

**Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões)  
de Introdução o Mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para a eritromicina (utilização sistémica), as conclusões científicas são as seguintes:

### Exposição durante a gravidez

Tendo em conta os dados disponíveis provenientes de estudos de observação sobre as principais malformações congénitas globais na sequência da exposição *in utero*, o PRAC considera que devem ser fornecidas informações sobre o risco global de malformações congénitas importantes. O PRAC concluiu que a informação sobre os produtos que contêm eritromicina (formulações sistémicas) deve ser alterada em conformidade.

### Interação medicamentosa com corticosteroides

Tendo em conta os dados disponíveis da literatura sobre uma interação com corticosteroides sistémicos ou inalados e tendo em vista um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a eritromicina e uma exposição sistémica acrescida aos corticosteroides é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação sobre os produtos que contêm eritromicina (formulações sistémicas) deve ser alterada em conformidade.

### Interação com lomitapida

Tendo em conta os dados disponíveis da literatura sobre uma interação com a lomitapida, a rotulagem de outros macrólidos (claritromicina) e lomitapida, e tendo em vista um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera uma relação causal entre a eritromicina e as transaminases marcadamente aumentadas com lomitapida como sendo pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação sobre os produtos que contêm eritromicina (formulações sistémicas) deve ser alterada em conformidade.

### Interação com cloroquina/hidroxicloroquina

Tendo em conta os dados disponíveis sobre um risco acrescido de arritmia cardíaca e de eventos cardiovasculares adversos graves, na sequência do uso concomitante de cloroquina/hidroxicloroquina e do antibiótico macrólido azitromicina da recente publicação na literatura de Lane et al (2020), e tendo em vista um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera uma relação causal entre a eritromicina e um risco acrescido de arritmia cardíaca e de acontecimentos adversos cardiovasculares graves com o uso concomitante de hidroxicloroquina ou do seu composto parental, a cloroquina, como sendo pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação sobre os produtos que contêm eritromicina (formulações sistémicas) deve ser alterada em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos para a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a eritromicina (utilização sistémica), o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm eritromicina (utilização sistémica) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação PSUR isolada. Na medida em que os medicamentos adicionais contendo eritromicina (utilização sistémica) são atualmente autorizados na UE ou estão sujeitos a futuros

procedimentos de autorização na UE, o CHMP recomenda que os Estados-Membros em causa e os requerentes/titulares de autorização de comercialização tomem em devida consideração esta posição do CHMP.

## **Anexo II**

### **Alterações à informação sobre o produto do(s) medicamento(s) autorizado(s) a nível nacional**

**As alterações podem ser incluídas nas secções relevantes nas Características do Medicamento** (novo texto **sublinhado e negrito**, texto eliminado ~~rasurado~~)

Exposição durante a gravidez

#### **Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 4.6

Novas informações relativas ao(s) risco(s) do medicamento quando utilizado durante a gravidez devem ser adicionadas da seguinte forma (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto eliminado ~~rasurado~~):

Gravidez

~~Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.~~ **Os estudos epidemiológicos disponíveis sobre o risco de malformações congénitas importantes com utilização de macrólidos, nomeadamente a eritromicina, durante a gravidez, fornecem resultados contraditórios.** Porém, **Alguns** estudos observacionais em humanos relataram malformações cardiovasculares após exposição a medicamentos contendo eritromicina durante o início da gravidez.

Foi relatado que a eritromicina atravessou a barreira placentária em humanos, mas os níveis plasmáticos fetais são geralmente baixos.

Tem havido relatos de que a exposição materna a antibióticos macrólidos nas 10 semanas anteriores ao parto pode estar associada a um risco mais elevado de estenose infantil hipertrófica do piloro (EIHP).

A eritromicina só deve ser utilizada pelas mulheres durante a gravidez se for claramente necessária.

[...]

