ERITROMICINA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión

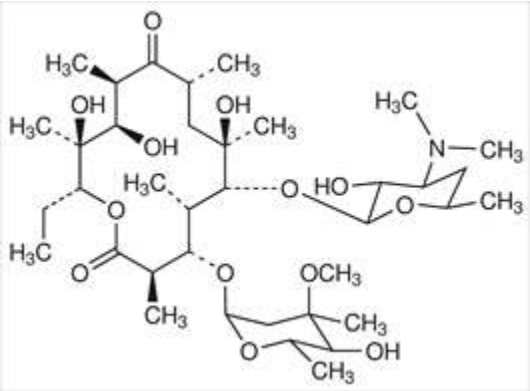
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 mL de suspensión contiene:

Eritromicina estolato micronizada equivalente a eritromicina base 250 mg

Excipientes c.s.

Excipientes con efecto conocido: Cada 5 mL de suspensión contiene color amarillo No. 5 FD&C (Tartrazina) 0,2475 mg, metilparabeno (Parahidroxibenzoato de metilo) 0,01 g, propilparabeno (Parahidroxibenzoato de propilo) 0,005 g, sacarosa 2 g, propilenglicol 0,6 g, sorbitol solución al 70% 0,6 g.



(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*R*)-5-(3-amino-3,4,6-tridesoxi-*N,N*-dimetil-β-D-*xilo*-hexopiranosiloxi)-3-(2,6-didesoxi-3-*C*,3-*O*-dimetil-α-L-*ribo*-hexopiranosiloxs)-13-etil-6,11,12-trihidroxi-2,4,6,8,10,12-hexametil-9-oxotridecan-13-olido.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Eritromicina 250 mg/5 mL se presenta en forma de suspensión para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Eritromicina estolato está indicado en:

- El tratamiento de sífilis primaria en pacientes alérgicos a la penicilina.
- La infección rectal no complicada por *Chlamydia trachomatis*, en pacientes en los cuales están contraindicadas las tetraciclinas.
- Infecciones no complicadas por *Chlamydia trachomatis,* cuando las tetraciclinas están contraindicadas - infección endocervical.

- Campilobacteriosis entérica en adultos y niños.
- Enfermedad pélvica inflamatoria gonocócica en mujeres.
- Enfermedad del legionario.
- Enfermedad de Lyme en adultos y niños.
- Tos ferina.
- Preparación para procedimientos a nivel del intestino.
- Infecciones del tracto respiratorio en adultos y niños.
- Uretritis no complicada debida a *Chlamydia trachomatis*, cuando las tetraciclinas están contraindicadas.
- Neumonía neonatal por Clamidia.
- Conjuntivitis neonatal causada por Clamidia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Sífilis primaria en pacientes alérgicos a la penicilina

Se recomiendan 500 mg de eritromicina 4 veces al día por 14 días como una alternativa para el tratamiento de sífilis primaria, secundaria y latente en pacientes con SIDA.

Para el tratamiento de la sífilis primaria, la dosis oral recomendada de eritromicina es 20 g en dosis divididas durante un periodo de 20 días.

Infección rectal no complicada por Chlamydia trachomatis, en pacientes en los cuales están contraindicadas las tetraciclinas

En adultos con intolerancia a las tetraciclinas o en quienes éstas están contraindicadas, la dosis recomendada es de 500 mg 4 veces al día durante al menos 7 días.

Infecciones no complicadas por Chlamydia trachomatis, cuando las tetraciclinas están contraindicadas - infección endocervical

En adultos con infecciones endocervicales causadas por *Chlamydia trachomatis* en quienes las tetraciclinas está contraindicadas o no se toleran, la dosis oral recomendada es de 500 mg 4 veces al día durante al menos 7 días.

Campilobacteriosis entérica

Eritromicina por vía oral es el fármaco de primera elección para el tratamiento de Campilobacteriosis entérica causada por *Campylobacter jejuni.* La dosis recomendada es 250 mg 4 veces al día por 5 días.

