

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eritromicina Panpharma 1 g, polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 g de eritromicina
(*en forma de lactobionato de eritromicina*).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo higroscópico para solución para infusión intravenosa de color blanco o ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Eritromicina Panpharma está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas debidamente diagnosticadas en adultos y niños, causadas por cepas de microorganismos sensibles (ver sección 5.1), cuando la administración por vía oral no es posible o es insuficiente.

- Conjuntivitis.
- Neumonía causada por microorganismos atípicos.
- Tos ferina.
- Infecciones urogenitales.
- Gastroenteritis grave.
- Difteria.
- Linfogranuloma venéreo.

La eritromicina también está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes con hipersensibilidad a betalactámicos o cuando los betalactámicos no están indicados por otros motivos.

- Otitis media grave.
- Neumonía adquirida en la comunidad (ver sección 4.4).
- Infecciones de piel y tejidos blandos.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica de etiología bacteriana.

Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento intravenoso deberá sustituirse por la administración oral cuando sea adecuado hacerlo.

Posología

Uso en adultos y en niños mayores de 12 años o de más de 40 kg de peso

La dosis recomendada es de 1-2 g al día, lo que equivale a 25 mg/kg/día en dosis divididas (por lo general, 3-4 dosis).

Infecciones graves

En el caso de infecciones graves, la dosis se puede aumentar hasta 4 g al día, equivalentes a 50 mg/kg/día.

La dosis diaria máxima es de 4 g.

Uso en niños de hasta 12 años o que pesen ≤ 40 kg

De 1 mes a 12 años: La dosis diaria para lactantes y niños de hasta 12 años de edad para tratar la mayoría de infecciones es de 15-20 mg de eritromicina/kg de peso corporal, divididos en 3-4 dosis. Esta dosis se podrá duplicar dependiendo de la indicación.

Recién nacidos a término (desde el nacimiento hasta 1 mes de edad)

10-15 mg/kg/día, dividida en 3 dosis.

Deterioro de la función renal o hepática

Pacientes con insuficiencia hepática:

Cuando la función hepática es normal, la eritromicina se concentra en el hígado y se excreta en la bilis. Aunque se desconoce el efecto de una alteración de la función hepática en la excreción de la eritromicina y su semivida en esta población de pacientes, deberá extremarse la precaución al administrar el antibiótico en estos casos, en especial en aquellos pacientes que padezcan una insuficiencia hepática aguda y reciban dosis elevadas de eritromicina. En este caso se precisa una supervisión de las concentraciones séricas y una disminución de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

El bajo porcentaje de excreción por vía renal indicaría que no es necesario modificar la pauta posológica en pacientes con insuficiencia renal (insuficiencia renal de leve a moderada, con un aclaramiento de creatinina superior a 10 ml/min).

No obstante, se han comunicado casos de toxicidad en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y en estos casos es recomendable un ajuste de la dosis.

- La administración de dosis ≥ 4 g/día podría aumentar el riesgo de una pérdida de audición inducida por la eritromicina en los pacientes de edad avanzada, sobre todo en aquellos que presenten una insuficiencia renal o hepática.
- Cuando exista una insuficiencia renal de moderada a grave (con unos niveles de creatinina sérica de 2,0 mg/dl, fallo renal acompañado de anuria), la dosis diaria máxima en el caso de adolescentes mayores de 14 años y adultos (con un peso superior a 50 kg) es de 2 g de eritromicina al día.
- En el caso de pacientes con insuficiencia renal grave (concentraciones de aclaramiento de creatinina inferiores a 10 ml/min), debe reducirse la dosis de eritromicina a 50-75 % de la dosis habitual, con una administración conforme a la pauta habitual de tratamiento. La dosis diaria máxima no deberá sobrepasar los 2 g.

La eritromicina no se elimina con hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por lo que en el caso de los pacientes que se sometan a diálisis con regularidad, no se recomienda una dosis adicional.

