

**I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet (süsteemselt kasutatava) erütromütsiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

### Kokkupuude raseduse ajal

Võttes arvesse vaatlusuuringutest saadaval olevaid andmeid pärast üsasisest kokkupuudet esinenud kõigi suuremate kaasasündinud väärarendite kohta, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks esitada teave suuremate kaasasündinud väärarendite tekkimise üldise riski kohta. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et erütromütsiini sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

### Ravimi koostoime kortikosteroididega

Võttes arvesse erialakirjanduses saadaval olevaid andmeid koostoime kohta süsteemsete või inhaleeritavate kortikosteroididega ja tõenäolist toimet mehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kortikosteroidide süsteemse kontsentratsiooni suurenemise põhjuslik seos erütromütsiiniga on vähemalt piisavalt võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et erütromütsiini sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

### Koostoime lomitapiidiga

Võttes arvesse erialakirjanduses lomitapiidiga esineva koostoime kohta saadaval olevaid andmeid, teiste makroliidide (klaritromütsiin) ja lomitapiidi märgistust ning tõenäolist toimet mehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee erütromütsiini põhjuslikku seost transaminaaside aktiivsuse märgatava suurenemisega lomitapiidi kasutamisel vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et erütromütsiini sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

### Koostoime klorokviini/hüdroksüklorokviiniga

Võttes arvesse erialakirjanduses *Lane et al* hiljutises artiklis (2020) saadaval olevaid andmeid südame rütmihäirete ja südame-veresoonkonnaga seotud tõsiste kõrvaltoimete tekkimise kohta pärast klorokviini/hüdroksüklorokviini ja makroliidantibiootikumi asitromütsiini samaaegset kasutamist ning tõenäolist toimet mehhanismi kohta, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee südame rütmihäirete ja südame-veresoonkonnaga seotud tõsiste kõrvaltoimete tekkimise põhjuslikku seost erütromütsiiniga hüdroksüklorokviini või selle lähteühendi klorokviini samaaegsel kasutamisel vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et erütromütsiini sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

(Süsteemselt kasutatava) erütromütsiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et erütromütsiini sisaldava(te) (süsteemselt kasutatava(te)) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada

müügilube ka teistele erütromütsiini sisaldavatele (süsteemselt kasutatavatele) ravimitele, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

Kokkupuude raseduse ajal

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

- Lõik 4.6

Uus teave ravimiga seotud riski(de)st selle kasutamisel raseduse ajal tuleb lisada järgmiselt (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbikriipsutatud).

Rasedus

Puuduvad adekvaatsed ja piisavalt kontrollitud uuringud rasedatel. **Saadaval olevad epidemioloogiliste uuringute tulemused suuremate kaasasündinud väärarendite tekkimise riski kohta makroliidide, sealhulgas erütromütsiini kasutamisel raseduse ajal on vastuolulised.** Kui **Mõningates** vaatlusuuringutes inimestel esines pärast kokkupuudet erütromütsiini sisaldavate ravimitega rasedusel algul südame-veresoonkonna väärarendeid.

Erütromütsiin läbib inimestel platsentaarbarjääri, aga sisaldus loote vereplasmas on üldiselt väike.

Mõningate andmete kohaselt võib emade kokkupuudet makroliidantibiootikumidega kümne nädala jooksul enne sünnitust seostada infantiilse hüpertroofilise pülorostenoosi riski suurenemisega.

Erütromütsiini võib raseduse ajal kasutada vaid äärmisel vajadusel.

[...]

#### **Pakendi infoleht**

- Lõik 2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] võtmist

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

[Ravimi nimetus] sisalduv toimeaine võib läbida raseda platsentabarjääri ja eritub rinnapiima.

**Uuringutest saadud teave kaasasündinud sünnidefektide riski kohta on vastuoluline, ent osades uuringutes on mainitud <ravimi nimetus> raseduse algul kasutamise järgseid südamerikkeid.**

Erütromütsiini võib raseduse või rinnaga toitmise ajal kasutada vaid äärmisel vajadusel.

