

## **Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației  
(autorizațiilor) de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru eritromicină, concluziile științifice sunt următoarele:

### Risc cardiovascular

Pe baza tuturor dovezilor, inclusiv datele din meta-analize, se recomandă ca informațiile referitoare la produs pentru produsele care conțin eritromicină să fie actualizate în conformitate cu recomandarea PRAC pentru claritromicină. Există avantaje în reflectarea riscului crescut pe termen scurt de efecte cardiovasculare adverse care au fost raportate în studiile observaționale în informațiile despre produs, astfel încât beneficiile și riscurile tratamentului la pacienții individuali, în special la persoanele cu risc ridicat de evenimente cardiovasculare, să poată fi evaluate de către cadrele medicale la momentul inițierii tratamentului.

Având în vedere riscul cunoscut de prelungire a intervalului QT în cazul administrării de macrolide și pentru alinierea la informațiile referitoare la medicamentul claritromicină, titularii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să actualizeze punctul 4.3 din RCP (Rezumatul caracteristicilor produsului) pentru a reflecta faptul că eritromicina nu trebuie administrată în cazul pacienților cu istoric de prelungire a intervalului QT sau aritmie cardiacă ventriculară și că nu trebuie administrată pacienților cu tulburări electrolitice din cauza riscului de prelungire a intervalului QT. Se recomandă actualizarea punctului 4.8 pentru a include fibrilația ventriculară și stopul cardiac, în baza cazurilor multiple raportate și a unei baze mecaniciste clare.

### Stenoză pilorică infantilă

Există dovezi substanțiale într-un corpus rezonabil de literatură, care susțin o asociere între expunerea sugărilor la eritromicină și riscul de stenoză pilorică hipertrofică infantilă. Datele din trei meta-analize sugerează o creștere de 2 – 3 ori a riscului de apariție a SPHI la sugari, în special în timpul primelor 14 zile de viață. În baza acestor date se sugerează actualizările informațiilor despre produs prezentate mai jos.

### Risc crescut de sângerare în urma interacțiunii medicamentului cu Rivaroxaban

Un semnal de creștere a riscului de sângerare ca urmare a unei interacțiuni între medicamentele rivaroxaban și antibioticele macrolide a fost discutat la PRAC în vederea analizei și prioritizării în luna septembrie 2017 și a avut drept rezultat actualizări ale informațiilor referitoare la medicamentul Rivaroxaban. RCP pentru eritromicină nu face nicio referire la anticoagulantele orale noi cu acțiune directă, prin urmare se recomandă o actualizare a punctului 4.5 din RCP pentru a reflecta în plus interacțiunea cu rivaroxaban.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în rapoartele RPAS consultate, PRAC a considerat că modificările informațiilor despre produsele medicinale care conțin eritromicină care este absorbită sistemic sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice ale PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru eritromicină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin eritromicină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că autorizația (autorizațiile) de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS trebuie modificată/modificate. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin eritromicină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și solicitantul/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMDh.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru  
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament** (textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este tăiat)

## Rezumatul caracteristicilor produsului

### 1. Risc cardiovascular

#### Punctul 4.3

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1. Eritromicina este contraindicată în cazul pacienților care urmează un tratament cu astemizol, terfenadină, domperidonă, cisapridă sau pimizidă

**Eritromicina nu trebuie administrată în cazul pacienților cu un istoric de prelungire a intervalului QT (prelungire a intervalului QT congenitală sau dobândită și documentată) sau aritmie cardiacă ventriculară, inclusiv torsades de pointes (torsada vârfurilor) (a se vedea punctul 4.4 și 4.5)**

**Eritromicina nu trebuie administrată în cazul pacienților cu tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie din cauza riscului de prelungire a intervalului QT)**

#### Punctul 4.4

~~Prelungirea intervalului QT~~ **Evenimente cardiovasculare**

~~Eritromicina a fost asociată cu prelungirea intervalului QT și cazuri rare de aritmie. Cazurile de torsades de pointes au fost raportate spontan în timpul supravegherii post-punere pe piață a pacienților cărora le a fost administrată eritromicină.~~

**Prelungirea intervalului QT care reflectă efectele asupra repolarizării cardiace care prezintă un risc de dezvoltare a aritmiei cardiace și torsades de pointes, a fost observată la pacienții tratați cu macrolide, inclusiv eritromicină (a se vedea punctul 4.3, 4.5 și 4.8).**

~~Au fost raportate fatalități.~~

**Eritromicina trebuie utilizată cu precauție în următoarele cazuri;**

**Pacienți cu boală arterială coronariană, insuficiență cardiacă severă, tulburări de conducere sau bradicardie relevantă din punct de vedere clinic.**

**Pacienți cărora li se administrează concomitent alte medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT (a se vedea punctul 4.3 și 4.5)**

~~Eritromicina trebuie evitată în cazul pacienților cu prelungire a intervalului QT cunoscută, pacienților cu afecțiuni proaritmice permanente, precum hipokaliemie sau hipomagneziemie necorectată, bradicardie semnificativă din punct de vedere clinic și al pacienților cărora li se administrează agenți antiaritmici din clasa IA (chinidină, procainamidă) sau clasa III ( dofetilidă, amiodaronă, sotalol). Pacienții în vârstă pot fi susceptibili la mai multe efecte asociate medicamentului asupra intervalului QT (a se vedea punctul 4.8).~~

