

1. Nome do medicamento

Erythromycin Stearate Tablets BP 500 mg

2. Composição qualitativa e quantitativa

Estearato de eritromicina

Excipientes: Ver secção 6.1

3. Forma farmacêutica

Comprimido revestido por película

A Comprimidos revestidos por película de cor rosa, alongados, biconvexos, com uma ranhura numa das faces e lisos na outra face.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

Para a profilaxia e tratamento de infecções causadas por organismos sensíveis à eritromicina (ver secção 5.1).

- **Infecções do trato respiratório superior:** amigdalite, abscesso peritonsilar, faringite, laringite, sinusite, infecções secundárias na gripe e resfriados comuns
- **Infecções do trato respiratório inferior:** traqueíte, bronquite aguda e crônica, pneumonia (pneumonia lobar, broncopneumonia, pneumonia atípica primária), bronquiectasia, doença do legionário
- **Infecção do ouvido:** otite média e otite externa, mastoidite
- **Infecções orais:** gengivite, angina de Vincent
- **Infecções oculares:** blefarite
- **Infecções da pele e tecidos moles:** furúnculos e carbúnculos, paroníquia, abscessos, acne pustulosa, impetigo, celulite, erisipela
- **Infecções gastrointestinais:** colecistite, enterocolite estafilocócica
- **Profilaxia:** trauma pré e pós-operatório, queimaduras, febre reumática
- **Outras infecções:** osteomielite, uretrite, gonorreia, sífilis, linfogranuloma venéreo, difteria, prostatite, escarlatina

Devem ser consideradas as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antimicrobianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e crianças com mais de 8 anos: Para infecções leves a moderadas 1-2 g por dia em doses divididas. Até 4g por dia em infecções graves.

Idosos: Não há recomendações especiais de dosagem.

População pediátrica

Nota: Para crianças menores, lactentes e bebês, suspensões de eritromicina são normalmente recomendadas. A dose recomendada para crianças de 2 a 8 anos, para infecções leves a moderadas, é de 1 grama por dia em doses divididas. A dose recomendada para lactentes e bebês, para infecções leves a moderadas, é de 500 mg por dia em doses divididas. Para infecções graves, as doses podem ser duplicadas.

Método de administração

Para administrações orais.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A eritromicina é contraindicada em pacientes em uso de sinvastatina, tolterodina, mizolastina, amissulprida, astemizol, terfenadina, domperidona, cisaprida ou pimizida.

A eritromicina não deve ser administrada a doentes com história de prolongamento QT (prolongamento QT congénito ou adquirido documentado) ou arritmia cardíaca ventricular, incluindo torsades de pointes (ver secção 4.4 e 4.5).

A eritromicina não deve ser administrada a pacientes com distúrbios eletrolíticos (hipocalemia, hipomagnesemia devido ao risco de prolongamento do intervalo QT).

A eritromicina é contraindicada com ergotamina e diidroergotamina.

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

A eritromicina é excretada principalmente pelo fígado, portanto, deve-se ter cautela ao administrar o antibiótico a pacientes com função hepática comprometida ou recebendo concomitantemente agentes potencialmente hepatotóxicos. Disfunção hepática incluindo aumento das enzimas hepáticas e/ou hepatite colestática, com ou sem icterícia, foi raramente relatada com eritromicina.

Foi notificada colite pseudomembranosa com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrólidos, e pode variar em gravidade desde ligeira a potencialmente fatal (ver secção 4.8). Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo eritromicina, e pode variar em gravidade de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, o que pode levar ao crescimento excessivo de *C. difficile*. CDAD deve ser considerado em todos os pacientes que apresentam diarreia após o uso de antibióticos. É necessário um histórico médico cuidadoso, pois foi relatado que a CDAD ocorre mais de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

Tal como com outros macrólidos, foram notificadas reacções alérgicas graves raras, incluindo pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA). Se ocorrer uma reacção alérgica, o medicamento deve ser descontinuado e a terapia apropriada deve ser

instituída. Os médicos devem estar cientes de que pode ocorrer o reaparecimento dos sintomas alérgicos quando a terapia sintomática é descontinuada.