#### **Folheto informativo**

- Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O ingrediente ativo do [nome do medicamento] pode atravessar a placenta em mulheres grávidas e é excretado no leite materno. **As informações de estudos sobre o risco de malformações congénitas são inconsistentes, mas alguns estudos relataram malformações cardíacas após a utilização de <nome do medicamento> no início da gravidez.**

A eritromicina deve ser utilizada por mulheres durante a gravidez ou durante a amamentação apenas se for claramente necessário.

Interação medicamentosa com corticosteroides

Recomendam-se as seguintes alterações às características do medicamento contendo a substância ativa eritromicina (formulações sistémicas) (texto novo **sublinhado e a negrito**):

#### **Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 4.5

Deve ser adicionada a seguinte interação:

### **Corticosteroides**

**Deve ter-se cuidado na utilização concomitante de eritromicina com corticosteroides sistémicos e inalados que sejam principalmente metabolizados pelo CYP3A devido ao potencial de aumento da exposição sistémica aos corticosteroides. Se ocorrer utilização concomitante, os doentes devem ser monitorizados de perto quanto a efeitos indesejáveis dos corticosteroides sistémicos.**

### **Folheto informativo**

- Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo quaisquer medicamentos não sujeitos a receita médica.

[...]

Isto também é importante se estiver a tomar medicamentos denominados:

[...]

**Corticosteroides, tomados por via oral, por injeção ou inalados (utilizados para ajudar a suprimir o sistema imunitário do corpo - isto é útil no tratamento de uma vasta gama de condições):**

### **Interação com lomitapida**

Recomendam-se as seguintes alterações às características do medicamento contendo a substância ativa eritromicina (formulações sistémicas) (texto novo **sublinhado e a negrito**):

### **Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 4.3

Deve ser adicionada a seguinte contra-indicação:

[...]

**A administração concomitante de eritromicina e lomitapida é contra-indicada (ver secção 4.5).**

- Secção 4.5

Deve ser adicionada a seguinte interação:

Inibidores da HMG-CoA reductase: A eritromicina está contra-indicada em doentes que recebem os inibidores da HmG-CoA reductase lovastatina e sinvastatina (ver secção 4.3). Foi relatado que a eritromicina aumenta as concentrações de inibidores da HMG-CoA reductase. Relatos raros de rabdomiólise têm sido relatados em doentes que tomam estes medicamentos concomitantemente.

**A administração concomitante de eritromicina com lomitapida está contra-indicada devido ao potencial para um aumento acentuado das transaminases (ver secção 4.3).**

## Folheto informativo

- Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Não tome [nome do medicamento]:

- se estiver atualmente a tomar um medicamento chamado:

**- lomitapida (utilizado para reduzir o aumento de gorduras no sangue, tais como colesterol e triglicéridos). Tomar este medicamento ao mesmo tempo que a eritromicina pode levar a um aumento das enzimas produzidas pelas células hepáticas (transaminases), o que indica que o fígado está sob tensão e que pode originar problemas do fígado.**

## Interação com cloroquina/hidroxicloroquina

Recomendam-se as seguintes alterações às características do medicamento contendo a substância ativa eritromicina (texto novo **sublinhado e a negrito**):

### Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

Deve ser adicionada a seguinte interação:

**Hidroxicloroquina e cloroquina: A eritromicina deve ser utilizada com precaução em doentes que recebam estes medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT devido ao potencial de induzir arritmia cardíaca e acontecimentos adversos cardiovasculares graves.**

## Folheto informativo

- Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

[...]

Outros medicamentos e <X>

[...]

Isto também é importante se estiver a tomar medicamentos chamados:

**• hidroxicloroquina ou cloroquina (utilizada para tratar condições como a artrite reumatoide, ou para tratar ou prevenir a malária). Tomar estes medicamentos ao mesmo tempo que a eritromicina pode aumentar a probabilidade de ritmos cardíacos anómalos e outros efeitos indesejáveis que podem afetar o seu coração.**

### **Anexo III**

#### **Calendário para implementação desta posição**

[

### **Calendário para implementação desta posição**

Adoção da posição do CHMP:	Reunião do CHMP de 10 de novembro de 2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos à posição:	04 de janeiro de 2023
Aplicação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da variação pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	23 de fevereiro de 2023