

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl för förändring av villkoren för
godkännande(n) för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utvärderingsrapport angående PSUR för erytromycin, är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Kardiovaskulär risk

Baserat på helheten av bevisen, inklusive data från metaanalyser, rekommenderas att produktinformationen för produkter som innehåller erytromycin uppdateras i enlighet med PRAC-rekommendationen för klaritromycin. Det finns förtjänst i att återspegla den ökade risken på kort sikt för negativa CV-resultat som rapporterats i observationsstudier i produktinformationen, så att fördelarna och riskerna med behandling för enskilda patienter, särskilt de med hög risk för CV-händelser, kan utvärderas fullständigt av HCP vid tiden för behandlingsstart.

Med tanke på den kända risken för QT-förlängning med makrolider och för att anpassa till produktinformationen för klaritromycin, bör MAH:er uppdatera avsnitt 4.3 i SmPC för att återspegla att erytromycin inte bör ges till patienter med en historia av QT-förlängning eller ventrikulär hjärtarytmi, och att det inte bör ges till patienter med elektrolytstörningar på grund av risken för QT-förlängning. Uppdateringar av avsnitt 4.8 för att inkludera ventrikelflimmer och hjärtstopp rekommenderas baserat på flera rapporterade fall och en tydlig mekanistisk bas.

Infantil pylorusstenos

Det finns konsekventa bevis över en ansevärd litteraturmassa för att stödja en koppling mellan exponering för erytromycin hos spädbarn och risken för IHPS. Data från tre metaanalyser tyder på en 2-3-faldig ökning av risken för IHPS hos spädbarn, särskilt under de första 14 levnadsdagarna. Baserat på dessa data föreslås uppdateringar av produktinformationen såsom beskrivs nedan.

Ökad risk för blödning efter läkemedelsinteraktion med rivaroxaban

En signal om ökad risk för blödning efter läkemedelsinteraktion mellan rivaroxaban och makrolidantibiotika diskuterades vid PRAC för analys och prioritering i september 2017, och resulterade i uppdateringar av produktinformationen för rivaroxaban. SmPC för erytromycin hänvisar inte till direktverkande perorala antikoagulantia, och därför rekommenderas en uppdatering till avsnitt 4.5 i SmPC för att ytterligare reflektera rivaroxaban.

Mot bakgrund av de data som presenterades i de granskade PSUR:erna ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller erytromycin som systemiskt absorberas var motiverade.

CMDh instämmer med de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

Motiveringar för förändringen av villkoren för godkännande(n) för försäljning

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för erytromycin, anser CMDh att nytta/risk-balansen för läkemedel som innehåller erytromycin förblir oförändrad, med förbehåll för de föreslagna ändringarna i produktinformationen.

CMDh har kommit fram till ställningstagandet att godkännande(n) för försäljning av produkter, som omfattas av denna enskilda PSUR-utvärdering, bör förändras. I den utsträckning som andra läkemedel innehållande erytromycin för närvarande har godkänts inom EU eller blir föremål för framtida godkännandeförfaranden inom EU, rekommenderar CMDh att de berörda medlemsstaterna och sökanden/innehavare av godkännandet för försäljning tar nödvändig hänsyn till CMDh:s ställningstagande.

Bilaga II

Ändringar av produktinformationen för nationellt godkända läkemedel

Ändringar som ska inkluderas i relevanta delar av produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text överstruken)

Produktresumé

1. Kardiovaskulär risk

Avsnitt 4.3

Överkänslighet mot det aktiva ämnet eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1. Erytromycin är kontraindicerat hos patienter som tar astemizol, terfenadin, domperidon, cisaprid eller pimozid

Erytromycin ska inte ges till patienter med en historik av QT-förlängning (medfödd eller dokumenterad förvärdad QT-förlängning) eller ventrikulär hjärtarytmi, inklusive torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5)

Erytromycin ska inte ges till patienter med elektrolytstörningar (hypokalemi, hypomagnesemi på grund av risken för förlängning av QT-intervall)

Avsnitt 4,4

QT-förlängning-Kardiovaskulära händelser

~~Erytromycin har associerats med förlängning av QT-intervallet och sällsynta fall av arytmier. Fall av torsades de pointes har spontant rapporterats under övervakning av patienter som fått erytromycin.~~

Förlängning av QT-intervallet, som återspeglar effekter på hjärtrepolarisation som medför risk för att utveckla hjärtarytmier och torsades de pointes, har observerats hos patienter som behandlats med makrolider inklusive erytromycin (se avsnitt 4.3, 4.5 och 4.8). Dödsfall har rapporterats.

Erytromycin bör användas med försiktighet i följande;

Patienter med kranskärslsjukdom, allvarlig hjärtsvikt, störningar i hjärtats retledningssystem eller kliniskt relevant bradykardi.