Eventos Cardiovasculares

O prolongamento do intervalo QT, refletindo os efeitos na repolarização cardíaca com risco de desenvolver arritmia cardíaca e torsades de pointes, foi observado em pacientes tratados com macrolídeos incluindo eritromicina (ver secções 4.3, 4.5 e 4.8). Fatalidades foram relatadas

- A eritromicina deve ser usada com cautela nos seguintes casos;
- Pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, distúrbios de condução ou bradicardia clinicamente relevante.
- Doentes a tomar concomitantemente outros medicamentos associados ao prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.3 e 4.5).
- Os doentes idosos podem ser mais susceptíveis aos efeitos associados ao medicamento no intervalo QT (ver secção 4.8).

Estudos epidemiológicos que investigaram o risco de desfechos cardiovasculares adversos com macrolídeos mostraram resultados variáveis. Alguns estudos observacionais identificaram um risco raro de curto prazo de arritmia, infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular associado a macrolídeos, incluindo eritromicina. A consideração desses achados deve ser equilibrada com os benefícios do tratamento ao prescrever a eritromicina.

Considere cuidadosamente o equilíbrio de benefícios e riscos antes de prescrever eritromicina para qualquer paciente tomando hidroxicloroquina ou cloroquina, devido ao potencial de aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular (ver secção 4.5).

Há relatos sugerindo que a eritromicina não atinge o feto em concentrações adequadas para prevenir a sífilis congênita. Os bebês nascidos de mulheres tratadas durante a gravidez com eritromicina oral para sífilis precoce devem ser tratados com um regime apropriado de penicilina.

Houve relatos de que a eritromicina pode agravar a fraqueza de pacientes com miastenia gravis.

A eritromicina interfere na determinação fluorométrica de catecolaminas urinárias.

Rabdomiólise com ou sem insuficiência renal foi relatada em pacientes gravemente doentes recebendo eritromicina concomitantemente com estatinas.

População pediátrica

Houve relatos de estenose pilórica hipertrófica infantil (IHPS) ocorrendo em lactentes após terapia com eritromicina. Estudos epidemiológicos, incluindo dados de meta-análises, sugerem um aumento de 2-3 vezes no risco de IHPS após exposição à eritromicina na infância. Este risco é maior após a exposição à eritromicina durante os primeiros 14 dias de vida. Os dados disponíveis sugerem um risco de 2,6% (IC 95%: 1,5-4,2%) após a exposição à eritromicina durante este período. O risco de IHPS na população geral é de 0,1-0,2%. . Uma vez que a eritromicina pode ser usada no tratamento de condições em lactentes que estão associadas a mortalidade ou morbidade significativa (como coqueluche ou clamídia), o benefício da terapia com eritromicina precisa ser ponderado em relação ao risco potencial de desenvolver IHPS. Os pais devem ser informados para entrar em contato com seu médico se ocorrerem vômitos ou irritabilidade com a alimentação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Podem ocorrer aumentos nas concentrações séricas dos seguintes medicamentos metabolizados pelo sistema do citocromo P450: quando administrados concomitantemente com eritromicina: acenocumarol, alfentanil, astemizol, bromocriptina, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, digoxina, diidroergotamina, disopiramida, ergotamina, hexobarbitona, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, fenitoína, quinidina, rifabutina, sildenafil, tacrolimus, terfenadina, domperidona, teofilina, triazolam, valproato, vinblastina e antifúngicos, por exemplo, fluconazol, cetoconazol e itraconazol.

O monitoramento apropriado deve ser realizado e a dosagem deve ser ajustada conforme necessário. Cuidado especial deve ser tomado com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc do eletrocardiograma.

Medicamentos que induzem CYP3A4: (como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, erva de São João) podem induzir o metabolismo da eritromicina. Isso pode levar a níveis subterapêuticos de eritromicina e um efeito diminuído. A indução diminui gradualmente durante duas semanas após a descontinuação do tratamento com indutores de CYP3A4. A eritromicina não deve ser usada durante e duas semanas após o tratamento com indutores do CYP3A4.

