

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń)
na dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących erytromycyny, wnioski naukowe są następujące:

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Na podstawie całości dowodów, w tym danych z metaanaliz, zaleca się, aby druki informacyjne dotyczące produktów zawierających erytromycynę były aktualizowane zgodnie z zaleceniami komitetu PRAC dotyczącymi klarytromycyny. Korzystne jest prezentowanie w drukach informacyjnych zwiększonego krótkoterminowego zagrożenia wystąpieniem niepożądanych wyników sercowo-naczyniowych zgłaszanych w badaniach obserwacyjnych, aby w chwili rozpoczęcia leczenia umożliwić pełną ocenę korzyści i zagrożeń wynikających z leczenia u poszczególnych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, przez pracowników ochrony zdrowia.

Przy znanym zagrożeniu wystąpieniem wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu makrolidów oraz w celu ujednoczenia druku informacyjnego w przypadku klarytromycyny, podmioty odpowiedzialne powinny zaktualizować punkt 4.3 ChPL w celu wykazania, że erytromycyny nie należy podawać pacjentom z wydłużeniem odstępu QT lub częstoskurczem komorowym w wywiadzie oraz, że nie należy jej podawać pacjentom z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej z uwagi na ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT. W oparciu o zgłoszenia licznych przypadków oraz jasne podstawy mechanistyczne, zaleca się zaktualizowanie punktu 4.8 w ten sposób, aby zawierał on zapis na temat migotania komór oraz zatrzymania akcji serca.

Zwężenie odźwiernika u dzieci

W dostępnej literaturze przedmiotu istnieją spójne dowody potwierdzające związek między ekspozycją na erytromycynę u niemowląt a ryzykiem rozwoju przerostowego zwężenia odźwiernika (IHPS). Dane z trzech metaanaliz wskazują na 2–3-krotny wzrost ryzyka IHPS u niemowląt, zwłaszcza w trakcie pierwszych 14 dni życia. Na podstawie tych danych zaleca się wprowadzenie do druków informacyjnych następujących niżej wymienionych aktualizacji.

Zwiększone ryzyko krwawienia po wystąpieniu interakcji z lekiem rywaroksaban

Zgłoszenie dotyczące zwiększonego ryzyka krwawienia po wystąpieniu interakcji lekowej między rywaroksabanem a antybiotykami makrolidowymi było omawiane przez komitet PRAC pod kątem analizy i priorytetyzacji we wrześniu 2017 r., wskutek czego wprowadzono aktualizacje do druków informacyjnych dotyczących rywaroksabanu. W ChPL dotyczącej erytromycyny nie ma żadnego odniesienia do nowych, bezpośrednio działających doustnych leków przeciwzakrzepowych, a zatem zaleca się wprowadzenie aktualizacji do punktu 4.5 ChPL w celu dodatkowego uwzględnienia rywaroksabanu.

Wobec powyższych faktów oraz danych przedstawionych w zaktualizowanych PSUR, komitet PRAC uznał, że zmiany wprowadzone do druków informacyjnych dotyczących produktów leczniczych zawierających erytromycynę i wchłanianych ogólnoustrojowo były uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących erytromycyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) erytromycynę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające erytromycynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. Ryzyko sercowo-naczyniowe

Punkt 4.3

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie erytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących astemizol, terfenadynę, domperidon, cisapryd lub pimozyd.

Erytromycyny nie należy podawać pacjentom, u których w wywiadzie występowało wydłużenie odstępu QT (wrodzone lub udokumentowane nabyte wydłużenie odstępu QT) albo częstoskurcz komorowy, w tym zaburzenia rytmu typu torsades de pointes (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Erytromycyny nie należy podawać pacjentom z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia, z powodu ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT).

Punkt 4.4

Wydłużenie odstępu QT-**Zdarzenia sercowo-naczyniowe**

Stosowanie erytromycyny było związane z występowaniem wydłużenia odstępu QT oraz rzadkich przypadków częstoskurczu. U pacjentów przyjmujących erytromycynę przypadki zaburzeń rytmu typu torsades de pointes były zgłaszane spontanicznie w trakcie obserwacji porejestacyjnej.

U pacjentów poddawanych leczeniu antybiotykami makrolidowymi, w tym erytromycyną, obserwowano występowanie wydłużenia odstępu QT, co przekładało się na wpływ na repolaryzację serca, wywołując ryzyko rozwoju częstoskurczu serca oraz zaburzeń rytmu typu torsades de pointes (patrz punkty 4.3, 4.5 i 4.8). Odnotowywano również zgonów.

Erytromycyny należy stosować z zachowaniem ostrożności w następujących przypadkach:

U pacjentów z chorobą wieńcową, ciężką niewydolnością serca, zaburzeniami przewodzenia lub istotną klinicznie bradykardią.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze związane z wydłużeniem odstępu QT (patrz punkty 4.3 i 4.5).

~~Podawania erytromycyny należy unikać u pacjentów z rozpoznaniem wydłużeniem odstępu QT, pacjentów z trwającymi schorzeniami proarytmicznymi, takimi jak nieuregulowana hipokaliemia lub hipomagnezemia, istotna klinicznie bradykardia, a także u pacjentów otrzymujących leki przeciwarytmiczne klasy IA (chinidyna, prokainamid) lub klasy III (dofetylid, amiodaron, sotalol).~~ Pacjenci w starszym wieku mogą być bardziej podatni na działania niepożądane leku związane z wpływem na odstęp QT (patrz punkt 4.8).

