

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia <rozhodnutí>
o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre erytromycín sú vedecké závery nasledovné:

Kardiovaskulárne riziko

Na základe súhrnu dôkazov vrátane údajov z metaanalýz sa odporúča, aby sa informácie o liekoch obsahujúcich erytromycín aktualizovali podľa odporúčania výboru PRAC pre klaritromycín. Je na mieste uviesť v informáciách o liekoch zvýšené krátkodobé riziko nežiaducich kardiovaskulárnych stavov hlásených v observačných štúdiách, aby zdravotnícki pracovníci mohli na začiatku liečby dôkladne posúdiť prínosy a riziká liečby u jednotlivých pacientov, najmä tých, ktorí majú vysoké riziko kardiovaskulárnych udalostí.

Vzhľadom na známe riziko predĺženia intervalu QT pri podávaní makrolidov a kvôli zosúladieniu s informáciami o liekoch obsahujúcich klaritromycín majú držitelia rozhodnutia o registrácii aktualizovať časť 4.3 súhrnu charakteristických vlastností liekov tak, aby v nej bolo uvedené, že erytromycín sa nemá podávať pacientom s predĺžením intervalu QT alebo komorovou srdcovou arytmiou v anamnéze a že kvôli riziku predĺženia intervalu QT sa nemá podávať pacientom s poruchami elektrolytovej rovnováhy. Vzhľadom na viacero hlásených prípadov a jednoznačné mechanické základy sa odporúča pridať do časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností liekov fibriláciu komôr a zastavenie srdca.

Infantilná pylorická stenóza

V pomerne rozsiahlom súbore literatúry existujú konzistentné dôkazy podporujúce súvislosť medzi expozíciou erytromycínu u detí a rizikom infantilnej hypertrofickej pylorickej stenózy (IHPS, infantile hypertrophic pyloric stenosis). Údaje z troch metaanalýz naznačujú 2- až 3-násobný nárast rizika IHPS u malých detí, predovšetkým počas prvých 14 dní života. Vzhľadom na tieto údaje sa odporúča vykonať nižšie uvedené aktualizácie v informáciách o liekoch.

Zvýšené riziko krvácania po liekovej interakcii s rivaroxabánom

Počas zasadnutia PRAC, ktoré sa konalo v septembri 2017 kvôli analýze a určeniu priorít, sa diskutovalo o signáli zvýšeného rizika krvácania po liekovej interakcii medzi rivaroxabánom a makrolidovými antibiotikami. Výsledkom diskusie boli aktualizácie informácií o liekoch obsahujúcich rivaroxabán. Súhrn charakteristických vlastností liekov obsahujúcich erytromycín sa nezmieňuje o nových priamo pôsobiacich perorálnych antikoagulanciách, v dôsledku čoho sa odporúča aktualizácia časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností liekov tak, aby v nej bol uvedený aj rivaroxabán.

Vzhľadom na údaje uvedené v revidovaných PSUR dospel PRAC k záveru, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich erytromycín so systémovou absorpciou sú odôvodnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia <rozhodnutí> o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre erytromycín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku <liekov> obsahujúceho <obsahujúcich> erytromycín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie <rozhodnutia> o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má <majú> byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držitelia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce erytromycín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný <registrované>
liek <lieky>**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. Kardiovaskulárne riziko

Časť 4.3

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Erytromycín je kontraindikovaný u pacientov užívajúcich astemizol, terfenadín, domperidón, cisaprid alebo pimozid.

Erytromycín sa nemá podávať pacientom s predĺžením QT intervalu (vrodeným alebo zdokumentovaným získaným predĺžením QT intervalu) alebo komorovou srdcovou arytmiou v anamnéze vrátane torsades de pointes (pozri časti 4.4 a 4.5).
Erytromycín sa nemá podávať pacientom s poruchou elektrolytovej rovnováhy (hypokaliémiou a hypomagneziémiou kvôli riziku predĺženia QT intervalu).

Časť 4.4

Predĺženie QT intervalu **Kardiovaskulárne udalosti**

~~Erytromycín sa spája s predĺžením QT intervalu a zriedkavými prípadmi arytmiie. V období dohľadu po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich erytromycín hlásené prípady torsades de pointes.~~

U pacientov liečených makrolidmi vrátane erytromycínu bolo pozorované predĺženie QT intervalu poukazujúce na účinky na repolarizáciu srdca spojené s rizikom rozvoja srdcovej arytmiie a torsades de pointes (pozri časti 4.3, 4.5 a 4.8). Boli hlásené úmrtia.

Erytromycín sa má používať s opatrnosťou v nasledujúcich prípadoch:

Pacienti s ochorením koronárnych artérií, závažnou srdcovou nedostatočnosťou, poruchami vodivého systému alebo klinicky relevantnou bradykardiou;

Pacienti súbežne užívajúci iné lieky, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.3 a 4.5).

