

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja  
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za eritromicin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

### Kardiovaskularno tveganje

Na podlagi vseh dokazov, vključno s podatki iz metaanaliz, je priporočljivo za zdravila, ki vsebujejo eritromicin, informacije o zdravilu uskladiti v skladu s priporočilom PRAC za klaritromicin. V informacijah o zdravilu je smiselno navesti kratkoročno povečano tveganje za neželene kardiovaskularne izide, o katerih so poročali v opazovalnih študijah, da lahko zdravstveni delavci ob začetku zdravljenja v celoti ocenijo koristi in tveganja zdravljenja pri posameznih bolnikih, zlasti tistih z visokim tveganjem za kardiovaskularne dogodke.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora ob upoštevanju znanega tveganja za podaljšanje intervala QT pri makrolidih ter zaradi uskladitve informacij o zdravilu s klaritromicinom dopolniti poglavje 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila in navesti, da eritromicina ni dovoljeno dajati bolnikom s podaljšanim intervalom QT ali ventrikularno srčno aritmijo v anamnezi, zaradi tveganja za podaljšanje intervala QT pa prav tako ni primeren za bolnike z elektrolitskimi motnjami. Priporoča se dopolnitev poglavja 4.8, v katerega je treba zaradi več prijavljenih primerov in jasnih mehanskih podlag vključiti ventrikularno fibrilacijo in zastoj srca.

### Infantilna pilorična stenoza

V precejšnjem številu virov obstajajo dosledni dokazi, ki potrjujejo povezavo med izpostavljenostjo eritromicinu pri dojenčkih in tveganjem za infantilno hipertrofično pilorično stenozo (infantile hypertrophic pyloric stenosis – IHPS). Podatki treh metaanaliz kažejo dva- do trikratno povečanje tveganja za IHPS pri dojenčkih, zlasti v prvih 14 dneh življenja. Na podlagi teh podatkov predlagamo dopolnitev informacij o zdravilu, kot je navedeno v nadaljevanju.

### Povečano tveganje za krvavitve zaradi medsebojnega delovanja z rivaroksabanom

PRAC je septembra 2017 zaradi analize in določitve prednostnih signalov obravnaval poročila povečanega tveganja za krvavitve po medsebojnem delovanju rivaroksabana in makrolidnega antibiotika ter predlagal dopolnitev informacij o zdravilu za rivaroksaban. Povzetek glavnih značilnosti zdravila za eritromicin ne omenja novih neposredno delujočih peroralnih antikoagulantov, zato je priporočljivo dopolniti poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila in dodatno vključiti rivaroksaban.

Glede na podatke, predstavljene v pregledanih PSUR, je odbor PRAC ocenil, da so spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo eritromicin in se sistemsko absorbirajo, upravičene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za eritromicin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) eritromicin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo eritromicin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila  
dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu**  
(novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

### 1. Kardiovaskularno tveganje

#### Poglavje 4.3

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.  
Eritromicin je kontraindiciran pri bolnikih, ki jemljejo astemizol, terfenadin, domperidon, cisaprid ali pimozid.

**Eritromicina se ne sme dajati bolnikom, ki imajo v anamnezi podaljšani interval QT (prirojenim ali dokazano pridobljenim podaljšanim intervalom QT) ali ventrikularno srčno aritmijo, vključno z aritmijo torsade de pointes (glejte poglavji 4.4 in 4.5).**  
**Eritromicina se ne sme dajati bolnikom z elektrolitskimi motnjami (hipokaliemijo, hipomagneziemijo zaradi tveganja za podaljšanje intervala QT).**

#### Poglavje 4.4

##### Podaljšanje intervala QT-**Kardiovaskularni dogodki**

Eritromicin je povezan s podaljšanjem intervala QT in redkimi primeri aritmije. V poročilih o nadzoru po dajanju na trg so pri bolnikih, ki so prejeli eritromicin, spontano poročali o primerih aritmije torsades de pointes.

**Pri bolnikih, ki so se zdravili z makrolidi, vključno z eritromicinom, so opazili podaljšanje intervala QT, ki je vplivalo na repolarizacijo srca in povzročilo tveganje za nastanek srčne aritmije in aritmije torsade de pointes (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).** Poročali so o smrtnih primerih.

##### **Pri naslednjih bolnikih je treba eritromicin uporabljati previdno:**

**bolniki s koronarno arterijsko boleznijo, hudo srčno insuficienco, motnjami prevajanja ali klinično pomembno bradikardijo;**  
**bolniki, ki sočasno jemljejo druga zdravila, povezana s podaljšanjem intervala QT (glejte poglavji 4.3 in 4.5).**

Eritromicinu se je treba izogniti pri bolnikih z dokazanim podaljšanim intervalom QT, bolnikih s stalnimi proaritmičnimi stanji, kot je nekorrigirana hipokaliemija ali hipomagneziemija, klinično pomembno bradikardijo ter pri bolnikih, ki prejemaajo antiaritmična sredstva razreda IA (kinidin, prokainamid) ali razreda III (defetilid, amiodaron, sotalol). Starejši bolniki so lahko bolj dovzetni za učinke zdravila, povezane z intervalom QT (glejte poglavje 4.8).

