

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Erythromycin Panpharma 1 g, infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Erytromysiini 1g
(Erytromysiinilaktobionaattina)
1 injektiopulloa varten

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valkoinen tai kellertävä hygrooskooppinen infuusiokuiva-aine, liuosta varten

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Erythromycin Panpharma on tarkoitettu seuraavien asianmukaisesti diagnosoitujen, herkkien organismikantojen aiheuttamien (ks. kohta 5.1) bakteeri-infektioiden hoitamiseen aikuisilla ja lapsilla, kun antotapa suun kautta ei ole mahdollista tai riittävää.

- sidekalvotulehdus,
- atyyppisten aiheuttajien aiheuttama keuhkokuume,
- hinkuyskä,
- urogenitaaliset infektiot,
- vaikea gastroenteriitti,
- kurkkumätä,
- lymphogranuloma venereum.

Erytromysiini on tarkoitettu myös seuraavien infektioiden hoitoon potilailla, jotka ovat yliherkkiä beetalaktaameille tai kun beetalaktaamien käyttö ei sovi muista syistä:

- Välikorvatulehdus vaikeissa tapauksissa,
- Avohoitopneumonia (ks. kohta 4.4),
- Iho- ja pehmytkudosinfektiot,
- Bakteereista johtuva kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe,

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Laskimonsisäinen hoito on korvattava oraalisella antotavalla sopivana ajankohtana.

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset (>40 kg)

Tavallinen annos on 1–2 g päivässä, joka vastaa 25 mg/kg/vrk jaettuina annoksina (yleensä 3–4 kerta-annosta).

Vakavat infektiot

Annosta voidaan nostaa 4 grammaan päivässä, mikä vastaa 50 mg/kg/vrk vakavissa infektioiden tapauksissa. Suurin vuorokausiannos on 4 g.

Alle 12-vuotiaat tai ≤40 kg painavat lapset

1 kk – 12-vuotiaat lapset: Vauvojen ja alle 12-vuotiaiden lasten päiväannos on yleisimpien infektioiden tapauksessa 15–20 mg erytromysiiniä painokiloa kohti jaettuna 3–4 kerta-annokseen. Tämä annos voidaan kaksinkertaistaa käyttöaiheesta riippuen.

Vastasyntyneet (syntymästä 1 kuukauden ikään)

10–15 mg/kg/vrk jaettuna 3 kerta-annokseen

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt:

Maksan toimissa normaalisti erytromysiini kertyy maksaan ja erittyy sappeen. Vaikka maksan toimintahäiriön vaikutusta erytromysiinin erittymiseen ja sen puoliintumisaikaan potilaissa ei tunneta, antibioottia antaessa tulee noudattaa varovaisuutta varsinkin tapauksissa, joissa maksan akuutista vajaatoiminnasta kärsivä potilas saa suuria annoksia erytromysiiniä. Tässä tapauksessa seerumitasojen valvonta ja annoksen pienentäminen ovat tarpeen.

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

Munuaiserityksen alhainen osuus ehdottaisi, että munuaisten vajaatoiminnasta (lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma on yli 10 ml/min) kärsivien potilaiden annosta ei ole välttämättä tarpeen muuttaa.

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt, on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen toksisuutta, joten annostuksen muuttaminen voi tällaisissa tapauksissa olla aiheellista:

- Yli 4 g päiväannosten antaminen saattaa lisätä erytromysiinistä johtuvien kuulonmenetysten riskiä iäkkäillä potilailla varsinkin, jos heillä esiintyy munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.
- Kun munuaisten toiminta on kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt (seerumin kreatiniinipitoisuus 2,0 mg/dl, munuaisten vajaatoiminta ja virtsattomuus) suurin päiväannos yli 14-vuotiailla nuorilla ja aikuisilla (joiden kehonpaino on yli 50 kg) on 2 g erytromysiiniä per päivä.
- Munuaisten vaikeasta vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min) kärsivillä potilailla erytromysiiniannosta on vähennettävä 50–75 % normaalista annoksesta ja se on annettava tavanomaisen hoito-ohjelman mukaisesti. Suurin päiväannos ei saa ylittää 2 g.

Erytromysiini ei poistu hemodialyysin eikä peritoneaalidialyysin avulla. Tästä johtuen lisäannosta ei suositella potilaille, joilla on säännöllisiä dialyysihoitoja.

Iäkkäät

Käytä aikuisten annosta varovaisuutta noudattaen. Iäkkäillä potilailla, varsinkin munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta kärsivillä, saattaa olla suurempi riski erytromysiinin aiheuttamaan kuulonmenetykseen, kun heille annetaan 4 g/vrk tai sitä suurempia erytromysiiniannoksia.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Erytromysiini voidaan antaa jatkuvana tai toistuvana infuusiona.

Tämä infuusio tulisi antaa 60 minuutin aikana, koska nopea infuusio liittyy todennäköisemmin paikallisiin ärsyttäviin vaikutuksiin sekä QT-ajan pidentymiseen, rytmihäiriöihin tai verenpaineen laskuun. Infuusion kestoa tulisi pidentää potilailla, joilla on riskitekijöitä tai aiempia todisteita rytmihäiriöistä. Toistuviin laskimoinfuusioihin käytettävien liuosten valmisteluun tulisi käyttää vähintään 200 ml laimennetta laskimoärsytyksen minimoimiseksi.

