

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abboticin 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Erytromysiinilaktobionaatti, joka vastaa 1 g erytromysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Valmisteen kuvaus: Infuusiokuiva-aine: Valkoinen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Erytromysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamat infektiot, esim. hengitystieinfektiot (erityisesti penisilliiniyliherkillä potilailla), hinkuyskä, *Mycoplasma pneumoniae*, legioonalaistauti sekä stafylokokki-infektiot. *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamat uretriitit ja servisiitit.

Antibiioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssiä ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisille 250 mg joka 6. tunti tai 300 mg joka 8. tunti.

Vaikeimmissa infektioissa on enimmäisannoksena 4 g vrk:ssa jaettuna useaan osa-annokseen. Lapsille 15–50 mg/kg/vrk jaettuna 4–6 annokseen. Voidaan myös antaa laskimonsisäisenä kestitiputuksena sekä aikuisille että lapsille.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Erytromysiiniä on annettava varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Ototoksisuuden estämiseksi erytromysiiniä saa antaa korkeintaan 1,5 g/vrk, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Abboticina ei saa antaa bolusinjektiona (nopeana injektiona).

Infuusio voidaan antaa lyhytkestoisena tai jatkuvana infuusiona.

Kun valmiste annetaan lyhytkestoisena infuusiona, luoksen vahvuus saa olla enintään 5 mg/ml eikä sitä saa antaa nopeana infuusiona (enimmäisnopeus 5 ml/min). Jos näitä varotoimia ei noudateta, anto saattaa aiheuttaa laskimoon kipua.

Koska nopeaan infuusioon liittyy todennäköisemmin sydämen rytmihäiriöitä tai matalaa verenpainetta, erytromysiini-infuusio suositellaan antamaan vähintään 60 minuutin kestoisena. Jos potilaalla on sydämen rytmihäiriöiden riskitekijöitä tai hänellä on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä, infuusio pitää antaa pidempikestoisena.

Erytromysiinilaktobionaatin antaminen jatkuvana infuusiona on suositeltavaa, koska näin infuusion antonopeus on alhaisempi ja erytromysiinipitoisuudet pienempiä. Kuitenkin myös lyhytkestoisten infuusioiden anto on tehokasta, jos infuusioiden väli on korkeintaan 6 tuntia.

Valmiste on ennen antoa saatettava käyttökuntoon ja sen jälkeen laimennettava. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Laskimonsisäinen erytromysiini tulee korvata oraalilla erytromysiinillä mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiempi tiedossa oleva yliherkkyys makrolideille.

Samanaikainen terfenadiini-, astemitsoli-, pimotsidi- domperidoni- tai sisapridilääkitys.

Erytromysiiniä ei pidä antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut QT-ajan pidentymistä (synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen) tai kammioperäisiä sydämen rytmihäiriöitä, kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

Erytromysiiniä ei pidä antaa potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriöitä (hypokaleemiaa, hypomagnesemiaa QT-ajan pidentymisen riskin vuoksi).

Terfenadiini: samanaikainen terfenadiinihoito sydänsairauksissa (rytmihäiriö, bradykardia, pidentynyt QT-aika, iskemia) tai elektrolyyttitasapainon häiriö. Kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että erytromysiinihoito saattaa aiheuttaa kääntyvien kärkien oireyhtymän terfenadiinihoitoa saavilla potilailla, koska erytromysiini estää voimakkaasti terfenadiinin aineenvaihduntaa. Samanaikaista käyttöä tulisi välttää. Disopyramidi: Kaksi tapausselostusta ja ihmisen maksan mikrosomeilla tehtyt *in vitro*-tutkimukset viittaavat siihen, että erytromysiini voi estää disopyramidin aineenvaihduntaa ja siten pidentää QT-aikaa.

Abboticin 1 g infuusio voidaan antaa vain jatkuvana tai lyhyenä infuusiona laskimoon. Sitä ei saa antaa suonensisäisenä injektiona.

Erytromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa, jotka metaboloituvat laajasti CYP3A4:n välityksellä (lovastatiini tai simvastatiini), koska myopatian, myös raskauden, vaara on suurentunut (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Ergotamiinin tai dihydroergotamiinin samanaikainen käyttö.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Makrolideilla, erytromysiini mukaan lukien, hoitoa saaneilla potilailla on havaittu QT-ajan pidentymistä, mikä kuvastaa vaikutuksia sydämen repolarisaatioon ja siten sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen riskiä (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).
Kuolemantapauksia on raportoitu.

Erytromysiinin käytössä pitää olla varovainen seuraavissa tilanteissa:

- potilaalla on sepelvaltimotauti, vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriöitä tai kliinisesti oleellista bradykardiaa
- potilas käyttää samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, joihin liittyy QT-ajan pidentymistä (ks. kohta 4.3 ja 4.5).

Läkkäät potilaat voivat olla herkempiä lääkkeisiin liittyville QT-aikaan kohdistuville vaikutuksille (ks. kohta 4.8).

Makrolideihin liittyviä sydämen ja verisuoniston haittavaikutuksia selvittäneiden epidemiologisten tutkimusten tulokset ovat olleet vaihtelevia. Joissakin havainnointitutkimuksissa on tunnistettu makrolideihin, myös erytromysiiniin, liittyvien rytmihäiriöiden, sydäninfarktin ja sydän- ja verisuonikuolleisuuden harvinainen lyhytaikainen riski. Lääkettä määrättäessä nämä havainnot on otettava huomioon, ja suhteutettava ne hoidon hyötyihin.

Erytromysiini erittyy pääasiallisesti maksan kautta. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on heikentynyt maksan toiminta.

Lähes kaikkien antibakteeristen aineiden, myös makrolidien, käytön yhteydessä on ilmoitettu pseudomembranoottista koliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan (ks. kohta 4.8).

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.

Clostridium difficile -bakteeriin liittyvää ripulia (CDAD) on ilmoitettu lähes kaikkien antibakteeristen aineiden, myös erytromysiinin, käytön yhteydessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan kohtavaan koliittiin. Hoito antibakteerisilla aineilla muuttaa normaalia suolistoflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile*n liikakasvuun. CDAD:n mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla on ripulia antibioottien käytön jälkeen. Huolellinen anamneesi on tarpeen, sillä CDAD:tä on ilmoitettu esiintyvän yli kahden kuukauden ajan antibakteerisen aineen antamisesta.

Ilmoitetut tiedot viittaavat siihen, että erytromysiini ei kulkeudu sikiöön riittävän suurina pitoisuuksina, jotka estäisivät synnynnäisen syfiliksen. Jos äiti on saanut erytromysiiniä varhaisen syfiliksen hoitoon raskauden aikana, syntyvälle lapselle on annettava asianmukaista penisilliinihoitoa.

Raporttien mukaan erytromysiini voi pahentaa myasthenia gravis -oireita.

Erytromysiinin pitkään jatkunut tai toistuva käyttö voi aiheuttaa sellaisten bakteerien tai sienten liikakasvua, jotka eivät ole herkkiä erytromysiinille. Jos potilaalle ilmaantuu superinfektio, erytromysiinihoito on lopetettava ja aloitettava muu hoito.

Imeväisillä on raportoitu infantiilia hypertrofista mahanportin ahtaumaa (IHPS) erytromysiinihoidon jälkeen. Epidemiologiset tutkimukset, meta-analyysien tiedot mukaan lukien, viittaavat infantiilin hypertrofisen mahanportin ahtauman riskin 2–3-kertaiseen lisääntymiseen imeväisiässä tapahtuneen erytromysiinialtistuksen jälkeen. Tämä riski on suurin, jos erytromysiinille altistutaan ensimmäisten

14 elinpäivän aikana. Saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, että tämän ajanjakson aikana tapahtuneen erytromysiini-altistuksen jälkeen riski on 2,6 % (95 %:n luottamusväli: 1,5–4,2 %). Infantiilin hypertrofisen mahanportin altauman riski yleisessä väestössä on 0,1–0,2 %. Koska erytromysiiniä voidaan käyttää imeväisikäisille sellaisten sairauksien hoitoon, joihin liittyy merkitsevä kuolleisuus tai sairastavuus (kuten hinkuyskä tai klamydia), erytromysiinihoidon hyötyjä on punnittava IHPS:n kehittymisen riskiä vasten. Vanhempia on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos lapselle ilmaantuu oksentelua tai ärtyisyyttä syötön aikana.

