

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione/ i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per l'eritromicina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Rischio cardiovascolare

Sulla base della totalità delle prove, compresi i dati derivanti dalle meta-analisi, si raccomanda che le informazioni sul medicinale di quei medicinali che contengono eritromicina siano aggiornati in linea con le raccomandazioni del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sulla claritromicina. È opportuno riflettere sull'aumento del rischio a breve termine di eventi cardiovascolari avversi riportati negli studi osservazionali nelle informazioni sul medicinale in modo che i benefici e i rischi del trattamento nei singoli pazienti, in particolare quelli ad alto rischio di eventi cardiovascolari, possano essere esaustivamente valutati dagli operatori sanitari all'inizio del trattamento.

Dato il rischio noto di prolungamento dell'intervallo QT associato ai macrolidi e al fine di allinearsi con le informazioni sul medicinale della claritromicina, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero aggiornare la sezione 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per riportare che l'eritromicina non deve essere somministrata a pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT o aritmia cardiaca ventricolare e che non deve essere somministrata a pazienti con alterazioni elettrolitiche a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT. Si raccomandano gli aggiornamenti alla sezione 4.8 per includere la fibrillazione ventricolare e l'arresto cardiaco sulla base di più casi segnalati e di chiare rivelazioni di analisi meccanicistiche.

Stenosi pilorica infantile

Esistono solide prove riscontrate in una ampia letteratura a conferma che l'esposizione all'eritromicina nei neonati è associata al rischio di stenosi ipertrofica del piloro infantile. I dati di tre meta-analisi suggeriscono un aumento di 2-3 volte del rischio di stenosi ipertrofica del piloro infantile nei neonati, in particolare durante i primi 14 giorni di vita. Sulla base di questi dati, si suggeriscono gli aggiornamenti alle informazioni sul medicinale descritte di seguito.

Aumento del rischio di emorragia in seguito all'interazione farmacologica con Rivaroxaban

Un segnale di aumento del rischio di emorragia a seguito di un'interazione farmacologica tra rivaroxaban e macrolidi antibiotici è stato discusso dal Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) per essere analizzato e definito tra le priorità nel settembre 2017 e ha portato ad aggiornamenti delle informazioni sul medicinale di Rivaroxaban. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto per l'eritromicina non fa alcun riferimento ai nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta, pertanto si raccomanda un aggiornamento della sezione 4.5 del RCP in modo da riflettere le ulteriori informazioni sul rivaroxaban.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza esaminati, il PRAC ha ritenuto giustificate le modifiche alle informazioni sul prodotto farmacologico contenenti eritromicina che vengono assorbiti per via sistemica.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (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/i all'immissione in commercio

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

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Qualora altri medicinali

contenenti eritromicina 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 medicinale del medicinale autorizzato /
dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

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

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Rischio cardiovascolare

Sezione 4.3

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
L'eritromicina è controindicata nei pazienti in trattamento con astemizolo, terfenadina, domperidone, cisapride o pimozide

L'eritromicina non deve essere somministrata a pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito documentato) o aritmia cardiaca ventricolare, comprese torsioni di punta (vedasi paragrafi 4.4 e 4.5)
L'eritromicina non deve essere somministrata a pazienti con alterazioni elettrolitiche (ipomagnesiemia, ipokaliemia a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT)

Sezione 4.4

~~Prolungamento QT~~ **Eventi cardiovascolari**

~~L'eritromicina è stata associata con prolungamento dell'intervallo QT e rari casi di aritmia. Casi di torsioni di punta sono stati spontaneamente segnalati durante la vigilanza successiva all'immissione in commercio in pazienti in trattamento con eritromicina.~~

Il prolungamento dell'intervallo QT, che riflette effetti sulla ripolarizzazione cardiaca che comporta il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta, è stato osservato in pazienti trattati con macrolidi, tra cui l'eritromicina (vedasi paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).
Sono stati segnalati decessi.

L'eritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti casi;

Pazienti con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, disturbi di conduzione o bradicardia clinicamente significativa.

Pazienti che prendono in concomitanza altri medicinali associati al prolungamento dell'intervallo QT (vedasi paragrafo 4.3 e 4.5)

~~L'eritromicina deve essere evitata nei pazienti con noto prolungamento dell'intervallo QT, nei pazienti con condizioni proaritmiche in corso come ipopotassiemia non corretta o ipomagnesiemia, bradicardia clinicamente significativa e nei pazienti che assumono farmaci antiaritmici di classe IA (chinidina, procainamide) o classe III (dofetilide, amiodarone, sotalol). I pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti sull'intervallo QT associati al farmaco (vedere paragrafo 4.8).~~

~~I pazienti che assumono eritromicina in concomitanza con farmaci che possono causare un prolungamento dell'intervallo QT devono essere attentamente monitorati. La co-somministrazione di eritromicina e alcuni di questi farmaci è controindicata (vedasi paragrafi 4.3 e 4.5)~~

Studi epidemiologici che indagano sul rischio di eventi cardiovascolari avversi associati a macrolidi hanno rivelato risultati variabili. Alcuni studi osservazionali hanno identificato un raro rischio a breve termine di aritmia, infarto miocardico e mortalità cardiovascolare associato ai macrolidi, tra cui l'eritromicina. Durante la prescrizione dell'eritromicina si devono bilanciare questi risultati con i benefici del trattamento.