Erytromysiinipitoisuus ei saa ylittää 5 mg/ml ja erytromysiinipitoisuudeksi suositellaan 1 mg/ml (0,1 % liuos).

Erytromysiiniä tulee antaa vain laskimonsisäisesti. Valtimonsisäinen injektio on ehdottomasti vasta-aiheinen. Se saattaa johtaa angiospasmiiin ja iskemiaan. Myös lihaksensisäiset injektiot ja laskimonsisäiset bolukset ovat vasta-aiheisia.

Suonensisäimen hoito tulisi korvata oraalisella antotavalla 2–7 päivän jälkeen. Hoidon onnistumisen kannalta erytromysiinin käyttöä tulisi jatkaa 2–3 päivää oireiden häviämisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Potilaat, jotka ovat tunnetusti yliherkkiä erytromysiinille, jollekin kohdassa 6.1 mainitulle lääkkeen apuaineelle tai muille makrolidiantibiooteille.

Samanaikainen hoito astemitsolilla, terfenadiinilla, disopyramidilla, sisapridilla, pimotsidilla, torajyväalkaloideilla (kuten ergotamiinilla ja dihydroergotamiinilla) simvastatiinilla, atorvastatiinilla tai lovastatiinilla.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tai potilaat, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA IV).

Erytromysiiniä ei tulisi antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut QT-ajan pidentyminen (synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen) tai kammioperäinen rytmihäiriö, mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia (torsades de pointes) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Erytromysiiniä ei tulisi antaa potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia tai hypomagnesemia QT-ajan pidentymisriskin vuoksi).

Samanaikainen käyttö lääkkeillä, jotka saattavat johtaa QT-ajan pidentymiseen, kuten luokkien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, tietyt neuroleptit, tri- ja tetrasykliset masennuslääkkeet, arseenitrioksidi, metadoni ja budipiini, tietyt fluorokinolonit, imidatsoli, antifungaaliset lääkkeet ja malarialääkkeet, kuten laskimonsisäinen pentamidiini.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erytromysiiniä ei tavallisesti suositella yhdistettäväksi seuraavien kanssa:

Alfutsosiini, dopaminergiset torajyväalkaloidit, buspironi, karbamatsepiini, siklosporiini, kolkisiini, disopyramidi, ebastiini, halofantriini, lumefantriini, takrolimuusi, teofylliini, tolterodiini, triatsolaami.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

QT-ajan pidentymistä on havaittu potilailla, joita hoidetaan makrolideilla, mukaan lukien erytromysiinillä (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8). QT-ajan piteneminen kertoo sydänlihaksen repolarisaatioon kohdistuvista vaikutuksista, jotka voivat lisätä rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien kammiotakykardian kehittymisriskiä. Kuolemantapauksia on raportoitu.

Erytromysiiniä tulisi käyttää varoen seuraavissa tapauksissa;

Potilaat, joilla on sepelvaltimotauti, vaikea sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriöitä tai kliinisesti merkityksellinen bradykardia.

Potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Iäkkäät potilaat voivat olla QT-ajan suhteen alttiimpia lääkettäisiin liittyville vaikutuksille (ks. kohta 4.8).

Makrolidien käytön yhteydessä esiintyviä kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia tutkivissa epidemiologisissa tutkimuksissa on saatu vaihtelevia tuloksia. Joissain havainnointitutkimuksissa on tunnistettu harvinainen makrolideihin, mukaan lukien erytromysiiniin, liittyvä rytmihäiriön, sydäninfarktin ja kardiovaskulaarisen kuolleisuuden lyhyen aikavälin riski. Nämä löydökset on huomioitava ja suhteutettava hoidon hyötyihin erytromysiiniä määrättäessä.

Asiainmukaiset laboratoriotestit ovat tarpeellisia, mukaan lukien elektrolyyttianalyysit tarvittaessa, kun on olemassa elektrolyyttihäiriöiden riskitekijöitä, kuten diureettiset ja laksatiiviset lääkkeet,

oksentelu, ripuli, insuliinin käyttö hätätilanteissa, munuaissairaus tai ruokahaluttomuus, sillä elektrolyyttihäiriöt lisäävät rytmihäiriöiden todennäköisyyttä.

Yliherkkyyksireaktiot

Erytromysiinihoidon aikana saattaa esiintyä vakavia ja hengenvaarallisia allergisia reaktioita, esimerkiksi vakavia ihosairauksia, kuten nokkosihottuma, erythema multiforme exudativum, Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (erityisesti kaikenikäisillä lapsilla), angioedeema tai anafylaksia. Pitkäaikaisen käytön aikana saattaa esiintyä superinfektiota, mikä aiheuttaa ei-herkkien organismien liikakasvua.