Inibidores da HMG-CoA redutase: foi relatado que a eritromicina aumenta as concentrações de inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, lovastatina e sinvastatina). Relatos raros de rabdomiólise foram relatados em pacientes tomando esses medicamentos concomitantemente.

Anticoncepcionais: alguns antibióticos podem, em casos raros, diminuir o efeito das pílulas anticoncepcionais, interferindo na hidrólise bacteriana de conjugados de esteroides no intestino e, assim, na reabsorção de esteroides não conjugados. Como resultado disso, os níveis plasmáticos de esteróide activo podem diminuir.

Antagonistas anti-histamínicos H1: deve-se ter cuidado na coadministração de eritromicina com antagonistas H1 como terfenadina, astemizol e mizolastina devido à alteração de seu metabolismo pela eritromicina.

A eritromicina altera significativamente o metabolismo da terfenadina, astemizol e pimozida quando tomados concomitantemente. Foram observados casos raros de acontecimentos cardiovasculares graves, potencialmente fatais, incluindo paragem cardíaca, torsade de pointes e outras arritmias ventriculares (ver secções 4.3 e 4.8).

Agentes antibacterianos: existe um antagonismo *in vitro* entre a eritromicina e os antibióticos bactericidas beta-lactâmicos (por exemplo, penicilina, cefalosporina). A eritromicina antagoniza a acção da clindamicina, lincomicina e cloranfenicol. O mesmo se aplica à estreptomina, tetraciclina e colistina.

Inibidores da protease: na administração concomitante de eritromicina e inibidores da protease, foi observada uma inibição da decomposição da eritromicina.

Anticoagulantes orais: houve relatos de aumento dos efeitos anticoagulantes quando eritromicina e anticoagulantes orais (por exemplo, varfarina, rivaroxabana) são usados concomitantemente.

Triazolobenzodiazepínicos (como triazolam e alprazolam) e benzodiazepínicos relacionados: foi relatado que a eritromicina diminui a depuração de triazolam, midazolam e benzodiazepínicos relacionados e, portanto, pode aumentar o efeito farmacológico desses benzodiazepínicos.

As notificações pós-comercialização indicam que a coadministração de eritromicina com ergotamina ou di-hidroergotamina foi associada a toxicidade aguda do ergot caracterizada por vasoespasmos e isquemia do sistema nervoso central, extremidades e outros tecidos (ver secção 4.3).

Níveis elevados de cisaprida foram relatados em pacientes recebendo eritromicina e cisaprida concomitantemente. Isso pode resultar em prolongamento do intervalo QTc e arritmias cardíacas, incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e torsades de pointes. Efeitos semelhantes foram observados com a administração concomitante de pimozida e claritromicina, outro antibiótico macrolídeo.

O uso de eritromicina em pacientes que estão recebendo altas doses de teofilina pode estar associado a um aumento nos níveis séricos de teofilina e potencial toxicidade da teofilina. Em caso de toxicidade da teofilina e/ou níveis séricos elevados de teofilina, a dose de teofilina deve ser reduzida enquanto o paciente estiver recebendo terapia concomitante com eritromicina. Existem relatos publicados sugerindo que quando a eritromicina oral é administrada concomitantemente com a teofilina há uma diminuição significativa nas concentrações séricas de eritromicina. Esta diminuição pode resultar em concentrações subterapêuticas de eritromicina.

Houve relatos pós-comercialização de toxicidade da colchicina com o uso concomitante de eritromicina e colchicina.

Hipotensão, bradiarritmias e acidose láctica foram observadas em pacientes recebendo verapamil concomitantemente, um bloqueador dos canais de cálcio.

A cimetidina pode inibir o metabolismo da eritromicina, o que pode levar a um aumento da concentração plasmática.

Foi relatado que a eritromicina diminui a depuração da zopiclona e, portanto, pode aumentar os efeitos farmacodinâmicos dessa droga.

