

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for erythromycin (systemisk brug) er de videnskabelige konklusioner som følger:

Eksponering under graviditet

I betragtning af de samlede større medfødte misdannelser efter in utero-eksponering fra observationsstudier vurderer PRAC, at der bør informeres om den samlede risiko for større medfødte misdannelser. PRAC konkluderede, at produktinformation om produkter, der indeholder erythromycin (systemiske formuleringer), bør ændres i overensstemmelse hermed.

Lægemiddelinteraktion med kortikosteroider

I betragtning af tilgængelige data om interaktion med systemiske eller inhalerede kortikosteroider fra litteraturen og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at der foreligger en i det mindste rimelig mulighed for et kausalt forhold mellem erythromycin og øget systemisk eksponering for kortikosteroider. PRAC konkluderede, at produktinformation om produkter, der indeholder erythromycin (systemiske formuleringer), bør ændres i overensstemmelse hermed.

Interaktion med lomitapid

I betragtning af tilgængelige data om interaktion med lomitapid fra litteraturen, mærkning af andre makrolider (clarithromycin) og lomitapid, og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at der i det mindste foreligger en rimelig mulighed for et kausalt forhold mellem erythromycin og markant forøgede transaminaser ved lomitapid. PRAC konkluderede, at produktinformation om produkter, der indeholder erythromycin (systemiske formuleringer), bør ændres i overensstemmelse hermed.

Interaktion med chloroquin/hydroxychloroquin

I betragtning af tilgængelige data om en øget risiko for hjerterytmie og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger efter samtidig brug af chloroquin/hydroxychloroquin og makrolid antibiotisk azithromycin fra nylig litteraturpublikation af Lane et al (2020), og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at der foreligger en som minimum rimelig mulighed for et kausalt forhold mellem erythromycin og øget risiko for hjerterytmie og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger ved samtidig brug af hydroxychloroquin eller dets moderpræparat chloroquin. PRAC konkluderede, at produktinformation om produkter, der indeholder erythromycin (systemiske formuleringer), bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh er enig i de videnskabelige konklusioner, som PRAC har fremsat.

Begrundelser for variation af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Baseret på de videnskabelige konklusioner for erythromycin (systemisk brug) er CMDh af den overbevisning, at benefit-risk-forholdet for lægemidlet/-midlerne, som indeholder erythromycin (systemisk brug), er uændret som følge af de foreslåede ændringer af produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne, der er omfattet af denne PSUR-vurdering, bør ændres. I det omfang der aktuelt godkendes yderligere lægemidler indeholdende erythromycin (systemisk brug) i EU eller de forelægges til fremtidige godkendelsesprocedurer i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelsen tager passende hensyn til denne indstilling fra CMDh.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen til det/de nationalt godkendte lægemiddel/-midler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante afsnit af produktinformationen (ny tekst understreget og i fed skrift, slettet tekst gennemstreget)

Eksponering under graviditet

Produktresumé

- Pkt. 4.6

Ny information med hensyn til risiko/risici ved produktet, når det anvendes under graviditet, skal tilføjes, som følger (ny tekst understreget og i fed skrift, slettet tekst gennemstreget):

Graviditet

~~Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier med gravide kvinder. **De tilgængelige epidemiologiske undersøgelser vedrørende risikoen for medfødte misdannelser ved brug af makrolider, der indeholder erythromycin, under graviditeten giver modstridende resultater.**~~ Der har **Nogle** observationsundersøgelser på mennesker har indberettet kardiovaskulære misdannelser efter eksponering for lægemidler indeholdende erythromycin tidligt i graviditeten.

Der er indberettet tilfælde, hvor erythromycin har passeret placentabarrieren hos mennesker, men de føtale plasmaniveauer er generelt lave.

Det er blevet indberettet, at eksponering af moderen for makrolid-antibiotika inden for 10 uger efter forløsningen kan være forbundet med en højere risiko for infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS).

Erythromycin bør kun anvendes til kvinder under graviditeten, hvis det er klart nødvendigt.

[...]