Población de edad avanzada

La dosis de adultos debe administrarse con precaución. Los pacientes de edad avanzada, en particular aquellos que presenten una función renal o hepática disminuida, pueden tener un riesgo mayor de padecer una pérdida de audición inducida por la eritromicina si se administran dosis de eritromicina de 4 g/día o superiores.

Forma de administración

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

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

La eritromicina puede administrarse por infusión intravenosa continua o intermitente.

La infusión se deberá administrar a lo largo de 60 minutos, ya que una infusión rápida puede provocar irritación local y prolongación del intervalo QT, arritmias o hipotensión. En el caso de pacientes que presenten factores de riesgo o antecedentes de arritmias, la infusión se deberá administrar durante un período de tiempo mayor. Para preparar soluciones intravenosas para infusión intermitente se deberán emplear un mínimo de 200 ml de diluyente para reducir al mínimo la aparición de irritación venosa.

La concentración de eritromicina no deberá sobrepasar los 5 mg por mililitro, y se recomienda una concentración de eritromicina de 1 mg/ml (solución al 0,1 %).

La eritromicina solo se deberá administrar por vía intravenosa. La inyección intrarterial está absolutamente contraindicada, ya que podría provocar angioespasmo, acompañado de isquemia. También están contraindicadas la administración intramuscular y la inyección intravenosa en bolo.

El tratamiento intravenoso deberá sustituirse por la administración por vía oral transcurridos de 2 a 7 días. Una vez hayan desaparecido los síntomas, se deberá continuar el tratamiento con eritromicina durante otros 2-3 días para que sea totalmente efectivo.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a otros antibióticos macrólidos.

Tratamiento simultáneo con astemizol, terfenadina, disopiramida, cisaprida, pimocida, alcaloides del cornezuelo (como la ergotamina y la dihidroergotamina), simvastatina, atorvastatina o lovastatina.

Pacientes con insuficiencia hepática grave o pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada grave (clase IV según la NYHA).

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)

El uso simultáneo con fármacos que también pueden provocar una prolongación del intervalo QT, como los antiarrítmicos de clase Ia y III, determinados neurolépticos, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, trióxido de arsénico, metadona y budipina, determinadas fluoroquinolonas, antifúngicos imidazólicos y antipalúdicos como la pentamidina i.v.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda administrar simultáneamente eritromicina con:

Alfuzosina, alcaloides dopaminérgicos del cornezuelo del centeno, buspirona, carbamacepina, ciclosporina, colchicina, disopiramida, ebastina, halofantrina, lumefantrina, tacrolimús, teofilina, tolterodina y triazolam.

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 pacientes de edad avanzada pueden ser más propensos a los efectos sobre el intervalo QT asociados al fármaco (ver sección 4.8).

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.

Cuando existan factores de riesgo de alteraciones del equilibrio electrolítico se deberán realizar las pruebas analíticas que correspondan, entre ellas y en caso necesario, análisis de electrólitos, como por ejemplo con la administración de diuréticos y laxantes, si aparecen vómitos y diarrea, con el uso de insulina en situación de emergencia, en presencia de una enfermedad renal o estado anoréxico, ya que los desequilibrios electrolíticos favorecen la aparición de arritmias.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante el tratamiento con eritromicina pueden aparecer reacciones alérgicas graves y potencialmente mortales, tales como trastornos de la piel graves como urticaria, eritema multiforme exudativo, síndrome de Steven-Johnson o necrosis epidérmica tóxica (sobre todo en niños de cualquier edad), angioedema o anafilaxia. Con el uso prolongado pueden darse casos de sobreinfección, por el crecimiento de microorganismos no sensibles.

Pacientes tratados con corticoesteroides o corticotrofinas

Debe extremarse la precaución con la administración de líquidos por vía parenteral a pacientes que estén recibiendo corticoesteroides o corticotrofinas, en especial en aquellos casos en los que contengan iones de sodio.

Miastenia gravis

Se han comunicado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis por el uso de eritromicina, lo que puede provocar debilidad de los músculos respiratorios potencialmente mortal. Deberán ponerse en práctica las medidas que sean necesarias ante la aparición de cualquier síntoma de disnea (ver sección 4.8).

