

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 (systemisch gebruik) zijn de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Blootstelling tijdens de zwangerschap

Gezien de beschikbare gegevens over algemene ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling in utero uit observationele onderzoeken is het PRAC van oordeel dat informatie dient te worden verstrekt over het algemene risico op ernstige aangeboren afwijkingen. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die erytromycine (systemische formuleringen) bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Geneesmiddeleninteractie met corticosteroïden

Gezien de beschikbare gegevens over een interactie met systemische corticosteroïden of inhalatiecorticosteroïden uit de literatuur en gezien een plausibel werkingsmechanisme is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen erytromycine en een verhoogde systemische blootstelling aan corticosteroïden op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die erytromycine (systemische formuleringen) bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Interactie met lomitapide

Gezien de beschikbare gegevens over een interactie met lomitapide uit de literatuur, de etikettering van andere macroliden (claritromycine) en lomitapide, en gezien een plausibel werkingsmechanisme is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen erytromycine en aanmerkelijk verhoogde transaminasen met lomitapide op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die erytromycine (systemische formuleringen) bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Interactie met chloroquine/hydroxychloroquine

Gezien de beschikbare gegevens over een verhoogd risico op hartritmestoornissen en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen na gelijktijdig gebruik van chloroquine/hydroxychloroquine en het macrolide-antibioticum azitromycine uit het recente artikel van Lane et al. (2020) en gezien een plausibel werkingsmechanisme is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen erytromycine en een verhoogd risico op hartritmestoornissen en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen bij gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine en de moederverbinding ervan, chloroquine, op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die erytromycine (systemische formuleringen) bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

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 (systemisch gebruik) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) erytromycine bevat(ten) (systemisch gebruik) 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, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die erytromycine bevatten (systemisch gebruik) 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~~)

Blootstelling tijdens de zwangerschap

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6

De volgende nieuwe informatie met betrekking tot het (de) risico('s) van het product bij gebruik tijdens de zwangerschap dient te worden toegevoegd (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Zwangerschap

~~Er zijn geen toereikende en goed gecontroleerde onderzoeken met zwangere vrouwen.~~ **De beschikbare epidemiologische onderzoeken over het risico op ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik van macroliden, waaronder erytromycine, tijdens de zwangerschap leveren tegenstrijdige resultaten op. Enkele** observationele onderzoeken met mensen hebben echter cardiovasculaire afwijkingen geconstateerd na blootstelling aan erytromycine-bevattende geneesmiddelen vroeg in de zwangerschap.

Van erytromycine is gemeld dat het bij de mens de placentabarrière passeert, maar de foetale plasmaspiegels zijn over het algemeen laag.

Er zijn meldingen dat blootstelling van de moeder aan macrolide-antibiotica binnen 10 weken na de bevalling gepaard kan gaan met een hoger risico op infantiele hypertrofe pylorusstenose (IHPS).

Erytromycine mag alleen worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn als hiertoe een duidelijke noodzaak bestaat.

[...]

Bijsluiter

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het werkzame bestanddeel van [productnaam] kan bij zwangere vrouwen de placenta passeren en wordt uitgescheiden in de moedermelk. **De informatie uit onderzoeken over het risico op geboortefwijkingen is niet eenduidig, maar bij enkele onderzoeken zijn hartafwijkingen gemeld na gebruik van <productnaam> vroeg in de zwangerschap.**

Erytromycine mag alleen worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven als hiertoe een duidelijke noodzaak bestaat.

Geneesmiddeleninteractie met corticosteroïden

De volgende wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof erytromycine bevatten (systemische formuleringen) worden aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**):

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

De volgende interactie dient te worden toegevoegd:

Corticosteroiden

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van erytromycine met systemische corticosteroiden en inhalatiecorticosteroiden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd vanwege de mogelijkheid van verhoogde systemische blootstelling aan corticosteroiden. Bij gelijktijdig gebruik moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen van systemische corticosteroiden.

Bijsluiter

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast [productnaam] 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:

[...]

Corticosteroiden, voor toediening via de mond, door injectie of door inhalatie (worden gebruikt om de afweer van het lichaam te helpen onderdrukken - dit is nuttig bij de behandeling van een groot aantal aandoeningen);

Interactie met lomitapide

De volgende wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof erytromycine bevatten (systemische formuleringen) worden aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**):

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.3

De volgende contra-indicatie dient te worden toegevoegd:

[...]

Gelijktijdige toediening van erytromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

- Rubriek 4.5

De volgende interactie dient te worden toegevoegd:

HMG-CoA-reductaseremmers: Erytromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten die de HMG-CoA-reductaseremmers lovastatine en simvastatine krijgen (zie rubriek 4.3). Van erytromycine is gemeld dat het de concentraties van HMG-CoA-reductaseremmers verhoogt. Bij patiënten die deze geneesmiddelen gelijktijdig gebruiken, zijn zeldzame meldingen gedaan van rhabdomyolyse.

Gelijktijdige toediening van erytromycine met lomitapide is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van aanmerkelijk verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.3).

Bijsluiter

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

- lomitapide (gebruikt om verhoogde waarden van bloedvetten zoals cholesterol en triglyceriden te verlagen). Als u dit geneesmiddel tegelijk met erytromycine gebruikt, kan dat leiden tot grotere hoeveelheden van enzymen die door de levercellen worden aangemaakt (transaminasen). Dit geeft aan dat de lever overbelast is en kan leiden tot leverproblemen.

Interactie met chloroquine/hydroxychloroquine

De volgende wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof erytromycine bevatten worden aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**):

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

De volgende interactie dient te worden toegevoegd:

Hydroxychloroquine en chloroquine: erytromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen vanwege de mogelijkheid dat hartritmestoornissen en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen kunnen worden geïnduceerd.

Bijsluiter

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[...]

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

[...]

Dit is ook belangrijk als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

• hydroxychloroquine of chloroquine (gebruikt om aandoeningen zoals reumatoïde artritis te behandelen, of om malaria te behandelen of te voorkomen). Als u deze geneesmiddelen tegelijk met erytromycine gebruikt, kunt u een grotere kans hebben op hartritmestoornissen en andere ernstige bijwerkingen met betrekking tot uw hart.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

[

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	10 november 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	04 januari 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	23 februari 2023