

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de eritromicina incluída(s) na lista EURD, as conclusões científicas são as seguintes:

Risco cardiovascular

Com base na totalidade das provas, incluindo dados de meta-análises, é recomendado que as informações de produto para produtos contendo eritromicina sejam atualizadas a par das recomendações PRAC para a claritromicina. Há mérito em refletir o maior risco a curto prazo de resultados CV adversos, reportados em estudos observacionais nas informações do produto, para que os benefícios e riscos de tratamento em doentes individuais, em particular aqueles com elevado risco de efeitos CV, possam ser totalmente avaliados por profissionais de saúde na altura de início do tratamento.

Dado o risco conhecido de prolongamento QT com macrólidos e para alinhar com as informações de produto de claritromicina, os MAH devem atualizar a secção 4.3 do SmPC para refletir que a eritromicina não deve ser administrada a doentes com um historial de prolongamento de QT ou arritmia ventricular cardíaca, e também não deve ser administrada a doentes com problemas de eletrólitos devido ao risco de prolongamento de QT. Recomenda-se que as atualizações à secção 4.8 incluam fibrilação ventricular e paragem cardíaca, com base em múltiplos casos reportados e uma clara base mecanística.

Estenose Pilórica Infantil

Não há evidências consistentes num volume razoável de literatura para suportar uma associação entre a exposição à eritromicina em crianças e o risco de IHPS. Os dados de três meta-análises sugerem um aumento de 2-3 vezes no risco de IHPS em crianças, em particular durante os primeiros 14 dias de vida. Com base nestes dados, são sugeridas as atualizações às informações de produto indicadas a seguir.

Risco aumentado de hemorragia a seguir à interação de fármacos com Rivaroxaban

Foi discutido um sinal de risco aumentado de sangramento depois de uma interação de fármacos entre rivaroxaban e antibióticos com macrólido em PRAC, para análise e priorização em Setembro de 2017, tendo como resultado em atualizações às informações de produto do Rivaroxaban. O SmPC para a eritromicina não faz qualquer referência aos novos anticoagulantes orais de ação direta, pelo que se recomenda uma atualização à secção 4.5 do SmPC para refletir adicionalmente o rivaroxaban.

Como tal, tendo em conta os dados apresentados nos PSUR revistos, o PRAC considerou que as alterações às informações do produto de fármacos contendo eritromicina que sejam sistematicamente absorvidos foram garantidas.

A CMDh concorda com as conclusões científicas defendidas pelo PRAC.

Motivos para a variação nos termos da Autorização de Comercialização

Com base nas conclusões científicas para a eritromicina, a CMDh é a opinião de que o equilíbrio risco/benefício do(s) produto(s) farmacêutico(s) contendo eritromicina é inalterado, sujeito às alterações propostas à informação do produto.

A CMDh defende a posição de que as autorizações de comercialização dos produtos no âmbito desta avaliação individual PSUR devem ser diversas. Na medida em que os produtos farmacêuticos adicionais contendo eritromicina estão atualmente autorizados na UE ou estão sujeitos a procedimentos de autorização futura na UE, a CMDh recomenda que os respetivos Estados Membros e os candidatos/titulares de autorizações de marketing tenham devidamente em conta esta posição da CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e em negrito, texto apagado riscado)

Resumo das Características do Medicamento

1. Risco cardiovascular

Secção 4.3

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes indicados na secção 6.1. A eritromicina é contra-indicada em doentes que tomem astemizol, terfenadina, domperidona, cisaprida ou pimozida

A eritromicina não deve ser administrada a doentes com um historial de prolongamento de QT (prolongamento de QT congénito ou documentado adquirido) ou arritmias cardíacas ventriculares, incluindo "torsades de pointes" (ver secção 4.4 e 4.5)

A eritromicina não deve ser administrada a doentes com problemas de eletrólitos (hipocalemia e hipomagnesemia, devido ao risco de prolongamento do intervalo QT)

Secção 4.4

Prolongamento QT-Eventos cardiovasculares

A eritromicina tem sido associada ao prolongamento do intervalo QT e a casos pouco frequentes de arritmia. Foram espontaneamente reportados casos de "torsades de pointes" durante a vigilância pós-comercialização em doentes que receberam eritromicina.

O prolongamento do intervalo QT, refletindo efeitos sobre a repolarização cardíaca, transmitindo um risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e "torsades de pointes", foi observado em doentes tratados com macrólidos, incluindo eritromicina (ver secções 4.3, 4.5 e 4.8). Foram reportadas fatalidades.

A eritromicina deve ser utilizada com cuidado nos seguintes casos;

Doentes com doença arterial coronária, insuficiência cardíaca grave, distúrbios da condução ou bradicardia clinicamente relevante.

Doentes com administração concomitante de outros fármacos associados ao prolongamento QT (ver secções 4.3 e 4.5)

A eritromicina deve ser evitada em doentes com prolongamento conhecido do intervalo QT, doentes com condições atuais pró-arrítmicas, como hipocalémia ou hipomagnesemia não corrigidas, bradicardia clinicamente significativa, e doentes que recebam agentes anti-arrítmicos de Classe IA (quinidina, procainamida) ou Classe III (dofetilida, amiodarona, sotalol). Doentes idosos podem ser mais suscetíveis a efeitos associados a fármacos no intervalo QT (ver secção 4.8).