Neumonía

En el caso de una neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae*, el uso de eritromicina deberá restringirse únicamente a aquellos pacientes con hipersensibilidad a los betalactámicos o cuando los antibióticos betalactámicos no sean adecuados por otros motivos. Por lo demás, el uso de eritromicina como primera línea de tratamiento deberá emplearse únicamente en el caso de la neumonía producida por microorganismos atípicos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) y colitis pseudomembranosa

Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, se han comunicado casos raros de colitis pseudomembranosa con el uso de eritromicina, con distintos grados de gravedad, desde diarrea leve a colitis potencialmente mortal.

Prácticamente todos los antibióticos, incluido la eritromicina, están relacionados con la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD). La DACD puede aparecer hasta transcurridos dos meses desde el tratamiento con eritromicina en forma de diarrea leve, hasta casos de colitis progresiva mortal. En este caso deberá considerarse la suspensión del tratamiento, dependiendo de la indicación, y en caso necesario, se deberá instaurar un tratamiento adecuado (p. ej., administración de antibióticos especiales o medicamentos quimioterápicos, cuya eficacia esté demostrada desde el punto de vista clínico). Los fármacos inhibidores de los movimientos peristálticos están contraindicados en este caso de colitis pseudomembranosa.

Población pediátrica

Se han comunicado casos de estenosis hipertrófica del píloro infantil (EHPI) 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 %.

Puesto que la eritromicina se puede emplear en el tratamiento de enfermedades en lactantes que están asociadas a una mortalidad o morbilidad importantes (como la infección por *Bordetella pertussis* o *Chlamydia trachomatis*), deberá considerarse detenidamente el beneficio del tratamiento con eritromicina respecto al posible riesgo de padecer una EHPI. Se deberá informar a los pacientes o a sus cuidadores de que se pongan en contacto con el médico en el caso de que aparezcan vómitos o irritabilidad al ingerir alimentos.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de la eritromicina en otros medicamentos

La eritromicina es un inhibidor de la CYP3A4 y la proteína transportadora glucoproteína P. Es difícil predecir el alcance de la inhibición de los distintos sustratos del CYP3A4. Por lo tanto, no deberá emplearse eritromicina durante el tratamiento con sustratos del CYP3A4, a menos que pueda realizarse un estricto seguimiento de las concentraciones plasmáticas, los efectos o los efectos adversos del sustrato. Es posible que se deba disminuir la dosis de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4 y la administración conjunta con eritromicina deberá efectuarse extremando la precaución (p. ej., acenocumarol, alfentanilo, bromocriptina, cilostazol, ciclosporina, hexobarbital, colchicina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, tacrolimus, valproato, vinblastina, antifúngicos como el fluconazol, el ketoconazol y el itraconazol). O bien se deberá interrumpir el tratamiento con sustratos de la CYP3A4 durante el tratamiento con eritromicina.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

La eritromicina afecta al metabolismo de la terfenadina, astemizol y pimocida cuando se administran conjuntamente. Se han observado casos raros de episodios cardiovasculares graves y potencialmente mortales, como parada cardíaca, Torsades des pointes y otros tipos de arritmias ventriculares y, por tanto, la administración simultánea de estos medicamentos está contraindicada (ver sección 4.3).

Se han comunicado casos de concentraciones elevadas de cisaprida en pacientes que estaban recibiendo eritromicina y cisaprida de forma simultánea. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y Torsades de pointes. Se han observado efectos semejantes con la administración conjunta de disopiramida y eritromicina y estos también podrían darse en los pacientes que estén tomando astemizol o pimocida. La administración simultánea con astemizol, cisaprida, disopiramida y pimocida está contraindicada (ver sección 4.3).

La eritromicina puede inhibir el metabolismo de la quinidina, dando como resultado un aumento del 40 % de la $C_{máx}$ en voluntarios sanos. Se han comunicado casos clínicos de aumento de las concentraciones plasmáticas y Torsades de pointes. En el caso de que se administre un tratamiento concomitante con eritromicina, se deberán controlar las concentraciones plasmáticas de quinidina.