~~Pacienții cărora li se administrează eritromicină simultan cu medicamente care pot cauza prelungirea intervalului QT trebuie monitorizați cu atenție. Utilizarea concomitentă a eritromicinei cu unele dintre aceste medicamente este contraindicată (a se vedea punctele 4.3 și 4.5)~~

**Studiile epidemiologice care au investigat riscul de efecte cardiovasculare adverse în cazul macrolidelor au prezentat rezultate variabile. Unele studii observationale au identificat un risc rar pe termen scurt de aritmie, infarct miocardic și mortalitate cardiovasculară asociată cu macrolidele, inclusiv eritromicina. Aceste rezultate trebuie puse în balanță cu beneficiile tratamentului în momentul prescrierii eritromicinei.**

#### Punctul 4.8

Afecțiuni cardiace SOC

**Stop cardiac, fibrilație ventriculară (cu frecvență necunoscută)**

### 2. Stenoză pilorică infantilă

#### Punctul 4.4

Au existat rapoarte privind cazuri de stenoză pilorică hipertrofică infantilă (SPHI) la sugari în urma tratamentului cu eritromicină. **Studiile epidemiologice, inclusiv datele din meta-analize, sugerează o creștere de 2 – 3 ori a riscului de apariție a SPHI în urma expunerii la eritromicină în pruncie. Riscul este cel mai ridicat în urma expunerii la eritromicină în primele 14 zile de viață. Datele disponibile sugerează un risc de 2,6% (95% CI: 1,5 – 4,2%) în urma expunerii la eritromicină în această perioadă de timp. Riscul de apariție a SPHI la populația generală este de 0,1 – 0,2%.** ~~Dintr-un grup de 157 de nou-născuți cărora li s-a administrat eritromicină pentru profilaxia tusei convulsive, șapte nou-născuți (5%) au dezvoltat simptome de tulburări biliare, vomă sau iritabilitate la hrănire și au fost ulterior diagnosticați cu SPHI, necesitând piloromiotomie chirurgicală.~~ Din moment ce eritromicina poate fi utilizată în tratamentul afecțiunilor infantile asociate cu mortalitatea sau morbiditatea (precum tuse convulsivă sau clamidia), beneficiile tratamentului cu eritromicină trebuie evaluate în raport cu riscul potențial de dezvoltare a SPHI. Părinții trebuie informați să contacteze medicul dacă apar simptome precum voma sau iritabilitatea la hrănire.

### 3. Risc crescut de sângerare în urma interacțiunii medicamentului cu Rivaroxaban

#### Punctul 4.5

„Au existat rapoarte privind efecte anticoagulante crescute atunci când eritromicina și anticoagulantele orale (de ex. warfarină, **rivaroxaban**) sunt utilizate concomitent.”

## Prospect

### 1. Risc cardiovascular

#### Punctul 2 Nu luați eritromicină:

> Dacă luați în prezent un medicament denumit:

-terfenadină sau astemizol (care se administrează pe scară largă pentru rinită alergică și alergii),  
cispridă (pentru afecțiuni ale stomacului) sau pimozidă (pentru afecțiuni psihiatrice) în timp ce vi  
se administrează eritromicină, întrucât combinarea

acestor medicamente poate cauza uneori tulburări grave ale ritmului cardiac. Consultați doctorul  
pentru recomandări sau medicamente alternative pe care le puteți lua în loc;

**> Dacă aveți niveluri anormal de scăzute de potasiu sau magneziu în sânge (hipomagneziemie sau hipokaliemie)**

**> Dacă dvs. sau cineva din familia dvs. are antecedente de tulburări ale ritmului cardiac (aritmie cardiacă ventriculară sau torsades de pointes) sau o anomalie a electrocardiografei (înregistrare electrică a inimii) denumită „sindromul intervalului QT lung”.**

Avertismente și precauții

**> Dacă luați alte medicamente care sunt cunoscute a cauza tulburări grave ale ritmului cardiac**

**> Dacă aveți probleme cu inima**

#### Punctul 4 Posibile efecte secundare

Ritmuri cardiace anormale (inclusiv palpitații, bătăi mai rapide ale inimii, o bătaie a inimii neregulată care pune în pericol viața **denumită torsades de pointes** sau o urmărire ECG a inimii anormală) **sau oprirea inimii (stop cardiac)**;

### 2. Risc crescut de sângerare în urma interacțiunii medicamentului cu Rivaroxaban

#### Punctul 2

##### **Alte medicamente și eritromicina**

Spuneți doctorului sau farmacistului dvs. dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente, inclusiv orice medicamente obținute fără prescripție medicală.

**Acest lucru este de asemenea important dacă luați medicamente denumite:**

- ~~warfarină și acenocumarol~~ **anticoagulanți, de ex. warfarină, acenocumarol și rivaroxaban (utilizate pentru subțierea sângelui)**

### **Anexa III**

**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din luna noiembrie 2019
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	3 ianuarie 2020
Punerea în aplicare a acestei poziții de către Statele Membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	27 februarie 2020