

**Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'Autorizzazione/delle  
Autorizzazioni all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto del Rapporto di valutazione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) sul/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per l'eritromicina (uso sistemico), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

### Esposizione durante la gravidanza

Alla luce dei dati disponibili da studi osservazionali sulle malformazioni congenite maggiori globali in seguito a esposizione in utero, il PRAC ritiene che debbano essere fornite informazioni sul rischio globale di malformazioni congenite maggiori. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto per i prodotti contenenti eritromicina (formulazioni sistemiche) debbano essere modificate di conseguenza.

### Interazioni farmacologiche con i corticosteroidi

Alla luce dei dati disponibili dalla letteratura sull'interazione con i corticosteroidi sistemici o per via inalatoria e in considerazione del plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra eritromicina e aumentata esposizione sistemica ai corticosteroidi costituisca una possibilità almeno ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto per i prodotti contenenti eritromicina (formulazioni sistemiche) debbano essere modificate di conseguenza.

### Interazione con la lomitapide

Alla luce dei dati disponibili dalla letteratura su un'interazione con la lomitapide, dall'etichettatura di altri macrolidi (claritromicina) e della lomitapide e in considerazione di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra eritromicina e marcato aumento delle transaminasi con la lomitapide costituisca una possibilità almeno ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto per i prodotti contenenti eritromicina (formulazioni sistemiche) debbano essere modificate di conseguenza.

### Interazione con la cloroquina/idrossicloroquina

Alla luce dei dati disponibili dalla recente pubblicazione di Lane et al (2020) su un rischio aumentato di aritmia cardiaca ed eventi cardiovascolari avversi gravi in seguito all'uso concomitante di cloroquina/idrossicloroquina e dell'antibiotico macrolide azitromicina e in considerazione di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra eritromicina e rischio aumentato di aritmia cardiaca ed eventi cardiovascolari avversi gravi in caso di uso concomitante di idrossicloroquina o del suo composto originario cloroquina costituisca una possibilità almeno ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto per i prodotti contenenti eritromicina (formulazioni sistemiche) debbano essere modificate di conseguenza.

Il Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate per uso umano (*Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'Autorizzazione/delle Autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche per l'eritromicina (uso sistemico), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenente/i eritromicina (uso sistemico) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh ritiene che l'/le autorizzazione/i all'immissione in commercio dei prodotti che rientrano

nell'ambito di questa singola valutazione PSUR debba/debbero essere modificata/e. Nella misura in cui altri medicinali contenenti eritromicina (uso sistemico) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

## **Allegato II**

### **Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle Informazioni sul prodotto** (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Esposizione durante la gravidanza

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.6

Le nuove informazioni relative al rischio/ai rischi del prodotto quando usato durante la gravidanza devono essere aggiunte nel modo seguente (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~):

Gravidanza

~~Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza.~~ **Gli studi epidemiologici disponibili sul rischio di malformazioni congenite maggiori in caso di uso di macrolidi, inclusa l'eritromicina, durante la gravidanza forniscono risultati contrastanti.**

~~Tuttavia,~~ **Alcuni** studi osservazionali sull'uomo hanno riferito malformazioni cardiovascolari in seguito all'esposizione a prodotti medicinali contenenti eritromicina nei primi mesi di gravidanza.

È stato riportato che l'eritromicina attraversa la barriera placentare nell'uomo ma i livelli plasmatici fetali sono generalmente bassi.

È stato riportato che l'esposizione materna ad antibiotici macrolidi nelle 10 settimane prima del parto potrebbe essere associata a un rischio aumentato di stenosi pilorica ipertrofica infantile (*infantile hypertrophic pyloric stenosis*, IHPS).

L'eritromicina deve essere usata dalle donne in gravidanza solo in caso di evidente necessità.

[...]

### **Foglio illustrativo**

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere [nome del prodotto]

Gravidanza e allattamento

Se è incinta o sta allattando, se pensa di essere incinta o sta pianificando di avere un bambino, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.