Ravimi koostoime kortikosteroididega

Erütromütsiini toimeainena sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) ravimiteabes soovitatakse teha järgmised muudatused (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**).

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

- Lõik 4.5

Koostoime tuleb lisada järgmiselt:

## **Kortikosteroidid**

**Süsteemsete ja inhaleeritavate kortikosteroidide (mida peamiselt metaboliseeritakse CYP3A kaudu) samaaegsel kasutamisel erütromütsiiniga tuleb olla ettevaatlik, sest kortikosteroidi süsteemne kontsentratsioon võib suurened**. Samaaegsel kasutamisel tuleb patsienti hoolikalt jälgida süsteemse kortikosteroidi kõrvaltoimete tekke suhtes.

### **Pakendi infoleht**

- Lõik 2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] võtmist

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas mis tahes retseptita saadud ravimit.

[...]

See on samuti väga tähtis, kui võtate järgmisi ravimeid:

[...]

**Suu kaudu, süstimise või sissehingamise teel manustatavad kortikosteroidid (kasutatakse keha immuunsüsteemi supressiooniks, mis on vajalik mitmesuguste seisundite ravimiseks):**

Koostoime lomitapiidiga

Erütromütsiini toimeainena sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) ravimiteabes soovitatakse teha järgmised muudatused (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**).

### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

- Lõik 4.3

Vastunäidustus tuleb lisada järgmiselt:

[...]

**Erütromütsiini ja lomitapiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).**

- Lõik 4.5

Koostoime tuleb lisada järgmiselt.

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid. Erütromütsiin on vastunäidustatud patsientidele, kes saavad HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid lovastatiini ja simvastatiini (vt lõik 4.3). Erütromütsiin suurendab HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite sisaldust. Neid ravimeid samaaegselt manustanud patsientidel on harva esinenud rabdomüolüüsi teket.

**Erütromütsiini ja lomitapiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud, kuna transaminaaside aktiivsus võib märgatavalt suurened** (vt lõik 4.3).

### **Pakendi infoleht**

- Lõik 2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] võtmist

[Ravimi nimetus] ei tohi võtta:

- kui kasutate praegu ravimit:

- **lomitapiid (kasutatakse vererasvade, nt kolesterooli ja triglütseriidide kõrgeks tõusnud sisalduse vähendamiseks). Selle ravimi manustamine koos erütromütsiiniga võib suurendada maksarakkude poolt toodetavate ensüümide (transaminaase) aktiivsust, mis viitab stressis maksale ja võib põhjustada maksaprobleeme.**

Koostoime klorokviini/hüdroksüklorokviiniga

Erütromütsiini toimeainena sisaldavate ravimite ravimiteavet soovitatakse muuta järgmiselt (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**):

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

- Lõik 4.5

Koostoime tuleb lisada järgmiselt:

**Hüdroksüklorokviin ja klorokviin: erütromütsiini kasutamisel neid teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel tuleb olla ettevaatlik, kuna see võib põhjustada südame rütmihäireid ja tõsiseid südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimeid.**

#### **Pakendi infoleht**

- Lõik 2. Mida on vaja teada enne [toote nimetus] võtmist

[...]

Muud ravimid ja <X>

[...]

See on samuti väga tähtis, kui võtate järgmisi ravimeid:

**• hüdroksüklorokviin või klorokviin (kasutatakse seisundite, sealhulgas reumatoidartriidi, raviks või malaaria raviks või ennetamiseks). Nende ravimite ja erütromütsiini samaaegne manustamine võib suurendada südame rütmihäirete ja muude südamega seotud tõsiste kõrvaltoimete tekkeriski.**

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

[



## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek 10. novembril 2022
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	04. jaanuar 2023
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	23. veebruar 2023