Kortikosteroideilla tai kortikotropiineilla hoidetut potilaat

Kortikosteroideja tai kortikotropiineja saaville potilaille annettaessa parenteraalisia nesteitä, erityisesti natriumioneja sisältäviä, tulee noudattaa varovaisuutta.

Myasthenia gravis

Erytromysiinin on raportoitu pahentavan myasthenia graviksen oireita, mikä saattaa johtaa hengityselinten hengenvaaralliseen heikkenemiseen. Hengitysvaikeuksien ilmetessä tulee noudattaa riittäviä varotoimenpiteitä (ks. kohta 4.8).

Keuhkokuume

Streptococcus pneumoniae -bakteerin aiheuttaman keuhkokuumeen yhteydessä erytromysiiniä tulisi antaa ainoastaan potilaille, jotka ovat yliherkkiä beetalaktaameille tai kun beetalaktaamit eivät sovi muista syistä. Muussa tapauksessa erytromysiiniä voidaan käyttää ensilinjan hoitona vain atyyppisten aineiden aiheuttamaan keuhkokuumeeseen.

Clostridium difficileen liittyvä ripuli (CDAD) / Pseudomembranoottinen koliitti

Kuten muillakin laajakirjoisilla antibiooteilla, erytromysiinin käytön yhteydessä on raportoitu harvoin pseudomembranoottista koliittia, vaihdellen vakavuudeltaan lievistä ripulista hengenvaarallisiin koliittiin.

Käytännössä kaikki antibiootit, mukaan lukien erytromysiini, ovat yhteydessä *Clostridium difficileen* liittyvään ripuliin (CDAD). CDAD saattaa ilmetä jopa kaksi kuukautta erytromysiinihoidon jälkeen, vaihdellen lievistä ripulista hengenvaarallisesti progressiiviseen koliittiin. Tässä tapauksessa hoidon lopettamista tulisi harkita indikaatiosta riippuen ja tarvittaessa tulisi aloittaa asianmukainen hoito (esim. erityiset antibiootit/kemoterapia-aineet, joiden tehokkuus on kliinisesti todistettu). Peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat vasta-aiheisia pseudomembranoottisen koliitin yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneillä on raportoitu synnynnäistä hypertrofista mahaportin ahtaumaa (IHPS) erytromysiinihoidon jälkeen. Epidemiologiset tutkimukset, mukaan lukien meta-analyysien tiedot, viittaavat IHPS-riskin 2–3-kertaiseen lisääntymiseen sen jälkeen, kun vauva on altistunut erytromysiinille. Tämä riski on suurin, kun vauva altistuu erytromysiinille elämän ensimmäisten 14 päivän aikana. Käytettävissä olevien tietojen mukaan riski on 2,6 % (95 % luottamusväli: 1,5–4,2 %) erytromysiinille altistumisen jälkeen tänä ajanjaksona. IHPS-riski valtaväestössä on 0,1–0,2 %. Koska erytromysiinillä voidaan hoitaa vastasyntyneiden sairauksia, joihin liittyy merkittävää kuolevuutta tai sairastavuutta (kuten Bordetella pertussis- tai Chlamydia trachomatis -bakteerien aiheuttamat infektiot), erytromysiinihoidon hyödyt tulee arvioida tarkkaan IHPS:n kehittymisen riskiä ajatellen. Potilaita tai heidän huoltajiaan tulisi neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos oksentelua tai ärtyisyyttä ilmenee ruokinnan yhteydessä.

Kuten muistakin makrolideista, myös tästä lääkeaineesta on ilmoitettu harvinaisia vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP). Jos potilas saa allergisen reaktion, hoito tällä lääkkeellä on lopetettava ja asianmukainen hoito on aloitettava. Lääkäreiden on muistettava, että allergiset oireet voivat palata, kun symptomaattinen hoito lopetetaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erytromysiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Erytromysiini on CYP3A4:n ja kuljetusproteiinin P-glykoproteiinin inhibiittori. Eri CYP3A4:n substraattien inhibiitioastetta on vaikea ennustaa. Siksi erytromysiiniä ei tule käyttää samanaikaisesti CYP3A4:n substraattia sisältävien lääkkeiden kanssa, ellei substraatin plasmapitoisuuksia, vaikutuksia tai haittavaikutuksia voida seurata tarkasti. Muiden CYP3A4:n metabolisoimien lääkevalmisteiden annosta voi olla tarpeen pienentää ja yhteiskäytön erytromysiinin kanssa tulisi tapahtua varoen (esim. asenokumaroli, alfentaniili, bromokriptiini, silostatsoli, siklosporiini, heksobarbitaali, kolkisiini, metyyliprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, takrolimuusi, valproaatti, vinblastiini, antimykootit, kuten flukonatsoli, ketokonatsoli ja itrakonatsoli). Vaihtoehtoisesti CYP3A4:n substraattien käyttö tulisi keskeyttää erytromysiinihoidon ajaksi.