Se recomienda extremar la precaución cuando se administre eritromicina a pacientes tratados con otros fármacos que puedan prolongar el intervalo QT (ver sección 4.4).

Sildenafil

Los datos de que se dispone indican que la eritromicina inhibe el metabolismo del sildenafil. Se deberá considerar una dosis de inicio de 25 mg de sildenafil.

Benzodiacepinas

Se ha comunicado una disminución del aclaramiento de triazolam, alprazolam, clozapina y benzodiacepinas relacionadas con el uso de eritromicina y, por lo tanto, un aumento del efecto farmacológico de estos fármacos. En voluntarios sanos que fueron tratados previamente con eritromicina, la absorción de zoplicona es más rápida, lo que condujo a unas concentraciones plasmáticas más elevadas y un efecto hipnótico más acusado, en comparación con los controles.

Teofilina

El tratamiento simultáneo con eritromicina y dosis elevadas de teofilina puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de teofilina y una posible toxicidad de la teofilina, debido probablemente a la inhibición del metabolismo. En el caso de administración simultánea, se deberá llevar un seguimiento de las concentraciones plasmáticas de teofilina para evitar concentraciones plasmáticas tóxicas (disminución de la dosis). Las concentraciones plasmáticas de eritromicina pueden reducirse en el caso de una administración oral de eritromicina junto con teofilina, dando como resultado posibles concentraciones subterapéuticas de eritromicina.

Anticoagulantes orales

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

Fexofenadina

Cuando se administra un tratamiento simultáneo con eritromicina y fexofenadina, las concentraciones plasmáticas de fexofenadina aumentan de 2 a 3 veces, debido probablemente al aumento de la absorción.

Estatinas

La eritromicina inhibe el metabolismo de distintos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, dando como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos. La eritromicina también aumenta las concentraciones plasmáticas del ácido simvastatínico (en 5 veces). Se han comunicado casos raros de rabdomiólisis asociada al aumento de las concentraciones plasmáticas durante el tratamiento simultáneo con claritromicina y lovastatina o simvastatina. No debe administrarse eritromicina de forma simultánea con simvastatina, atorvastatina ni lovastatina. El tratamiento con estos fármacos debe interrumpirse durante el tratamiento con eritromicina.

Alcaloides del cornezuelo del centeno (p. ej., ergotamina y dihidroergotamina)

Se han comunicado casos clínicos de ergotismo, caracterizado por vasoespasmo e isquemia del SNC, las extremidades y otros tejidos, debido a un aumento de las concentraciones de los alcaloides del cornezuelo durante el tratamiento simultáneo con antibióticos macrólidos. El tratamiento combinado está contraindicado (ver sección 4.3).

Digoxina

El tratamiento simultáneo con eritromicina y digoxina puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina. Deberá realizarse un seguimiento de las concentraciones plasmáticas durante el inicio y la finalización del tratamiento con eritromicina. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Se ha observado hipotensión, bradiarritmia y acidosis láctica en pacientes que fueron tratados simultáneamente con el bloqueante de los canales del calcio verapamilo.

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de la eritromicina

Eritromicina es metabolizada por el CYP3A4. Por lo que los inhibidores potentes de esta enzima pueden inhibir el metabolismo de la eritromicina, provocando un aumento de las concentraciones plasmáticas.

Los medicamentos que inducen el CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hipérico [*Hypericum perforatum*]) pueden inducir el metabolismo de la eritromicina. Esto puede provocar concentraciones subterapéuticas de eritromicina y, por tanto, disminuir el efecto. La inducción disminuye gradualmente durante un período de 2 semanas tras la interrupción del tratamiento con inductores del CYP3A4. No se deberá emplear eritromicina durante el tratamiento con inductores del CYP3A4 ni hasta que hayan transcurrido 2 semanas tras la interrupción del tratamiento.

La cimetidina puede inhibir el metabolismo de la eritromicina, dando como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas.