Erytromysiini-altistuksen jälkeen on olemassa näkökyvyn heikkenemisen vaara. Joillakin potilailla geneettinen mitokondrion metabolian häiriö, kuten Leberin perinnöllinen optikusneuropatia (LHON) ja autosomaalinen dominantti optinen atrofia (ADOA), saattaa olla myötävaikuttava tekijä.

Laboratoriokokeet

Erytromysiini vaikeuttaa virtsan katekoliamiinien fluorometristä määrittystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erytromysiini on kohtalainen P-glykoproteiinin CYP3A4-isoentsyymin kautta tapahtuvan metabolian estäjä.

Seuraavien sytokromi P450 -järjestelmän kautta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuudet seerumissa saattavat nousta, jos niitä käytetään samanaikaisesti erytromysiinin kanssa: asenokumaroli, alfentaniili, astemitsoli, bromokriptiini, karbamatsepiini, silostatsoli, siklosporiini, digoksiini, dihydroergotamiini, disopyramidi ergotamiini, felodipiini, heksobarbitaali, metyyliprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, fenytoiini, kinidiini, rifabutiini, sildenafili, takrolimuusi, terfenadiini, domperidoni, teofylliini, triatsolaami, valproaatti, vinblastiini sekä antimykoottiset lääkkeet, kuten flukonatsoli, ketokonatsoli ja itrakonatsoli. Potilasta on seurattava asianmukaisesti, ja lääkkeen annostusta on muutettava tarvittaessa. Sytokromi P450 -järjestelmän kautta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia seerumissa on seurattava tarkasti, jos potilas saa samanaikaisesti erytromysiinihoitoa. Lääkkeen määrääjän on tutkittava asianmukaista asiaankuuluvaa lähdekirjallisuutta lisätietojen saamiseksi. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa EKG:ssä.

CYP3A4-isoentsyymin indusoijat (kuten rifampisiini, fenytoiini, karbatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) saattavat indusoida erytromysiinin metaboliaa, mikä voi johtaa terapeuttisen tason alittaviin pitoisuuksiin ja heikentää siten hoidon teho. Induktio vähenee vähitellen kahden viikon kuluessa CYP3A4-indusioijahoidon lopettamisesta. Erytromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti CYP3A4-indusioija hoidon aikana eikä kahteen viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Erytromysiini on vasta-aiheista potilailla, jotka saavat HMG-CoA-reduktaasin estäjiä lovastatiinia ja simvastatiinia (ks. kohta 4.3). Erytromysiinin on raportoitu nostavan HMG-CoA-estäjien pitoisuuksia. Rabdomyolyyssia on ilmoitettu harvoin potilailla, jotka käyttävät näitä lääkkeitä samanaikaisesti.

Ehkäisyvalmisteet: jotkin antibiootit saattavat harvoissa tapauksissa alentaa ehkäisytablettien tehoa häiritsemällä steroidikonjugaattien hydrolyysiä suolistossa ja vähentämällä siten konjugoimattoman steroidin imeytymistä, jolloin aktiivisen steroidin pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.

Histamiini-H1-salpaajat: Hoidossa on oltava varovainen, kun erytromysiiniä käytetään samanaikaisesti histamiini-H1-salpaajien, esim. terfenadiinin, astemitsolin tai mitsolastiinin, kanssa, koska erytromysiini muuttaa näiden lääkeaineiden metaboliaa.