Lääkevalmisteet, jotka saattavat pidentää QT-aikaa

Erytromysiini vaikuttaa terfenadiinin, astemitsolin ja pimotsidin metaboliaan samanaikaisen käytön aikana. Harvinaisia tapauksia vakavista, mahdollisesti kuolemaan johtavista kardiovaskulaarisista tapahtumista, kuten sydänpysähdys, kääntyvät kärjet ja muut kammioarytmiat, on havaittu, ja siksi näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Sisapridin kohonneita tasoja on havaittu potilailla, jotka saavat erytromysiiniä ja sisapridia samanaikaisesti. Tämä saattaa johtaa QT-ajan pitenemiseen ja sydämen rytmihäiriöihin, mukaan lukien kammiotakykardia, kammiovärinä ja kääntyvien kärkien takykardia. Samankaltaisia vaikutuksia on havaittu disopyramidin ja erytromysiinin samanaikaisessa käytössä, ja niitä voidaan odottaa myös astemitsolia tai pimotsidia käyttävillä potilailla. Astemitsolin, sisapridin, disopyramidin ja pimotsidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Erytromysiini saattaa estää kinidiinin metaboliaa, johtaen C_{max}-arvojen 40 % nousuun terveillä vapaaehtoisilla. Kohonneista plasmapitoisuuksista ja kääntyvien kärkien takykardiasta on tutkimuslosteita. Jos potilas saa samanaikaisesti hoitoa erytromysiinillä, kinidiinin plasmatasoja tulisi hallita.

Varovaisuuteen on syytä, kun erytromysiiniä annetaan potilaille, jotka käyttävät muita QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.4).

Sildenafil

Tiedot viittaavat siihen, että erytromysiini estää sildenafilin metaboliaa. Sildenafilin 25 mg aloitusannosta tulee harkita.

Bentsodiatsepiinit

Erytromysiinin on raportoitu vähentävän triatsolaamin, alpratsolaamin, klotsapiinin ja niihin liittyvien bentsodiatsepiinien puhdistumaa ja siten lisäävän näiden lääkevalmisteiden farmakologisia vaikutuksia. Erytromysiinillä esihoidettujen terveiden vapaaehtoisten tsopiklonin imeytyminen on nopeampaa, johtaen korkeampiin plasmapitoisuuksiin ja voimakkaampiin hypnoottisiin vaikutuksiin kontrolliin verrattaessa.

Teofylliini

Samanaikainen hoito erytromysiinillä ja suurilla teofylliiniannoksilla saattaa johtaa plasman korkeampiin teofylliinipitoisuuksiin ja mahdollisesti teofylliinitoksisuuteen, johtuen todennäköisesti metabolian estymisestä. Samanaikaisen käytön aikana teofylliinin plasmatasoja tulisi valvoa myrkyllisten plasmatasojen välttämiseksi (annoksen pienentäminen). Erytromysiinin plasmapitoisuuksia voidaan pienentää, jos erytromysiiniä annetaan suun kautta teofylliinin kanssa, johtaen mahdollisesti subterapeuttisiin erytromysiinitasoihin.

Oraaliset antikoagulantit

Erytromysiinin ja oraalisten antikoagulanttien (esim. varfariini, rivaroksabaani) samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu lisääntyneistä antikoagulanttisista vaikutuksista.

Feksofenadiini

Jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti erytromysiinillä ja feksofenadiinilla, plasman feksofenadiinipitoisuudet nousevat 2–3-kertaiseksi, johtuen luultavasti imeytymisen lisääntymisestä.

Statiinit

Erytromysiini estää useiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien metaboliaa, johtuen kyseisten lääkevalmisteiden kohonneisiin plasmapitoisuuksiin. Erytromysiini lisää myös simvastatiinihapon plasmapitoisuuksia (5-kertaisesti). Klaritromysiinin ja lovastatiinin tai simvastatiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu harvinaisia rhabdomyolyytitapauksia, liittyen kohonneisiin plasmapitoisuuksiin. Erytromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti simvastatiinin, atorvastatiinin tai lovastatiinin kanssa. Näiden lääkevalmisteiden käyttö tulee keskeyttää erytromysiinihoidon ajaksi.

Torajyväalkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini)

On olemassa tutkimuslauseita kliinisestä ergotismista, jolle on ominaista vasospasmi ja iskemia keskushermostossa, raajoissa ja muissa kudoksissa, johtuen torajyväalkaloidien kohonneista plasmapitoisuuksista makrolidiantibioottien samanaikaisen käytön aikana. Tällainen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Digoksiini

Erytromysiinin ja digoksiinin samanaikainen käyttö saattaa johtaa plasman kohonneisiin digoksiinipitoisuuksiin. Plasmapitoisuuksien hallintaa tulisi harkita erytromysiinihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Annosten muuttaminen voi olla tarpeen.

Hypotensiota, bradyarytmiaa ja maitohappoosidoosia on havaittu potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti kalsiumkanavien salpaajiin kuuluvalla verapamiililla.

Muiden lääkkeiden vaikutukset erytromysiinin farmakokinetiikkaan

CYP3A4 metaboloii erytromysiiniä. Tästä johtuen tämän entsyymin vahvat inhibiittorit saattavat estää erytromysiinin metaboliaa, mikä johtaa kohonneisiin plasmapitoisuuksiin.

