

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantomicina 1g polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial liofilizado estéril contiene: 1 g de eritromicina lactobionato

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial liofilizado estéril contiene 0,180 g de alcohol bencílico.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo fino de color blanco a blanquecino con ligero aroma. Transparente, incoloro y libre de partículas en suspensión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Pantomicina está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños neonatos a niños de hasta 18 años de edad. Ver sección 4.4 y sección 5.1.

- Neumonía adquirida en la comunidad leve
- Infecciones de piel y tejidos blandos leve o moderada causada por *S. pyogenes*, *Streptococci* grupo C y G o *S. aureus* meticilina sensibles sólo en aquellos casos en los que no es posible el tratamiento con betalactámicos
- Infecciones de piel y tejidos blandos causadas por *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma)
- Enterocolitis y diarrea grave causada por *Campylobacter jejuni*
- Tos ferina
- Difteria, como adyuvante a la antitoxina diftérica
- Uretritis, cervicitis o proctitis no gonocócica cuando los antibióticos normalmente utilizados como primera línea para tratar estas infecciones no están recomendados
- Conjuntivis del neonato causada por *Chlamydia trachomatis*
- Linfogranuloma venéreo

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales para el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología se determina en función de la edad, el peso y la gravedad de la infección.

Adultos y niños mayores de 8 años: la dosis habitual es 15-20 mg/kg/día. Esta dosis puede aumentarse hasta 4 g por día, según la gravedad de la infección.

Pacientes de edad avanzada

Es posible que la farmacocinética de eritromicina en esta población se vea alterada. Normalmente no se requiere ajuste de dosis.

Pacientes con alteración de la función renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (FG 10 ml / min)) deberán recibir un 50 - 75% de la dosis habitual recomendada, administrada con los intervalos de dosificación habitual. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

La vida media de la eritromicina puede alargarse en pacientes en anuria. Normalmente no se requiere ajuste de dosis en esta población.

Pacientes con alteración de la función hepática

En pacientes con insuficiencia hepática severa la eritromicina puede acumularse debido a una menor velocidad de eliminación.

Duración del tratamiento

| Indicación | Duración del tratamiento |
|---|---------------------------------|
| Neumonía adquirida en la comunidad leve | 7 días |
| Infecciones de piel y tejidos blandos leve o moderada causada por <i>S. pyogenes</i> , <i>Streptococci</i> grupo C y G o <i>S. aureus</i> meticilina sensibles sólo en aquellos casos en los que no es posible el tratamiento con | 7 días |
| Infecciones de piel y tejidos blandos causadas por <i>Corynebacterium minutissimum</i> (eritrasma) | 14 días |
| Enterocolitis y diarrea grave causada por <i>Campylobacter jejuni</i> | 5 días |
| Tos ferina | 14 días |
| Difteria, como adyuvante a la antitoxina diftérica | 10 días |
| Uretritis, cervicitis o proctitis no gonocócica cuando los antibióticos normalmente utilizados como primera línea para tratar estas infecciones no están recomendados | 7 días |
| Conjuntivitis del neonato causada por <i>Chlamydia trachomatis</i> | 14 días |
| Linfogranuloma venéreo | 21 días |

Tan pronto como sea posible, la eritromicina intravenosa deberá ser reemplazada por la eritromicina oral.

Población pediátrica

Niños de 2 a 8 años: La dosis habitual es de 30 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. Para infecciones más graves la dosis sería 50 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. La dosis habitual son 250 mg cuatro veces al día o 500 mg dos veces al día.

Niños menores de 2 años: La dosis habitual es de 30 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. Para infecciones más graves la dosis sería 50 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. La dosis habitual son 125 mg cuatro veces al día o 250 mg dos veces al día.

Para niños normalmente se recomienda el uso de suspensiones de Pantomicina (eritromicina etilsuccinato).