Enfermedad pélvica inflamatoria gonocócica en mujeres

Para el tratamiento de enfermedad inflamatoria pélvica aguda causada por *Neisseria gonorrhoeae*, se utiliza eritromicina por vía intravenosa seguida de terapia oral. El régimen de dosificación

recomendado es eritromicina lactobionato 500 mg por vía IV cada 6 horas durante 3 días, seguido de 250 mg de eritromicina por vía oral cada 6 horas durante 7 días.

Enfermedad del legionario
Se han utilizado de 1 a 4 g por día en dosis divididas, con o sin rifampicina, en infecciones causadas por *Legionella pneumophila*. La duración recomendada de la terapia es 10 a 21 días. En casos de pacientes seriamente comprometidos, se recomienda utilizar eritromicina en las mismas dosis por vía intravenosa.

Enfermedad de Lyme
La dosis recomendada de eritromicina es de 500 miligramos (mg) por vía oral cuatro veces al día durante 14 a 21 días para la enfermedad de Lyme temprana localizada o temprana diseminada asociada a eritema migratorio o linfocitoma borrelial. La eritromicina es una alternativa en pacientes intolerantes, o que no pueden tomar medicamentos de primera línea (doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima axetil.)

Tos ferina
La eritromicina es considerada el agente de elección para el tratamiento de la tos ferina; se recomienda eritromicina estolato 50 mg/kg/día en dosis divididas durante 14 días.

Preparación para procedimientos a nivel intestinal
Eritromicina se usa comúnmente en la descontaminación intestinal antes de la cirugía colorrectal. A continuación se describe un régimen estándar.

Dos días antes de la cirugía
Dieta mínima de residuos; lavado mecánico con solución de fosfato de sodio 15 mililitros por vía oral a las 10 am; enemas de solución salina en la noche hasta obtener un retorno claro; neomicina 1 gramo y eritromicina 250 miligramos a las 9 am, 1 pm, 5 pm y 9 pm.

Un día antes de la cirugía
Dieta de líquidos claros, fluidos intravenosos adicionales, según sea necesario, lavado mecánico con una solución de fosfato de sodio 15 mililitros por vía oral a las 10 am; 3 enemas de solución salina; neomicina 1,5 gramos y eritromicina base de 250 miligramos a las 10 am, 1 pm, 5 pm y 9 pm.

Día de la Cirugía
Nada por vía oral de a partir de las 12 am.

Infecciones del tracto respiratorio

La dosis usual para adultos es de eritromicina 250 mg por vía oral cada 6 horas o la mitad de la dosis diaria puede ser administrada cada 12 horas. Dependiendo de la severidad de la infección, se pueden utilizar dosis de hasta 4 g/día. Sin embargo, la dosificación dos veces al día, no se recomienda para las dosis superiores a 1 g/día.

Uretritis no complicada debida a Chlamydia trachomatis, cuando las tetraciclinas están contraindicadas.
Para adultos con infecciones uretrales no complicadas causadas *Chlamydia trachomatis*, en quienes las tetraciclinas están contraindicadas o no se toleran, la dosis oral recomendada de eritromicina es de 500 mg 4 veces al día durante al menos 7 días.

Niños
Neumonía por Clamidia
Se recomienda una dosis de 12.5 mg/kg por vía oral 4 veces al día durante 3 semanas.

Campilobacteriosis entérica
Eritromicina es el fármaco de primer elección para el tratamiento de infecciones por *Campylobacter jejuni.* La dosis recomendada es 40 mg/kg/día en 4 dosis divididas durante 5 días.

Enfermedad de Lyme
La dosis recomendada es eritromicina 12.5 mg/kg 4 veces al día por 14 a 21 días para enfermedad de Lyme temprana localizada o temprana diseminada asociada a eritema migratorio o linfocitoma borrelial. La dosis máxima diaria es 2000 mg. Eritromicina es una alternativa en pacientes que son intolerantes o no pueden tomar los fármacos de primera línea (doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima axetil.)