CYP3A4:n toimintaa indusoivat lääkevalmisteet (kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) saattavat indusoida erytromysiinin metaboliaa. Tämä saattaa johtaa erytromysiinin subterapeutisiin tasoihin ja näin ollen heikentää sen vaikutusta. Tämä induktio pienenee asteittain 2 viikon ajan alkaen CYP3A4:n toimintaa indusoiden aineiden käytön keskeytyksestä. Erytromysiiniä ei tulisi käyttää CYP3A4:n indusoiden käytön aikana eikä 2 viikkoon hoidon keskeytyksestä.

Simetidiini saattaa estää erytromysiinin metaboliaa, johtuen kohonneisiin plasmapitoisuuksiin.

Erytromysiinin metabolian estymistä on tarkkailtava erytromysiinin ja proteaasimestäjien samanaikaisen käytön aikana.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Erytromysiiniä koskevia lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole tehty eläimillä, mutta tutkimukset koskien muita erytromysiinin kaltaisia, hERG-kanavia mahdollisesti salpaavia makrolideja ovat osoittaneet sikiökuolemia ja epämuodostumia (kuten sydän- ja verisuonivikoja ja suolakihalkioita). Mekaaniset tutkimukset ovat osoittaneet, että hERG-kanavien salpaajat aiheuttavat sydän- ja verisuonivikoja ja sikiökuolemia aiheuttamalla rytmihäiriöitä sikiölle.

Asiamukaisesti kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana oleville naisille. Erytromysiiniä ei tulisi antaa raskaana oleville naisille, elleivät hyödyt ole mahdollisia riskejä suuremmat. Ihmisillä tehdyt havainnointitutkimukset osoittivat poikkeavuuksia sydämessä ja verisuonissa, kun raskaana olevat naiset ottivat erytromysiiniä sisältäviä lääkkeitä raskauden varhaisvaiheessa. Erytromysiini läpäisee istukan ja nostaa sikiön plasmapitoisuuksia, jotka ovat noin 5–20 % äidin rajoista. Ilmiöön liittyviä riskejä ei ole kuitenkaan osoitettu selkeästi.

Imetys

Erytromysiiniä ei suositella imettäville äideille, elleivät odotetut hyödyt ole suurempia kuin mahdolliset riskit. Imettävillä naisilla erytromysiini erittyy äidinmaitoon 0,5–6,2 mg/ml määrissä.

Näiden määrien ei tiedetä olevan haitallisia. Noin 50 % lääkkeestä erittyy äidinmaitoon, mikä saattaa aiheuttaa lapselle ruoansulatuskanavan häiriöitä sekä mahdollisesti mahaportin ahtauman. Lisäksi blastomycetes-sienen aiheuttama herkkyys tai infektio ovat mahdollisia. Imetyksen aikaisen käytön hyödyt ja riskit tulee arvioida tarkoin.

Hedelmällisyys

Tietoja erytromysiinin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että erytromysiinillä ei ole teratogeenisiä vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Erytromysiinin haittavaikutukset voivat heikentää kykyä ajaa autoa ja käyttää koneita. Tähänastinen kokemus on osoittanut, että erytromysiinillä on korkeintaan vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Alla esitetty haittavaikutusprofiili perustuu markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin. Useimmin raportoidut haittavaikutukset olivat ruoansulatuskanavan häiriöt, pääosin anoreksian lievät muodot, yökkäily, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat, epämukavuus, kouristukset, löysät ulosteet tai ripuli.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin perustuvat haittavaikutukset on luetteloitu alla olevassa taulukossa elinjärjestelmäluokkien ja esiintyvyyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) Harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) Hyvin harvinainen ($< 1/10000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokat	Esiintymistiheys				
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, esim. suun tai emättimen kandidiaasi	Pseudo-membraanoottinen koliitti		
Veri ja imukudos					Eosinofilia
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot	Allerginen turvotus/ angioedeema, anafylaktinen reaktio, mukaan lukien anafylaktinen sokki, anafylaksia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Anoreksia		

Psyykkiset häiriöt					Hallusinaatiot
Hermosto				Myasthenia graviksen ilmentyminen tai pahentuminen	Ohimenevät keskushermoston sairaudet, kuten sekavuus, epileptiset kohtaukset, kouristukset, hallusinaatiot, päänsärky, uneliaisuus tai huimaus.
Silmät					Näköhäiriöt, kuten kaksoiskuvat ja näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin				Tinnitus ja pääasiallisesti ohimenevä kuulonmenetys tai kuurous, ensisijaisesti potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta tai potilailla, joita hoidetaan suurilla annoksilla	
Sydän					Sydämentykytys ja sydämen rytmihäiriöt, eteisiskammiokatkos, QT-ajan pidentyminen, kammioekstrasystolia, kammioarytmia (kääntyvien kärkien takykardia) ja kammio-takykardioita erityisesti potilailla, joiden QT-ajan pidentyminen näkyy jo

