

## **I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par eritromicīna (sistēmiski lietojama) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

### Iedarbība grūtniecības laikā

Ņemot vērā no novērošanas pētījumiem pieejamos datus par vispārēji nozīmīgām iedzimtām patoloģijām pēc iedarbības *in utero*, PRAC uzskata, ka jāsniedz informācija par nozīmīgu iedzimtu patoloģiju vispārējo risku. PRAC secināja, ka attiecīgi jāgroza arī eritromicīnu saturošu zāļu (sistēmiski lietojama zāļu formu) informācija.

### Zāļu mijiedarbība ar kortikosteroīdiem

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par mijiedarbību ar sistēmiskiem vai inhalējamiem kortikosteroīdiem un ticamu darbības mehānismu, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp eritromicīnu un palielinātu kortikosteroīdu sistēmisko iedarbību ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka attiecīgi jāgroza eritromicīnu saturošu zāļu (sistēmiski lietojama zāļu formu) informācija.

### Mijiedarbība ar lomitapīdu

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par mijiedarbību ar lomitapīdu, citu makrolīdu (klaritromicīna) un lomitapīda marķējumā sniegto informāciju un ticamu darbības mehānismu, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp eritromicīnu un ievērojami palielinātu transamināžu koncentrāciju, eritromicīnu lietojot kopā ar lomitapīdu, ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka attiecīgi jāgroza eritromicīnu saturošu zāļu (sistēmiski lietojama zāļu formu) informācija.

### Mijiedarbība ar hlorohīnu/hidroksihlorohīnu

Ņemot vērā nesenajā *Lane et al* (2020) publikācijā iekļautos datus par palielinātu sirds aritmijas un nopietnu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu risku pēc hlorohīna/hidroksihlorohīna un makrolīdu grupas antibiotikas azitromicīna vienlaicīgas lietošanas, kā arī ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp eritromicīnu un palielinātu sirds aritmijas vai nopietnu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu risku, lietojot vienlaicīgi ar hidroksihlorohīnu vai tā izejvielu hlorohīnu, ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka attiecīgi jāgroza eritromicīnu saturošu zāļu (sistēmiski lietojama zāļu formu) informācija.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par eritromicīnu (sistēmiski lietojama), CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur eritromicīnu (sistēmiski lietojamām zāļu formām), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur eritromicīnu (sistēmiski lietojamas zāļu formas), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh nostāju.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos** (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Iedarbība grūtniecības laikā

#### **Zāļu apraksts**

- 4.6. apakšpunkts

Jāpievieno turpinājumā norādītā jaunā informācija par zāļu risku(-iem), ja tās tiek lietotas grūtniecības laikā (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots).

Grūtniecība

Nav veikti adekvāti un labi kontrolēti pētījumi ar grūtniecēm. **Pieejamo epidemioloģisko pētījumu par nozīmīgu iedzimtu patoloģiju risku, ja grūtniecības laikā tiek lietoti makrolīdi, tostarp eritromicīns, rezultāti ir pretrunīgi.** Tomēr **Dažos** novērošanas pētījumos cilvēkiem tika ziņots par kardiovaskulārām patoloģijām, ja eritromicīnu saturošas zāles tika lietotas agrīnā grūtniecības periodā.

Ir ziņots, ka cilvēkiem eritromicīns šķērso placentu, bet tā koncentrācija augļa asins plazmā kopumā ir zema.

Ir ziņots, ka tad, ja māte lieto makrolīdu grupas antibiotiķi azitromicīnu 10 nedēļu laikā pēc dzemdībām, var pastāvēt lielāks bērnu hipertrofiska pilora stenozes (*Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis* — IHPS) risks.

Eritromicīnu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams.

[...]

#### **Lietošanas instrukcija**

- 2. punkts Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

[Zāļu nosaukums] aktīvā viela var šķērsot placentu un izdalīties mātes pienā. **No pētījumiem par iedzimtu defektu risku pieejamā informācija nav konsekvanta, tomēr dažos pētījumos ir zinots par sirds defektiem, kad <zāļu nosaukums> tika lietots agrīnā grūtniecības periodā.**

Eritromicīnu grūtniecības laikā vai, barojot bērnu ar krūti, drīkst lietot tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams.

