

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt erytromysiiniä (systeminen käyttö) koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Altistuminen raskauden aikana

Ottaen huomioon havaintotutkimuksista saadut tiedot koskien merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia kohdussa tapahtuneen altistumisen jälkeen, PRAC katsoo, että tietoa olisi annettava merkittävien synnynnäisten epämuodostumien kokonaisriskistä. PRAC totesi, että erytromysiiniä sisältävien valmisteiden (systemiset valmisteet) valmistetietoja olisi muutettava vastaavasti.

Lääkkeen yhteisvaikutus kortikosteroidien kanssa

Ottaen huomioon kirjallisuudesta saadut tiedot yhteisvaikutuksesta systeemisten tai inhaloitavien kortikosteroidien kanssa sekä mahdollisen vaikutusmekanismin, PRAC katsoo, että erytromysiinin ja lisääntyneen systeemisen kortikosteroidialtistuksen välinen syy-yhteys on ainakin kohtuudella mahdollinen. PRAC totesi, että erytromysiiniä sisältävien valmisteiden (systemiset valmisteet) valmistetietoja olisi muutettava vastaavasti.

Yhteisvaikutus lomitapidin kanssa

Ottaen huomioon kirjallisuudesta saadut tiedot yhteisvaikutuksesta lomitapidin kanssa, muiden makrolidien (klaritromysiini) ja lomitapidin valmistetiedot sekä mahdollisen vaikutusmekanismin, PRAC katsoo, että erytromysiinin ja lomitapidin selvästi suurentamien transaminaasien välinen syy-yhteys on ainakin kohtuudella mahdollinen. PRAC totesi, että erytromysiiniä sisältävien valmisteiden (systemiset valmisteet) valmistetietoja olisi muutettava vastaavasti.

Yhteisvaikutus klorokiinin/hydroksiklorokiinin kanssa

Ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot tuoreesta kirjallisuusjulkaisusta (Lane et al, 2020), joka koski klorokiinin/hydroksiklorokiinin ja atsitromysiinin (makrolidiantibiootti) samanaikaiseen käyttöön liittyvää sydämen rytmihäiriöiden ja vakavien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten lisääntynyttä riskiä sekä mahdollisen vaikutusmekanismin, PRAC katsoo, että erytromysiinin sekä hydroksiklorokiinin tai sen kantayhdisteen klorokiinin samanaikaisen käytön yhteydessä esiintyvien sydämen rytmihäiriöiden ja vakavien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten välinen syy-yhteys on ainakin kohtuudella mahdollinen. PRAC totesi, että erytromysiiniä sisältävien valmisteiden (systemiset valmisteet) valmistetietoja olisi muutettava vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Erytromysiiniä (systeminen käyttö) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että erytromysiiniä (systeminen käyttö) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin erytromysiiniä (systeminen käyttö) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Muutokset kansallisesti myyntiluvan saaneiden lääkevalmisteiden tuotetietoihin

Tuotetietojen asiaankuuluviin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti ~~yliviivattu~~)

Altistuminen raskauden aikana

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.6

Seuraavat uudet tiedot, jotka koskevat tuotteen raskaudenaikaisen käytön aiheuttamia riskejä on lisättävä (uusi teksti **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti ~~yliviivattu~~):

Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty riittävästi kontrolloituja tutkimuksia. **Saatavilla olevat epidemiologiset tutkimukset merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskistä käytettäessä raskauden aikana makrolideja, mukaan lukien erytromysiiniä, antavat ristiriitaisia tuloksia. Joissakin** Hhävainnoivissa tutkimuksissa on kuitenkin ilmoitettu kardiovaskulaarisia epämuodostumia, kun erytromysiiniä on käytetty raskauden aikaisessa vaiheessa.

Erytromysiinin on todettu läpäisevän istukan ihmisillä, mutta erytromysiinin pitoisuudet sikiön plasmassa ovat yleensä matalia.

Saatujen ilmoitusten perusteella raskaana olevien naisten altistumiseen makrolidiantibioteille 10 viimeisen raskausviikon aikana saattaa liittyä suurentunut infantiilin hypertrofisen mahaportin ahtauman (IHPS) riski.

Naisten tulee käyttää erytromysiiniä raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen.

[...]

