

## **Anhang I**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Erythromycin (systemische Anwendung) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

### Exposition in der Schwangerschaft

Auf Grundlage der verfügbaren Daten aus Beobachtungsstudien über schwerwiegende angeborene Fehlbildungen nach Exposition in utero ist der PRAC der Ansicht, dass Informationen zum Gesamtrisiko schwerwiegender angeborener Fehlbildungen bereitgestellt werden sollten. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Erythromycin (systemische Darreichungsformen) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

### Wechselwirkung mit Kortikosteroiden

Auf Grundlage der verfügbaren Daten aus der Literatur zur Wechselwirkung mit systemischen oder inhalativen Kortikosteroiden sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Erythromycin und einer erhöhten systemischen Exposition mit Kortikosteroiden zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Erythromycin (systemische Darreichungsformen) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

### Wechselwirkung mit Lomitapid

Auf Grundlage der verfügbaren Daten aus der Literatur zur Wechselwirkung mit Lomitapid und aus der Beschreibung anderer Makrolide (Clarithromycin) und Lomitapid sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Erythromycin und stark erhöhten Transaminasen mit Lomitapid zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Erythromycin (systemische Darreichungsformen) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

### Wechselwirkung mit Chloroquin/Hydroxychloroquin

Auf Grundlage der verfügbaren Daten über ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen und schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Chloroquin/Hydroxychloroquin und dem Makrolid-Antibiotikum Azithromycin aus der jüngsten Literaturveröffentlichung von Lane et al. (2020), sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Erythromycin und einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen und schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin oder seiner Muttersubstanz Chloroquin zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Erythromycin (systemische Darreichungsformen) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Erythromycin (systemische Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Erythromycin (systemische Anwendung) enthält bzw. enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDH nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Erythromycin (systemische Anwendung) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDH diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen**  
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Exposition in der Schwangerschaft

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.6

Neue Informationen bezüglich des Risikos (der Risiken) des Arzneimittels bei Anwendung in der Schwangerschaft sollten wie folgt ergänzt werden (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

Schwangerschaft

~~Es gibt keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien mit Schwangeren.~~ **Die verfügbaren epidemiologischen Studien zum Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen bei der Anwendung von Makroliden, einschließlich Erythromycin, während der Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse.** ~~jedoch~~ In **einigen** Beobachtungsstudien am Menschen wurden kardiovaskuläre Fehlbildungen nach Anwendung von Arzneimitteln, die Erythromycin enthalten, in der frühen Schwangerschaft berichtet.

Von Erythromycin wurde gemeldet, dass es die Plazentaschranke in Menschen überwinden kann. Die fötalen Plasmapegel bleiben jedoch allgemein gering.

Es wurde gemeldet, dass die <Aufnahme> <Anwendung> von Makrolid-Antibiotika durch die Mutter innerhalb von 10 Wochen vor der Entbindung mit einem höheren Risiko infantiler hypertropher pylorischer Stenose (IHPS) verbunden sein kann.

Erythromycin sollte in der Schwangerschaft nur bei klarer Notwendigkeit angewendet werden.

[...]

### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] beachten?

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Der Wirkstoff von [Arzneimittelname] kann die Plazenta in Schwangeren überqueren und wird in der Muttermilch ausgeschieden. **Informationen aus Studien über das Risiko des Auftretens von Fehlbildungen sind uneinheitlich, jedoch wurde in einigen Studien über Herzfehler nach der Anwendung von [Arzneimittelname] in der frühen Schwangerschaft berichtet.**

Erythromycin sollte in der Schwangerschaft oder Stillzeit nur bei klarer Notwendigkeit angewendet werden.

Wechselwirkung mit Kortikosteroiden

Folgende Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Erythromycin (systemische Darreichungsformen) werden empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**):

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

#### **Kortikosteroide**

**Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin mit systemischen und inhalativen Kortikosteroiden, die primär durch CYP3A metabolisiert werden, ist aufgrund der Möglichkeit einer erhöhten systemischen Exposition mit Kortikosteroiden Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung sollten Patienten engmaschig auf unerwünschte Nebenwirkungen des systemischen Kortikosteroids überwacht werden.**

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] beachten?

<Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich rezeptfreier Arzneimittel.

[...]

Dies ist auch wichtig, wenn Sie Arzneimittel mit folgenden Bezeichnungen einnehmen oder anwenden:

[...]

**Kortikosteroide, die oral oder als Injektion oder Inhalation angewendet werden (um das Immunsystem des Körpers zu unterdrücken - dies ist bei der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen nützlich);**

#### **Wechselwirkung mit Lomitapid**

Folgende Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Erythromycin (systemische Darreichungsformen) werden empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**):

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.3

Die Kontraindikation sollte wie folgt hinzugefügt werden:

[...]

**Eine gleichzeitige Anwendung von Erythromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).**

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren: Erythromycin ist für Patienten kontraindiziert, die die HmG-CoA-Reduktaseinhibitoren Lovastatin und Simvastatin erhalten (siehe Abschnitt 4.3). Zu Erythromycin wurde gemeldet, dass es die Konzentration von HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren erhöht. Seltene Meldungen von Rhabdomyolyse kamen bei Patienten vor, die diese Arzneimittel gleichzeitig anwenden.

**Eine gleichzeitige Anwendung von Erythromycin und Lomitapid ist aufgrund der Gefahr stark erhöhter Transaminasen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).**

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] beachten?

[Arzneimittelname] darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden:

- wenn Sie derzeit ein Arzneimittel mit folgenden Bezeichnungen einnehmen:

**-Lomitapid (wird zur Senkung erhöhter Blutfettwerte wie etwa von Cholesterin oder Triglyceriden eingesetzt). Die gleichzeitige Einnahme dieses Arzneimittels mit Erythromycin kann zu einem Anstieg von Enzymen führen, welche von den Leberzellen produziert werden (Transaminasen). Dies weist darauf hin, dass die Leber belastet wird und kann möglicherweise zu Leberproblemen führen.**

#### Wechselwirkung mit Chloroquin/Hydroxychloroquin

Folgende Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Erythromycin werden empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**):

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

**Hydroxychloroquin und Chloroquin: Erythromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, welche diese Arzneimittel erhalten, da von diesen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern und somit möglicherweise Herzrhythmusstörungen und schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen auslösen können.**

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] beachten?

[...]

<Einnahme> <Anwendung> von [X] zusammen mit anderen Arzneimitteln

[...]

Dies ist auch wichtig, wenn Sie Arzneimittel mit folgenden Bezeichnungen einnehmen:

**• Hydroxychloroquin oder Chloroquin (zur Behandlung von Krankheiten wie rheumatoider Arthritis oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Malaria eingesetzt). Die Einnahme dieser**

**Arzneimittel gleichzeitig mit Erythromycin kann das Risiko von Herzrhythmusstörungen und anderer schwerer Nebenwirkungen, welche das Herz betreffen können, erhöhen.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

[



## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	04. Januar 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	23. Februar 2023