Forma de administración

Vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo eritromicina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otros macrólidos, como los antibióticos azitromicina y claritromicina.
- Eritromicina está contraindicada en pacientes que estén tomando terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, ergotamina o dihidroergotamina (ver sección 4.5).
- Eritromicina no debe usarse de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que se metabolizan principalmente en el CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al mayor riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis (ver secciones 4.5 y 4.8).
- La administración concomitante de eritromicina y lomitapida está contraindicada (ver sección 4.5).
- No se debe administrar eritromicina a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (prolongación 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).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como sucede con otros macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben ser conscientes de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

Acontecimientos cardiovasculares:

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).

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, incluida eritromicina. Cuando se prescriba eritromicina, se debe establecer un equilibrio entre estos resultados y los beneficios del tratamiento.

Miastenia gravis

Se ha descrito que eritromicina puede agravar la debilidad de pacientes con miastenia gravis.

Rabdomiolisis

Se ha señalado la aparición de rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal en pacientes gravemente enfermos que recibieron eritromicina concomitantemente con estatinas (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática

Como eritromicina se excreta principalmente por el hígado, deben tomarse precauciones en pacientes con alteraciones de la función hepática. Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

Se ha informado en raras ocasiones de la aparición de disfunción hepática, incluyendo aumento de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia, en pacientes a los que se administró eritromicina (ver sección 4.8).

Resistencia a eritromicina de *S. pneumoniae*

La resistencia a eritromicina de *S. pneumoniae* varía a lo largo de Europa. Se debe tener en cuenta la prevalencia de resistencia en *S. pneumoniae* a eritromicina antes de indicarlo para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

Infecciones de piel y tejidos blandos

Eritromicina sólo debe utilizarse para tratar infecciones de piel y tejidos blandos en aquellos casos en los que no es posible utilizar betalactámicos por hipersensibilidad a los mismos.

Infecciones no complicadas del tracto genito-urinario

La eritromicina no es el tratamiento de primera línea en uretritis no gonocócica ni en otras infecciones urogenitales en mujeres, excepto en caso de embarazo.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han comunicado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los medicamentos antibacterianos, incluyendo los macrólidos, y puede variar su gravedad desde leve a potencialmente mortal (ver sección 4.8). La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) ha sido relacionada con el uso de medicamentos antibacterianos, incluyendo la eritromicina, y puede producir desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con medicamentos antibacterianos altera la flora normal del colon, que puede producir un exceso de crecimiento de *Clostridium difficile*. La CDAD debe tenerse en cuenta en todos los pacientes

que presenten diarrea tras el uso de antibióticos. La historia clínica minuciosa es necesaria, ya que se ha comunicado CDAD hasta después de dos meses de la administración de medicamentos antibacterianos.

El uso prolongado o repetido de eritromicina puede provocar un crecimiento excesivo de bacterias u hongos no sensibles. Si aparece sobreinfección, debe interrumpirse la administración de eritromicina e instaurar la terapia apropiada.

Existe el riesgo de desarrollar alteraciones en la visión tras la exposición a eritromicina. En algunos pacientes, una disfunción preexistente en el metabolismo mitocondrial por causas genéticas, como la neuropatía óptica hereditaria de Leber o la atrofia óptica autosómica dominante podrían contribuir a su aparición.

Eritromicina interfiere con la determinación fluorométrica de catecolaminas urinarias.

Advertencias acerca de los excipientes:

Este medicamento contiene 180 mg de alcohol bencílico en cada vial, que es equivalente a 8,18 mg/ml. El alcohol bencílico puede causar reacciones alérgicas.

Cantidades altas de alcohol bencílico pueden acumularse en el cuerpo y causar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Cantidades altas de alcohol bencílico pueden acumularse en el cuerpo y causar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de sufrir efectos adversos graves, incluidos problemas respiratorios (llamados “síndrome del jadeo”) en niños pequeños.

No debe administrarse a recién nacidos (a partir de las 4 semanas de edad).