Dados observacionais mostraram que a coadministração de azitromicina com hidroxiquina em pacientes com artrite reumatoide está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular. Devido ao potencial de risco semelhante com outros macrolídeos quando usados em combinação

com hidroxicloroquina ou cloroquina, deve-se considerar cuidadosamente o equilíbrio entre benefícios e riscos antes de prescrever eritromicina para qualquer paciente que esteja tomando hidroxicloroquina ou cloroquina.

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. No entanto, estudos observacionais em humanos relataram malformações cardiovasculares após exposição a medicamentos contendo eritromicina durante o início da gravidez.

Há uma grande quantidade de dados de estudos observacionais realizados em vários países sobre a exposição à eritromicina durante a gravidez, em comparação com nenhum uso de antibiótico ou uso de outro antibiótico durante o mesmo período (> 24.000 exposições no primeiro trimestre). Embora a maioria dos estudos não sugira uma associação com efeitos adversos fetais, como malformações congênitas maiores, malformações cardiovasculares ou aborto espontâneo, há evidências epidemiológicas limitadas de um pequeno aumento do risco de malformações congênitas maiores, especificamente malformações cardiovasculares após a exposição à eritromicina no primeiro trimestre.

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

Portanto, a eritromicina só deve ser usada durante a gravidez se clinicamente necessário e espera-se que o benefício do tratamento supere quaisquer pequenos riscos aumentados que possam existir.

Amamentação

A eritromicina pode ser excretada no leite materno. Deve-se ter cuidado ao administrar eritromicina a mães lactantes devido a relatos de estenose pilórica hipertrófica infantil em lactentes amamentados.

Houve relatos de que a exposição materna a antibióticos macrolídeos dentro de 7 semanas após o parto pode estar associada a um risco maior de estenose pilórica hipertrófica infantil (IHPS).

Fertilidade

Nenhum dado disponível

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A eritrocina não tem influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A lista de efeitos indesejáveis mostrados abaixo é apresentada por classe de sistema de órgãos, termo preferido MedDRA e frequência usando as seguintes convenções de frequência:

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reacções adversas
Infecções e infestações	Raro	*Colite pseudomembranosa
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Não conhecido	Eosinofilia.
Distúrbios do sistema imunológico	Não conhecido	Ocorreram reacções alérgicas que variam de urticária e erupções cutâneas leves a anafilaxia.
Distúrbios psiquiátricos	Não conhecido	Alucinações
Distúrbios do sistema nervoso	Não conhecido	**Convulsões, confusão e vertigem
Distúrbios oculares	Não conhecido	Neuropatia óptica mitocondrial
Distúrbios do ouvido e labirinto	Não conhecido	Surdez, zumbido *** Perda auditiva reversível

Distúrbios cardíacos	Não conhecido	Prolongamento do intervalo QTc, torsades de pointes, palpitações e distúrbios do ritmo cardíaco, incluindo taquiarritmias ventriculares. Parada cardíaca, fibrilação ventricular.
Distúrbios vasculares	Não conhecido	Hipotensão.
Problemas gastrointestinais	Não conhecido	Estenose hipertrófica do piloro infantil. ****Pancreatite, diarreia, anorexia, desconforto abdominal superior, náuseas, vômitos
Distúrbios hepatobiliares	Não conhecido	Insuficiência hepática, hepatite hepatocelular (ver secção 4.4), hepatomegalia, disfunção hepática, hepatite colestática, icterícia.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Não conhecido	Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA). Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, angioedema, erupções cutâneas, prurido, urticária, exantema.
Distúrbios renais e urinários	Não conhecido	Nefrite intersticial
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Não conhecido	Dor no peito, febre, mal-estar
Investigações	Não conhecido	Aumento dos valores das enzimas hepáticas

* Foi raramente notificado em associação com a terapêutica com eritromicina (ver secção 4.4).

** Houve relatos isolados de efeitos colaterais transitórios no sistema nervoso central, no entanto, uma relação de causa e efeito não foi estabelecida.

