

## **Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizației / autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind RPAS pentru eritromicină (de uz sistemic), concluziile științifice sunt următoarele:

### Expunerea în timpul sarcinii

Având în vedere datele disponibile din studii observaționale cu privire la malformațiile congenitale majore globale în urma expunerii intra-uterine, PRAC apreciază că trebuie puse la dispoziție informații privind riscul global de malformații congenitale majore. PRAC a concluzionat că informațiile privind produsele care conțin eritromicină (formulări de uz sistemic) trebuie modificate în consecință.

### Interacțiunea medicamentului cu corticosteroizii

Având în vedere datele disponibile în literatura de specialitate privind interacțiunea cu corticosteroizii sistemici sau inhalatori și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC apreciază că o relație cauzală între eritromicină și creșterea expunerii sistemice la corticosteroizi reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile privind produsele care conțin eritromicină (formulări de uz sistemic) trebuie modificate în consecință.

### Interacțiunea cu Lomitapida

Având în vedere datele disponibile în literatura de specialitate, privind o interacțiune cu lomitapida, etichetarea altor macrolide (claritromicina) și a lomitapidei, și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC apreciază că o relație cauzală între eritromicină și creșterea marcată a transaminazelor cu lomitapida este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile privind produsele care conțin eritromicină (formulări de uz sistemic) trebuie modificate în consecință.

### Interacțiunea cu clorochina/hidroxiclорochina

Având în vedere datele disponibile privind un risc crescut de aritmie cardiacă și de evenimente adverse grave cardiovasculare în urma utilizării concomitente a clorochinei/hidroxiclорochinei și a antibioticului macrolidic azitromicină din literatura recent publicată, Lane et al. (2020), și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC apreciază că o relație de cauzalitate între eritromicină și un risc crescut de aritmie cardiacă și de evenimente adverse grave cardiovasculare în urma utilizării concomitente a hidroxiclорochinei sau a compusului său de bază, clorochina, este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile privind produsele care conțin eritromicină (formulări de uz sistemic) trebuie modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției / autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru eritromicină (de uz sistemic), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul / medicamentele care conține / conțin eritromicină (de uz sistemic) rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată / modificate autorizația / autorizațiile de punere pe piață pentru produsele care fac obiectul acestei evaluări unice a PSUR. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin eritromicină (de uz sistemic) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca statele membre implicate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare în mod corespunzător această concluzie 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~~)

Expunerea în timpul sarcinii

## **Rezumatul caracteristicilor produsului**

### Secțiunea 4.6

Trebuie adăugate noile informații privind riscul / riscurile determinate de produs atunci când este utilizat în timpul sarcinii (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~):

### Sarcină

~~Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile însărcinate.~~ **Studiile epidemiologice disponibile privind riscul de malformații congenitale majore în cazul utilizării în timpul sarcinii a macrolidelor, inclusiv a eritromicinei, oferă rezultate contradictorii.** ~~Cu toate acestea,~~ **Unele** studii observaționale la om au raportat malformații cardiovasculare după expunerea la medicamente care conțin eritromicină la începutul sarcinii.

La om s-a raportat traversarea barierei placentare de către eritromicină, dar concentrațiile plasmatice fetale sunt în general scăzute.

Au existat rapoarte conform cărora expunerea maternă la antibiotice macrolide în intervalul de 10 săptămâni de la naștere poate fi asociată cu un risc sporit de stenoză pilorică hipertrofică infantilă (SPHI).

Eritromicina trebuie utilizată de către femei în timpul sarcinii numai dacă este clar necesar.

[...]

### **Prospect**

- Secțiunea 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [denumirea produsului]

#### Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați, în cazul în care credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

Substanța activă din [denumirea produsului] poate traversa placenta la femeile însărcinate și este excretată în laptele matern. **Informațiile din studiile privind riscul de malformații congenitale sunt inconsistente, dar unele studii au raportat malformații cardiace în urma utilizării <denumirea produsului> la începutul sarcinii.**

Eritromicina poate fi utilizată de către femei în timpul sarcinii sau al alăptării numai dacă este clar necesar.