Este medicamento no debe utilizarse durante más de una semana en niños menores de 3 años.

Población pediátrica

Ha habido casos de estenosis pilórica hipertrófica infantil en niños después de la terapia con eritromicina. Los estudios epidemiológicos que incluyen datos de metanálisis indican un aumento de 2-3 veces en el riesgo de EPHI tras la exposición a la eritromicina en la primera infancia. Este riesgo es mayor tras la exposición a eritromicina durante los primeros 14 días de vida. Los datos disponibles sugieren un riesgo de 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 0,1 - 0,2%. Debido a que eritromicina puede utilizarse en el tratamiento de enfermedades en niños que están asociadas con mortalidad o morbilidad significativa (como tosferina o clamidia), es necesario evaluar el beneficio de la terapia con eritromicina frente al riesgo potencial del desarrollo de estenosis pilórica hipertrófica infantil. Los padres deben ser informados de la necesidad de ponerse en contacto con el médico si aparecen vómitos o irritabilidad con la alimentación. Ver sección 5.1.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Eritromicina es un inhibidor moderado del metabolismo mediado por el CYP3A4 y la P-glicoproteína.

El empleo de eritromicina en pacientes que estén tomando fármacos metabolizados por el sistema citocromo P450, puede estar asociado a elevaciones en los niveles séricos de estos fármacos. Existen datos de este tipo de interacción de eritromicina con: benzodiazepinas (como midazolam y triazolam),

derivados alcaloides de ergotamina (dihidroergotamina y ergotamina), antiepilépticos (carbamazepina, valproato y fenitoína), inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus), antihistamínicos H1 (terfenadina, astemizol y mizolastina), antifúngicos azólicos (tales como fluconazol, ketoconazol e itraconazol) rifabutina, acenocumarol, digoxina, omeprazol, teofilina, hexobarbital, alfentanilo, bromocriptina, metilprednisolona, cilostazol, vinblastina, sildenafilo y quinidina. Deben monitorizarse estrechamente las concentraciones de los fármacos metabolizados por el sistema citocromo P450 en pacientes a los que se administra eritromicina y ajustar la dosis si es necesario. Se debe tener especial cuidado con medicamentos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma tales como antiarrítmicos clases IA y III (cisaprida y terfenadina) (ver sección 4.4)

Inductores del CYP3A4: El metabolismo de eritromicina puede verse inducido por fármacos que inducen el CYP3A4 como son rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan, lo que puede llevar a niveles subterapéuticos de eritromicina y a una disminución de su efecto.

La inducción disminuye gradualmente dos semanas después de la discontinuación del tratamiento con inductores del CYP3A4. No se debe administrar eritromicina durante el tratamiento con inductores de CYP3A4 durante el embarazo, ni durante las dos primeras semanas tras la discontinuación del tratamiento con inductores del CYP3A4.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa: Se ha descrito que eritromicina aumenta las concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa (ej: lovastatina y simvastatina). Se han dado casos de rabiomiolisis en pacientes que toman estos fármacos concomitantemente (ver sección 4.4).

La administración concomitante de la eritromicina con la lomitapida está contraindicada debido al potencial de que se produzca un aumento notable de las transaminasas (ver sección 4.3).

Anticonceptivos: En casos aislados, algunos antibióticos pueden disminuir el efecto de los anticonceptivos ya que interfieren en la hidrólisis bacteriana de esteroides conjugados en el intestino y por tanto en la reabsorción de esteroides no conjugados dando lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de los esteroides activos.

Antibióticos: Existe un antagonismo in vitro entre eritromicina y antibióticos beta-lactámicos (p. ej.: penicilina, cefalosporina). Eritromicina antagoniza la acción de clindamicina, lincomicina y cloranfenicol así como de estreptomina, tetraciclinas y colistina.

Inhibidores de la proteasa: Se observó una inhibición de la descomposición de eritromicina (etilsuccinato) en el tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa.

