

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących erytromycyny (zastosowanie ogólnoustrojowe), wnioski naukowe są następujące:

### Narażenie podczas ciąży

W świetle dostępnych danych z badań obserwacyjnych, dotyczących ogólnych poważnych wad wrodzonych występujących po ekspozycji *in utero*, komitet PRAC uważa, że należy podać informacje dotyczące całościowego ryzyka poważnych wad wrodzonych. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających erytromycynę (zastosowanie ogólnoustrojowe) należy odpowiednio zmienić.

### Interakcja leku z kortykosteroidami

W świetle dostępnych danych literaturowych na temat interakcji z kortykosteroidami, stosowanymi ogólnoustrojowo lub wziewnie, oraz z uwagi na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem erytromycyny a zwiększonym ogólnoustrojowym narażeniem na kortykosteroidy jest w co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających erytromycynę (zastosowanie ogólnoustrojowe) należy odpowiednio zmienić.

### Interakcja z lomitapidem

W świetle dostępnych danych literaturowych na temat interakcji z lomitapidem, oznakowania opakowania innych makrolidów (klarytromycyna) oraz oznakowania opakowania lomitapidu, oraz z uwagi na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem erytromycyny a znacząco zwiększonym stężeniem aminotransferaz podczas stosowania lomitapidu jest w co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających erytromycynę (zastosowanie ogólnoustrojowe) należy odpowiednio zmienić.

### Interakcja z chlorochiną (hydroksychlorochiną)

W świetle dostępnych danych dotyczących zwiększonego ryzyka zaburzeń rytmu serca oraz poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych po jednoczesnym stosowaniu chlorochiny (hydroksychlorochiny) i antybiotyku z grupy makrolidów, azytromycyny, z niedawnej publikacji Lane i wsp. (2020), oraz z uwagi na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem erytromycyny a zwiększonym ryzykiem zaburzeń rytmu serca i poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych podczas jednoczesnym stosowania hydroksychlorochiny lub jej związku macierzystego, chlorochiny, jest w co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających erytromycynę (zastosowanie ogólnoustrojowe) należy odpowiednio zmienić.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących erytromycyny (zastosowanie ogólnoustrojowe), grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) erytromycynę (zastosowanie ogólnoustrojowe) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie(pozwolenia) na

dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające erytromycynę (zastosowanie ogólnoustrojowe) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)  
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych**  
(nowy tekst **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Narażenie podczas ciąży

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

- Punkt 4.6

Należy dodać następujące nowe informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego podczas ciąży (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Ciąża

~~Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży.~~ **Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące ryzyka ciężkich wad wrodzonych po zastosowaniu makrolidów, w tym erytromycyny, podczas ciąży, dostarczają sprzecznych wyników.** Jednak ~~w~~ **W niektórych** badaniach obserwacyjnych notowano przypadki wad sercowo-naczyniowych po leczeniu produktami leczniczymi zawierającymi erytromycynę we wczesnym okresie ciąży.

Erytromycyna przenika przez barierę łożyska, ale stężenia, jakie osiąga w osoczu płodu, są zwykle małe.

Zgłaszano przypadki, w których narażenie matki na antybiotyki makrolidowe w okresie 10 tygodni od porodu może się wiązać z większym ryzykiem występowania przerostowego zwężenia odźwiernika u niemowląt (IHPS, ang. infantile hypertrophic pyloric stenosis).

Erytromycynę można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

[...]

### **Ulotka dla pacjenta**

- Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Substancja czynna leku [nazwa własna] może przenikać przez łożysko u kobiet w ciąży i jest wydzielana z mlekiem. **Informacje z badań dotyczących ryzyka wad wrodzonych nie są spójne, jednak w niektórych badaniach stwierdzono wady serca po stosowaniu leku <nazwa własna> we wczesnym okresie ciąży.**

Erytromycynę można podawać kobietom w ciąży lub karmiącym piersią jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Interakcja leku z kortykosteroidami

Zalecane są następujące zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających erytromycynę jako substancję czynną (zastosowanie ogólnoustrojowe) (nowy tekst **podkreślony i pogrubiony**):

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.5

Należy dodać następującą interakcję:

### **Kortykosteroidy**

**Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania erytromycyny z kortykosteroidami, podawanymi ogólnoustrojowo i wziewnie, metabolizowanymi głównie przez CYP3A, ze względu na możliwość zwiększenia ogólnego wpływu kortykosteroidów na organizm. Podczas jednoczesnego stosowania należy ściśle obserwować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane charakterystyczne dla kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo.**

### **Ulotka dla pacjenta**

- Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Lek [nazwa własna] a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym lekach bez recepty.

[...]

Istotne jest również to, czy pacjent przyjmuje leki o nazwie:

[...]

**Kortykosteroidy, podawane doustnie, w zastrzykach lub wziewnie (używane, aby osłabiać układ odpornościowy organizmu – jest to użyteczne w leczeniu wielu schorzeń):**

Interakcja z lomitapidem

Zalecane są następujące zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających erytromycynę jako substancję czynną (zastosowanie ogólnoustrojowe) (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**):

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.3

Należy dodać następujące przeciwwskazanie:

[...]

**Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie erytromycyny i lomitapidu (patrz punkt 4.5).**

- Punkt 4.5

Należy dodać następującą interakcję:

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Stosowanie erytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących inhibitory reduktazy HMG-CoA, lowastatynę i symwastatynę (patrz punkt 4.3). Zgłaszano, że erytromycyna zwiększa stężenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zgłaszano rzadkie przypadki rhabdomyolizy u pacjentów przyjmujących te leki jednocześnie.

**Jednoczesne podawanie erytromycyny i lomitapidu jest przeciwwskazane ze względu na możliwość znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.3).**

#### **Ulotka dla pacjenta**

- Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Kiedy nie stosować leku [nazwa własna]:

- Jeśli pacjent aktualnie stosuje którykolwiek z następujących leków:

**- lomitapid (stosowany w celu zmniejszenia podwyższonego stężenia we krwi lipidów, takich jak cholesterol i trójglicerydy). Przyjmowanie tego leku jednocześnie z erytromycyną może prowadzić do zwiększenia aktywności enzymów wytwarzanych przez komórki wątroby (aminotransferazy) oznacza to, że wątroba jest obciążona i mogą wystąpić zaburzenia jej czynności.**

Interakcja z chlorochiną (hydroksychlorochiną)

Zalecane są następujące zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających erytromycynę jako substancję czynną (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**):

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

- Punkt 4.5

Należy dodać następującą interakcję:

#### **Hydroksychlorochina i chlorochina**

**Erytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, ze względu na możliwość wywoływania zaburzeń rytmu serca i poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych.**

#### **Ulotka dla pacjenta**

- Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

[...]

Lek <X> a inne leki

[...]

Istotne jest również to, czy pacjent przyjmuje leki o nazwie:

**• hydroksychlorochina lub chlorochina (stosowane w leczeniu takich chorób, jak reumatoidalne zapalenie stawów lub w leczeniu lub zapobieganiu malarii). Przyjmowanie tych leków jednocześnie z erytromycyną może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowego rytmu serca oraz innych poważnych działań niepożądanych dotyczących serca.**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

[



## Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh	posiedzenie CMDh 10. listopada 2022 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	4. stycznia 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	23. lutego 2023 r.