

## **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 er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

### Kardiovaskulær risiko

Baseret på den samlede evidens, inklusive data fra metaanalyser, anbefales det, at produktinformationen for produkter, der indeholder erythromycin, skal opdateres i overensstemmelse med PRAC-henstillingen for clarithromycin. Det er en fordel at afspejle den øgede kortvarige risiko for kardiovaskulære bivirkninger, rapporteret i observationsstudier, i produktinformationen, så fordelene og risiciene ved behandling hos individuelle patienter, især dem med høj risiko for kardiovaskulære hændelser, kan evalueres fuldt ud af sundhedspersoner på tidspunktet for behandlingsstart.

I betragtning af den kendte risiko for QT-forlængelse med makrolider og med henblik på at ensrette med produktinformationen for clarithromycin, bør markedsføringstilladelsesindehaverne opdatere punkt 4.3 i produktresuméet for at afspejle, at erythromycin ikke bør gives til patienter, som har en anamnese med QT-forlængelse eller ventrikulær hjertearytmi, og at det ikke bør gives til patienter med elektrolytforstyrrelser på grund af risikoen for QT-forlængelse. Opdateringer til punkt 4.8, for at inkludere ventrikelflimmer og hjertestop, anbefales baseret på flere rapporterede tilfælde og en tydelig mekanistisk basis.

### Infantil pylorusstenose

Der er konsistent evidens på tværs af en rimelig mængde litteratur, der understøtter en sammenhæng mellem eksponering for erythromycin hos spædbørn og risikoen for infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS). Data fra tre metaanalyser antyder en 2-3 gange stigning i risikoen for IHPS hos spædbørn, især i de første 14 dage af livet. Baseret på disse data foreslås opdateringer til produktinformationen beskrevet nedenfor.

### Øget risiko for blødning efter lægemiddelinteraktion med Rivaroxaban

Et signal om øget risiko for blødning efter lægemiddelinteraktion mellem rivaroxaban og makrolidantibiotika blev diskuteret på PRAC til analyse og prioritering i september 2017 og resulterede i opdateringer af rivaroxabans produktinformation. Produktresuméet for erythromycin henviser ikke til de nye direkte virkende orale antikoagulanter, derfor anbefales en opdatering til punkt 4.5 i produktresuméet for yderligere at afspejle rivaroxaban.

På baggrund af de data, der blev præsenteret i de gennemgåede PSUR'er, mente PRAC, at ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder erythromycin som absorberes systemisk, var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for erythromycin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder erythromycin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering, bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende erythromycin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte  
lægemiddel/lægemidler**

**Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen** (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

## Produktresumé

### 1. Kardiovaskulær risiko

#### Punkt 4.3

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne, der er anført i punkt 6.1.

Erythromycin er kontraindiceret til patienter, der tager astemizol, terfenadin, domperidon, cisaprid eller pimozid

**Erythromycin bør ikke gives til patienter med QT-forlængelse (medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse) eller ventrikulær hjertearytmi, inklusive torsades de pointes (se punkt 4.4 og 4.5) i anamnesen**

**Erythromycin bør ikke gives til patienter med elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi på grund af risikoen for forlængelse af QT-intervallet)**

#### Punkt 4.4

~~QT-forlængelse~~ **Kardiovaskulære hændelser**

Erythromycin har været forbundet med forlængelse af QT-intervallet og sjældne tilfælde af arytmier. Tilfælde af torsades de pointes er spontant rapporteret under post-markedsføringsovervågning hos patienter, der får erythromycin.

**Forlængelse af QT-intervallet, som afspejler effekter på kardiell repolarisering, der medfører en risiko for at udvikle hjertearytmi og torsades de pointes, er set hos patienter, der er behandlet med makrolider inklusive erythromycin (se punkt 4.3, 4.5 og 4.8).** Der er blevet rapporteret om dødsfald.

**Erythromycin bør anvendes med forsigtighed i følgende tilfælde;**

**Patienter med koronararteriesygdom, svær hjerteinsufficiens, ledningsforstyrrelser eller klinisk relevant bradykardi.**

**Patienter, der samtidig tager andre lægemidler, der er forbundet med QT-forlængelse (se punkt 4.3 og 4.5)**

Erythromycin bør undgås hos patienter med kendt forlængelse af QT-intervallet, patienter med løbende proarytmiske tilstande, såsom ukorrekt hypokalæmi eller hypomagnesiæmi, klinisk signifikant bradykardi, og hos patienter, der indtager antiarytmiske midler af klasse IA (quinidin, procainamid) eller klasse III (dofetilid, amiodaron, sotalol). Ældre patienter kan være mere modtagelige for medikamentassocierede effekter på QT-intervallet (se punkt 4.8).