Patienter som samtidigt tar andra läkemedel i samband med QT-förlängning (se avsnitt 4.3 och 4.5)

~~Erytromycin bör undvikas hos patienter med känd förlängning av QT-intervallet, patienter med pågående proarytmiska tillstånd såsom okorrigerad hypokalemi eller hypomagnesemi, kliniskt signifikant bradykardi och hos patienter som får antiarytmika klass IA (kinidin, prokainamid) eller klass III (dofetilid, amiodaron, sotalol). Äldre patienter kan vara mer mottagliga för läkemedelsrelaterade effekter på QT-intervallet (se avsnitt 4.8).~~

~~Patienter som får erytromycin samtidigt med läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet bör övervakas noggrant. Samtidig användning av erytromycin med några av dessa läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 & 4.5)~~

Epidemiologiska studier som undersöker risken för negativa kardiovaskulära resultat med makrolider har visat varierande resultat. Vissa observationsstudier har identifierat en sällsynt korttidsrisk för arytmier, hjärtinfarkt och hjärtdödlighet i relaterade till makrolider, inklusive erytromycin. Hänsyn till dessa fynd bör balanseras med behandlingsfördelar vid ordinerings av erytromycin.

Avsnitt 4,8

Hjärtproblem SOC

Hjärtstopp, ventrikelflimmer (frekvens okänd)

2. Infantil pylorusstenos

Avsnitt 4,4

Fall av infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS) hos spädbarn efter behandling med erytromycin har rapporterats. **Epidemiologiska studier inklusive data från metaanalyser tyder på en 2-3-faldig ökning av risken för IHPS efter exponering för erytromycin hos spädbarn. Denna risk är högst efter exponering för erytromycin under de första 14 levnadsdagarna. Tillgängliga data tyder på en risk på 2,6 % (95 % CI: 1,5 - 4,2 %) efter exponering för erytromycin under denna tidsperiod. Risken för IHPS i den allmänna befolkningen är 0,1 - 0,2 %.** I en kohort av 157 nyfödda som gavs erytromycin som pertussisprofylax utvecklade sju spädbarn (5 %) symtom på kräkning utan galla eller irritabilitet vid matning, och diagnostiserades efteråt att ha IHPS som krävde kirurgisk pyloromyotomi. Eftersom erytromycin kan användas vid behandling av tillstånd hos spädbarn som är associerade med signifikant mortalitet eller morbiditet (såsom pertussis och klamydia) ska nyttan av erytromycinbehandlingen vägas mot den potentiella risken att utveckla IHPS. Föräldrar bör informeras om att kontakta läkare om kräkning eller irritabilitet vid matning uppstår.

3. Ökad risk för blödning efter läkemedelsinteraktion med rivaroxaban

Avsnitt 4,5

"Det har rapporterats om ökade antikoagulerings effekter när erytromycin och perorala antikoagulantia (t.ex. warfarin, **rivaroxaban**) används samtidigt".

Bipacksedel

1. Kardiovaskulär risk

Avsnitt 2 Ta inte erytromycin:

>Om du för närvarande tar ett läkemedel som heter:

-terfenadin eller astemizol (allmänt taget för höfeber och allergier), cisaprid (vid magproblem) eller pimozid (vid psykiatriska tillstånd) samtidigt som erytromycin, då kombinationen av dessa läkemedel ibland kan orsaka allvarliga störningar i hjärtrytmen. Rådfråga din läkare om alternativa läkemedel som du kan ta i stället;

>Du har onormalt låga nivåer av kalium eller magnesium i blodet (hypomagnesemi eller hypokalemi)

>Du eller någon i din familj har en historik av hjärtrytmstörningar (ventrikulär hjärtarytmi eller torsades de pointes) eller en abnormalitet i elektrokardiogrammet (elektrisk inspelning av hjärtat) som kallas "långt QT-syndrom".

Varningar och försiktighetsåtgärder

>Du tar andra läkemedel som är kända för att orsaka allvarliga störningar i hjärtrytmen

>Om du har hjärtproblem

Avsnitt 4 Möjliga biverkningar

Onormal hjärtrytm (inklusive hjärtklappning, snabba hjärtslag, livshotande oregelbundna hjärtslag kallad torsades de pointes eller onormal EKG-hjärtspårning) **eller hjärtstopp (hjärtstopp);**

2. Ökad risk för blödning efter läkemedelsinteraktion med rivaroxaban

Avsnitt 2

Andra läkemedel och erytromycin

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive läkemedel som inte är ordinerad.

Detta är också viktigt om du tar mediciner som heter:

- ~~warfarin och acenocoumarol~~ **Antikoagulantia, t.ex. warfarin, acenocoumarol och rivaroxaban (används för blodförtunning)**

Bilaga III

Tidtabell för genomförandet av detta ställningstagande

Tidtabell för genomförandet av detta ställningstagande

Antagande av CMDh:s ställningstagande:	CMDh-möte november 2019
Vidarebefordran av översättningarna av bilagorna för ställningstagandet till nationella behöriga myndigheter:	3 januari 2020
Implementering av ställningstagandet av medlemsstaterna (inlämnande av förändringen av innehavaren av godkännandet för försäljning):	27 februari 2020