					EKG:ssä tai jotka käyttävät samanaikaisesti mahdollisesti proarytmisiä tai QT-aikaan vaikuttavia aineita, sydämenpysähdys, kammiovärinä
Verisuonisto		Tromboflebiitti			Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset oireet)
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatuskanavan häiriöt, pääasiallisesti lievät anoreksian muodot, yökkäily, oksentelu, vatsakivut, pahoinvointi, ilmavaivat, epämukavuus, kouristukset, löysät ulosteet tai ripuli.		Synnynnäinen hypertrofinen mahaportin ahtauma (IHPS); haimatulehdus		
Maksa ja sappi			Kolestaasi ja keltatauti, erityisesti pitkäaikaisessa käytössä (2–3 viikkoa) ja erityisesti olemassa olevien maksavaurioiden yhteydessä sekä toistuvassa hoidossa ja potilailla, joilla on allergioita	Kolestaattinen hepatiitti tai hepatiitin kaltaiset oireet, hepatomegalia, maksan vajaatoiminta, maksan toimintahäiriö,	
Iho ja ihonalainen kudος		Verentungos ja urtikariaalinen eksanteema, kutina, ihottuma		Erythema multiforme exudativum, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

				epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin syndrooma, etenkin kaikenikäisillä lapsilla)	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Turvotus nivelissä		
Munuaiset ja virtsatie				Interstitiaalinen nefriitti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kipu ja/tai ärsytys pistoskohdassa	Lääkekuume		Rintakivut, kuume, huonovointisuus
Tutkimukset		Tiettyjen maksa-entsyymien (transaminaasit (ALT ja AST), LDF, alkalifosfataasi, Y-GT ja bilirubiini) lisääntyminen			

Pediatriset potilaat

Oksentelua tai ärtyneisyyttä aterioiden yhteydessä pikkulapsilla Vastasyntyneillä on esiintynyt synnynnäistä hypertrofista mahaportin ahtaumaa (IHPS) erytromysiinihoidon jälkeen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus on alhainen. Yliannostukseen saattaa liittyä ototoksisuutta, kuulon heikkenemistä, kolestaasia, kammioarytmioita, voimakasta pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Nämä oireet ovat tavallisesti korjaantuvia ja katoavat, kun erytromysiinihoito lopetetaan. Elintoimintoja tukevan yleisen hoidon lisäksi ei ole ehdotettu muita erityisiä hoitotoimia. Yliannostuksen tapahtuessa erytromysiinihoito tulisi keskeyttää tai lopettaa oireista riippuen. Erytromysiiniä ei voi poistaa vatsakalvo- tai hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: SYSTEEMISET BAKTEERILÄÄKKEET ATC-koodi: J01FA01
Erytromysiini on puolisynteettinen makrolidi, jolla on 14-jäseninen laktonirengas.

Vaikutusmekanismi

Erytromysiini tuhoaa mikrobeja sitoutumalla herkkien mikro-organismien ribosomin 50S-alayksikköön ja estämällä proteiinisynteesiä.

Erytromysiini ei sitoudu isäntäsolujen sytoplasmiseen membraaniin. Tämä on mahdollinen selitys sen alhaiselle toksisuudelle ja turvallisuusprofiilille.

Erytromysiini on bakteriostaattinen ja bakterisidinen, riippuen sen konsentraatiosta ja organismin tyypistä. Se estää proteiinisynteesiä sitoutumalla ribosomaalisiin alayksiköihin, estämällä aminosyylin lähetin-RNA:n translokaation ja estämällä polypeptidisynteesiä aiheuttamatta muutoksia nukleiinihapon sykliin.

Erytromysiini toimii tavallisesti seuraavien orgasmien useimpia kantoja vastaan in vitro ja kliinisissä infektioissa:

Resistenssi:

Tunnetut resistenssimekanismit indikaatioihin liittyvissä taudinaiheuttajissa:

- Effluksimekanismit saattavat johtaa makrolidiresistenssiin. Erytromysiiniresistenssi saattaa johtua effluksipumppujen lisääntymisestä sytoplasmisessa membraanissa, mikä vaikuttaa vain 14- ja 15-jäsenisiin makrolideihin (nk. "M²-fenotyyppi).
- Ribosomaalisten sitoutumispaikkojen metylaatio. Vaikutuskohdan affiniteettia voidaan vähentää 23S rRNS:n metylaatiolla, johtaen resistenssiin makrolideille (M), linkosamideille (L) ja ryhmän B gram-positiivisille streptokokeille (SB) (nk. "MLSB²-fenotyyppi).
- Makrolidien entsyymi-inaktivaatiolla on vain vähäinen kliininen merkitys.

Erytromysiinin "M²-fenotyypissä on täydellinen ristiresistenssi klaritromysiinin, roksitromysiinin tai atsitromysiinin välillä. "MLSs"-fenotyypissä on lisäksi ristiresistenssi klindamysiinille ja ryhmän B gram-positiivisille streptokokki-bakteerille. 16-jäseniselle makrolidille spiramysiinille on osittainen ristiresistenssi.