Anticoagulantes orales: Se han descrito aumentos en la acción de los anticoagulantes cuando se usan de manera concomitante eritromicina (etilsuccinato) y anticoagulantes orales (p. ej.: warfarina, rivaroxaban).

Antihistamínicos antagonistas de H₁: Eritromicina altera de forma significativa el metabolismo de terfenadina, astemizol y pimizida cuando se toman conjuntamente. En raras ocasiones se observaron casos de alteraciones cardiovasculares graves que incluyeron paro cardíaco, *Torsade de pointes* y otras arritmias ventriculares (ver secciones 4.3 y 4.8).

Ergotamina y derivados: Los datos de post-comercialización indican que la administración conjunta de eritromicina con ergotamina o dihidroergotamina ha estado asociada a la toxicidad aguda del cornezuelo de

centeno caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central (ver sección 4.3).

Triazolobenzodiazepinas (como triazolam y alprazolam) y benzodiazepinas relacionadas: Se ha notificado que la eritromicina disminuye el aclaramiento de triazolam, midazolam y las benzodiazepinas relacionadas y, por tanto, puede aumentar los efectos farmacológicos de estas benzodiazepinas.

Cisaprida: Se han encontrado niveles elevados de cisaprida en pacientes que recibieron eritromicina y cisaprida de forma concomitante. Esto puede provocar prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas que incluyen taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y *Torsade de pointes*. Se han observado efectos similares en pacientes que tomaron pimozida y claritromicina, otro antibiótico macrólido (ver secciones 4.3 y 4.4).

Teofilina: El uso de eritromicina en pacientes que están recibiendo dosis altas de teofilina puede estar asociado a un aumento de los niveles de teofilina sérica y a una potencial toxicidad de teofilina; en este caso se deberá reducir la dosis de teofilina mientras el paciente esté recibiendo tratamiento concomitante con eritromicina. Datos publicados en la literatura científica sugieren que el uso de eritromicina con teofilina supone un descenso en los niveles plasmáticos de eritromicina pudiendo resultar en niveles subterapéuticos.

Colchicina: Existen datos post-comercialización de toxicidad de colchicina con el uso concomitante de eritromicina.

Bloqueantes de los canales de calcio: Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes en tratamiento con verapamilo y bloqueantes de los canales de calcio.

Cimetidina: La cimetidina puede inhibir el metabolismo de eritromicina dando lugar a un aumento de la concentración plasmática.

Zopiclona: Eritromicina disminuye el aclaramiento de zopiclona y por lo tanto puede aumentar los efectos farmacodinámicos de este fármaco.

Corticosteroides: se debe tener precaución con el uso concomitante de la eritromicina con corticosteroides sistémicos e inhalados que se metabolizan principalmente por el CYP3A debido al potencial de que se produzca un aumento de la exposición sistémica a los corticosteroides. En caso de uso concomitante, debe vigilarse de cerca a los pacientes por si se producen efectos no deseados con los corticosteroides sistémicos.

Hidroxicloroquina y cloroquina: la eritromicina debe usarse con precaución en los pacientes que reciban estos medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT debido al potencial de ocasionar arritmia cardíaca y efectos adversos cardiovasculares graves.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (ver sección 4.5).

Embarazo

Los estudios epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas graves con el uso de macrólidos como la eritromicina durante el embarazo proporcionan resultados contradictorios. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Algunos estudios observacionales con seres humanos han informado de malformaciones cardiovasculares tras la exposición a medicamentos que contienen eritromicina cuando se administra durante las primeras fases del embarazo.

Los datos epidemiológicos indican un aumento del riesgo de deformidades cardíacas tras el uso de eritromicina durante las primeras fases del embarazo.

Por tanto, las mujeres que estén pensando quedarse embarazadas o que ya lo estén no deben usar eritromicina a menos que sea estrictamente necesario.

Eritromicina atraviesa la barrera placentaria en la mujer, pero los niveles plasmáticos fetales son generalmente bajos.