Conjuntivitis neonatal por Clamidia
La dosis recomendada de eritromicina base para el tratamiento de conjuntivitis neonatal debida a *Chlamydia trachomatis* es 50 mg/kg/día dividido en 4 dosis durante 14 días.

Neumonía neonatal por Clamidia
La dosis recomendada es de 50 mg/kg/día en dividido en 4 dosis durante 14 días.

Infecciones del tracto respiratorio
La dosis pediátrica usual es 30 a 50 m/kg/día en dosis divididas. En casos de infecciones severas, se puede doblar la dosis, sin embargo no se recomienda la administración dos veces al día para dosis que excedan 1 g/día.

Neumonía adquirida en la comunidad

La dosis recomendada en pacientes mayores a 3 meses de edad con infecciones confirmadas o sospechadas por patógenos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* o *Chlamydia trachomatis*) es 40 mg/kg/día en 4 dosis divididas. Eritromicina oral se puede usar para infecciones leves o después de un tratamiento parenteral en infecciones más severas. La transición de la terapia parenteral a la oral depende de la severidad de la infección, del estado inicial del paciente y de la respuesta del mismo al tratamiento. La terapia oral se puede considerar después de un mínimo de 2 días de tratamiento IV con un agente apropiado si no hay bacteriemia o si no ha identificado una infección secundaria en un paciente bacteriemico.

Poblaciones especiales

Falla renal

Aquellos pacientes con falla renal severa (tasa de filtración glomerular menos de 10 mL/min) deben reciben el 50 al 75% de la dosis normal a los intervalos de dosis usuales. La dosis diaria máxima no debe superar los 2 g. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular mayor a 10 mL/min.)

Insuficiencia hepática

Eritromicina puede acumularse en pacientes con enfermedad hepática severa. En caso de emplear dosis altas, se deben monitorear los niveles séricos de eritromicina; puede requerirse ajuste de dosis.

Forma de administración

Eritromicina suspensión se debe administrar por vía oral. Antes de la administración, se debe agitar bien el frasco.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con enfermedad hepática pre-existente.
- Terapia concomitante con astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina y ergotamina o dihidroergotamina.
- Embarazo; existe riesgo de hepatotoxicidad para la madre.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos dispépticos. Puede producir ictericia colestática.

Se han reportado casos de prolongación del intervalo QT con resultado fatal en pacientes que toman eritromicina. Se debe tener precaución cuando se usa eritromicina en pacientes con factores de riesgo conocidos para prolongación del intervalo TQ. Debe hacerse monitoreo cercano a estos pacientes. También se ha observado una prolongación de la repolarización cardiaca, confiriendo un

riesgo para desarrollar una arritmia cardiaca y Torsade de pointes, por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes:

- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina.
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca grave.

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

- 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.) Administrar con precaución a pacientes con terapia concomitante con inhibidores de HMG-CoA reductasa por posible riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis.

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, principalmente en adultos, en pacientes a los que se administró eritromicina estolato (ver sección 4.8.) La disfunción hepática puede estar acompañada de malestar general, náuseas, vómito, cólico abdominal y fiebre. En algunos casos, el dolor abdominal severo puede provocar una emergencia quirúrgica abdominal. En caso de presentar alguno de los anteriores síntomas, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con eritromicina estolato.

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

<u>Infecciones no complicadas del de tracto genito-urinario</u>

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.

Existen datos que sugieren que eritromicina no alcanza el feto en la concentración adecuada para prevenir la sífilis congénita. Los niños nacidos de mujeres tratadas durante el embarazo de sífilis temprana con eritromicina oral, deben ser tratados adecuadamente.

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 section.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.

Eritromicina interfiere con la determinación fluorométrica de catecolaminas urinarias.

Población pediátrica

Ha habido casos de estenosis pilórica hipertrófica infantil en niños después de la terapia con eritromicina. Debido a que eritromicina puede utilizarse en el tratamiento de enfermedades en niños que están asociadas con mortalidad o morbilidad significativa, 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.

