

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og begrunnelse for endringen av vilkårene i markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Med hensyn til PRACs vurderingsrapport om PSUR(ene) for erytromycin (systemisk bruk), er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Eksposering under graviditet

I lys av tilgjengelige data om generelle alvorlige medfødte misdannelser etter eksponering i livmoren fra observasjonsstudier, anser PRAC at informasjon om den totale risikoen for alvorlige medfødte misdannelser bør gis. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder erytromycin (systemiske formuleringer) bør endres tilsvarende.

Legemiddelinteraksjon med kortikosteroider

I lys av tilgjengelige data om en interaksjon med systemiske eller inhalerte kortikosteroider fra litteraturen og med tanke på en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at det er i det minste en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom erytromycin og økt systemisk eksponering for kortikosteroider. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder erytromycin (systemiske formuleringer) bør endres tilsvarende.

Interaksjon med Lomitapide

I lys av tilgjengelige data om en interaksjon med lomitapid fra litteraturen, merking av andre makrolider (klaritromycin) og lomitapid, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC at det i det minste er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom erytromycin og markert økte transaminaser med lomitapid. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder erytromycin (systemiske formuleringer) bør endres tilsvarende.

Interaksjon med klorokin/hydroksyklorokin

I lys av tilgjengelige data om økt risiko for hjertearytmi og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger etter samtidig bruk av klorokin/hydroksyklorokin og makrolidantibiotikumet azitromycin fra den nylige litteraturpublikasjonen av Lane et al (2020), og i lys av en plausibel handlingsmekanisme, vurderer PRAC at det er i det minste en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom erytromycin og økt risiko for hjertearytmi og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger ved samtidig bruk av hydroksyklorokin eller dets moderforbindelse klorokin. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder erytromycin (systemiske formuleringer) bør endres tilsvarende.

CMDh er enig i de vitenskapelige konklusjonene fra PRAC.

Begrunnelse for endringen av vilkårene i markedsføringstillatelsen(e)

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene for erytromycin (systemisk bruk) er CMDh av den oppfatning at nytte-risiko-balansen for legemiddelet(-ne) som inneholder erytromycin (systemisk bruk) er uendret med forbehold om de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh kommer til den stillingen at markedsføringstillatelsen(e) for produkter innenfor omfanget av denne enkelte PSUR-vurderingen bør varieres. I den grad ytterligere legemidler som inneholder erytromycin (systemisk bruk) og som for tiden er godkjent i EU eller er underlagt fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at de berørte medlemslandene og søkere/innehavere av markedsføringstillatelser tar behørig hensyn til denne CMDh-stillingen.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen til nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal inkluderes i de relevante delene av produktinformasjonen (ny tekst **understreket og med fet skrift**, slettet tekst gjennomstrekkes)

Eksponering under graviditet

Sammendrag av produktegenskaper

- Avsnitt 4.6

Ny informasjon med hensyn til risikoen(e) ved produktet ved bruk under graviditet bør legges til som følger (ny tekst **understreket og med fet skrift**, slettet tekst gjennomstrekkes):

Graviditet

~~Det finnes ingen tilstrekkelige og godt kontrollerte studier på gravide kvinner.~~ **De tilgjengelige epidemiologiske studiene om risikoen for alvorlige medfødte misdannelser ved bruk av makrolider inkludert erytromycin under graviditet gir motstridende resultater.** ~~Noen~~ Enkelte observasjonsstudier på mennesker har **imidlertid** rapportert kardiovaskulære misdannelser etter eksponering for legemidler som inneholder erytromycin tidlig i svangerskapet.

Det er rapportert at erytromycin krysser placentabarrieren hos mennesker, men føtale plasmanivåer er generelt lave.

Det har vært rapporter om morens eksponering av makrolidantibiotika innen 10 uker etter fødsel kan være assosiert med høyere risiko for infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS).

Erytromycin bør kun brukes av kvinner under graviditet hvis det er klart nødvendig.

[...]

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2. Dette må du vite før du tar [product name]

Graviditet og amming

Hvis du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, spør legen din eller apoteket om råd før du tar dette legemidlet.