Se ha comunicado que la exposición de la madre a antibióticos macrólidos en las 10 semanas anteriores al parto se puede asociar a un riesgo más alto de estenosis pilórica hipertrófica infantil.

No se dispone de datos de los efectos de la administración de eritromicina durante el parto.

Lactancia

Eritromicina se excreta en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el balance beneficio-riesgo. Se ha publicado un informe de un lactante alimentado con leche materna que desarrolló estenosis pilórica que se cree asociada al uso de eritromicina por la madre. Eritromicina se concentra en la leche materna y se han observado efectos adversos en lactantes amamantados cuyas madres estaban recibiendo eritromicina y por tanto se debe usar con precaución durante el periodo de lactancia. En un estudio de cohortes se concluyó que el uso de macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina y espiramicina) durante la lactancia aumentaba el riesgo de estenosis pilórica hipertrófica infantil.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pantomicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve.

4.8. Reacciones adversas

La lista de reacciones adversas que se muestra a continuación se presenta según la base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA según la siguiente convención :

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema de clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|------------------------|-----------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Frecuencia no conocida | Eosinofilia |
| Trastornos del sistema inmunológico | Rara | Reacción anafiláctica |

| | | |
|---|------------------------|--|
| | Frecuencia no conocida | Hipersensibilidad |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuente | Anorexia |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuencia no conocida | Alucinaciones |
| | Muy rara | Desorientación |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy raros | Epilepsia, convulsiones discognitivas focales**, estado confusional**, vértigo**, mareos** |
| Trastornos oculares | Frecuencia no conocida | Alteración de la visión (ver sección 4.4.) |
| Trastornos del oído y el laberinto | Rara | Pérdida reversible de la audición*** |
| | Muy raros | Acúfenos |
| | Frecuencia no conocida | Sordera |
| Trastornos cardíacos | Raros | Prolongación del QT en el ECG y trastornos de la frecuencia cardíaca, incluyendo taquiarritmia ventricular, palpitaciones, Torsades de Pointes |
| | Frecuencia no conocida | Parada cardíaca, fibrilación ventricular |
| Trastornos vasculares | Frecuencia no conocida | Hipotensión |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior, diarrea |
| | Rara | Pancreatitis |
| | Muy raras | Estenosis pilórica hipertrófica infantil Colitis pseudomembranosa |
| Trastornos hepatobiliares | Frecuentes | Incremento de las enzimas hepáticas |
| | Raros | Hepatitis, función hepática anormal |
| | Frecuencia no conocida | Colestasis hepática, ictericia, hepatomegalia, insuficiencia hepática, hepatitis aguda |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Sarpullido Urticaria |

| | | |
|---|--|---|
| | Poco frecuentes Muy raros Frecuencia no conocida | Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica Prurito, angioedema Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuencia no conocida Muy rara | Rabdomiolisis Miastenia gravis |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuencia no conocida | Nefritis tubulointersticial |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuencia no conocida | Dolor torácico, pirexia, molestias ****Dolor en el lugar de la inyección |

*Se han comunicado casos aislados de pérdida de audición reversible, principalmente en pacientes con insuficiencia renal o que toman dosis altas de eritromicina.

**Existen informes aislados de efectos adversos transitorios sobre el sistema nervioso central, que incluyen estado confusional, convulsiones y vértigo; aunque no se ha establecido una relación causa-efecto.

***Se ha producido pérdida de audición temporal, en particular en pacientes con insuficiencia renal

****Raramente se ha observado irritación venosa, pero si la perfusión se administra lentamente, en solución diluida, preferiblemente por perfusión intravenosa continua en no menos de 20 a 60 minutos, el dolor y el trauma de los vasos se reducirá al mínimo.

Población pediátrica

Se ha informado de estenosis pilórica hipertrófica pediátrica en niños tras la administración de eritromicina (ver sección 4.4). Si se produce esta patología se recomienda reducir la dosis (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas de sobredosis de eritromicina son: pérdida de audición, náuseas, vómitos y diarrea.