Erytromysiini muuttaa merkittävästi terfenadiinin, astemitsolin ja pimotsidin metaboliaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa. Vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia sydän- ja verisuonitapahtumia on havaittu harvoin. Näitä ovat sydämen pysähdys, käänntyvien kärkien takykardia ja muut kammioarytmiat (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Antibakteeriset aineet: Erytromysiinin ja bakterisidisten beetalaktaamiantibioottien (esim. penisilliini, kefalosporiini) välillä on havaittu antagonismia *in vitro*. Erytromysiini estää klindamysiinin, linkomysiinin ja kloramfenikolin toimintaa. Sama pätee streptomysiiniin, tetrasykliineihin ja kolistiiniin.

Proteaasineestäjät: erytromysiinin hajoamisen inhibitiota on havaittu annettaessa erytromysiiniä samanaikaisesti proteaasineestäjien kanssa.

Oraaliset antikoagulantit: antikoagulanttivaikutuksen lisääntymistä on ilmoitettu, kun erytromysiiniä ja oraalisia antikoagulantteja (esim. varfariini, rivaroksabaani) on käytetty samanaikaisesti.

Triatsolobentsodiatsepiinit (kuten triatsolaami ja alpratsolaami) ja samankaltaiset bentsodiatsepiinit: Erytromysiinin on raportoitu pienentävän triatsolaamin, midatsolaamin ja samankaltaisten bentsodiatsepiinien puhdistumaa. Näin ollen näiden bentsodiatsepiinien farmakologiset vaikutukset saattavat lisääntyä.

Markkinoilletulon jälkeiset ilmoitukset viittaavat siihen, että erytromysiinin ja ergotamiinin tai dihydroergotamiinin samanaikaiseen käyttöön liittyy akuuttia ergotismia, joka on ilmennyt vasospasmina ja keskushermoston, raajojen ja muiden kudosten iskemiana.

Potilailla, jotka saavat samanaikaisesti erytromysiiniä ja sisapridia, on raportoitu sisapridipitoisuuden suurentamista, mikä voi aiheuttaa QTc-ajan pidentymistä ja sydämen rytmihäiriöitä, kammiotakykardiaa, kammioväriä ja käänntyvien kärkien takykardiaa. Pimotsidin ja klaritsomysiinin (joka on myös makrolidiantibiootti) samanaikaisella annolla on havaittu olevan samankaltaisia vaikutuksia.

Erytromysiinin anto suuria teofylliiniannoksia saaville potilaille saattaa suurentaa teofylliinin pitoisuuksia seerumissa ja lisätä teofylliinin mahdollista toksisuutta. Jos potilaalle ilmaantuu teofylliinin toksisuutta ja/tai seerumin teofylliiniinipitoisuuksien suurentamista, teofylliiniannosta on pienennettävä samanaikaisen erytromysiinihoidon ajaksi. Julkaistut raportit viittaavat siihen, että kun erytromysiiniä annetaan suun kautta samanaikaisesti teofylliinin kanssa, erytromysiinin pitoisuudet pienenevät merkittävästi, mikä voi johtaa terapeutin tason alittaviin pitoisuuksiin.

Kolkisiin toksisuutta on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen, kun kolkisiinia on käytetty samanaikaisesti erytromysiinin kanssa.

Hypotensiota, bradyarytmioita ja maitohappoosidoosia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti verapamiilia, kalsiumkanavan salpaajaa.

Simetidiini saattaa estää erytromysiinin metaboloitumista, mikä voi suurentaa erytromysiinin pitoisuutta plasmassa.

Erytromysiinin on raportoitu pienentävän tsopiklonin puhdistumaa, mikä voi lisätä sen farmakodynaamisia vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Erytromysiinia saa käyttää raskaana oleville naisille vain, jos käyttö on selvästi tarpeen.

Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty riittävästi kontrolloituja tutkimuksia. Havainnoivissa tutkimuksissa on kuitenkin ilmoitettu kardiovaskulaarisia epämuodostumia, kun erytromysiiniä on käytetty raskauden aikaisessa vaiheessa.

Erytromysiinin on ilmoitettu läpäisevän istukkaesteen ihmisillä, mutta erytromysiinin pitoisuudet sikiön plasmassa ovat yleensä pieniä.