Den aktive ingrediensen i [product name] kan krysse placenta hos gravide kvinner og skilles ut i morsmelk. **Informasjon fra studier angående risiko for fødselsskader er inkonsekvent, men noen studier har rapportert hjertefeil etter bruk av <product name> tidlig i svangerskapet.**

Erytromycin bør kun brukes av kvinner under graviditet eller mens de ammer hvis det er klart nødvendig.

Legemiddelinteraksjon med kortikosteroider

Følgende endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder virkestoffet erytromycin (systemiske formuleringer) anbefales (ny tekst **understreket og med fet skrift**):

Sammendrag av produktegenskaper

- Avsnitt 4.5

En interaksjon skal legges til som følger:

Kortikosteroider

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av erytromycin med systemiske og inhalerte kortikosteroider som primært metaboliseres av CYP3A som følge av potensialet for økt systemisk eksponering for kortikosteroider. Hvis samtidig bruk forekommer, bør pasienter overvåkes nøye for systemiske kortikosteroidbivirkninger.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2. Dette må du vite før du tar [product name]

Andre legemidler og [product name]

Fortell legen din eller apoteket dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

[...]

Dette er også viktig hvis du tar legemidler som heter:

[...]

Kortikosteroider, oral bruk, ved injeksjon eller inhalert (brukes for å hjelpe til med å undertrykke kroppens immunsystem - dette er nyttig ved behandling av et bredt spekter av tilstander);

Interaksjon med Lomitapide

Følgende endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder virkestoffet erytromycin (systemiske formuleringer) anbefales (ny tekst **understreket og med fet skrift**):

Sammendrag av produktegenskaper

- Avsnitt 4.3

Kontraindikasjonen bør legges til som følger:

[...]

Samtidig administrering av erytromycin og lomitapid er kontraindisert (se avsnitt 4.5).

- Avsnitt 4.5

En interaksjon skal legges til som følger:

HMG-CoA-reduktasehemmere: Erytromycin er kontraindisert hos pasienter som får HmG-CoA-reduktasehemmere lovastatin og simvastatin (se avsnitt 4.3). Det er rapportert at erytromycin øker konsentrasjonen av HMG-CoA-reduktasehemmere. Sjeldne rapporter om rabdomyolyse er rapportert hos pasienter som tar disse legemidlene samtidig.

Samtidig administrering av erytromycin og lomitapid er kontraindisert på grunn av potensialet for betydelig økte transaminaser (se avsnitt 4.3).

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2. Dette må du vite før du tar [product name]

Ikke ta [product name]:

- hvis du bruker et legemiddel som heter:

-lomitapid (brukes til å senke økte fettstoffer som kolesterol og triglyserider). Å ta dette legemidlet samtidig med erytromycin kan føre til en økning i enzymer produsert av leverceller (transaminaser), noe som indikerer at leveren er under stress og kan føre til leverproblemer.

Interaksjon med klorokin/hydroksyklarokin

Følgende endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder virkestoffet erytromycin anbefales (ny tekst **understreket og med fet skrift**):

Sammendrag av produktegenskaper

- Avsnitt 4.5

En interaksjon skal legges til som følger:

Hydroksyklarokin og klorokin: Erytromycin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får disse medisinene som er kjent for å forlenge QT-intervallet på grunn av muligheten for å indusere hjerterytmie og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2. Dette må du vite før du tar [product name]

[...]

Andre legemidler og <X>

[...]

Dette er også viktig hvis du tar legemidler som heter:

• hydroksyklarokin eller klorokin (brukes til å behandle tilstander inkludert revmatoid artritt, eller for å behandle eller forebygge malaria). Å ta disse medisinene samtidig med erytromycin kan øke sjansen for å få unormal hjerterytmie og andre alvorlige bivirkninger som påvirker hjertet ditt.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av denne stillingen

[

Tidsplan for gjennomføring av denne stillingen

Adopsjon av CMDh-stilling:	10. november 2022 CMDh-møte
Oversendelse til nasjonale kompetente myndigheter av oversettelsene av vedleggene til stillingen:	04. januar 2023
Implementering av stillingen av medlemsstatene (innlevering av endringen fra innehaveren av markedsføringstillatelsen):	23. februar, 2023