Gestión de la sobredosis

En caso de sobredosis debe interrumpirse la administración de eritromicina. La sobredosis debe tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y la instauración de las medidas apropiadas.

Eritromicina no se elimina por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos. Código ATC: J01FA01.

Mecanismo de acción

Eritromicina es un antibiótico macrólido, que ejerce su acción antimicrobiana mediante la unión a la subunidad 50S ribosomal de los microorganismos sensibles y mediante la inhibición de la síntesis proteica sin afectar la síntesis de ácidos nucleicos.

Se ha demostrado *in vitro* el antagonismo entre eritromicina clindamicina, lincomicina y cloranfenicol.

Eficacia clínica y seguridad

Resistencias

La principal resistencia bacteriana a macrólidos se produce por metilación post-transcripcional 23S del ARN del ribosoma bacteriano al cual se une la molécula de macrólido y evita la unión a la subunidad 50S del ribosoma. Esta resistencia adquirida puede ser por mediación de plásmido o cromosómica por ejemplo a través de una mutación y produce una resistencia cruzada entre macrólidos.

Hay otros dos tipos de resistencia adquirida que se observan en raras ocasiones e incluyen la producción de enzimas (esterasas o quinasas) que inactivan el fármaco, así como la producción de un flujo de salida de proteínas activas ATP dependientes que transportan el fármaco fuera de la célula y evitan que el macrólido alcance el objetivo intracelular.

La eritromicina, debido a que no tiene un anillo β -lactámico en su estructura, es activa frente a cepas de microorganismos que producen β -lactamasas.

Resistencias cruzadas

La resistencia bacteriana adquirida a los macrólidos a través de la metilación post-transcripcional del ARN provoca una resistencia cruzada entre los macrólidos, lincosamidas (clindamicina) y estreptograminas (quinupristina-dalfopristina).

Sensibilidad

Los puntos de corte de sensibilidad a eritromicina según el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) v.12.0 01/01/2022 son los siguientes:

| Patógeno | Sensible (mg/l) | Resistente (mg/l) |
|--|--------------------|--------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp | ≤ 1 | > 2 |
| <i>Streptococcus</i> grupo A, B, C y G | $\leq 0,25$ | $> 0,5$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | $\leq 0,25$ | $> 0,5$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Nota ¹⁾ | Nota ¹⁾ |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | $\leq 0,25$ | $> 0,5$ |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | ≤ 4 | > 4 |
| <i>Campylobacter coli</i> | ≤ 8 | > 8 |
| Puntos de corte de sensibilidad no | EI* | EI* |

| | | |
|------------------------------------|--|--|
| <i>relacionados con la especie</i> | | |
|------------------------------------|--|--|

1) Las pruebas clínicas sobre la eficacia de los macrólidos en las infecciones respiratorias por *H. influenza* son contradictorias debido a las altas tasas de curación espontánea. En caso de que sea necesario probar algún macrólido contra esta especie, deben utilizarse los puntos de corte epidemiológicos (ECOFS) para detectar cepas con resistencia adquirida. El ECOFF para la eritromicina es de 16 mg/l.

* El indica que hay evidencia insuficiente de que las especies en cuestión sean un buen objetivo para terapia con este medicamento. Se puede informar de un microorganismo con un comentario pero sin una categorización S, I o R que lo acompañe,

| |
|---|
| Microorganismos frecuentemente sensibles |
| Microorganismos Gram positivos <i>Corynebacterium minutissimum</i> <i>Staphylococcus aureus</i> meticilina sensible |
| Microorganismos Gram negativos <i>Campylobacter</i> spp. <i>Moraxella catharralis</i> |
| Otros microorganismos <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> |
| Microorganismos para los que la resistencia adquirida puede ser un problema |
| Microorganismos Gram positivos <i>Streptococcus pneumoniae</i> Microorganismos Gram negativos <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> |