Saatujen ilmoitusten perusteella raskaana olevan naisten altistumiseen makrolidiantibiooteille 10 viimeisen raskausviikon aikana saattaa liittyä suurentunut kasvanut infantilin hypertrofisen mahaportin ahtauman (IHPS) riski.

Imetys

Erytromysiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Tästä syystä on noudatettava varovaisuutta annettaessa erytromysiiniä imettävälle äidille. Rintaruokitulle imeväiselle on ilmoitettu kehittyneen mahanportin ahtauma, jonka on arveltu olevan yhteydessä äidin erytromysiinihoitoon. Erytromysiini konsentroituu ihmisen rintamaitoon, ja rintaruokituilla imeväisillä on havaittu haittavaikutuksia, kun äidit ovat saaneet erytromysiinihoitoa. Erytromysiiniä on siksi käytettävä varoen imettäville äideille. Kohorttitutkimuksen mukaan makrolidiantibioottien (atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini, roksitromysiini ja spiramysiini) käyttö imetyksen aikana suurensi infantilin hypertrofisen mahaportin ahtauman vaaraa.

Hedelmällisyys

Ei tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai tarkkuutta vaativien koneiden ja laitteiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty jäljempänä elinjärjestelmäluokan, MedDRA preferred term -termien ja yleisyyden mukaisesti. Yleisyydsuokat on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)

melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos Tuntematon	Eosinofilia
Immuunijärjestelmä Harvinainen Tuntematon	Anafylaktinen reaktio Yliherkkyys*
Psyykkiset häiriöt Tuntematon	Aistiharhat

Hermosto Hyvin harvinainen Tuntematon	Myasthenia graviksen paheneminen Huimaus**
Silmät Tuntematon	Näkökyvyn heikkeneminen (ks. kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Ohimenevä kuulon heikkeneminen*** Tinnitus Kuurous, kierto huimaus
Sydän Harvinainen Tuntematon	EKG:ssä näkyvä QT-ajan pidentyminen, kääntyvien kärkien takykardia, sydämentykytys, kammiotakykardia Sydämenpysähdys, kammiovärinä
Verisuonisto Yleinen Tuntematon	Laskimontukkotulehdus Hypotensio
Ruoansulatuselimistö Yleinen Tuntematon	Vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, haimatulehdus, ruokahaluttomuus**** Oksentelu vastasyntyneisyyskaudella. Mahanportin ahtaumaa on ilmoitettu imeväisillä, jotka ovat saaneet erytromysiiniä vastasyntyneisyyskaudella; pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4).
Maksa ja sappi Tuntematon	Kolestaattinen hepatiitti, keltaisuus, epänormaali maksan toiminta, hepatomegalia, maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Harvinainen Tuntematon	Lievät ihoreaktiot, nokkosihottuma, angioödeema, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme. Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Luusto, lihakset ja sidekudos Tuntematon	<u>Rabdomyolyyysi</u>

Munuaiset ja virtsatiet Tuntematon	Interstitiaalinen munuaistulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen	Injektion aikana saattaa esiintyä paikallista ärsytystä, mikä voidaan välttää hitaalla annolla (n. 5 ml/min).
Harvinainen	Anafylaksia, ärtyneisyys vastasyntyneisyyskaudella
Tuntematon	Kipua rintakehässä, kuume, epämukava olo

* Tapausten on raportoitu vaihdelleen lievistä ihoreaktioista ja nokkosihottumasta anafylaksiaan.

Kuten muunkin antibioottiterapian aikana voi erityisesti pitkäaikaiskäytössä tai toistetussa terapiassa esiintyä ei-herkkien bakteerien ja sienien ylikasvua. Erytromysiinihoito on tällöin lopetettava ja sopiva terapia aloitettava.

**Yksittäistapauksina on raportoitu ohimeneviä keskushermostovaikutuksia, kuten sekavuutta, kouristuksia ja kiertohuimausta, mutta syys-seuraussuhdetta ei ole osoitettu.

*** Ilmeni joissakin tapauksissa, kun vuorokausiannos oli 4 g tai enemmän.

**** Nämä vaikutukset yleensä häviävät, kun annosta pienennetään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia 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

Yliannostuksessa lopetetaan erytromysiinihoito välittömästi.