Sezione 4.8

SOC patologie cardiache

Arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare (frequenza non nota)

2. Stenosi pilorica infantile

Sezione 4.4

Sono stati segnalati casi di stenosi ipertrofica (IHPS) del piloro infantile nei bambini a seguito di trattamento con eritromicina. **Gli studi epidemiologici, inclusi i dati da meta-analisi, suggeriscono un aumento di 2-3 volte del rischio di stenosi pilorica infantile in seguito all'esposizione all'eritromicina durante l'infanzia. Il rischio è maggiore in seguito all'esposizione all'eritromicina durante i primi 14 giorni di vita. I dati disponibili inferiscono un rischio del 2,6% (IC al 95%: 1,5-4,2%) a seguito dell'esposizione all'eritromicina durante questo periodo di tempo. Il rischio di stenosi ipertrofica del piloro infantile nella popolazione generale è dello 0,1-0,2%.** In una coorte di 157 neonati, a cui era stata somministrata eritromicina per la profilassi della pertosse, sette neonati (5%) svilupparono sintomi di vomito non biliare o difficoltà all'allattamento e gli fu successivamente diagnosticata una stenosi del piloro che rese necessaria la piloromiotomia chirurgica. Considerato che l'eritromicina viene impiegata nei bambini per il trattamento di affezioni associate ad una significativa mortalità o morbilità quali la pertosse o le infezioni neonatali da Chlamydia trachomatis, bisogna attentamente valutare il beneficio della terapia con eritromicina rispetto al potenziale rischio di insorgenza di stenosi ipertrofica del piloro (IHPS). I genitori devono essere informati affinché segnalino al medico eventuali episodi di vomito o difficoltà all'allattamento del neonato.

3. Aumento del rischio di emorragia in seguito all'interazione farmacologica con Rivaroxaban

Sezione 4.5

"Sono stati segnalati aumenti degli effetti anticoagulanti quando l'eritromicina è somministrata in concomitanza con anticoagulanti orali (ad es. Warfarin, **rivaroxaban**)".

Foglio illustrativo

1. Rischio cardiovascolare

Sezione 2 Non assumere eritromicina:

>Se state assumendo attualmente un altro farmaco denominato:

-terfenadina o astemizolo (ampiamente usato per la febbre da raffreddore e per le allergie),
cisapride (per disturbi di stomaco) o pimozide (per trattamento di condizioni psichiatriche) durante
l'assunzione di eritromicina, poiché l'associazione di questi farmaci a volte può causare gravi
disturbi del ritmo cardiaco. Consultare il medico per consigli su medicinali alternativi che invece
possono essere assunti;

>Se avete livelli bassi squilibrati di potassio o magnesio nel sangue (ipomagnesiemia o ipopotassiemia)

>Se lei o qualcuno della sua famiglia ha un'anamnesi di disturbi del ritmo cardiaco (aritmia cardiaca ventricolare o torsioni di punta) o un'anomalia dell'elettrocardiogramma (registrazione elettrica del cuore) chiamata "sindrome del QT lungo".

Avvertenze e precauzioni

>Si stanno assumendo altri medicinali con ripercussioni note e gravi sul ritmo cardiaco

>Se si soffre di cuore

Sezione 4 Possibili effetti indesiderati

Ritmi cardiaci anormali (incluse palpitazioni, battito cardiaco accelerato, battito cardiaco irregolare
potenzialmente letale **detto torsioni di punta** o tracciato ECG anormale) o **arresto cardiaco**;

2. Aumento del rischio di emorragia in seguito all'interazione farmacologica con Rivaroxaban

Sezione 2

Altri medicinali e Eritromicina

Informare il medico o farmacista se state assumendo, avete recentemente assunto o potreste
assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Ciò è importante anche se sta assumendo i seguenti medicinali:

• ~~warfarin e acenocumareol~~ **anticoagulanti, ad es. warfarin, acenocumarolo e rivaroxaban (usati per fluidificare il sangue)**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di novembre 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	03 gennaio 2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	27 febbraio 2020