Patienter, der får erythromycin samtidig med andre lægemidler, der kan forårsage forlængelse af QT-intervallet, skal overvåges nøje. Brug af erythromycin samtidig med nogle af disse lægemidler er kontraindiceret (se punkt 4.3 og 4.5)

**Epidemiologiske studier, der undersøgte risikoen for kardiovaskulære bivirkninger med makrolider, har vist varierende resultater. Nogle observationsstudier har identificeret en sjælden kortvarig risiko for arytmier, myokardieinfarkt og kardiovaskulær dødelighed forbundet med makrolider inklusive erythromycin. Overvejelserne af disse fund bør afbalanceres med behandlingsfordelene, når erythromycin ordineres.**

#### Punkt 4.8

Systemorganklasse "Hjerte"

**Hjertestop, ventrikelflimmer (hyppighed ikke kendt)**

### 2. Infantil pylorusstenose

#### Punkt 4.4

Der er rapporteret om infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS), der forekom hos børn efter behandling med erythromycin. **Epidemiologiske studier, inklusive data fra metaanalyser, antyder en 2-3 gange stigning i risikoen for IHPS efter eksponering for erythromycin hos spædbørn. Denne risiko er højest efter eksponering for erythromycin i de første 14 dage af livet. Tilgængelige data antyder en risiko på 2,6% (95% CI: 1,5-4,2%) efter eksponering for erythromycin i denne periode. Risikoen for IHPS i den generelle befolkning er 0,1-0,2%.** I en gruppe af 157 nyfødte, der fik erythromycin mod profylaktisk kighoste, udviklede syv nyfødte (5%) symptomer på manglende galde, opkast eller irritabilitet ved indtagelse af mad og blev derefter diagnosticeret med IHPS, der krævede kirurgisk pyloromyotomi. Eftersom erythromycin kan bruges til behandling af tilstande hos spædbørn, der er forbundet med betydelig dødelighed eller sygelighed (såsom kighoste eller klamydia), skal fordelene ved behandling med erythromycin vejes mod den potentielle risiko for at udvikle IHPS. Forældre bør informeres om at kontakte deres læge, hvis opkast eller irritabilitet ved indtagelse af mad opstår.

### 3. Øget risiko for blødning efter lægemiddelinteraktion med Rivaroxaban

#### Punkt 4.5

“Der er rapporteret om øgede antikoagulantvirkninger, når erythromycin og orale antikoagulanter (f.eks. warfarin, **rivaroxaban**) anvendes samtidigt.”

## Indlægseddell

### 1. Kardiovaskulær risiko

Punkt 2 Tag ikke Erythromycin:

> Hvis du i øjeblikket tager medicin kaldet:

- terfenadin eller astemizol (tages almindeligvis for høfeber og allergier), cisaprid (ved maveproblemer) eller pimozid (ved psykiatriske tilstande) under indtagelse af erythromycin, da kombination af

disse stoffer kan nogle gange forårsage alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen. Rådfør dig med din læge for rådgivning om alternative lægemidler, du kan tage i stedet;

**> Du har unormalt lave niveauer af kalium eller magnesium i blodet (hypomagnesiæmi eller hypokaliæmi)**

**> Du eller nogen i din familie har eller har haft hjerterytmeforstyrrelser (ventrikulær hjerterytmie eller torsades de pointes) eller en afvigelse i elektrokardiogrammet (elektrisk registrering af hjertet) kaldet "langt QT-syndrom".**

Advarsler og forholdsregler

**> Du tager andre lægemidler, der vides at forårsage alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen**

**> Hvis du har hjerte problemer**

Punkt 4 Mulige bivirkninger

Unormale hjerterytmer (herunder palpitation, en hurtigere hjerterytme, en livstruende uregelmæssig hjerterytme kaldet torsades de pointes eller unormalt EKG-hjertesporing) **eller hjerrestop;**

### 2. Øget risiko for blødning efter lægemiddelinteraktion med Rivaroxaban

Punkt 2

#### **Brug af andre lægemidler sammen med erythromycin**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, inklusive lægemidler, der fås uden recept.

**Dette er også vigtigt, hvis du tager lægemidler kaldet:**

- ~~warfarin og acenokumarol~~ **Antikoagulanter, f.eks. warfarin, acenokumarol og rivaroxaban (bruges til at fortynde blodet)**

## **Bilag III**

### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

## Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh 's indstilling:	CMDh-møde november 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	3. januar 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	27. februar 2020