Durante el tratamiento simultáneo de eritromicina con inhibidores de la proteasa se ha observado una inhibición del metabolismo de la eritromicina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de estudios toxicológicos de eritromicina sobre la reproducción de animales, pero en los estudios realizados con otros macrólidos que al igual que la eritromicina son bloqueantes de los canales

HERG se ha observado muerte fetal y malformaciones congénitas del embrión (incluyendo defectos cardiovasculares y paladar hendido). Los estudios mecanicistas han mostrado que las sustancias que bloquean los canales HERG provocan defectos cardiovasculares y muerte fetal por la inducción de arritmias en el feto.

No se dispone de ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. No se deberá administrar eritromicina a mujeres embarazadas, a menos que los beneficios superen los posibles riesgos. Los estudios observacionales realizados en humanos han comunicado anomalías cardiovasculares cuando las mujeres embarazadas tomaron fármacos con eritromicina durante la primera fase del embarazo. La eritromicina atraviesa la barrera placentaria y aumentan las concentraciones plasmáticas del feto, que son del orden del 5-20 % de los límites maternos. No obstante, los riesgos asociados con este hecho no se han determinado de forma clara.

Lactancia

La eritromicina no está recomendada durante la lactancia, a menos que los beneficios previstos superen los posibles riesgos. La eritromicina se excreta en la leche materna de las madres lactantes en una cantidad de 0,5-6,2 microgramos/ml. Se desconoce si esta cantidad puede ser dañina. Aproximadamente un 50 % del fármaco pasa a la leche materna y puede provocar alteraciones gastrointestinales en el lactante, además del posible desarrollo de una estenosis pilórica. Además, también cabe la posibilidad de que aparezca susceptibilidad o infección por blastomicetos.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de información relativa al efecto de la eritromicina en la fertilidad en humano. Los estudios realizados en animales muestran que la eritromicina no posee efectos teratógenos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La aparición de efectos adversos de eritromicina puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La experiencia obtenida hasta la fecha indica que eritromicina tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para concentrarse y reaccionar.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de reacciones adversas que se presenta a continuación se basa en la experiencia tras la comercialización. Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente fueron trastornos gastrointestinales, la mayoría de ellos de carácter leve, en forma de anorexia, arcadas, vómitos, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, malestar, calambres, heces blandas o diarrea.

Clasificación de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas comunicadas tras la comercialización según la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA. La frecuencia se define como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Categorías de frecuencia				
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sobreinfecciones causadas por bacterias u hongos resistentes, p. ej., candidiasis bucal o vaginal	Colitis pseudomembranosa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas	Edema o angioedema alérgico, reacción anafiláctica, que incluye choque anafiláctico y anafilaxia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia		
Trastornos psiquiátricos					Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso				Desenmascaramiento o empeoramiento de la miastenia gravis	Trastornos transitorios del sistema nervioso central, como confusión, crisis

					epilépticas, convulsiones, alucinaciones, cefalea, somnolencia y vértigo.
Trastornos oculares					Alteraciones visuales, incluyendo diplopía y visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto				Acúfenos y pérdida de audición o sordera, por lo general transitoria, principalmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática o pacientes tratados con dosis elevadas.	
Trastornos cardíacos					Palpitaciones y arritmias cardíacas, bloqueo auriculoventricular, prolongación del intervalo QT, extrasístoles ventriculares, arritmia ventricular (Torsades des pointes) y taquicardias ventriculares, sobre todo en pacientes que ya hayan presentado una prolongación del intervalo QT en un ECG o estén en tratamiento simultáneo