~~Pacjenci otrzymujący jednocześnie erytromycynę wraz z lekami, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, powinni być poddawani dokładnej obserwacji. Jednoczesne stosowanie erytromycyny wraz z niektórymi spośród wymienionych leków jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).~~

Badania epidemiologiczne oceniające zagrożenie wystąpienia niepożądanych skutków sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania makrolidów dały różniące się od siebie wyniki. W niektórych badaniach obserwacyjnych zidentyfikowano rzadkie krótkotrwałe ryzyko wystąpienia częstoskurczu, zawału mięśnia sercowego i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych związanej ze stosowaniem makrolidów, w tym erytromycyny. W przypadku przepisywania erytromycyny należy zachować równowagę pomiędzy rozważaniem tych obserwacji a korzyściami wynikającymi z leczenia.

Punkt 4.8

Zaburzenia pracy serca SOC

Zatrzymanie krążenia, migotanie komór (o nieznanej częstotliwości)

2. Zwężenie odźwiernika u dzieci

Punkt 4.4

Po zastosowaniu terapii erytromycyną zgłaszano przypadki występowania przerostowego zwężenia odźwiernika (IHPS) u niemowląt. **W badaniach epidemiologicznych obejmujących dane z metaanaliz odnotowano 2–3-krotny wzrost ryzyka wystąpienia IHPS po ekspozycji na działanie erytromycyny w okresie niemowlęctwa. Ryzyko to jest największe po ekspozycji na erytromycynę w trakcie pierwszych 14 dni życia. Dostępne dane wskazują, że wynosi ono 2,6% (95% CI: 1,5–4,2%) po ekspozycji na erytromycynę w trakcie tego okresu. Natomiast w populacji ogólnej ryzyko wystąpienia IHPS wynosi 0,1–0,2%.** W jednej kohorcie składającej się ze 157 noworodków, którym podawano erytromycynę w ramach profilaktyki krztuśca, u siedmiu noworodków (5%) wystąpiły wymioty bez żółci lub drażliwość podczas karmienia, a następnie rozpoznano u nich IHPS wymagające przeprowadzenia pyloromiotomii podczas zabiegu chirurgicznego. Z uwagi na to, że erytromycyna u niemowląt może być stosowana w leczeniu schorzeń cechujących się znaczną umieralnością lub zachorowalnością (takich jak krztusiec lub chlamydioza), należy rozważyć czy korzyści ze stosowania terapii erytromycyną przewyższają potencjalne ryzyko rozwoju IHPS. Należy poinformować rodziców o tym, że w razie wystąpienia u dziecka wymiotów lub drażliwości podczas karmienia, powinni się skontaktować z lekarzem.

3. Zwiększone ryzyko krwawienia po wystąpieniu interakcji z lekiem rywaroksaban

Punkt 4.5

„Zgłaszano przypadki nasilonego działania przeciwzakrzepowego w przypadku jednoczesnego stosowania erytromycyny wraz z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną, **rywaroksabanem**)”.

Ulotka dla pacjenta

1. Ryzyko sercowo-naczyniowe

Punkt 2 Kiedy nie przyjmować erytromycyny:

>Jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje lek o nazwie:

-terfenadyna lub astemizol (powszechnie stosowane w leczeniu kataru siennego i alergii), cisapryd (stosowany w leczeniu dolegliwości żołądkowych) lub pimozyd (stosowany w leczeniu schorzeń psychiatrycznych) podczas otrzymywania erytromycyny, ponieważ łączne stosowanie tych leków może czasami powodować poważne zaburzenia akcji serca. Należy zapytać lekarza o alternatywne leki, które pacjent może przyjmować zamiast tych wyżej wymienionych.

>U pacjenta występuje nieprawidłowo niski poziom potasu lub magnezu we krwi (hipomagnezemia lub hipokaliemia).

>U pacjenta lub członka rodziny pacjenta występują zaburzenia akcji serca w wywiadzie (częstoskurcz komorowy lub zaburzenia rytmu typu torsades de pointes) albo nieprawidłowość w elektrokardiogramie (zapisie czynności elektrycznej serca) zwana „zespołem długiego odstępu QT”.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

>Pacjent przyjmuje inne leki, o których wiadomo, że powodują poważne zaburzenia akcji serca.

>U pacjenta występują problemy z sercem.

Punkt 4 Możliwe działania niepożądane

Nieprawidłowa akcja serca (w tym kołatanie, szybsze bicie serca, zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca **zwane torsades de pointes** lub nieprawidłowa praca serca w zapisie EKG) **albo zatrzymanie akcji serca.**

2. Zwiększone ryzyko krwawienia po wystąpieniu interakcji z lekiem rywaroksaban

Punkt 2

Erytromycyna a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach dostępnych bez recepty.

Istotne jest również to, czy pacjent przyjmuje leki o nazwie:

- warfaryna i acenokumarol **Leki przeciwzakrzepowe np. warfaryna, acenokumarol i rywaroksaban (stosowane w celu rozrzedzenia krwi).**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDH w listopadzie 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	3 stycznia 2020 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	27 lutego 2020 r.