### Interacțiunea medicamentului cu corticosteroizii

Se recomandă următoarele modificări ale informațiilor privind produsele medicinale care conțin substanța activă eritromicină (formulări de uz sistemic) (textul nou este **subliniat și în caractere aldine**):

## Rezumatul caracteristicilor produsului

- Secțiunea 4.5

Trebuie adăugată o interacțiune după cum urmează:

### **Corticosteroizi**

**Trebuie manifestată prudență în utilizarea concomitentă a eritromicinei cu corticosteroizi sistemici și inhalatori care sunt metabolizați în principal de CYP3A, datorită potențialului de creștere a expunerii sistemice la corticosteroizi. În cazul utilizării concomitente, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru efectele nedorite ale corticosteroizilor sistemici.**

## Prospect

- Secțiunea 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [denumirea produsului]

Alte medicamente și [denumirea produsului]

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, dacă ați luat recent sau dacă ați putea lua orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

[...]

Acest lucru este important și dacă luați medicamente denumite:

[...]

**Corticosteroizi, administrați pe cale orală, prin injecție sau prin inhalare (sunt utilizați pentru a ajuta la supresia sistemului imunitar al organismului - supresia este utilă în tratarea unei game largi de afecțiuni);**

Interacțiunea cu Lomitapida

Se recomandă următoarele modificări ale informațiilor privind produsele medicinale care conțin substanța activă eritromicină (formulări de uz sistemic) (textul nou este **subliniat și în caractere aldine**):

## Rezumatul caracteristicilor produsului

Secțiunea 4.3

Trebuie adăugată contraindicația după cum urmează:

[...]

**Administrarea concomitentă de eritromicină și lomitapidă este contraindicată (vezi secțiunea 4.5).**

Secțiunea 4.5

Trebuie adăugată o interacțiune după cum urmează:

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei: Eritromicina este contraindicată la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai HmG-CoA reductazei, lovastatină și simvastatină (vezi secțiunea 4.3). S-a raportat că eritromicina crește concentrația de inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Au fost raportate rar cazuri de rhabdomioliză la pacienții care iau concomitent aceste medicamente.

**Administrarea concomitentă de eritromicină și lomitapidă este contraindicată datorită potențialului de creștere marcată a transaminazelor (vezi secțiunea 4.3).**

#### **Prospect**

- Secțiunea 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [denumirea produsului]

Nu luați [denumire produs]:

- dacă luați în prezent un medicament denumit:

**-lomitapida (utilizată pentru reducerea grăsimilor crescute din sânge, precum colesterolul și trigliceridele). Administrarea acestui medicament concomitent cu eritromicina poate conduce la o creștere a enzimelor produse de celulele hepatice (transaminaze), ceea ce indică faptul că ficatul este supus unui stres și poate conduce la afectări hepatice.**

#### **Interacțiunea cu clorochina/hidroxiclорochina**

Se recomandă următoarele modificări ale informațiilor privind produsele medicinale care conțin substanța activă eritromicină (textul nou este **subliniat și în caractere aldine**):

#### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

##### **Secțiunea 4.5**

Trebuie adăugată o interacțiune după cum urmează:

**Hidroxiclорochina și clorochina: Eritromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții care primesc aceste medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT, datorită potențialului de a induce aritmie cardiacă și evenimente adverse grave cardiovasculare.**

#### **Prospect**

- Secțiunea 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [denumirea produsului]

[...]

Alte medicamente și <X>

[...]

Acest lucru este important și dacă luați medicamente denumite:

**• hidroxiclорochina sau clorochina (utilizate pentru tratamentul unor afecțiuni precum artrita reumatoidă, sau pentru tratamentul sau prevenția malariei). Administrarea acestor medicamente concomitent cu eritromicina poate mări probabilitatea de a provoca ritmuri cardiace anormale și alte efecte secundare grave care vă pot afecta inima.**

### **Anexa III**

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

[

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

|                                                                                                                                           |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Adoptarea poziției CMDh:                                                                                                                  | Reuniunea CMDh din 10 noiembrie 2022 |
| Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:                                            | 4 ianuarie 2023                      |
| Punerea în aplicare a acestei poziții de către Statele Membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață): | 23 februarie 2023                    |