Herkkyydestien raja-arvot:

Erytromysiiniä on testattu käyttämällä erytromysiinin tavallista laimennustoimenpidettä. Tämän tuloksensa määritettiin pienin kasvua estävä pitoisuus (MIC) herkille ja resistenteille bakteereille. EUCAST:in (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea) erytromysiinin suositellut MIC-raja-arvot on esitetty alla olevassa MIC-testauksen taulukossa (mg/l):

EUCAST:in kliiniset MIC-raja-arvot erytromysiinille (versio 9.0, voimassa 1.1.2019 alkaen):

Patogeeni	Herkkä (mg/l)	Resistentti (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1	>2
<i>Streptokokkiryhvät A,B,C,G</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 Huomautus 1)	> 16 Huomautus 1)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Campylobacter jejuni</i>	4	4
<i>Campylobacter coli</i>	8	8
<i>Lajista riippumattomat raja-arvot</i>	IE*	IE*

1) Kliininen näyttö makrolidien tehokkuudesta hengitysteiden *H. influenzae*-infektioissa on korkean spontaanin paranemisasteen vuoksi ristiriitaista. Jos makrolideja on tarpeen testata tämän lajin suhteen, on käytettävä epidemiologista raja-arvoja (ECOFF) hankitun resistenssin omaavien kantojen havaitsemiseksi. Erytromysiinin ECOFF on 16 mg/l.

* "IE" tarkoittaa, että ei ole riittävästi todisteita siitä, että lääke soveltuu hyvin kyseisen kannan hoitamiseen. MIC saatetaan raportoida kommentilla, mutta ilman S-, I-, tai R-luokitusta.

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella eri lajeilla maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisten resistenssitietojen käyttäminen on suotavaa erityisesti hoidettaessa vaikeita infektioita. Asiantuntijan mielipidettä on kysyttävä tarvittaessa, kun resistenssiä esiintyy paikallisesti siten, että aineen käyttö ainakin joissakin infektioityypeissä on kyseenalaista.

Tavallisesti herkät lajit:

Aerobiset gram-positiiviset bakteerit

Corynebacterium diphtheriae

Corynebacterium minutissimum

Streptococcus pyogenes

Aerobiset gram-negatiiviset bakteerit

Bordetella pertussis

Campylobacter jejuni

Moraxella catarrhalis

Muut bakteerit

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi voi olla ongelma:

Aerobiset gram-positiiviset bakteerit

Staphylococcus aureus (metisilliiniherkkä)

Streptococcus pneumoniae

Aerobiset gram-negatiiviset bakteerit

Haemophilus influenzae

Muut bakteerit

Treponema pallidum

Luontaisesti resistentit lajit:

Aerobiset gram-negatiiviset bakteerit

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Aerobiset gram-positiiviset bakteerit

Staphylococcus aureus (metisilliiniresistentti)+

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Erytromysiinin näennäinen jakautumistilavuus on noin 45 % kehon painosta terveillä henkilöillä. Tämä suuri jakautumistilavuus on yhdenmukainen erytromysiinin laajan kudospenetraation kanssa. Erytromysiini leviää helposti useimpiin kehon nesteisiin, paitsi selkäydinnesteeseen. Aivokalvontulehduksissa korkeammat pitoisuudet ovat kuitenkin ilmeisiä.

Biotransformaatio

Kanien mikrosomeilla tehdyssä tutkimuksessa on osoitettu, että erytromysiini demetyloituu des-N-metyylierytromysiiniin ja formaldehydiin.

Eliminaatio

Maksan toiminnan ollessa normaali, erytromysiini konsentroituu maksaan ja erittyy sappeen; maksan toimintahäiriön vaikutusta erytromysiiniin eritykseen ei tunneta.

12–15 % suonensisäisesti annetusta erytromysiinistä erittyy aktiivisessa muodossa virtsaan.

Lääke erittyy myös ulosteeseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Plasman eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla puoliintumisaika voi pidentyä 4–7 tuntiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Erytromysiinin akuutti ja krooninen oraalinen toksisuus on alhainen.

Teratogeenisuudesta tai muista haittavaikutuksista ei ole vahvistettuja todisteita lisääntyvissä naarasrotissa, jotka saivat erytromysiiniemästä suullisesti putken kautta 350 mg/kg/vrk (7 kertaa ihmisen annos) parittelun, raskauden tai vieroituksen aikana.

Teratogeenisuudesta tai sikiötoksisuudesta ei havaittu mitään näyttöä, kun erytromysiiniemästä annettiin oraalisesti putken kautta raskaana oleville naarasrotille ja -hiirille 700 mg/kg/vrk annoksina (14 kertaa ihmisten annos) ja raskaana oleville naaraskaneille 125 mg/kg/vrk annoksina (2,5 kertaa ihmisten annos).