*** Houve relatos isolados, ocorrendo principalmente em pacientes com insuficiência renal ou em altas doses.

**** Os efeitos colaterais mais frequentes das preparações orais de eritromicina são gastrointestinais e estão relacionados à dose.

População pediátrica

Espera-se que a frequência, tipo e gravidade das reacções adversas em crianças sejam as mesmas que em adultos.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do website do Yellow Card Scheme:

www.mhra.gov.uk/yellowcard ou procurem MHRA Yellow Card no Google Play ou Apple App Store.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Perda de audição, náuseas graves, vômitos e diarreia.

Tratamento

Lavagem gástrica, medidas gerais de suporte.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico, código ATC: **J01FA01**

Mecanismo de acção

A eritromicina exerce sua acção antimicrobiana ligando-se à subunidade ribossômica 50S de microrganismos susceptíveis e suprime a síntese de proteínas. A eritromicina é geralmente activa contra a maioria das cepas dos seguintes organismos, tanto *in vitro* quanto em infecções clínicas:

Bactérias Gram positivas - *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae* (como adjuvante da antitoxina), *Staphylococci spp*, *Streptococci spp* (incluindo Enterococci).

Bactérias Gram negativas - *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp*.

Mycoplasma - *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Outros organismos - *Treponema pallidum*, *Chlamydia spp*, *Clostridia spp*, L-formas, os agentes que causam tracoma e linfogranuloma venéreo.

Nota: A maioria das cepas de *Haemophilus influenzae* é susceptível às concentrações alcançadas após doses normais.

Pontos de interrupção do teste de susceptibilidade:

Pontos de interrupção de MIC clínica EUCAST para eritromicina (versão 11.0, válida a partir de 01-01-2021):

Patógeno	Susceptível (mg/L)	Resistente (mg/L)
<i>Staphylococcus spp</i>	≤1	>2
Streptococcus grupos A,B,C,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
Pontos de interrupção não relacionados à espécie	IE*	IE*

1) As evidências clínicas da eficácia dos macrolídeos nas infecções respiratórias por H. influenza são conflitantes devido às altas taxas de cura espontânea. Caso haja necessidade de testar algum macrolídeo contra esta espécie, os pontos de corte epidemiológicos (ECOFFS) devem ser utilizados para detectar cepas com resistência adquirida. O ECOFF para eritromicina é de 16 mg/l.

*"IE" indica que não há evidências suficientes de que a espécie em questão seja um bom alvo para terapia com a droga. Um MIC com um comentário, mas sem uma categorização S, I ou R, pode ser relatado.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas e informações locais sobre resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Conforme necessário, deve-se procurar aconselhamento especializado quando a prevalência local da resistência for conhecida e a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções for questionável.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

É absorvido no intestino delgado.

Distribuição

É amplamente distribuído pelos tecidos do corpo.

Biotransformação

Ocorre pouco metabolismo e apenas cerca de 5% é excretado na urina.

Eliminação

A meia-vida de eliminação é de aproximadamente duas horas. É excretado principalmente pelo fígado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados pré-clínicos de relevância para o prescritor que sejam adicionais aos já incluídos em outras secções do RCM.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista de excipientes

Amido de Milho BP

Celulose Microcristalina BP

Cruz Carmelose Sódica BP

Citrato de sódio BP

Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP

Carboximetilcelulose de sódio BP

Sílica Coloidal Anidra BP

Talco Purificado BP

Estearato de Magnésio BP

Instacoat universal Rosa IH [A05R01521]

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

36 meses

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco e a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade. Mantenha fora do alcance das crianças

6.5. Natureza e conteúdo de recipiente

As capsulas de Eritromicina 500 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 comprimidos e em blisters de 10 comprimidos, embalados numa caixinha contendo 10 blisteres.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Segundo a lei local aplicável e procedimento operacional padrão do fabricante

7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

Fabricado por:

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

1293

9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado

06 de Julho de 2018

10. Data da revisão do texto