

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor erytromycine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Cardiovasculair risico

Op grond van alle bewijsmateriaal, waaronder gegevens van meta-analyses, wordt aanbevolen de productinformatie voor producten die erytromycine bevatten bij te werken overeenkomstig de aanbevelingen die het PRAC heeft gedaan voor claritromycine. Het is van belang om het verhoogde kortetermijnrisico op nadelige cardiovasculaire resultaten, zoals gerapporteerd in observationele onderzoeken in de productinformatie, te vermelden, zodat de voordelen en risico's van de behandeling bij individuele patiënten, met name bij patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire voorvallen, volledig door gezondheidsprofessionals kunnen worden geëvalueerd op het moment dat de behandeling wordt gestart.

Gezien het bekende risico op QT-verlenging met macroliden en om de productinformatie op één lijn te brengen met de productinformatie van claritromycine, dienen houders van de vergunning voor het in de handel brengen rubriek 4.3 van de Samenvatting van de Productkenmerken bij te werken. Er dient te worden aangegeven dat erytromycine niet mag worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van QT-verlenging of ventriculaire hartritmestoornissen, en dat erytromycine niet mag worden toegediend aan patiënten met elektrolytische stoornissen als gevolg van het risico op QT-verlenging. Er wordt aanbevolen om op basis van meerdere gemelde gevallen en een duidelijk werkingsmechanisme rubriek 4.8 bij te werken en ventrikelfibrileren en hartstilstand hierin op te nemen.

Infantiele pylorusstenose

Er is consistent bewijs in een redelijke hoeveelheid literatuur dat een verband aantoonde tussen blootstelling aan erytromycine bij zuigelingen en het risico op IHPS. Gegevens uit drie meta-analyses, wijzen op een 2-/3-voudige toename van het risico op IHPS bij zuigelingen, vooral tijdens de eerste 14 dagen van een leven. Op basis van deze gegevens worden de onderstaande updates van de productinformatie voorgesteld.

Verhoogd risico op bloedingen na interactie van het geneesmiddel met rivaroxaban

Een teken van een verhoogd risico op bloedingen na een medicijninteractie tussen rivaroxaban en macrolide antibiotica werd in september 2017 besproken door het PRAC voor analyse en prioritering. Dit leidde tot updates van de productinformatie van rivaroxaban. De Samenvatting van de Productkenmerken voor erytromycine verwijst niet naar de nieuwe direct werkende orale anticoagulantia en daarom wordt het bijwerken van rubriek 4.5 van de Samenvatting van de Productkenmerken aanbevolen om eveneens de aandacht te vestigen op rivaroxaban.

Daarom was het PRAC, op grond van de gegevens in de herziene PSUR's, van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die erytromycine bevatten en die systemisch worden geabsorbeerd, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor erytromycine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) erytromycine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dien(t)(en) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die erytromycine bevatten, op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU

onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de
aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal
geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

1. Cardiovasculair risico

Rubriek 4.3

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Erytromycine is gecontra-indiceerd voor patiënten die astemizol, terfenadine, domperidon, cisapride of pimozide gebruiken

Erytromycine mag niet worden toegediend aan patiënten die een geschiedenis hebben van QT-verlenging (congenitale of gedocumenteerde verworven QT-verlenging) of ventriculaire ritmestoornissen, waaronder Torsade de Pointes (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Erytromycine mag niet worden toegediend aan patiënten met elektrolytische stoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie vanwege het risico op verlenging van het QT-interval)

Rubriek 4.4

~~QT-verlenging~~ **Cardiovasculaire gebeurtenissen**

~~Erytromycine is in verband gebracht met de verlenging van het QT-interval en zeldzame gevallen van aritmie. Er zijn bij het toezicht na het in de handel brengen spontane gevallen van Torsade de Pointes gemeld bij patiënten die erytromycine kregen.~~

Verlenging van het QT-interval, dat een weerspiegeling is van de effecten op de cardiale repolarisatie die een risico op het ontwikkelen van hartritmestoornissen en Torsade de Pointes met zich meebrengt, is geconstateerd bij patiënten die zijn behandeld met macroliden, waaronder erytromycine (zie rubriek 4.3, 4.5 en 4.8). Er zijn sterfgevallen gemeld.

Erytromycine moet in de volgende gevallen met voorzichtigheid worden gebruikt:

Patiënten met coronaire hartziekte, ernstige hartinsufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.

Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die verband houden met QT-verlenging (zie rubriek 4.3 en 4.5)

~~Erytromycine dient te worden vermeden bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval, patiënten met aanhoudende pro-arritmische aandoeningen zoals ongecorrigeerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, klinisch relevante bradycardie en bij patiënten die klasse IA (kinidine, procainamide) of klasse III (dofetilide, amiodaron, sotalol) anti-arritmische middelen gebruiken. Oudere patiënten kunnen vatbaarder zijn voor geneesmiddelgerelateerde effecten op het QT-interval (zie rubriek 4.8).~~

~~Patiënten die erytromycine ontvangen gelijktijdig met geneesmiddelen die een verlenging van het QT-interval kunnen veroorzaken, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. Het gelijktijdige gebruik van erytromycine met sommige van deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5)~~

Uit epidemiologische studies die het risico op ongunstige cardiovasculaire resultaten met macroliden onderzoeken, zijn wisselende resultaten naar voren gekomen. Sommige observationele onderzoeken hebben een zeldzaam kortetermijnrisico op aritmie, myocardiinfarct en cardiovasculaire mortaliteit aangetoond dat geassocieerd wordt met macroliden, waaronder erytromycine. Bij het voorschrijven van erytromycine moeten deze bevindingen worden afgewogen tegen de voordelen van de behandeling.

Rubriek 4.8

Hartaandoeningen (SOK)

Hartstilstand, ventrikelfibrilleren (frequentie niet bekend)

2. Infantiele pylorusstenose

Rubriek 4.4

Er zijn meldingen geweest van infantiele hypertrofische pylorusstenose (IHPS) bij zuigelingen na een behandeling met erytromycine. **Epidemiologische studies, met gegevens uit meta-analyses, wijzen op een 2-/3-voudige toename van het risico op IHPS na blootstelling aan erytromycine tijdens de zuigelingentijd. Dit risico is het grootst na blootstelling aan erytromycine gedurende de eerste 14 dagen van het leven. De beschikbare gegevens wijzen op een risico van 2,6% (95%-BI: 1,5-4,2%) na blootstelling aan erytromycine gedurende deze periode. Het risico op IHPS onder de algemene bevolking is 0,1-0,2%.** In één cohort met 157 pasgeborenen die erytromycine kregen toegediend voor pertussisprofylaxe, kregen zeven pasgeborenen (5%) symptomen van braken zonder gal of prikkelbaarheid tijdens het voeden. Zij werden vervolgens gediagnosticeerd als patiënten met IHPS die chirurgische pyloromyotomie nodig hadden. Aangezien erytromycine kan worden gebruikt bij de behandeling van aandoeningen bij zuigelingen, die gepaard gaan met een significante mortaliteit of morbiditeit (zoals pertussis of chlamydia), moet het voordeel van een behandeling met erytromycine worden afgewogen tegen het mogelijke risico op het ontwikkelen van IHPS. Ouders moeten contact opnemen met hun arts als er braken of prikkelbaarheid tijdens het voeden optreedt.

3. Verhoogd risico op bloedingen na interactie van het geneesmiddel met rivaroxaban

Rubriek 4.5

"Er zijn meldingen van toegenomen antistollingseffecten wanneer erytromycine en orale anticoagulantia (bijv. warfarine, **rivaroxaban**) gelijktijdig worden gebruikt."

Bijsluiter

1. Cardiovasculair risico

Rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

>U gebruikt op dit moment een geneesmiddel met de naam:

-terfenadine of astemizol (wordt op grote schaal gebruikt tegen hooikoorts en allergieën), cisapride (bij maagaandoeningen) of pimozide (bij psychiatrische aandoeningen) terwijl u erytromycine gebruikt. Het combineren van

deze geneesmiddelen kan soms ernstige verstoringen in het hartritme veroorzaken. Raadpleeg uw arts voor advies over alternatieve geneesmiddelen die u in plaats daarvan kunt gebruiken.

>U heeft abnormaal lage kalium- of magnesiumgehalten in uw bloed (hypomagnesiëmie of hypokaliëmie).

>U of iemand in uw familie heeft een voorgeschiedenis van hartritmestoornissen (ventriculaire hartritmestoornissen of Torsade de Pointes) of een afwijking van het elektrocardiogram (elektrische registratie van het hart), het zogenaamde "lange QT-syndroom".

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

>U neemt andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze ernstige verstoringen van het hartritme veroorzaken.

>U heeft hartproblemen.

Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen

Abnormale hartritmes (inclusief hartkloppingen, een snellere hartslag, een levensbedreigende onregelmatige hartslag, **ook wel Torsade de Pointes genoemd**, of een abnormale ECG-lijn) **of een hartstilstand**;

2. Verhoogd risico op bloedingen na interactie van het geneesmiddel met rivaroxaban

Rubriek 2

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast erytromycine nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen zonder recept gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit is ook belangrijk als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- ~~warfarine en acenocoumarol~~ **Antistollingsmiddelen zoals warfarine, acenocoumarol en rivaroxaban (om bloed te verdunnen)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	03 januari 2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	27 februari 2020