Syntymäpainoissa havaittiin lievää laskua, kun naarasrotille annettiin oraalisesti suuria 700 mg/kg/vrk annoksia erytromysiiniemästä ennen parittelua ja parittelun, raskauden ja imetyksen aikana. Poikueen painot olivat verrattavissa kontrolliin vieroituksen alkaessa. Teratogeenisuudesta tai vaikutuksista lisääntymiseen ei havaittu todisteita tällä annoksella. Kun 700 mg/kg/vrk annosta (14 kertaa ihmisten annos) annettiin raskauden loppuvaiheilla ja imetyksen aikana, poikueen syntymäpainoissa, kasvussa tai eloonjäännissä ei havaittu haittavaikutuksia.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus ja muutokset hedelmällisyyteen

Pitkäaikaisissa tutkimuksissa (2 vuotta), jossa erytromysiinistearaatin oraalista muotoa annettiin lähes 400 mg/kg/vrk annoksina rotille ja lähes 500 mg/kg/vrk annoksina hiirille, ei havaittu todisteita tuumorigeenisuudesta.

Mutageenisuustutkimukset eivät paljastaneet genotoksisuuden mahdollisuutta eikä selkeitä vaikutuksia hedelmällisyyteen havaittu uros- ja naarasrotilla, joille annettiin erytromysiiniemästä 700 mg/kg/vrk oraalisesti putken kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Liuksessa oleva erytromysiinilaktobionaatti ei sekoitu, johtuen pääasiallisesti sen pH:n muutoksista, β -laktaamiantibioottien, aminoglykosidien, tetrasykliinien, kloramfenikolin, kolistiinin, aminofylliinin, barbituraatien, difenyylihydantoiinin, hepariinin, fentiatsiinin, riboflaviinin (B2-vitamiinin), B6-vitamiinin tai C-vitamiinin kanssa. Tästä johtuen laskimonsisäiseen antoon tarkoitettua erytromysiiniä ei tulisi sekoittaa edellä mainittujen lääkkeiden kanssa infuusioliuksessa.

Muiden, 6-8 välillä olevaa pH-arvoa muuttavien liuosten lisääminen vähentää erytromysiinilaktobionaatin vakautta.

Huomautus: Natriumkloridiliuoksia tai muita epäorgaanisia suoloja sisältäviä liuoksia ei tulisi käyttää kantaliuoksen valmistamiseen (ks. kohta 6.6), sillä ne saattavat aiheuttaa saostumista.

6.3 Kestoaika

36 kuukautta

Kantaliuos: Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia jääkaapissa (2-8°C).

Laimennettu liuos: Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia jääkaapissa (2-8°C).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti.

Jos käyttövalmista liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa normaalisti ylittää 24 tuntia jääkaapissa, ellei liuotusta/laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohdat 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön tyyppi III kirkas, lasinen injektiopullo. Pakkauskoot: 1, 10, tai 25 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten.

Erytromysiini saatetaan käyttökuntoon ja laimennetaan edelleen ennen infuusion antamista.

Liuoksen valmistaminen annettavaksi:

Valmistamiseen tarvitaan kaksi vaihetta, käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen.

1. Käyttökuntoon saattaminen: Älä käytä 0,9 % natriumkloridiliuosta tässä vaiheessa.

- a. Kääntelee injektiopulloa kevyesti, jotta kuiva-aine löystyy ennen käyttökuntoon saattamista.
- b. Valmista kantaliuos, joka vastaa 50 mg/ml erytromysiiniemästä lisäämällä 20 ml injektionesteisiin käytettävää vettä Erythromycin Panpharma 1 g -injektiopullon sisältöön. Varmista liuotinta lisätessäsi, että se tulee kosketuksiin kaikkien pullon seinämien kanssa (esimerkiksi pitämällä pulloa vaakasuorassa).
- c. Ravista pulloa hyvin, kunnes kuiva-aine on liuennut täydellisesti. Liukeneminen voi olla vaikeaa ja saattaa kestää muutaman minuutin.

Käyttökuntoon saatettua liuosta voidaan säilyttää jääkaapissa 24 tunnin ajan.

2. Laimentaminen

Laimentamiseen tulee käyttää ainoastaan 0,9 % natriumkloridiliuosta tai 5 % glukoosiliuosta.

- Jaksottainen infuusio: Liuos valmistetaan sekoittamalla käyttökuntoon saatetun Erythromycin Panpharma 1 g -injektiopullon sisältö (20 ml) 200 ml:aan tai 500 ml:aan jompaa kumpaa laimennusainetta, jolloin laimennetun liuoksen loppupitoisuudeksi saadaan joko 5 mg/ml tai 2 mg/ml.
- Jatkuva infuusio: Liuos valmistetaan sekoittamalla käyttökuntoon saatetun Erythromycin Panpharma 1 g -injektiopullon sisältö (20 ml) 500 ml:aan tai 1000 ml:aan jompaa kumpaa laimennusainetta, jolloin laimennetun liuoksen loppupitoisuudeksi saadaan joko 2 mg/ml tai 1 mg/ml.

Laimennettua liosta voidaan säilyttää jääkaapissa 24 tunnin ajan. Laimennettu liuos annetaan lisäämättä mitään muita aineita.

Lapsilla alustavasti laimennettavan lioksen määrää ja infuusion tilavuutta tulee säätää lapsen painon mukaan valitun annoksen mukaisiksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PANPHARMA
Z.I. DU CLAIRAY
35133 LUITRÉ
RANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31422

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.10.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.6.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.7.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.