PAKKAUSSELOSTE

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [valmisteen nimi] -valmistetta

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

[Valmisteen nimi] -valmisteen vaikuttava aine saattaa läpäistä istukan raskaana olevilla naisilla ja erittyä rintamaitoon. **Tutkimuksista saadut synnynnäisten epämuodostumien riskejä koskevat tiedot ovat epäjohdonmukaisia, mutta joissakin tutkimuksissa on todettu, että <valmisteen nimi>-valmisteen käyttö raskauden alkuvaiheessa aiheuttaa sydänvikoja.**

Naisten tulee käyttää erytromysiiniä raskauden tai imetyksen aikana vain, jos se on selvästi tarpeen.

Lääkkeen yhteisvaikutus kortikosteroidien kanssa

Erytromysiiniä (systemiset lääke muodot) vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan seuraavia muutoksia (uusi teksti **alleviivattu ja lihavoitu**):

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.5

Yhteisvaikutus tulee lisätä seuraavasti:

Kortikosteroidit

Jos erytromysiiniä käytetään samanaikaisesti sellaisten systeemisten ja inhaloitavien kortikosteroidien kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A:n välityksellä, on syytä noudattaa varovaisuutta lisääntyneen systeemisen kortikosteroidialtistuksen riskin vuoksi. Jos valmisteita käytetään samanaikaisesti, potilaita on seurattava tarkasti kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta.

PAKKAUSSELOSTE

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [valmisteen nimi] -valmistetta

Muut lääkevalmisteet ja [valmisteen nimi]

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

[...]

Tämä on tärkeää myös, jos käytät seuraavaa lääkkeitä:

[...]

Suun kautta otettavat, injektoitavat tai inhaloitavat kortikosteroidit (käytetään elimistön immuunijärjestelmän heikentämiseen – tämä on hyödyllistä useiden sairauksien hoidossa);

Yhteisvaikutus lomitapidin kanssa

Erytromysiiniä (systeemiset lääke muodot) vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan seuraavia muutoksia (uusi teksti **alleiviivattu ja lihavoitu**):

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.3

Vasta-aihe tulee lisätä seuraavasti:

[...]

Erytromysiinin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.5).

- Kohta 4.5

Yhteisvaikutus tulee lisätä seuraavasti:

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Erytromysiini on vasta-aiheinen potilailla, jotka saavat HmG-CoA-reduktaasin estäjiä lovastatiinia ja simvastatiinia (katso kohta 4.3). Erytromysiinin on todettu lisäävän HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuksia. Rabdomyolyyysitapauksia on todettu harvoin näitä lääkkeitä samanaikaisesti käyttävillä potilailla.

Erytromysiinin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista transaminaasien huomattavan suurenemisriskin vuoksi (katso kohta 4.3).

PAKKAUSSELOSTE

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [valmisteen nimi] -valmistetta

Älä käytä [valmisteen nimi] -valmistetta:

- jos käytät parhaillaan seuraavaa lääkettä:

- Iomitapidi (käytetään veren kohonneiden rasva-arvojen, kuten kolesterolin ja triglyseridien alentamiseen). Tämän lääkkeen käyttäminen samanaikaisesti erytromysiinin kanssa voi johtaa maksasolujen tuottamien entsyymien (transaminaasien) nousuun, mikä osoittaa, että maksa on kuormittunut ja voi johtaa maksaongelmiin.

Yhteisvaikutus klorokiinin/hydroksiklorokiinin kanssa

Erytromysiiniä vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan seuraavia muutoksia (uusi teksti **alleviivattu ja lihavoitu**):

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.5

Yhteisvaikutus tulee lisätä seuraavasti:

Hydroksiklorokiini ja klorokiini: Erytromysiiniä tulee käyttää varoen potilailla, jotka saavat näitä QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä, sillä samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä ja vakavia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

PAKKAUSSELOSTE

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [valmisteen nimi] -valmistetta

[...]

Muut lääkevalmisteet ja <valmisteen nimi>

[...]

Tämä on tärkeää myös, jos käytät seuraavaa lääkkeitä:

• hydroksiklorokiini tai klorokiini (käytetään muun muassa nivelreuman hoitamiseen tai malarian hoitamiseen tai ehkäisemiseen). Näiden lääkkeiden käyttäminen samanaikaisesti erytromysiinin kanssa voi lisätä sydämen rytmihäiriöiden ja muiden vakavien sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuutta.

Liite III

Tämän ohjeen toteuttamisen aikataulu

[

Tämän ohjeen toteuttamisen aikataulu

CMDh-ohjeen käyttöönotto:	10. marraskuuta 2022: CMDh-kokous
Ohjeen liitteiden käännösten toimittaminen toimivaltaisille kansallisille viranomaisille:	4. tammikuuta 2023
Ohjeen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan esittämä muutos):	23. helmikuuta 2023