Población pediátrica

En una cohorte de 157 recién nacidos que recibieron eritromicina para la profilaxis de tosferina, siete neonatos (5%) desarrollaron síntomas de vómitos no biliares o irritabilidad con la alimentación y se les diagnosticó estenosis pilórica hipertrófica infantil necesitando piloromiotomía quirúrgica. Debido a que eritromicina puede utilizarse en el tratamiento de enfermedades en niños que están asociadas con mortalidad o morbilidad significativa (como tos ferina o infecciones por *Chlamydia*), es necesario evaluar el beneficio de la terapia con eritromicina frente al riesgo potencial del desarrollo de estenosis pilórica hipertrófica infantil.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La perfusión intravenosa de 500 mg de lactobionato de eritromicina a una velocidad constante durante 1 hora en adultos en ayunas produjo un nivel medio de eritromicina sérica de aproximadamente 7 µg/ml a los 20 minutos, de 10 µg/ml a la hora, de 2,6 µg/ml a las 2,5 horas y de 1 µg/ml a las 6 horas.

Distribución

Eritromicina difunde rápidamente en la mayoría de los tejidos corporales, incluyendo el tejido pulmonar. Normalmente sólo se alcanzan bajas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo, pero el paso del fármaco a través de la barrera hematoencefálica aumenta en la meningitis.

Eliminación

En presencia de una función hepática normal, eritromicina se concentra en el hígado y se excreta por la bilis; se desconoce el efecto de la disfunción hepática sobre la excreción de eritromicina por el hígado en la bilis. Después de la administración intravenosa de eritromicina, puede ser recuperada en la orina, en forma activa, del 12 al 15% de la dosis administrada.

Eritromicina atraviesa la barrera placentaria, aunque los niveles plasmáticos en el feto son bajos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En los estudios de larga duración (2 años) por vía oral efectuados en ratas con dosis hasta aproximadamente 400 mg/kg/día y en ratones con dosis hasta aproximadamente 500 mg/kg/día con estearato de eritromicina no se observó evidencia de tumorigenicidad. Los estudios de mutagenicidad efectuados no mostraron ningún potencial genotóxico y no hubo efecto aparente sobre la fertilidad de machos y hembras en ratas tratadas con eritromicina base por sonda oral a dosis de 700 mg/kg/día.

No existe evidencia de teratogenicidad o cualquier otro efecto adverso sobre la reproducción en ratas hembra que recibieron por sonda oral dosis de 350 mg/kg/día de eritromicina base (7 veces la dosis humana) antes y durante el apareamiento, durante la gestación y durante el destete.

No se observó evidencia de teratogenicidad o embriotoxicidad cuando se administró eritromicina base por sonda oral a ratas y ratones preñados a dosis de 700 mg/kg/día (14 veces la dosis humana) y a conejas preñadas a dosis de 125 mg/kg/día (2,5 veces la dosis humana).

Se encontró una ligera reducción en el peso al nacer cuando las ratas hembra fueron tratadas antes del apareamiento, durante el apareamiento, la gestación y la lactación con una dosis oral alta de 700 mg/kg/día de eritromicina base; los pesos de las crías fueron comparables a los de los controles en el destete. No se encontró evidencia de teratogenicidad o efectos sobre la reproducción con esta dosis. Cuando se administraron durante la última parte del embarazo y los periodos de lactancia, esta dosis de 700 mg/kg/día (14 veces la dosis humana) no produjo ningún efecto adverso sobre el peso al nacer, el crecimiento y la supervivencia de las crías.

Dado que los estudios sobre reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, este fármaco solo se debe usar durante el embarazo cuando sea claramente necesario. Se ha indicado que la eritromicina atraviesa la barrera placentaria en seres humanos, pero los niveles en el plasma del feto suelen ser bajos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

El vial sin abrir de Pantomicina 1g polvo para solución para perfusión tiene un periodo de validez de 4 años.

