

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet
(godkännandena) för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för erytromycin (systemisk användning), är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Exponering under graviditet

Mot bakgrund av tillgängliga data om övergripande, allvarliga, medfödda missbildningar efter exponering in utero från observationsstudier, anser PRAC att information om den totala risken för allvarliga, medfödda missbildningar bör tillhandahållas. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller erytromycin (systemiska formuleringar) bör ändras i enlighet med detta.

Läkemedelsinteraktioner med kortikosteroider

Med tanke på tillgängliga data, om en interaktion med systemiska eller inhalede kortikosteroider från litteraturen och med tanke på en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan erytromycin och ökad systemisk exponering för kortikosteroider är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller erytromycin (systemiska formuleringar) bör ändras i enlighet med detta.

Interaktion med Lomitapid

Med tanke på tillgängliga data, om en interaktion med lomitapid från litteraturen, märkningen av andra makrolider (klaritromycin) och lomitapid, och med tanke på en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan erytromycin och markant ökade transaminaser med lomitapid är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller erytromycin (systemiska formuleringar) bör ändras i enlighet med detta.

Interaktion med klorokin/hydroxiklorokin

Med tanke på tillgängliga data, om en ökad risk för hjärtarytmi och allvarliga kardiovaskulära biverkningar efter samtidig användning av klorokin/hydroxiklorokin och makrolidantibiotikumet azitromycin från den nyligen publicerade litteraturpublikationen av Lane et al (2020), och med tanke på en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan erytromycin och en ökad risk för hjärtarytmi och allvarliga kardiovaskulära biverkningar vid samtidig användning av hydroxiklorokin eller dess moderssubstans klorokin, är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller erytromycin (systemiska formuleringar) bör ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för erytromycin (systemisk användning) anser CMDh att nytta-riskbalansen för läkemedel som innehåller erytromycin (systemisk användning) är oförändrad med förbehåll för de föreslagna ändringarna av produktinformationen.

CMDh når den ståndpunkten att godkännande för försäljning av produkter inom ramen för denna enda PSUR-bedömning, bör varieras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller erytromycin (systemisk användning) för närvarande är godkända inom EU, eller är föremål för framtida tillståndsprocedurer inom EU, rekommenderar CMDh att berörda medlemsstater och sökande/innehavare av godkännande för försäljning tar vederbörlig hänsyn till denna CMDh-position.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Exponering under graviditet

Produktresumé

- Avsnitt 4.6

Ny information om risk/risker med produkten vid användning under graviditet, bör läggas till enligt följande (ny text understruken och i fetstil, raderad text genomstruken):

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor. **De tillgängliga epidemiologiska studierna om risken för allvarliga, medfödda missbildningar vid användning av makrolider, inklusive erytromycin, under graviditet ger motstridiga resultat. Vissa** observationsstudier på människor har dock rapporterat kardiovaskulära missbildningar efter exponering för läkemedel som innehåller erytromycin under tidig graviditet.

Erytromycin har rapporterats passera placentabarriären hos människor, men fetala plasmanivåer är i allmänhet låga.

Det har rapporterats att makrolidantibiotikaexponering hos modern inom 10 veckor efter nedkomst kan sättas i samband med en högre risk för infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS).

Erytromycin ska endast användas av kvinnor under graviditet om detta är absolut nödvändigt.

[...]

Bipacksedel

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Den aktiva substansen i [produktnamn] kan passera placentan hos gravida kvinnor och utsöndras i bröstmjölk. **Information från studier om risken för fosterskador är inkonsekvent, men vissa studier har rapporterat hjärtfel efter användning av <produktnamn> under tidig graviditet.**

Erytromycin ska endast användas av kvinnor under graviditet eller under amning om detta är absolut nödvändigt.

Läkemedelsinteraktioner med kortikosteroider

Följande ändringar av produktinformationen för läkemedel, som innehåller den aktiva substansen erytromycin (systemiska formuleringar), rekommenderas (ny text understruken och i fetstil):

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

En interaktion bör läggas till enligt följande:

Kortikosteroider

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av erytromycin med systemiska och inhalerade kortikosteroider som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A, på grund av risken för ökad systemisk exponering för kortikosteroider. Om samtidig användning inträffar ska patienterna övervakas noggrant med avseende på systemiska biverkningar av kortikosteroid.

Bipacksedel

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Andra läkemedel och [produktnamn]

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel.

[...]

Detta är också viktigt om du tar läkemedel som heter:

[...]

Kortikosteroider, som ges via munnen, via injektion eller inhalation (används för att hjälpa till att hämma kroppens immunsystem – detta är användbart vid behandling av många olika tillstånd);

Interaktion med Lomitapid

Följande ändringar av produktinformationen för läkemedel, som innehåller den aktiva substansen erytromycin (systemiska formuleringar), rekommenderas (ny text **understruken och i fetstil**):

Produktresumé

- Avsnitt 4.3

Kontraindikationen bör läggas till enligt följande:

[...]

Samtidig administrering av erytromycin och lomitapid är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

- Avsnitt 4.5

En interaktion bör läggas till enligt följande:

HMG-CoA-reduktashämmare: Erytromycin är kontraindicerat hos patienter som får HmG-CoA-reduktashämmarna lovastatin och simvastatin (se avsnitt 4.3). Erytromycin har rapporterats öka koncentrationerna av HMG-CoA-reduktashämmare. Sällsynta rapporter om rabdomyolys har rapporterats hos patienter som tar dessa läkemedel samtidigt.

Samtidig administrering av erytromycin och lomitapid är kontraindicerad på grund av risken för markant ökade transaminaser (se avsnitt 4.3).

Bipacksedel

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Ta inte [produktnamn]:

- om du för närvarande tar ett läkemedel som heter:

-lomitapid (används för att sänka förhöjda blodfetter såsom kolesterol och triglycerider). Intag av detta läkemedel samtidigt med erytromycin kan leda till en ökning av enzymer som framställs av leverceller (transaminaser), vilket tyder på att levern är stressad och kan leda till leverproblem.

Interaktion med klorokin/hydroxiklorokin

Följande ändringar av produktinformationen för läkemedel, som innehåller den aktiva substansen erytromycin, rekommenderas (ny text **understruken och i fetstil**):

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

En interaktion bör läggas till enligt följande:

Hydroxiklorokin och klorokin: Erytromycin ska användas med försiktighet hos patienter som får dessa läkemedel, som är kända för att förlänga QT-intervallet, på grund av risken för att inducera hjärtarytmi och allvarliga kardiovaskulära biverkningar.

Bipacksedel

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

[...]

Andra läkemedel och <X>

[...]

Detta är också viktigt om du tar läkemedel som heter:

• hydroxiklorokin eller klorokin (används för att behandla tillstånd såsom reumatism (reumatoid artrit), eller för att behandla eller förebygga malaria). Att ta dessa läkemedel samtidigt med erytromycin kan öka risken att få onormal hjärtrytm och andra allvarliga biverkningar som påverkar hjärtat.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

[

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	10 november 2022 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	04 januari 2023
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	23 februari, 2023