Doentes que recebam eritromicina ao mesmo tempo que outros fármacos que possam causar prolongamento do intervalo QT devem ser cuidadosamente monitorizados. O uso concomitante de eritromicina com alguns destes fármacos é contra indicado (ver secções 4.3 e 4.5)

Estudos epidemiológicos de investigação ao risco de resultados cardiovasculares adversos com macrólidos apresentaram resultados variáveis. Alguns estudos observacionais identificaram um risco raro a curto prazo de arritmia, enfarte do miocárdio e mortalidade cardiovascular associados a macrólidos, incluindo eritromicina. A consideração destas conclusões deve ser equilibrada com os benefícios do tratamento, ao prescrever eritromicina.

Secção 4.8

Problemas cardíacos SOC

Paragem cardíaca, fibrilação ventricular (frequência desconhecida)

2. Estenose Pilórica Infantil

Secção 4.4

Foram reportados casos de estenose pilórica hipertrópica infantil (IHPS) em crianças a seguir à terapêutica com eritromicina. **Estudos epidemiológicos, incluindo dados de meta-análises, sugerem um aumento de 2-3 vezes do risco de IHPS a seguir à exposição à eritromicina na infância. Este risco é maior a seguir à exposição a eritromicina durante os primeiros 14 dias de vida. Os dados disponíveis sugerem um risco de 2,6% (95% CI: 1,5 -4,2%) a seguir à exposição à eritromicina durante este período de tempo. O risco de IHPS na população em geral é de 0,1-0,2%. Num coorte de 157 recém-nascidos que receberam eritromicina para profilaxia da tosse convulsa, sete neonatos (5%) desenvolveram sintomas não-biliares, vômitos ou irritabilidade na amamentação, tendo sido posteriormente diagnosticados com IHPS e requerer piloromiotomia cirúrgica.** Como a eritromicina pode ser utilizada no tratamento de condições em crianças que estejam associadas a mortalidade ou morbidade significativa (como tosse convulsa ou clamídia), os benefícios da terapêutica com eritromicina devem ser considerados em relação ao risco potencial de desenvolvimento de IHPS. Os pais devem ser informados para contactar o médico em caso de vômito ou irritabilidade durante a alimentação.

3. Risco aumentado de hemorragia a seguir à interação de fármacos com Rivaroxaban

Secção 4.5

"Foi reportado um aumento de efeitos anticoagulantes quando a eritromicina e anticoagulantes orais (por ex., varfarina, **rivaroxaban**) são utilizados de forma concomitante".

Folheto da embalagem

1. Risco cardiovascular

Secção 2 Não tomar Eritromicina:

>Se estiver atualmente a tomar um medicamento chamado:

-terfenadina ou astemizol (amplamente administrados para febre dos fenos e alergias), cisaprida (para problemas estomacais) ou pimozida (para estados psiquiátricos), ao receber eritromicina, já que a combinação

destes fármacos pode causar por vezes graves distúrbios no ritmo cardíaco. Consulte previamente o seu médico sobre medicamentos alternativos que possa tomar;

>Se tiver níveis anormalmente baixos de potássio ou magnésio no sangue (hipomagnesemia ou hipocalcemia)

>Se você ou alguém da sua família tiver um historial de perturbações do ritmo cardíaco (arritmia cardíaca ventricular ou "torsades de pointes") ou uma anomalia do eletrocardiograma (registo elétrico do coração) designada por "síndroma do longo QT".

Avisos e precauções

>Se estiver a tomar outros fármacos conhecidos por causar graves distúrbios do ritmo cardíaco

>Se tiver problemas cardíacos

Secção 4 Possíveis efeitos secundários

Ritmos cardíacos anormais (incluindo palpitações, batimentos cardíacos mais rápidos, batimentos cardíacos irregulares comportando risco de vida **chamados "torsades de pointes"** ou traçado cardíaco anormal em ECG) **ou paragem cardíaca**;

2. Risco aumentado de hemorragia a seguir à interação de fármacos com Rivaroxaban

Secção 2

Outros medicamentos e Eritromicina

Conte ao seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou puder vir a tomar quaisquer outros medicamentos, incluindo quaisquer medicamentos obtidos sem prescrição.

Isto também é importante se estiver a tomar medicamentos denominados:

- varfarina e acenocumarol **Anticoagulantes, por ex. varfarina, acenocumarol e rivaroxaban (utilizados para tornar o sangue mais fluido)**

Anexo III

Calendário para a implementação deste parecer

Calendário para a implementação deste parecer

Adoção do parecer da CMDh:	Reunião da CMDh de Novembro de 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos sobre o parecer:	03 de Janeiro de 2020
Implementação do parecer pelos Estados Membros (entrega da variação pelo Titular da Autorização de Comercialização):	27 de Fevereiro de 2020