La solución inicial es estable en nevera (2 a 8°C) durante dos semanas o durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución diluida final debe ser administrada por completo dentro de las 8 horas después de su preparación ya que no se puede almacenar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de un vial con 1 g.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para la administración de Pantomicina intravenosa preparar primeramente una solución inicial disolviendo el contenido de 1 vial en 20 ml de agua para preparaciones inyectables, sin conservantes.

Emplear únicamente agua ya que otros diluyentes pueden producir precipitación durante la reconstitución. No utilizar diluyentes que contengan conservantes o sales inorgánicas. Después de la reconstitución, cada mililitro contiene 50 mg de actividad de eritromicina. Es estable durante 2 semanas si se conserva en nevera, o durante 24 horas a temperatura ambiente.

Antes de proceder a la administración intravenosa, diluir la solución inicial en cualquiera de las siguientes soluciones: solución salina normal al 0,9% o en lactato de Ringer. Obtener una concentración de 1 g de actividad de eritromicina por litro (1 mg/ml) para perfusión continua o de 1 a 5 mg/ml para perfusión intermitente.

La solución inicial también puede añadirse a cualquiera de las soluciones siguientes, a las que previamente se haya añadido bicarbonato sódico 4% para elevar el pH: dextrosa 5% en agua, dextrosa 5% en lactato de Ringer y dextrosa 5% en solución salina al 0,9%.

La solución final de lactobionato de eritromicina para administración intravenosa deberá utilizarse completamente en un tiempo no superior a 8 horas, puesto que no es adecuada para ser conservada. Es deseable que la solución final diluida tenga al menos un pH de 5,5 ya que las soluciones ácidas de lactobionato de eritromicina son inestables y pierden su potencia rápidamente. No debe añadirse ningún fármaco ni agente químico a esta solución, a menos que sus efectos sobre la estabilidad química y física de la solución hayan sido previamente determinados.

Perfusión continua lenta

Se prepara la solución diluida final de lactobionato de eritromicina para que contenga una concentración de 1 g por litro (1 mg/ml).

Perfusión intermitente

Administrar un cuarto de la dosis diaria total de lactobionato de eritromicina en 20 a 60 minutos a intervalos no superiores a 6 horas. Se prepara la solución diluida final para obtener una concentración de 1 a 5 mg/ml. No deben utilizarse menos de 100 ml de diluyente intravenoso. La perfusión debe ser lo suficientemente lenta para reducir al mínimo el dolor en el sitio de inyección durante la perfusión.

Dado que la perfusión rápida está probablemente asociada con arritmias o hipotensión, se recomienda que la eritromicina se perfunda durante al menos 60 minutos. En pacientes con factores de riesgo o antecedentes de arritmias, se deberían utilizar períodos más largos de perfusión.

Preparación de 1g polvo para solución para perfusión

1: Preparación de la solución stock:

Preparar una solución stock al 5% (50 mg eritromicina/ml) disolviendo el polvo contenido en 1 vial (1 g de eritromicina) en 20 ml de agua para preparaciones inyectables. La solución stock se deberá diluir antes de su administración.

2: Dilución de la solución stock:

a) Solución para perfusión intermitente:

Diluir 20 ml de la solución stock añadiéndoselos a 200-250 ml de una solución para perfusión adecuada (ver más abajo).

b) Solución para perfusión continua:

Diluir 20 ml de la solución stock añadiéndoselos a 500 ml o 1000 ml de una solución para perfusión adecuada (ver más abajo).

Soluciones para perfusión adecuadas para mezclar con la solución stock:

- Solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml
- Glucosa al 5% tamponada (añadir 5 ml de bicarbonato sódico al 8,4% en 1000 ml de glucosa al 5% y mezclar bien)

Asegurarse de que la solución para perfusión preparada está libre de partículas antes de su administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AMDIPHARM LIMITED
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublín 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

55771

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Mayo 1982
Revalidación: Febrero 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2023