					con proarrítmicos o principios activos que influyan en el intervalo QT, parada cardíaca, fibrilación ventricular.
Trastornos vasculares		Tromboflebitis			Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Disnea (incluyendo síntomas asmáticos)
Trastornos gastrointestinales	Trastornos gastrointestinales, la mayoría de ellos de carácter leve, en forma de anorexia, arcadas, vómitos, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, malestar, calambres, heces blandas o diarrea.		Estenosis hipertrófica del píloro (EHP), pancreatitis		
Trastornos hepatobiliares			Colestasis e ictericia colestática, principalmente en tratamientos a largo plazo (2-3 semanas) especialmente cuando exista una lesión hepática preexistente, así como en los tratamientos repetidos y en pacientes con alergias.	Hepatitis colestática o síntomas similares a la hepatitis, hepatomegalia, fallo hepático e insuficiencia hepática.	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperemia y urticaria, prurito, erupciones cutáneas		Eritema multiforme exudativo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell, en especial en niños de cualquier edad)	Pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Articulaciones inflamadas		
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor o irritación en el lugar de inyección	Fiebre medicamentosa		Dolor torácico, fiebre, malestar
Exploraciones complementarias		Aumento de determinadas enzimas hepáticas (transaminasas [ALAT y ASAT], LDH, fosfatasa alcalina, γ -GT y bilirrubina).			

Población pediátrica

Vómitos o irritabilidad relacionada con las comidas en lactantes. Se han dado casos de estenosis hipertrófica del píloro (EHP) en lactantes tras el tratamiento con eritromicina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

La toxicidad es baja. La sobredosis puede asociarse a ototoxicidad, pérdida de audición, colestasis, arritmias ventriculares, náuseas graves, vómitos y diarrea. Los síntomas suelen ser reversibles y desaparecen al interrumpir el tratamiento con eritromicina. No se ha propuesto ningún otro tratamiento, más que las medidas generales de apoyo. En el caso de que se produzca una sobredosis, se deberá interrumpir o suspender el tratamiento con eritromicina, dependiendo de los síntomas. La eritromicina no se puede eliminar mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos de uso sistémico, código ATC: J01FA01

La eritromicina es un antibiótico macrólido semisintético con un anillo de lactona de 14 miembros.

Mecanismo de acción

La eritromicina ejerce su acción antibiótica por la unión a la subunidad ribosómica 50s de los microorganismos sensibles e inhibe la síntesis proteica.

La eritromicina no se une a las membranas citoplasmáticas de las células hospedadoras. Esto podría explicar su baja toxicidad y perfil de seguridad.

La eritromicina posee acción bacteriostática y bactericida, según su concentración y el tipo de microorganismo. Inhibe la síntesis proteica mediante la unión a las subunidades ribosómicas, inhibiendo la translocación del aminoacil-ARN de transferencia y la síntesis polipeptídica, sin provocar ninguna alteración del ciclo del ácido nucleico.

La eritromicina suele ser activa frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto en las infecciones *in vitro* como *in vivo*:

Resistencia:

Mecanismos de resistencia conocidos de patógenos relevantes para las indicaciones:

- Las bombas de eflujo pueden provocar resistencia a los macrólidos. La resistencia a la eritromicina puede producirse por un aumento del número de bombas de eflujo de la membrana citoplasmática, que afecta únicamente a los macrólidos de 14 y 15 átomos (denominado «fenotipo M»).
- Metilación de los puntos de unión ribosómicos. La afinidad del punto de unión puede disminuir por la metilación del ARNr 23s, dando como resultado una resistencia a los macrólidos (M), las lincosamidas (L) y las estreptograminas del grupo B (SB) (denominado «fenotipo MLSB»).
- La inactivación enzimática de los macrólidos tiene una importancia clínica irrelevante.

Existe una resistencia cruzada completa en el fenotipo M de la eritromicina con claritromicina, roxitromicina o azitromicina. En el fenotipo MLSs existe además una resistencia cruzada con clindamicina y estreptograminas del grupo B. Existe una resistencia cruzada parcial con el macrólido de 16 átomos espiramicina.

Puntos de corte:

El análisis de sensibilidad de eritromicina se realiza mediante las series habituales de dilución de eritromicina. Con ello se han identificado concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de bacterias sensibles y resistentes. En la tabla siguiente se presentan los puntos de corte del EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) para la eritromicina a partir de los análisis de CMI (mg/l):

Puntos de corte del EUCAST para la eritromicina (versión 9.0, vigente desde 01.01.2019):

Microorganismo	Sensible (mg/l)	Resistente (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> de los grupos A,B,C y G	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nota 1	Nota 1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Campylobacter jejuni</i>	4	4
<i>Campylobacter coli</i>	8	8
Puntos de corte no relacionados con especies específicas	EI*	EI*

1) Los datos clínicos de la eficacia de los macrólidos en las infecciones causadas por *H. influenzae* son contradictorios, dadas las elevadas tasas de curación espontánea. De ser necesario el análisis de cualquier macrólido contra esta especie, se deben emplear los valores de corte epidemiológicos (ECOFF, epidemiological cut-offs) para detectar cepas con resistencia adquirida. El ECOFF de la eritromicina es de 16 mg/l.

