

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para eritromicina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Riesgo cardiovascular

Sobre la base de la totalidad de las pruebas, incluidos los datos de metanálisis, se recomienda actualizar la información de los productos que contengan eritromicina, siguiendo las recomendaciones del PRAC para claritromicina. Está justificado reflejar el mayor riesgo a corto plazo de resultados CV adversos comunicados en estudios observacionales en la información del producto, por lo que los beneficios y riesgos del tratamiento en pacientes individuales, en especial los que presentan alto riesgo de acontecimientos CV, pueden evaluarse de forma exhaustiva por los profesionales de la salud al comenzar el tratamiento.

Dado el riesgo conocido de prolongación del intervalo QT con los macrólidos y para adecuarse a la información del producto para claritromicina, los TACs deben actualizar la sección 4.3 de la Ficha Técnica para reflejar que la eritromicina no se debe administrar a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia cardíaca ventricular y que no se debe administrar a pacientes con alteraciones electrolíticas debido al riesgo de prolongación del intervalo QT. En base a los múltiples casos notificados y a bases mecanísticas claras, se recomienda actualizar la sección 4.8 para incluir fibrilación ventricular y parada cardíaca.

Estenosis pilórica infantil

Hay pruebas sólidas en una cantidad razonable de bibliografía que respaldan una relación entre la exposición a eritromicina y riesgo de estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPI). Los datos de tres metanálisis indican un aumento de 2-3 veces del riesgo de EPI en lactantes, en especial durante los 14 primeros días de vida. Sobre la base de estos datos, se sugieren las actualizaciones de la información sobre el producto descritas a continuación.

Aumento del riesgo de hemorragia tras la interacción farmacológica con rivaroxaban

El PRAC para análisis y priorización analizó en septiembre de 2017 una señal de aumento del riesgo de hemorragia tras una interacción farmacológica entre rivaroxaban y antibióticos macrólidos, que condujo a la actualización de la información sobre el producto de rivaroxaban. La Ficha Técnica de eritromicina no hace ninguna referencia a los nuevos anticoagulantes orales de acción directa; por lo tanto se recomienda actualizar la sección 4.5 de la Ficha Técnica para añadir rivaroxaban.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen eritromicina que se absorban por vía sistémica, estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para eritromicina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen eritromicina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen eritromicina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos, así como los solicitantes/titulares de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s) autorizado(s) por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del el producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

1. Riesgo cardiovascular

Sección 4.3

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. La eritromicina está contraindicada en pacientes que estén tomando astemizol, terfenadina, domperidona, cisaprida o pimozida.

No se debe administrar eritromicina a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada) o arritmia cardíaca ventricular, incluido torsades de pointes (ver secciones 4.4 y 4.5)
No se debe administrar eritromicina a pacientes con alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT)

Sección 4.4

Prolongación del intervalo QT-Acontecimientos cardiovasculares

~~La eritromicina se ha asociado a prolongación del intervalo QT y de forma poco frecuente a arritmia. También ha habido informes espontáneos de torsades de pointes durante la farmacovigilancia en pacientes tratados con eritromicina.~~

Se ha observado prolongación del intervalo QT, que refleja efectos sobre la repolarización cardíaca, provocando un riesgo de sufrir arritmia cardíaca y torsades de pointes, en los pacientes tratados con macrólidos, incluida la eritromicina (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8). Se han comunicado casos de muerte.

La eritromicina se debe usar con precaución en los siguientes casos:

Pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante.

Pacientes que tomen de manera concomitante otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.3 y 4.5)

~~Debe evitarse la eritromicina en los pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, pacientes con trastornos proarrítmicos como hipopotasemia o hipomagnesemia no corregidas, bradicardia clínicamente significativa y pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de Clase IA (quinidina, procainamida) o Clase III (dofetilida, amiodarona, sotalol). Los pacientes de edad avanzada pueden ser más propensos a los efectos sobre el intervalo QT asociados al fármaco (ver sección 4.8).~~

~~Los pacientes tratados al mismo tiempo con eritromicina y con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT deben vigilarse estrechamente. Está contraindicado el uso concomitante de eritromicina con algunos de estos fármacos (ver secciones 4.3 y 4.5)~~

Los estudios epidemiológicos que investigan el riesgo de resultados cardiovasculares adversos con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios observacionales han identificado un riesgo raro a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociada a macrólidos, incluyendo eritromicina. Cuando se prescriba eritromicina, se debe establecer un equilibrio entre estos resultados y los beneficios del tratamiento.

