

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene i  
markedsføringstillatelse(n)**

## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for erytromycin har CMDh kommet frem til følgende konklusjoner:

### Kardiovaskulær risiko

Basert på helheten av bevisene, inkludert data fra metaanalyser, anbefales det at produktinformasjonen for erytromycin-innholdige legemidler skal oppdateres i tråd med PRAC-anbefalingen for klaritromycin. Det er en fordel å gjenspeile den økte kortsiktige risikoen for uønskede kardiovaskulære konsekvenser rapportert i observasjonsstudier i produktinformasjonen, slik at fordelene og risikoene ved behandling av enkelte pasienter, spesielt de som har høy risiko for kardiovaskulære hendelser, kan evalueres fullstendig av helsepersonell ved oppstart av behandlingen.

Gitt den kjente risikoen for QT-forlengelse med makrolider og for å samordne seg med produktinformasjonen for klaritromycin, bør innehavere av markedsføringstillatelsene oppdatere punkt 4.3 i preparatomtalen for å gjenspeile at erytromycin ikke bør gis til pasienter med en historie med QT-forlengelse eller ventrikulær hjertearytmi og at det ikke skal gis til pasienter med elektrolyttforstyrrelser på grunn av risikoen for QT-forlengelse. Oppdateringer i punkt 4.8 for å inkludere ventrikkelflimmer og hjertestans anbefales basert på flere rapporterte hendelser som danner basis for denne.

### Infantil pylorusstenose (IHPS)

Det er tydelige bevis i en rimelig mengde litteratur som støtter en sammenheng mellom erytromycineksponering hos spedbarn og risikoen for IHPS. Data fra tre metaanalyser antyder en 2–3 ganger økning i risikoen for IHPS hos spedbarn, spesielt i løpet av de første 14 dagene av livet. Basert på disse dataene foreslås oppdateringene i produktinformasjonen som beskrevet nedenfor.

### Økt risiko for blødning etter legemiddelinteraksjon med Rivaroksaban

Et signal om økt risiko for blødning etter en legemiddelinteraksjon mellom rivaroksaban og makrolidantibiotika ble diskutert i PRAC for analyse og prioritering i september 2017 og resulterte i oppdateringer i produktinformasjonen til rivaroksaban. Preparatomtalen for erytromycin henviser ikke til de nye direktevirkende orale antikoagulerende midler, og det anbefales en oppdatering i punkt 4.5 i preparatomtalen for i tillegg å reflektere rivaroksaban.

På grunn av dataene som ble presentert i de gjennomgåtte PSUR-ene, vurderte PRAC at endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder erytromycin som absorberes systemisk var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for erytromycin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder erytromycin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsene for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder erytromycin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

### **Endringer i produktinformasjonen til nasjonalt godkjente legemidler**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreknet)**

## Preparatomtale

### 1. Kardiovaskulær risiko

#### Punkt 4.3

Overfølsomhet for virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene som er oppført avsnitt 6.1.

Erytromycin er kontraindisert hos pasienter som tar astemizol, terfenadin, domperidon, cisaprid eller pimozide

**Erytromycin skal ikke gis til pasienter med en historie med QT-forlengelse (medfødt eller dokumentert ervervet QT-forlengelse) eller ventrikulær hjerterytmie, inkludert torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5)**

**Erytromycin skal ikke gis til pasienter med elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi på grunn av risikoen for forlengelse av QT-intervallet)**

#### Punkt 4.4

~~QT-forlengelse~~ **Kardiovaskulære hendelser**

~~Erytromycin har blitt satt i forbindelse med forlengelse av QT-intervallet og sjeldne tilfeller av arytmi. Tilfeller av torsades de pointes har blitt spontant rapportert ved overvåkning med oppfølgende markedsføring hos pasienter som fikk erytromycin.~~

**Forlengelse av QT-intervallet, noe som reflekterer effektene på hjerterepolarisering som gir risiko for å utvikle hjerterytmie og torsades de pointes, har blitt konstatert hos pasienter behandlet med makrolider inkludert erytromycin (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).**

~~Dødsfall har vært rapportert.~~

**Erytromycin bør brukes med forsiktighet i følgende tilfeller:**

**Pasienter med koronararteriesykdommer, alvorlig hjerteinsuffisiens, ledningsforstyrrelser eller klinisk relevant bradykardi.**

**Pasienter som samtidig tar andre legemidler som er assosiert med QT-forlengelse (se pkt. 4.3 og 4.5)**

~~Erytromycin bør unngås hos pasienter med kjent forlengelse av QT-intervallet, pasienter med pågående proarytmiske tilstander som ukorrigert hypokalemi eller hypomagnesemi, klinisk signifikant bradykardi og hos pasienter som får klasse IA (kinidin, prokainamid) eller klasse III (dofetilid, amiodaron, sotalol) antiarytmiske midler. Eldre pasienter kan være mer utsatt for medikamentassosierte effekter på QT-intervallet (se pkt 4.8).~~