Advertencias sobre excipientes

Este producto puede producir reacciones alérgicas porque contiene tartrazina (color amarillo No. 5 FD&C). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene metil y propilparabeno.

Contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 2g de sacarosa por cada 5mL, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar/usar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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: benzodiacepinas (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)

Fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT

La eritromicina, como los macrólidos, deben usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se saben prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos Clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, algunos antibióticos y algunos antisicóticos.)

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 tomar eritromicina durante el tratamiento con inductores del CYP3A4 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 rabdomiolisis en pacientes que toman estos fármacos concomitantemente (ver sección 4.4)

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 estreptomicina, 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)

Terfenadina, astemizol y pimozida

Eritromicina altera de forma significativa el metabolismo de terfenadina, astemizol y pimozida 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 sección 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.

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 sección 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 reducirla 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia en humanos mediante estudios observacionales, sugieren que eritromicina produce malformaciones cardiovasculares cuando se administra durante el embarazo.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No debe utilizarse eritromicina durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con eritromicina.

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

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

Lactancia

Eritromicina se excreta en la lecha materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el balance beneficio-riesgo.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Eritromicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes de las preparaciones de eritromicina oral son gastrointestinales y relacionadas con la dosis. Se han descrito las siguientes: Malestar en abdomen superior, náuseas, vómitos, diarrea, pancreatitis, anorexia, estenosis pilórica hipertrófica infantil.
Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacción anafiláctica
	No conocida	Reacciones alérgicas que van desde urticaria y erupciones cutáneas moderadas hasta casos de anafilaxis

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara	Exacerbación de miastenia gravis, desorientación, alucinaciones, crisis epilépticas, convulsiones, mareo
Trastornos del oído y del laberinto	Rara	Sordera reversible (en especial en pacientes con insuficiencia renal)
	Muy rara	Tinitus
	No conocida	Sordera
Trastornos cardíacos	Raras	Prolongación del intervalo QTc, Torsade de pointes, palpitaciones y desórdenes del ritmo cardíaco incluyendo taquiarritmias ventriculares
Trastornos vasculares	No conocida	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Malestar en abdomen superior, náusea, vómitos, diarrea, anorexia,
	Rara	Pancreatitis
	Muy rara	Estenosis pilórica hipertrófica infantil (ver sección 4.4). Colitis pseudomembranosa.
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina
	Rara	Hepatitis, disfunción hepática*.
	No conocida	Hepatitis colestática, ictericia, hepatomegalia, fallo hepático, hepatitis hepatocelular (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Exantema
	Poco frecuente	Urticaria
	Muy rara	Eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
	No conocida	Prurito, edema angioneurótico
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida	Dolor torácico, fiebre y malestar.

* La disfunción hepática puede estar acompañada de malestar general, náuseas, vómito, cólico abdominal y fiebre. En caso de presentar alguno de los anteriores síntomas, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con eritromicina estolato (ver sección 4.4.)

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.

4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis de eritromicina son pérdida de audición, náuseas, vómitos y diarrea.
No hay un antídoto específico para tratar una sobredosis con eritromicina. En caso que se sospeche una sobredosis, se recomienda un tratamiento sintomático y de soporte y debe interrumpirse la administración de eritromicina. La sobredosis debe tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido mediante lavado gástrico y la instauración de las medidas apropiadas.
Eritromicina no se elimina por diálisis peritoneal o hemodiálisis.
Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, se recomienda monitorear el ECG.

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.

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.2.0 01/01/2012 son los siguientes:

Microorganismo	Sensible	Resistente
Staphylococcus spp	≤ 1mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus grupo A, B, C y G	≤ 0.25 mg/l	> 0.5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0.25 mg/l	> 0.5 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0.5 mg/l	> 16 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0.25 mg/l	> 0.5 mg/l

Microorganismos frecuentemente sensibles

Microorganismos Gram positivos:

Corynebacterium diphtheriae

Corynebacterium minutissimum

Staphylococcus aureus meticilina sensible

Microorganismos Gram negativos:

Bordetella pertussis

Campylobacter spp.