Il principio attivo di [nome del prodotto] può attraversare la placenta delle donne in gravidanza ed è escreto nel latte materno. **Le informazioni provenienti da studi riguardanti il rischio di difetti congeniti sono discordanti ma alcuni studi hanno riferito difetti cardiaci in seguito all'uso di <nome del prodotto> nei primi mesi di gravidanza.**

L'eritromicina deve essere usata dalle donne in gravidanza o che allattano solo in caso di evidente necessità.

Interazioni farmacologiche con i corticosteroidi

Sono raccomandate le seguenti variazioni alle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti il principio attivo eritromicina (formulazioni sistemiche) (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**):

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5.

Deve essere aggiunta la seguente interazione:

### **Corticosteroidi**

**È necessario prestare cautela in caso di uso concomitante di eritromicina e corticosteroidi sistemici e inalatori che sono metabolizzati principalmente dal CYP3A a causa del possibile aumento dell'esposizione sistemica ai corticosteroidi. In caso di uso concomitante, i pazienti devono essere attentamente monitorati per eventuali effetti indesiderati dei corticosteroidi sistemici.**

## Foglio illustrativo

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere [nome del prodotto]

Altri medicinali e [nome del prodotto]

Informi il suo medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli ottenuti senza prescrizione.

[...]

È importante anche se sta assumendo medicinali chiamati:

[...]

**Corticosteroidi, assunti per bocca, per iniezione o inalazione (usati per sopprimere il sistema immunitario dell'organismo; sono utili per trattare un'ampia gamma di affezioni);**

### Interazione con la lomitapide

Sono raccomandate le seguenti variazioni alle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti il principio attivo eritromicina (formulazioni sistemiche) (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**):

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.3

Deve essere aggiunta la seguente controindicazione:

[...]

**La somministrazione concomitante di eritromicina e lomitapide è controindicata (vedere paragrafo 4.5).**

- Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta la seguente interazione:

Inibitori della HMG-CoA reduttasi: l'eritromicina è controindicata nei pazienti che ricevono gli inibitori della HMG-CoA reduttasi lovastatina e simvastatina (vedere paragrafo 4.3). È stato riportato che l'eritromicina aumenta le concentrazioni degli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Sono stati segnalati rari casi di rabdomiolisi in pazienti che assumevano contemporaneamente tali farmaci.

**La somministrazione concomitante di eritromicina e lomitapide è controindicata a causa del possibile aumento marcato delle transaminasi (vedere paragrafo 4.3).**

#### **Foglio illustrativo**

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere [nome del prodotto]

Non prenda [nome del prodotto]:

- se sta attualmente prendendo un medicinale chiamato:

**-lomitapide (usato per ridurre valori elevati di grassi nel sangue come colesterolo e trigliceridi). L'assunzione di questo medicinale insieme all'eritromicina può portare a un aumento degli enzimi prodotti dalle cellule epatiche (transaminasi), il che indica che il fegato è sotto stress, con possibilità di conseguenti problemi epatici.**

Interazione con la cloroquina/idrossicloroquina

Sono raccomandate le seguenti variazioni alle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti il principio attivo eritromicina (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**):

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta la seguente interazione:

**Idrossicloroquina e cloroquina L'eritromicina deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono questi medicinali, noti per prolungare l'intervallo QT, in quanto potrebbe indurre aritmia cardiaca e gravi eventi cardiovascolari avversi gravi.**

#### **Foglio illustrativo**

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere [nome del prodotto]

[...]

Altri medicinali e <X>

[...]

È importante anche se sta assumendo medicinali chiamati:

**• idrossicloroquina e cloroquina (usate per trattare malattie come l'artrite reumatoide o per trattare o prevenire la malaria). L'assunzione di questi medicinali insieme all'eritromicina può aumentare la possibilità di presentare ritmi cardiaci anormali e altri effetti indesiderati gravi a carico del cuore.**

### **Allegato III**

#### **Tempistica per l'attuazione del presente parere**

[

### **Tempistica per l'attuazione del presente parere**

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh del 10 novembre 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati al parere alle Autorità nazionali competenti:	4 gennaio 2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio):	23 febbraio 2023