

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 wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Kardiovaskuläres Risiko

Basierend auf der Gesamtheit der Evidenz, einschließlich der Daten aus Metaanalysen, wird empfohlen, die Produktinformationen für Arzneimittel, die Erythromycin enthalten, entsprechend der PRAC-Empfehlung für Clarithromycin zu aktualisieren. Es liegt ein Vorteil darin, die Erhöhung des kurzfristigen Risikos für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, die in Beobachtungsstudien berichtet wurden, in den Produktinformationen festzuhalten, sodass die Vorteile und Risiken der Behandlung einzelner Patienten, insbesondere solcher mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, zum Zeitpunkt der Behandlungsaufnahme vollständig durch Angehörige der Heilberufe bewertet werden können.

In Anbetracht des bekannten Risikos der QT-Verlängerung durch Makrolide, und um den Produktinformationen von Clarithromycin zu entsprechen, sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Abschnitt 4.3 der Fachinformation aktualisieren, um wiederzugeben, dass Erythromycin nicht bei Patienten angewendet werden sollte, bei denen bereits zuvor eine QT-Verlängerung oder ventrikuläre Arrhythmie aufgetreten ist, und dass es nicht bei Patienten angewendet werden sollte, die an Elektrolytstörungen leiden, da diese ein Risiko für eine QT-Verlängerung mit sich bringen. Es wird empfohlen, Abschnitt 4.8 mit Kammerflimmern und Herzstillstand, basierend auf mehreren berichteten Fällen und einer klaren mechanistischen Basis, zu aktualisieren.

Infantile Pylorusstenose

Es gibt in einem angemessenen Umfang Literaturdaten, welche eine einheitliche Evidenz belegen, die einen Zusammenhang zwischen der Exposition mit Erythromycin bei Säuglingen und dem Risiko von IHPS unterstützen. Daten aus drei Metaanalysen deuten auf eine 2-3-fache Erhöhung des Risikos von IHPS bei Säuglingen insbesondere in den ersten 14 Lebenstagen hin. Basierend auf diesen Daten werden die nachfolgend beschriebenen Aktualisierungen der Produktinformationen empfohlen.

Erhöhtes Blutungsrisiko nach Wechselwirkung mit Rivaroxaban

Ein Signal für ein erhöhtes Blutungsrisiko nach einer Wechselwirkung zwischen Rivaroxaban und Makrolidantibiotika wurde im September 2017 im PRAC zur Analyse und Priorisierung diskutiert. Dies führte zu Aktualisierungen der Produktinformation von Rivaroxaban. Die Fachinformation für Erythromycin verweist nicht auf die neuen, direkt wirkenden oralen Gerinnungshemmer, daher wird eine Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Fachinformation empfohlen, um auch Rivaroxaban zu adressieren.

Daher ist der PRAC mit Blick auf die Daten aus den überprüften PSURs der Ansicht, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die systemisch verfügbares Erythromycin enthalten, gerechtfertigt sind.

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 der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Erythromycin enthält/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 enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen diese Stellungnahme 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)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. Kardiovaskuläres Risiko

Abschnitt 4.3

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Erythromycin ist kontraindiziert bei Patienten, die Astemizol, Terfenadin, Domperidon, Cisaprid oder Pimozid nehmen.

Erythromycin sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die bereits eine QT-Verlängerung (angeborene oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder ventrikuläre Arrhythmie einschließlich Torsade de Pointes aufweisen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Erythromycin sollte nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen angewendet werden (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie aufgrund des Risikos der Verlängerung des QT-Intervalls).

Abschnitt 4.4

QT-Verlängerung-Kardiovaskuläre Ereignisse

~~Erythromycin wurde mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und seltenen Fällen von Arrhythmie in Verbindung gebracht. Fälle von Torsade de Pointes wurden bei Patienten, die Erythromycin erhalten, spontan während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen gemeldet.~~

Eine Verlängerung des QT-Intervalls, welche die Wirkungen auf die Repolarisation des Herzens widerspiegelt und ein Risiko von kardialen Arrhythmien und Torsade de Pointes mit sich bringt, wurden bei Patienten beobachtet, die mit Makroliden einschließlich Erythromycin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3, 4.5 und 4.8). Es wurden Todesfälle gemeldet.

Erythromycin sollte in folgenden Fällen mit Vorsicht angewendet werden:

Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.

Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer QT-Verlängerung assoziiert sind (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5)

~~Erythromycin sollte bei solchen Patienten vermieden werden, bei denen eine bekannte Verlängerung des QT-Intervalls vorliegt, bei Patienten in einem anhaltenden proarrhythmischen Zustand wie etwa bei nicht korrigierter Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, klinisch signifikanter Bradykardie und bei Patienten, die Antiarrhythmika der Klasse IA (Quinidin, Procainamid) oder Klasse III (Dofetilid, Amiodaron, Sotalol) erhalten. Ältere Patienten können empfindlicher auf medikamentenassoziierte Wirkungen auf das QT-Intervall reagieren (siehe Abschnitt 4.8).~~

~~Patienten, die Erythromycin gleichzeitig mit Medikamenten erhalten, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, sollten sorgfältig überwacht werden. Die gleichzeitige Verwendung von Erythromycin und einigen dieser Medikamente ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 & 4.5)~~

Epidemiologische Studien, die das Risiko von kardiovaskulären Nebenwirkungen bei Makroliden untersucht haben, haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Einige Beobachtungsstudien haben ein seltenes, kurzfristiges Risiko von Arrhythmie, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Mortalität in Verbindung mit Makroliden einschließlich Erythromycin identifiziert. Bei der Verschreibung von Erythromycin sollten diese Ergebnisse gegen die Behandlungsvorteile abgewogen werden.

Abschnitt 4.8

Herzerkrankungen (Systemorganklasse)

Herzstillstand, Kammerflimmern (Häufigkeit nicht bekannt)

2. Infantile Pylorusstenose

Abschnitt 4.4

Es gibt Berichte über infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS) bei Säuglingen nach Behandlung mit Erythromycin. **Epidemiologische Studien, die Daten aus Metaanalysen enthalten, deuten auf eine 2-3-fache Erhöhung des Risikos von IHPS nach Exposition mit Erythromycin in der frühesten Kindheit hin. Dieses Risiko ist am höchsten, wenn die Exposition mit Erythromycin in den ersten 14 Lebenstagen stattfindet. Verfügbare Daten deuten auf ein Risiko von 2,6 % (95 % CI: 1,5-4,2 %) nach Exposition mit Erythromycin während dieses Zeitraums hin. Das Risiko von IHPS in der allgemeinen Bevölkerung liegt bei 0,1-0,2 %.** In einer Kohorte aus 157 Neugeborenen, die Erythromycin als Prophylaxe gegen Keuchhusten erhalten haben, entwickelten sieben Neugeborene (5 %) Symptome von nichtbilärem Erbrechen oder Reizbarkeit beim Trinken und wurden nachfolgend mit IHPS diagnostiziert, die eine chirurgische Pyloromyotomie erforderte. Da Erythromycin zur Behandlung von Erkrankungen bei Säuglingen mit wesentlicher Mortalität und Morbidität (wie etwa Keuchhusten oder Chlamydien) angewendet wird, muss der Vorteil der Behandlung mit Erythromycin gegen das mögliche Risiko der Entstehung von IHPS abgewogen werden. Eltern sollten darüber informiert werden, dass sie sich an ihren Arzt wenden müssen, wenn es bei der Ernährung von Säuglingen zu Erbrechen oder Reizbarkeit kommt.

3. Erhöhtes Blutungsrisiko nach Wechselwirkung mit Rivaroxaban

Abschnitt 4.5

„Es gibt Berichte über erhöhte gerinnungshemmende Wirkungen, wenn Erythromycin und orale Gerinnungshemmer (z. B. Warfarin, **Rivaroxaban**) gleichzeitig angewendet werden.“

Packungsbeilage

1. Kardiovaskuläres Risiko

Abschnitt 2

X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden

>Wenn Sie derzeit ein Arzneimittel mit folgenden Bezeichnungen einnehmen:

-Terfenadin oder Astemizol (wird häufig gegen Heuschnupfen und Allergien genommen), Cisaprid (für Magenprobleme) oder Pimozid (für psychiatrische Erkrankungen), während Sie Erythromycin erhalten, da die Kombination

dieser Arzneimittel manchmal zu schweren Herzrhythmusstörungen führen kann. Bitten Sie Ihren Arzt um Informationen zu anderen Arzneimitteln, die Sie stattdessen nehmen können;

>Wenn Sie ungewöhnlich niedrige Kalium- oder Magnesiumwerte im Blut aufweisen (Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie)

>Wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie Herzrhythmusstörungen hat (ventrikuläre Arrhythmie oder Torsade de Pointes) oder eine Abnormalität im Elektrokardiogramm (elektrische Aufzeichnung des Herzens) mit der Bezeichnung „Long-QT-Syndrom“ aufweist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

>Wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie zu schweren Störungen des Herzrhythmus führen können

>Wenn Sie Herzprobleme haben

Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Abnormale Herzrhythmen (einschließlich Herzklopfen, schnellerer Herzschlag, lebensbedrohlicher unregelmäßiger Herzschlag, der als **Torsade de Pointes** bezeichnet wird, oder abnormale EKG-Herzaufzeichnung) **oder Herzstillstand**;

2. Erhöhtes Blutungsrisiko nach Wechselwirkung mit Rivaroxaban

Abschnitt 2

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen 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:

- ~~Warfarin und Acenocoumarol~~ **Gerinnungshemmer, wie z. B. Warfarin, Acenocoumarol und Rivaroxaban (Blutverdünner)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	03. Januar 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27. Februar 2020