Moraxella catharralis

Otros microorganismos:

Mycoplasma pneumoniae

Ureaplasma urealyticum

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Microorganismos para los que la resistencia adquirida puede ser un problema

Microorganismos Gram positivos

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Microorganismos Gram negativos

Haemophillus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Eritromicina base es inestable en ácido gástrico y la absorción es, por tanto, variable y poco fiable. Eritromicina estolato es menos susceptible a la degradación ácida. Los alimentos pueden reducir la absorción de la base o el estearato, aunque esto depende en cierta medida de la formulación; los ésteres son generalmente más absorbidos de forma fiable y rápida y su absorción es poco afectada por los alimentos, por lo que el momento de dosis en relación con la ingesta de alimentos es importante.

Las concentraciones plasmáticas máximas se producen generalmente entre 1 y 4 horas después de una dosis y se han notificado que varían de aproximadamente 0,3 a 1,0 microgramos/ml después de 250 mg de eritromicina base, y 0,3 a 1,9 microgramos/ml después de 500 mg. Concentraciones similares se han visto después de las dosis equivalentes del estearato. Las concentraciones máximas pueden ser algo más altas después de un uso repetido 4 veces al día. Mayores concentraciones totales se producen después de dosis orales del estolato o etil succinato, pero sólo alrededor del 20 al 30% de estolato o 55% de etil succinato está presente como la base activa, el resto estando presente como el éster inactivo (en el caso de la estolato como el propionato). Se han reportado concentraciones máximas de aproximadamente 500 nanogramos/ml de eritromicina base después de 250 mg del estolato o 500 mg del etil succinato.

La eritromicina se distribuye ampliamente en todos los tejidos y fluidos corporales, aunque no atraviesa la barrera hematoencefálica bien y concentraciones en el LCR son bajas. Concentraciones relativamente altas se encuentran en el hígado y el bazo, y algunos se recuperan en los linfocitos polimorfonucleares y macrófagos. Alrededor de 70 a 75% de la base se une a las proteínas, pero después de dosis como estolato el éster de propionato alcanza alrededor del 95% de unión a proteínas. Eritromicina atraviesa la placenta: las concentraciones plasmáticas fetales son del 5 al 20% de los de la madre. Se distribuye en la leche materna.

La eritromicina se metaboliza parcialmente en el hígado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 a través de la N-desmetilación, a metabolitos inactivos no identificados. Se excreta en altas concentraciones en la bilis y sufre reabsorción intestinal. Alrededor de 2 a 5% de una dosis oral se excreta inalterada en la orina y tanto como 12 a 15% de una dosis intravenosa puede ser excretada sin cambios por la vía urinaria. La vida media de eritromicina es de aproximadamente 1,5 a 2,5 horas, aunque puede ser ligeramente más larga en pacientes con insuficiencia renal y se ha informado de que entre 4 a 7 horas en el deterioro grave.

La eritromicina no se elimina por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, citrato de sodio dihidratado, color amarillo No. 5 FD&C, edetato disódico, esencia de naranja dulce, metilparabeno, propilenglicol, propilparabeno, sacarina sódica, sacarosa, sorbitol solución al 70%, polisorbato 80, agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la luz.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Eritromicina 250 mg/5 mL se presenta en caja con frasco en vidrio o PET color ámbar por 60 o 120 mL.
No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

23 de enero de 2017.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/41000/FT_41000.pdf

Martindale: The Complete Drug Reference. Online version. Enero de 2017.
https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/ms-77-l.htm#m84-a6-b

Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Enero de 2017:
http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/6EF446/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/8671E6/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0042&contentSetId=31&title=ERYTHROMYCIN&servicesTitle=ERYTHROMYCIN#

SANOFI. Erythromycin Oral formulations Company Core Data Sheet. Version 1.0. 08-Dec-2016.