Zāļu mijiedarbība ar kortikosteroīdiem

Turpinājumā ir norādīti ieteicamie grozījumi aktīvo vielu eritromicīnu saturošu zāļu (sistēmisks sastāvs) informācijā (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**).

#### **Zāļu apraksts**

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno tālāk norādītā informācija par mijiedarbību.

### **Kortikosteroīdi**

**Jāievēro piesardzība, lietojot eritromicīnu kopā ar sistēmiskiem vai inhalējamiem kortikosteroīdiem, kurus galvenokārt metabolizē CYP3A, jo var pastiprināties kortikosteroīdu sistēmiskā iedarbība. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā rūpīgi jāvēro, vai pacientiem nerodas sistēmisko kortikosteroīdu nevēlamās blakusparādības.**

### **Lietošanas instrukcija**

- 2. punkts Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tostarp par zālēm, ko iegādājāties bez receptes.

[...]

Ir svarīgi pastāstīt arī par šādām zālēm:

[...]

**kortikosteroīdi, ko ievada iekšķīgi, injicē vai inhalē (lieto, lai palīdzētu nomākt organisma imūnsistēmu, kas ir noderīgi dažādu slimību ārstēšanā);**

Mijiedarbība ar lomitapīdu

Turpinājumā ir norādīti ieteicamie grozījumi aktīvo vielu eritromicīnu saturošu zāļu (sistēmiski lietojamu zāļu formu) informācijā (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**).

### **Zāļu apraksts**

- 4.3. apakšpunkts

Jāpievieno tālāk norādītā informācija par kontraindikācijām.

[...]

**Vienlaicīga eritromicīna un lomitapīda lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).**

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno tālāk norādītā informācija par mijiedarbību.

HMG-CoA reduktāzes inhibitori Eritromicīns ir kontraindicēts pacientiem, kuri saņem HmG-CoA reduktāzes inhibitorus lovastatīnu vai simvastatīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ir ziņots, ka eritromicīns palielina HMG-CoA reduktāzes inhibitoru koncentrāciju. Retos gadījumos ziņots par rabdomiolīzi pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto šīs zāles.

**Vienlaicīga eritromicīna un lomitapīda lietošana ir kontraindicēta, jo var tikt ievērojami palielināta transamināžu koncentrācija (skatīt 4.3. apakšpunktu).**

### **Lietošanas instrukcija**

- 2. punkts Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Nelietojiet [zāļu nosaukums] šādos gadījumos:

- ja Jūs lietojat šādas zāles:

**- lomitapīds (lieto augsta tauku, piemēram, holesterīna un triglicerīdu, līmeņa asinīs pazemināšanai). Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar eritromicīnu, var paaugstināties aknu šūnu izdalīto enzīmu (transamināžu) līmenis, kas liecina par aknu pastiprinātu noslodzi, kas savukārt var izraisīt aknu darbības traucējumus.**

Mijiedarbība ar hlorohīnu/hidroksihlorohīnu

Turpinājumā ir norādīti ieteicamie grozījumi aktīvo vielu eritromicīnu saturošu zāļu informācijā (jaunais teksts ir **pasvītrots un izcelts treknrakstā**).

#### **Zāļu apraksts**

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno tālāk norādītā informācija par mijiedarbību.

**Hidroksihlorohīns un hlorohīns: ir zināms, ka šīs zāles pagarina QT intervālu, tādēļ, pacientiem, kuri saņem šīs zāles, eritromicīns ir jālieto piesardzīgi, jo var tikt ierosināta sirds aritmija vai nopietni nevēlami kardiovaskulāri notikumi.**

#### **Lietošanas instrukcija**

- 2. punkts Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

[...]

Citas zāles un <X>

[...]

Ir svarīgi pastāstīt arī par šādām zālēm:

**• hidroksihlorohīns un hlorohīns (lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai, malārijas ārstēšanai vai profilaksei u. c.). Lietojot šīs zāles vienlaikus ar eritromicīnu, var palielināties sirds ritma traucējumu un citu nopietnu ar sirdi saistītu blakusparādību risks.**

### **III pielikums**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**

[

### Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2022. gada 10. novembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2023. gada 4. janvāris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2023. gada 23. februāris