai III klases (dofetilīds, amiodarons, sotalols) antiaritmiskos līdzekļus. Gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret zāļu izraisītu ietekmi uz QT intervālu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto eritromicīnu vienlaikus ar zālēm, kas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos, rūpīgi jānovēro. Eritromicīna lietošana kopā ar dažām no šīm zālēm ir kontraindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pētījumi, kuros tika pētīts ar makrolīdiem saistītu nevēlamu kardiovaskulāro iznākumu risks, uzrāda mainīgus rezultātus. Dažos novērojumu pētījumos tika konstatēts rets islaicīgs aritmijas, miokarda infarkta un kardiovaskulāras mirstības risks, kas saistīts ar makrolīdiem, tostarp eritromicīnu. Eritromicīna ordinēšanas laikā šie konstatējumi jāņem vērā, novērtējot ieguvumus no ārstēšanas.

4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmas klase – Sirds funkcijas traucējumi

Sirds darbības apstāšanās, kambaru fibrilācija (biežums nav zināms)

2. Jaundzimušo vārtņieka stenoze

4.4. apakšpunkts

Ir ziņots par jaundzimušo hipertrofiskās vārtņieka stenozes (*infantile hypertrophic pyloric stenosis - IHPS*) gadījumiem zīdaiņiem pēc eritromicīna terapijas. **Epidemioloģiskie pētījumi, tostarp metaanalīžu dati, liecina, ka, lietojot eritromicīnu zīdaiņiem, 2–3 reizes palielinās IHPS risks. Šis risks ir vislielākais, lietojot eritromicīnu pirmajās 14 dzīves dienās. Pieejamie dati liecina, ka risks ir 2,6 % (95 % TI: 1,5–4,2 %), lietojot eritromicīnu šajā laika periodā. IHPS risks vispārējā populācijā ir 0,1–0,2 %.** ~~Vienā no 157 jaundzimušo grupām, kurai tika dots eritromicīns garā klepus profilaksei, septiņiem jaundzimušajiem (5 %) attīstījās vemšanas bez žults vai uzbudinājuma simptomi, un pēc tam tika diagnosticēts, ka viņiem ir jaundzimušo hipertrofiska vārtņieka stenoze, kam nepieciešama ķirurģiska piloromiotomija. Tā kā eritromicīns var tikt lietots zīdaiņiem tādu stāvokļu ārstēšanai, kas saistīti ar augstu mirstību vai saslimstību (piemēram, garo klepu vai hlamīdijām), eritromicīna terapijas ieguvums ir jāizvērtē, salīdzinot ar iespējamo IHPS attīstības risku. Ja barošanas laikā zīdainim sākas vemšana vai uzbudinājums, vecākiem jābūt informētiem, ka jāsaazinās ar ārstu.~~

3. Palielināts asiņošanas risks pēc zāļu mijiedarbības ar rivaroksabanu

4.5. apakšpunkts

„Ir ziņots par pastiprinātu antikoagulantu iedarbību, lietojot eritromicīnu un perorālos antikoagulantus (piemēram, varfarīnu, **rivaroksabanu**) vienlaicīgi”.

Lietošanas instrukcija

1. Kardiovaskulārais risks

2. punkts Nelietojiet eritromicīnu šādos gadījumos.

>Ja Jūs pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm:

- terfenadīnu vai astemizolu (tiek plaši lietots, lai ārstētu siena drudzi un alerģijas), cisaprīdu (tiek lietots kuņģa darbības traucējumu gadījumā) vai pimozīdu (tiek lietots psihisku slimību gadījumā) eritromicīna lietošanas laikā, jo šo zāļu kombinēšana dažreiz var izraisīt nopietnus sirds ritma traucējumus. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu padomu par alternatīvām zālēm, kuras varat lietot.

>Jums ir patoloģiski zems kālija vai magnija līmenis asinīs (hipomagnēmija vai hipokaliēmija).

>Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem anamnēzē ir sirds ritma traucējumi (ventrikulāra aritmija vai *torsades de pointes*) vai izmaiņas elektrokardiogrammā (sirds elektriskās aktivitātes pierakstā), ko sauc par „garā QT intervāla sindromu”.

Brīdinājumi un piesardzības pasākumi

>Jūs lietojat citas zāles, par kurām ir zināms, ka tās izraisa nopietnus sirds ritma traucējumus

>Jums ir problēmas ar sirdi

4. punkts Iespējamās blakusparādības

Patoloģiska sirdsdarbība (tostarp sirdsklauves, paātrināta sirdsdarbība, dzīvībai bīstama neregulāra sirdsdarbība, **ko sauc par *torsades de pointes*, vai patoloģiskas izmaiņas EKG) vai sirdsdarbības apstāšanās (sirds apstāšanās).**

2. Palielināts asiņošanas risks pēc zāļu mijiedarbības ar rivaroksabanu

2. punkts

Citas zāles un eritromicīns

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, tostarp zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Tas ir svarīgi arī, ja Jūs lietojat šādas zāles:

- ~~varfarīnu un acenokumarolu~~ **antikoagulantus, piemēram, varfarīnu, acenokumarolu un rivaroksabanu (lieto asins šķidrināšanai).**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2019. gada novembra CMDh sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2020. gada 3. janvārī
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2020. gada 27. februārī