~~Pasienter som får erytromycin samtidig med legemidler som kan forårsake forlengelse av QT-intervallet bør overvåkes nøye. Samtidig bruk av erytromycin med noen av disse stoffene er kontraindisert (se seksjon 4.3 og 4.5)~~

**Epidemiologiske studier som har undersøkt risikoen for uønskede kardiovaskulære konsekvenser med makrolider har vist varierende resultater. Enkelte observasjonsstudier har identifisert en sjelden, kortvarig risiko for arytmi, hjerterinfarkt og kardiovaskulær dødelighet i forbindelse med bruk av makrolider inkludert erytromycin. Disse observasjonene bør tas med i vurderingen av fordelene ved behandling når erytromycin forskrives.**

#### Punkt 4.8

Hjertesykdommer SOC

**Hjertestans, ventrikkelflimmer (ukjent frekvens)**

### 2. Infantil pylorusstenose

#### Punkt 4.4

Det er rapportert om infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS) som forekommer hos spedbarn etter erytromycinbehandling. **Epidemiologiske studier inkludert data fra metaanalyser antyder en 2–3 ganger økning i risikoen for IHPS etter erytromycineksponering i spedbarnsalderen. Denne risikoen er høyest etter erytromycineksponering i løpet av de første 14 dagene etter fødsel. Tilgjengelige data antyder en risiko på 2,6 % (95 % KI: 1,5–4,2 %) etter erytromycineksponering i løpet av denne tidsperioden. Risikoen for IHPS i den generelle befolkningen er 0,1–0,2 %.** I en studie av 157 nyfødte som fikk erytromycin for kikhosteprofylakse, utviklet syv nyfødte (5 %) symptomer på ikke-biliøs, oppkast eller irritabilitet ved mating, og ble deretter diagnostisert som IHPS som krever kirurgisk pyloromyotomi. Ettersom erytromycin kan brukes til behandling av tilstander hos spedbarn som er forbundet med betydelig dødelighet eller sykelighet (for eksempel kikhoste eller klamydia), må fordelene med erytromycinbehandling veies mot den potensielle risikoen for å utvikle IHPS. Foreldre bør informeres om å kontakte legen sin hvis oppkast eller irritabilitet ved mating oppstår.

#### 3. Økt risiko for blødning etter legemiddelinteraksjon med Rivaroksaban

#### Punkt 4.5

“Det har blitt rapportert om økte antikoagulerende effekter når erytromycin og orale antikoagulerende midler (f.eks. warfarin, **rivaroksaban**) brukes samtidig”.

## Pakningsvedlegg

### 1. Kardiovaskulær risiko

#### Punkt 2 Bruk ikke Erytromycin:

> Hvis du bruker et legemiddel med navnet:

- terfenadin eller astemizol (mye brukt for høyfeber og allergier), cisaprid (for magesykdommer) eller pimozid (for psykiatriske tilstande) mens du tar erytromycin, ettersom kombinasjonen av disse stoffene noen ganger kan forårsake alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen. Rådfør deg med legen din for å få råd om alternative legemidler du kan ta i stedet;

**> Hvis du har unormalt lave nivåer av kalium eller magnesium i blodet (hypomagnesemi eller hypokalemi)**

**> Hvis du eller noen i familien har en historie med hjerterytmeforstyrrelser (ventrikulær hjerterytmie eller torsades de pointes) eller avvikende utslag i elektrokardiogrammet (elektrisk registrering av hjertet) som kalles "langt QT-syndrom".**

Advarsler og forsiktighetsregler

**> Hvis du tar andre legemidler som er kjent for å forårsake alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen**

**> Hvis du har hjerteproblemer**

#### Punkt 4 Mulige bivirkninger

Unormale hjerterytmer (inkludert hjertebank, raskere hjerterytme, livstruende uregelmessig hjerterytme **kjent som torsades de pointes** eller unormal hjertesporing med EKG) **eller hjertestans;**

### 2. Økt risiko for blødning etter legemiddelinteraksjon med Rivaroksaban

#### Punkt 2

##### **Andre legemidler og X**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert legemidler som er kjøpt uten resept.

**Dette er også viktig hvis du tar legemidler kalt:**

• ~~warfarin~~ og ~~acenocoumarol~~ **Antikoagulerende legemidler, f.eks. warfarin, acenocoumarol og rivaroksaban (brukes til blodfortynning)**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte i november 2019
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	3. januar 2020
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	27. februar 2020