

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za eritromicin (sistemska primjena), znanstveni zaključci su sljedeći:

Izloženost tijekom trudnoće

S obzirom na dostupne podatke iz opservacijskih ispitivanja o sveukupnim velikim kongenitalnim malformacijama nakon izloženosti u maternici (*in utero*), PRAC smatra da je potrebno dati informacije o sveukupnom riziku od velikih kongenitalnih malformacija. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže eritromicin (sistemske formulacije).

Interakcija lijeka s kortikosteroidima

S obzirom na dostupne podatke iz literature o interakciji sa sistemskim ili inhalacijskim kortikosteroidima te s obzirom na plauzibilan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između eritromicina i povećane sistemske izloženosti kortikosteroidima barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže eritromicin (sistemske formulacije).

Interakcija s lomitapidom

S obzirom na dostupne podatke iz literature o interakciji s lomitapidom, označavanje drugih makrolida (klaritromicin) i lomitapida, te s obzirom na plauzibilan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između eritromicina i znatno povećanih razina transaminaza pri uzimanju lomitapida barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže eritromicin (sistemske formulacije).

Interakcija s klorokinom/hidroksiklorokinom

S obzirom na dostupne podatke o povećanom riziku od srčane aritmije i ozbiljnih kardiovaskularnih nuspojava nakon istodobne primjene klorokina/hidroksiklorokina i makrolidnog antibiotika azitromicina iz novije publikacije iz literature koju su objavili Lane i dr. (2020.), te s obzirom na plauzibilan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između eritromicina i povećanog rizika od srčane aritmije i ozbiljnih kardiovaskularnih nuspojava uz istodobnu primjenu hidroksiklorokina ili njegova ishodišnog spoja klorokina barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže eritromicin (sistemske formulacije).

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za eritromicin (sistemska primjena), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) eritromicin (sistemska primjena) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže eritromicin (sistemska primjena) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Izloženost tijekom trudnoće

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.6.

Potrebno je dodati sljedeće nove informacije o rizicima primjene lijeka tijekom trudnoće (novi je tekst **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~):

Trudnoća

~~Nisu provedena nikakva odgovarajuća i propisno kontrolirana ispitivanja na trudnicama.~~ **Dostupna epidemiološka ispitivanja rizika od velikih kongenitalnih malformacija zbog primjene makrolida, koji obuhvaćaju eritromicin, tijekom trudnoće pružaju proturječne rezultate.**

Međutim, U **nekim** opservacijskim ispitivanjima na ljudima prijavljene su kardiovaskularne malformacije nakon izloženosti lijekovima koji sadrže eritromicin u ranoj trudnoći.

Zabilježeno je da eritromicin prolazi kroz placentu u ljudi, ali su razine u plazmi fetusa općenito niske.

U nekim se izvještajima navodi da se izloženost majke makrolidnim antibioticima u roku od 10 tjedana od poroda može povezati s višim rizikom od infantilne hipertrofične stenoze pilorusa (IHPS).

Trudnice smiju uzimati eritromicin samo ako je to zaista potrebno.

[...]

Uputa o lijeku

- Dio 2. Što morate znati prije uzimanja [naziv lijeka]

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Djelatna tvar [naziv lijeka] može prijeći posteljicu u trudnica i izlučuje se u majčino mlijeko.

Informacije iz ispitivanja o riziku od urođenih mana nedosljedne su, no u nekim su ispitivanjima nakon primjene <naziv lijeka> u ranoj trudnoći zabilježene srčane mane.

Trudnice i dojilje smiju uzimati eritromicin samo ako je to zaista potrebno.

Interakcija lijeka s kortikosteroidima

Preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže djelatnu tvar eritromicin (sistemske formulacije) (novi je tekst **podcrtan i podebljan**):

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5.

Potrebno je dodati sljedeće interakcije:

Kortikosteroidi

Pri istodobnoj primjeni eritromicina sa sistemskim i inhalacijskim kortikosteroidima koje primarno metabolizira CYP3A potreban je oprez zbog mogućnosti povećane sistemske izloženosti kortikosteroidima. U slučaju istodobne primjene bolesnike je potrebno pomno nadzirati da bi se uočile sistemske nuspojave uzrokovane kortikosteroidima.

Uputa o lijeku

- Dio 2. Što morate znati prije uzimanja [naziv lijeka]

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, što se odnosi i na lijekove koji se izdaju bez recepta.

[...]

To je važno i ako uzimate lijekove pod nazivom:

[...]

Kortikosteroidi, koji se uzimaju kroz usta, parenteralno (injekcijom) ili inhalacijski (koji se koriste za pomoć u suzbijanju djelovanja imunosnog sustava, što je korisno u liječenju širokog spektra bolesti);

Interakcija s lomitapidom

Preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže djelatnu tvar eritromicin (sistemske formulacije) (novi je tekst **podcrtan i podebljan**):

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.3.

Potrebno je dodati sljedeću kontraindikaciju:

[...]

Kontraindicirana je istodobna primjena eritromicina i lomitapida (vidjeti dio 4.5.).

- Dio 4.5.

Potrebno je dodati sljedeću interakciju:

Inhibitori HMG-CoA reduktaze: Eritromicin je kontraindiciran u bolesnika koji primaju inhibitore HmG-CoA reduktaze lovastatin i simvastatin (vidjeti dio 4.3.). Zabilježeno je da eritromicin povećava koncentracije inhibitora HMG-CoA reduktaze. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su istodobno uzimali te lijekove zabilježena rabdomioliza.

Istodobna primjena eritromicina s lomitapidom kontraindicirana je zbog moguće pojave znatno povišenih razina transaminaza (vidjeti dio 4.3.).

Uputa o lijeku

- Dio 2. Što morate znati prije uzimanja [naziv lijeka]

Nemojte uzimati [naziv lijeka]:

- ako trenutno uzimate lijek pod nazivom:

– lomitapid (za snižavanje povišenih razina masnoća u krvi, kao što su kolesterol i trigliceridi). Uzimanje tog lijeka u isto vrijeme s eritromicinom može dovesti do povišenih razina enzima koje proizvode jetrene stanice (transaminaze), što upućuje na to da je jetra pod stresom i može prouzročiti probleme s jetrom.

Interakcija s klorokinom/hidroksiklorokinom

Preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže djelatnu tvar eritromicin (novi je tekst **podcrtan i podebljan**):

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5.

Potrebno je dodati sljedeću interakciju:

Hidroksiklorokin i klorokin: Bolesnici koji uzimaju te lijekove, za koje je poznato da produžuju QT interval, moraju uzimati eritromicin oprezno zbog potencijala da izazovu srčanu aritmiju i ozbiljne kardiovaskularne nuspojave.

Uputa o lijeku

- Dio 2. Što morate znati prije uzimanja [naziv lijeka]

[...]

Drugi lijekovi i <X>

[...]

To je važno i ako uzimate lijekove pod nazivom:

• hidroksiklorokin ili klorokin (za liječenje bolesti kao što je reumatoidni artritis ili za liječenje ili prevenciju malarije). Uzimanje tih lijekova u isto vrijeme s eritromicinom može povećati izgled za pojavu poremećaja srčanog ritma i drugih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju srce.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

[

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a 10. studenog 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	4. siječnja 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	23. veljače 2023.