~~Erytromycín sa nemá podávať pacientom so známym predĺžením QT intervalu, pacientom s pretrvávajúcimi proarytmickými stavmi, ako sú nekorigovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia, s klinicky významnou bradykardiou a pacientom užívajúcim antiarytmiká triedy IA (chinidín, prokainamid) alebo triedy III (dofetilid, amiodarón, sotalol). Starší pacienti môžu byť citlivejší na ovplyvnenie QT intervalu vyvolané liekmi (pozri časť 4.8).~~

~~Pacientov, ktorí užívajú erytromycín súbežne s liekmi spôsobujúcimi predĺženie QT intervalu, je potrebné starostlivo sledovať. Súbežné užívanie erytromycínu s niektorými z týchto liekov je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5)~~

Epidemiologické štúdie skúmajúce riziko nežiaducich kardiovaskulárnych stavov pri užívaní makrolidov preukázali rôzne výsledky. V niektorých observačných štúdiách bola identifikovaná súvislosť medzi užívaním makrolidov vrátane erytromycínu a zriedkavým krátkodobým rizikom arytmiie, infarktomyokardu a kardiovaskulárnou mortalitou. Zohľadnenie týchto zistení pri predpisovaní erytromycínu má byť v rovnováhe s prínosom liečby.

Časť 4.8

Trieda orgánových systémov Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zastavenie srdca, komorová fibrilácia (neznáma frekvencia výskytu)

2. Infantilná pylorická stenóza

Časť 4.4

U malých detí boli po liečbe erytromycínom hlásené prípady infantilnej hypertrofickej pylorickej stenózy (IHPS, infantile hypertrophic pyloric stenosis). **Epidemiologické štúdie vrátane údajov z metaanalýz naznačujú 2- až 3-násobné zvýšenie rizika IHPS po expozícii erytromycínu u malých detí. Riziko je najvyššie po expozícii erytromycínu počas prvých 14 dní života. Dostupné údaje naznačujú riziko 2,6 % (IS 95 %: 1,5 – 4,2 %) po expozícii erytromycínu počas tohto obdobia. Riziko IHPS v celkovej populácii je 0,1 – 0,2 %.** V skupine 157 novorodencov, ktorí dostávali erytromycín na profylaxiu čierneho kašľa, sa u siedmich z nich (5 %) vyskytli príznaky nízkej tvorby žlče, vracania alebo podráždenosti pri kŕmení a následne im bola diagnostikovaná IHPS, ktorá si vyžadovala chirurgickú pyloromyotómiu. Keďže erytromycín sa u malých detí môže používať na liečbu ochorení, ktoré sú spojené s výraznou mortalitou alebo morbiditou (ako je čierny kašeľ alebo chlamýdie), prínos liečby erytromycínom sa musí porovnať s potenciálnym rizikom vzniku IHPS. Rodičia majú byť poučení, aby sa v prípade výskytu vracania alebo podráždenosti pri kŕmení obrátili na svojho lekára.

3. Zvýšené riziko krvácania po liekovej interakcii s rivaroxabánom

Časť 4.5

„Boli hlásené prípady zvýšeného antikoagulačného účinku pri súbežnom užívaní erytromycínu a perorálnych antikoagulancií (napr. warfarínu, **rivaroxabánu**).“

Písomná informácia pre používateľa

1. Riziko srdcovo-cievnych ochorení

Časť 2 <Neužívajte> <Nepoužívajte> <názov lieku>

>Ak v súčasnosti užívate liek nazývaný:

-terfenadín alebo astemizol (bežne používané lieky na liečbu sennej nádchy alebo alergií), cisaprid (na liečbu žalúdočných ťažkostí) alebo pimozid (na liečbu psychických ochorení), súbežné používanie týchto liekov môže niekedy spôsobiť závažné poruchy srdcového rytmu. Poradte sa so svojím lekárom o tom, aké náhradné lieky môžete namiesto uvedených liekov užívať.

>Máte neprimerane nízke hladiny draslíka alebo horčíka v krvi (hypomagneziémia alebo hypokaliémia)

>Ak sa u vás alebo vo vašej rodine vyskytli v minulosti poruchy srdcového rytmu (komorová srdcová arytmia alebo torsades de pointes) alebo neprimeraný nález na elektrokardiograme (elektrickom zázname činnosti srdca) nazývaný „syndróm dlhého QT intervalu“.

Upozornenia a opatrenia

>Ak užívate iné lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú závažné poruchy srdcového rytmu

>Ak máte problémy so srdcom

Časť 4 Možné vedľajšie účinky

Neprimeraný srdcový rytmus (vrátane palpitácií, rýchlejšieho tepu, život ohrozujúceho nepravidelného tepu, **ktorý sa nazýva torsades de pointes**, alebo neprimeraného nálezu na EKG srdca) **alebo zastavenie srdca**;

2. Zvýšené riziko krvácania po liekovej interakcii s rivaroxabánom

Časť 2

Iné lieky a erytromycín

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je to dôležité aj v prípade, ak užívate lieky nazývané:

• ~~warfarín a acenokumarol~~ **antikoagulanciá, napr. warfarín, acenokumarol a rivaroxabán (používané na riedenie krvi)**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh november 2019
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	3. január 2020
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	27. február 2020