* EI: Evidencia insuficiente. Indica que no existe evidencia suficiente para determinar que las especies en cuestión sean una buena diana para el tratamiento con eritromicina. Se debe informar una CMI con un comentario, sin que esté acompañada de una categoría S, I o R.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, siendo deseable disponer de información local sobre resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Si fuese necesario, se debe buscar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del fármaco en algunos tipos de infección sea cuestionable

Especies frecuentemente sensibles:

Bacterias grampositivas aerobias

Corynebacterium diphtheriae

Corynebacterium minutissimum

Streptococcus pyogenes

Bacterias gramnegativas aerobias

Bordetella pertussis

Campylobacter jejuni

Moraxella catarrhalis

Otras bacterias

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Especies cuya resistencia adquirida pueda suponer un problema:

Bacterias grampositivas aerobias

Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)

Streptococcus pneumoniae

Bacterias gramnegativas aerobias

Haemophilus influenzae

Otras bacterias

Treponema pallidum

Especies intrínsecamente resistentes:

Bacterias gramnegativas aerobias

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Bacterias grampositivas aerobias

Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El volumen aparente de distribución de la eritromicina es de un 45 % del peso corporal de una persona normal. Este gran volumen de distribución concuerda con la amplia penetración de la eritromicina en los tejidos.

La eritromicina se difunde rápidamente en la mayoría de los líquidos corporales, salvo en el líquido cefalorraquídeo. No obstante, en los casos de inflamación meníngea, las concentraciones más elevadas son patentes.

Biotransformación

En los estudios llevados a cabo con citomicrosomas de conejo se ha demostrado que la eritromicina se desmetila a des-*N*-metileritromicina y formaldehído.

Eliminación

Cuando la actividad hepática es normal, la eritromicina se concentra en el hígado y se excreta en la bilis. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática en la excreción hepática de eritromicina.

Del 12 al 15 % de la eritromicina administrada por vía intravenosa se excreta en su forma activa a través de la orina.

El fármaco también se excreta a través de las heces.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

La semivida de eliminación plasmática en pacientes con una actividad renal normal es de unas 2 horas. En el caso de una insuficiencia renal grave, la semivida puede prolongarse hasta 4-7 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad oral aguda y crónica de la eritromicina es baja.

No se han corroborado los hallazgos sobre teratogenicidad ni ninguna otra reacción adversa para la reproducción en hembras de rata que recibieron una administración oral (mediante sonda) de 350 mg/kg/día (7 veces la dosis en humanos) de eritromicina, antes de o durante el celo, el embarazo y el destete.

No se han observado datos de teratogenicidad o embriotoxicidad al administrar eritromicina por vía oral (mediante sonda) a hembras preñadas de ratas y ratones, con una dosis de 700 mg/kg/día (14 veces la dosis en humanos) y a hembras preñadas de conejos con una dosis de 125 mg/kg/día (2,5 veces la dosis en humanos).

Se ha detectado una disminución leve del peso de las crías recién nacidas de ratas tratadas antes del celo, durante el celo, el embarazo y la lactancia con una dosis oral elevada de 700 mg/kg/día de eritromicina. Los pesos de la camada eran similares a los de los controles en el momento del destete. Con esta dosis no se

observaron datos de teratogenicidad ni efectos en la reproducción. Al administrar esta dosis de 700 mg/kg/día (14 veces la dosis en humanos) en la última etapa de la gestación y durante la lactancia, no se observaron efectos adversos en el peso de las crías recién nacidas, el crecimiento o la supervivencia de la camada.