Sección 4.8

SOC Trastornos cardíacos

Parada cardíaca, fibrilación ventricular (frecuencia no conocida)

2. Estenosis pilórica infantil

Sección 4.4

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPHI) en lactantes tras el tratamiento con eritromicina. **Los estudios epidemiológicos que incluyen datos de metanálisis indican un aumento de 2-3 veces del riesgo de EPHI tras la exposición a eritromicina en la primera infancia. Este riesgo es mayor tras la exposición a eritromicina durante los 14 primeros días de vida. Los datos disponibles sugieren un riesgo del 2,6 % (IC 95 %: 1,5-4,2 %) tras la exposición a eritromicina durante este período de tiempo. El riesgo de EPHI en la población general es del 0,1-0,2 %.** En una cohorte de 157 neonatos tratados con eritromicina para la profilaxis de la tosferina, siete (5 %) presentaron síntomas de vómitos no biliosos o irritabilidad al ingerir alimentos y posteriormente se les diagnosticó EPHI que requirió pilorotomía quirúrgica. Dado que la eritromicina se emplea en la primera infancia para el tratamiento de enfermedades que se asocian a una importante mortalidad o morbilidad (como la tosferina o la clamidiasis), se deberá sopesar el beneficio del tratamiento con eritromicina y el posible riesgo de EPHI. Se debe informar a los padres para que se pongan en contacto con su médico en caso de vómitos o irritabilidad al ingerir alimentos.

3. Aumento del riesgo de hemorragia tras la interacción farmacológica con rivaroxaban

Sección 4.5

"Se ha informado sobre un aumento de los efectos anticoagulantes cuando se utilizan concomitantemente eritromicina y anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, **rivaroxaban**)."

Prospecto

1. Riesgo cardiovascular

Sección 2 No tome eritromicina:

>Si está tomando actualmente un medicamento llamado:

- terfenadina o astemizol (tomado ampliamente para la rinoconjuntivitis alérgica y otras alergias), cisaprida (para trastornos estomacales) o pimozida (para trastornos psiquiátricos) mientras recibe eritromicina, ya que la combinación

con estos fármacos en ocasiones puede provocar alteraciones graves del ritmo cardíaco. Consulte a su médico para que le asesore sobre otros medicamentos que pueda tomar en su lugar;

>Si tiene niveles anormalmente bajos de potasio o magnesio en sangre (hipomagnesemia o hipopotasemia)

>Si usted o alguien de su familia tiene antecedentes de alteraciones del ritmo cardíaco (arritmia cardíaca ventricular o torsades de pointes) o una alteración en el electrocardiograma (registro eléctrico del corazón) denominada "síndrome de prolongación del intervalo QT".

Advertencias y Precauciones

>Si está tomando otros medicamentos que se sabe que producen alteraciones graves del ritmo cardíaco

>Si tiene problemas de corazón

Sección 4 Posibles efectos adversos

Ritmos cardíacos anómalos (como palpitaciones, latido cardíaco más rápido, latido cardíaco irregular potencialmente mortal **denominado torsades de pointes** o trazado cardíaco anómalo en el ECG) **o parada cardíaca**;

2. Aumento del riesgo de hemorragia tras la interacción farmacológica con rivaroxaban

Sección 2

Otros medicamentos y Eritromicina

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluido cualquier medicamento obtenido sin receta.

Esto también es importante si está tomando medicamentos llamados:

- ~~warfarina y acenocumarol~~ **Anticoagulantes, p.ej., warfarina, acenocumarol y rivaroxaban (usado para diluir la sangre)**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de noviembre de 2019
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	03/01/2020
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	27/02/2020