Indlægsseddel

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at få et barn, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Det aktive indholdsstof i [produktnavn] kan passere livmoderen hos gravide kvinder og udskilles i modermælken. **Information fra undersøgelser vedrørende risikoen for fødselsdefekter er modstridende, men visse undersøgelser har indberettet hjertedefekter efter brug af <produktnavn> tidligt i graviditeten.**

Erythromycin bør kun anvendes til kvinder under graviditeten eller under amning, hvis det er klart nødvendigt.

Lægemiddelinteraktion med kortikosteroider

Følgende ændringer i produktinformationen til lægemidler indeholdende det aktive stof erythromycin (systemiske formuleringer) anbefales (ny tekst understreget og i fed skrift):

Produktresumé

- Pkt. 4.5

Følgende interaktion bør tilføjes:

Kortikosteroider

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af erythromycin og systemiske og inhalerede kortikosteroider, som primært metaboliseres af CYP3A, på grund af muligheden for øget systemisk eksponering for kortikosteroider. Hvis der forekommer samtidig anvendelse, bør patienterne monitoreres nøje for utilsigtede systemiske virkninger af kortikosteroid.

Indlægsseddel

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Brug af anden medicin sammen med [produktnavn]

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler eller har gjort det for nylig eller kan komme til at tage dem, herunder receptfri lægemidler.

[...]

Dette er også vigtigt, hvis du tager lægemidler kaldet:

[...]

Kortikosteroider, som indtages gennem munden, ved injektion eller inhaleres (bruges til undertrykke kroppens immunsystem – dette er nyttigt til behandling af en række tilstande);

Interaktion med lomitapid

Følgende ændringer i produktinformationen til lægemidler indeholdende det aktive stof erythromycin (systemiske formuleringer) anbefales (ny tekst **understreget og med fed skrift**):

Produktresumé

- Pkt. 4.3

Følgende kontraindikation bør tilføjes:

[...]

Samtidig administration af erythromycin og lomitapid er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.5

Følgende interaktion bør tilføjes:

HMG-CoA-reduktasehæmmere: Erythromycin er kontraindiceret hos patienter, der får HmG-CoA-reduktasehæmmerne lovastatin og simvastatin (se pkt. 4.3). Det er indberettet, at erythromycin øger koncentrationer af HMG-CoA-reduktasehæmmere. Sjældne indberetninger om rhabdomyolyse er indgivet hos patienter, som tager disse lægemidler samtidig.

Samtidig administration af erythromycin og lomitapid er kontraindiceret på grund af muligheden for markant forhøjede transaminaser (se pkt. 4.3).

Indlægsseddel

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Tag ikke [produktnavn]:

- Hvis du for øjeblikket tager et lægemiddel ved navn:

-lomitapid (anvendes til sænkning af blodfedt som kolesterol og triglycerider). Hvis dette lægemiddel tages samtidigt med erythromycin, kan det medføre en stigning i enzymer, der dannes af leverceller (transaminaser), hvilket er tegn på, at leveren er under stress, og det kan medføre leverproblemer.

Interaktion med chloroquin/hydroxychloroquin

Følgende ændringer i produktinformationen til lægemidler indeholdende det aktive stof erythromycin anbefales (ny tekst **understreget og i fed skrift**):

Produktresumé

- Pkt. 4.5

Følgende interaktion bør tilføjes:

Interaktion med chloroquin/hydroxychloroquin: Erythromycin bør anvendes med forsigtighed til patienter, der modtager disse lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet som følge af muligheden for at forårsage hjerterytmie og alvorlige kardiovaskulære hændelser.

Indlægsseddel

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

[...]

Brug af anden medicin sammen med <X>

[...]

Dette er også vigtigt, hvis du tager lægemidler kaldet:

• chloroquin eller hydroxychloroquin (anvendes til behandling af tilstande som bl.a. reumatoid arthritis eller til behandling eller forebyggelse af malaria). Hvis disse lægemidler tages samtidigt med erythromycin, kan de øge risikoen for at få unormale hjerterytmier og andre alvorlige bivirkninger, der påvirker dit hjerte.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

[

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh-indstilling:	10. november 2022 CMDh-møde
Overførsel til de nationale kompetente myndigheder af bilagene til denne indstilling:	04. januar 2023
Implementering af indstillingen i medlemsstaterne (forelæggelse af variationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen):	23. februar 2023