Carcinogénesis, mutagenicidad y alteraciones de la fertilidad.

Los estudios a largo plazo (2 años) realizados con la forma farmacéutica oral de estearato de eritromicina en ratas, con hasta casi 400 mg/kg/día y en ratones con hasta casi 500 mg/kg/día no mostraron ningún indicio de carcinogenicidad.

Los estudios de mutagenicidad realizados no mostraron ningún potencial genotóxico y no se observaron indicios de efectos en la fertilidad de machos o hembras de ratas tratados con 700 mg/kg/día de eritromicina, administrados mediante sonda oral.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

La solución de eritromicina lactobionato no se mezcla por los cambios del pH con antibióticos β -lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, colistina, aminofilina, barbitúricos, fenitoína, heparina, fenotiacina, riboflavina (vitamina B₂), vitamina B₆ y vitamina C. Por lo que la administración intravenosa de eritromicina no se deberá mezclar con los fármacos enumerados en una solución para infusión intravenosa.

La adición de otras soluciones que alteren el intervalo de pH de 6-8 disminuye la estabilidad del lactobionato de eritromicina.

Advertencia: No deberán emplearse soluciones de cloruro sódico u otras soluciones que contengan sales inorgánicas para preparar la disolución de partida (ver sección 6.6 «Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones»), ya que pueden aparecer precipitados.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

Solución reconstituida: Se ha demostrado la estabilidad físico-química en uso durante 24 horas en nevera (2-8 C).

Solución diluida: Se ha demostrado la estabilidad físico-química en uso durante 24 horas en nevera (2-8 C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato.

Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deberán superar las 24 horas en nevera, a menos que la reconstitución o la dilución se hayan efectuado bajo condiciones estériles controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver secciones 6.3 y 6.6.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales incoloros de vidrio de tipo III transparente. Envases de 1, 10 o 25 viales de vidrio.

Puede ser que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial está destinado a un solo uso.

Antes de la dilución, se reconstituye la eritromicina y, después, se diluye.

Preparación de la solución para la administración:

Son necesarios dos pasos: reconstitución y dilución.

1. **Reconstitución:** en este paso no emplee una solución de cloruro sódico al 0,9 %.
 - a. Para que la disolución sea la adecuada, agite suavemente el vial para eliminar el contenido de polvo antes de la reconstitución.
 - b. Prepare una solución inicial, correspondiente a 50 mg/ml de una base de eritromicina, añadiendo 20 ml de agua para preparaciones inyectables al contenido del vial de Eritromicina Panpharma. Cuando añada el disolvente, asegúrese de que entre en contacto con toda la pared de los viales (por ejemplo, sosteniendo el vial horizontalmente).
 - c. Agite vigorosamente hasta que se disuelva por completo. La disolución puede costar de obtener y lleva unos minutos.

La solución reconstituida se puede conservar en la nevera durante 24 horas.

2. **Dilución**

Solo se debe usar una solución de cloruro sódico al 0,9 % o una solución de glucosa al 5 %.

- En el caso de perfusión intermitente: la solución se prepara mezclando el contenido del vial reconstituido de Eritromicina Panpharma (20 ml) hasta 200 ml o 500 ml de uno de los disolventes de dilución, obteniendo una concentración final de la solución diluida de 5 mg/ml o 2 mg/ml, respectivamente.
- En el caso de perfusión continua: la solución se prepara mezclando el contenido del vial reconstituido de Eritromicina Panpharma (20 ml) hasta 500 ml o 1000 ml de uno de los disolventes de dilución, obteniendo una concentración final de la solución diluida de 2 mg/ml o 1 mg/ml, respectivamente.

La solución diluida se puede conservar en la nevera durante 24 horas. La solución diluida se administra sin añadir ninguna otra sustancia.

En el caso de la población pediátrica, debe ajustarse la cantidad de la solución inicial que se va a diluir y el volumen de perfusión a la pauta posológica escogida en función del peso del niño.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PANPHARMA
ZI DU CLAIRAY
35133 LUITRE
FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79380

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

Enero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es>.