Bolnike, ki eritromicin prejemaajo sočasno z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT, je treba skrbno spremljati. Sočasna uporaba eritromicina z nekaterimi od teh zdravil je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

**Epidemiološke študije, ki so preučevale tveganje neželenih kardiovaskularnih izidov pri makrolidih, so pokazale spremenljive rezultate. V nekaterih opazovalnih študijah so ugotovili redko kratkoročno tveganje za aritmije, miokardni infarkt in kardiovaskularno smrtnost, povezano z makrolidi, vključno z eritromicinom. Pri predpisovanju eritromicina je treba upoštevati te ugotovitve in jih uravnovežiti s koristmi zdravljenja.**

#### Poglavje 4.8

Srčne bolezni – po SOC

**Srčni zastoj, ventrikularna fibrilacija (pogostnost neznana)**

### 2. Infantilna pilorična stenoza

#### Poglavje 4.4

Poročali so o intantilni hipertrofični pilorični stenozi (IHPS), ki se je po zdravljenju z eritromicinom pojavila pri dojenčkih. **Epidemiološke študije, vključno s podatki iz metaanaliz, kažejo dvado trikratno povečanje tveganja za IHPS po izpostavitvi eritromicinu pri dojenčkih. Tveganje je največje po izpostavitvi eritromicinu v prvih 14 dneh življenja. Podatki, ki so na voljo, kažejo tveganje v višini 2,6 % (95-odstotni IZ: 1,5–4,2 %) po izpostavitvi eritromicinu v tem obdobju. Tveganje za IHPS v splošni populaciji znaša 0,1–0,2 %.** V eni kohorti 157 novorojenčkov, ki so prejeli eritromicin kot profilakso proti oslovskemu kašlju, je sedem novorojenčkov (5 %) razvilo simptome bruhanja brez slabosti ali razdražljivost med hranjenjem in so jim nato diagnosticirali IHPS, ki je zahtevala kirurško piloromiotomijo. Ker je eritromicin pri dojenčkih mogoče uporabljati pri zdravljenju stanj, ki so povezana s precejšnje obolevnostjo ali umrljivostjo (kot sta oslovski kašelj ali klamidija), je treba korist zdravljenja z eritromicinom pretehtati glede na možnost tveganja za razvoj IHPS. Staršem je treba naročiti, naj pokličejo svojega zdravnika, če med hranjenjem opazijo bruhanje ali razdražljivost.

### 3. Povečano tveganje za krvavitve zaradi medsebojnega delovanja z rivaroksabanom

#### Poglavje 4.5

»Poročali so o zvišanju antikoagulacijskega učinka ob sočasnem dajanju eritromicina in peroralnih antikoagulantov (npr. varfarina, **rivaroksabana**)«.

## Navodilo za uporabo

### 1. Kardiovaskularno tveganje

Poglavje 2 Ne jemljite eritromicina:

>če trenutno jemljete zdravilo, ki se imenuje:

- terfenadin ali astemizol (pogosto se jemlje za seneni nahod in alergije), cisaprid (za želodčne motnje) ali pimozid (za psihiatrične motnje) med jemanjem eritromicina, saj lahko kombinacija teh zdravil včasih povzroči hude motnje srčnega ritma. S svojim zdravnikom se posvetujte o alternativnih zdravilih, ki jih lahko vzamete namesto eritromicina;

**>če imate nenormalno nizko raven kalija ali magnezija v krvi (hipomagneziemija ali hipokaliemija);**

**>če imate vi ali nekdo drug iz vaše družine v anamnezi motnje srčnega ritma (ventrikularno srčno aritmijo ali aritmijo torsade de pointes) ali nepravilnosti v elektrokardiogramu (snemanju električnih potencialov srca), ki se imenujejo »sindrom dolgega QT intervala«.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

**>če jemljete druga zdravila, za katera je znano, da povzročajo hude motnje srčnega ritma;**

**>če imate težave s srcem.**

Poglavje 4 Možni neželeni učinki

Motnje srčnega ritma (vključno s palpitacijami, hitrejšim srčnim utripom, življenjsko nevarnim nerednim bitjem srca, **imenovanim torsade de pointes**, ali nenormalni EKG-posnetki srca) **ali ustavitev srca (srčni zastoj);**

### 2. Povečano tveganje za krvavitve zaradi medsebojnega delovanja z rivaroksabanom

Poglavje 2

#### **Druga zdravila in eritromicin**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta.

**To je pomembno tudi, če jemljete zdravila, ki se imenujejo:**

- ~~varfarin in acenokumarol~~ **antikoagulanti, npr. varfarin, acenokumarol in rivaroksaban (uporabljajo se za redčenje krvi)**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh novembra 2019
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. januar 2020
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	27. februar 2020