Oireet

Kuulon heikkeneminen, vaikea pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Oireet ovat yleensä ohimeneviä ja häviävät, kun erytromysiinihoito lopetetaan. Toksisuus akuutin yliannostuksen jälkeen on epätavallista.

Hoito:

Yleiset elintoimintoja tukevat toimet.

Hemo- ja peritoneaalidialyysi eivät merkittävästi vaikuta erytromysiiniin, kuten eivät muidenkaan makrolidien, seerumipitoisuuksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, makrolidit, ATC-koodi: J01F A01

Vaikutusmekanismi

Erytromysiinilaktobionaatti on erytromysiinin vesiliukoinen suola, joka soveltuu laskimonsisäiseen annosteluun. Vaikutus on pääasiallisesti bakteriostaattinen ja se saadaan aikaan erytromysiinin sitoutumisella bakteerien ribosomeihin, jolloin niiden proteiinisynteesi estyy. Pneumokokkeja ja streptokokkeja vastaan voidaan saada bakterisidinen teho.

Erytromysiinin antibakteerinen kirjo käsittää grampositiiviset sekä tietyt gramnegatiiviset bakteerit. Erityisesti voidaan mainita streptokokit, pneumokokit, stafylokokit, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis* sekä legioonalaistautia aiheuttavat bakteerit. Erytromysiinillä on lisäksi vaikutusta klamydiaan, mykoplasmaan, riketsiaan sekä bakteerien L-muotoihin. Erytromysiinillä ei ole tehoa aerobisiin, gramnegatiivisiin suolistobakteereihin, mutta se saattaa vaikuttaa anaerobiseen suolistoflooraan.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Yleensä saavutetaan korkeat seerumikonsentraatiot välittömästi. 500 mg:n injeksiolla odotettavissa oleva seerumikonsentraatio on 30 min. kuluttua 10 mikrog/ml tai korkeampi. Imeytymisen jälkeen erytromysiini jakautuu eri kudoksiin. Sitoutuminen plasmaproteiineihin on noin 60–80 %. Erityisen korkea konsentraatio saavutetaan maksassa ja sapessa erityisolosuhteista riippuen. Riittävä konsentraatio on osoitettu mukoosassa ja eritteessä sekä akuutissa että kroonisessa sinuiitissa, seroösisen välikorvantulehduksen eritteessä sekä nielu- että kitarisakudoksessa. Erytromysiini läpäisee sen sijaan vain vähäisessä määrin veri-aivoesteen ja n. 10 % siitä läpäisee istukan.

Eliminaatio

Mikäli maksan toiminta on normaali, konsentroiduu erytromysiini maksaan ja erittyy pääasiallisesti sapsen ja ulosteen kautta. Tästä johtuen saattaa erytromysiini vaikuttaa anaerobiseen suolistoflooraan. Ainoastaan pieni määrä (alle 5%) erittyy virtsan kautta, joten erytromysiiniä voidaan antaa normaaliannoksina potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeneesi, mutageneesi ja hedelmällisyyden heikkeneminen

Pitkäaikaisessa (2 vuotta kestäneessä) tutkimuksessa, jossa rotille annettiin enintään 400 mg/kg/vrk ja hiirille enintään 500 mg/kg/vrk erytromysiinistearaattia suun kautta, ei ilmennyt viitteitä tuumorigeenisuudesta.

Mutageenisuusutkimuksissa ei havaittu genotoksista potentiaalia, eikä erytromysiiniemäksellä ollut ilmeisiä vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin 700 mg/kg/vrk letkulla suun kautta.

Erytromysiiniemäksen teratogeenisuudesta tai muista lisääntymiseen liittyvistä haittavaikutuksista ei ole saatu viitteitä naarasrotilla, joille annettiin erytromysiiniemästä letkulla suun kautta 350 mg/kg/vrk (7-kertainen ihmiselle tarkoitettuun annokseen verrattuna) ennen parittelua, parittelun aikana, tiineyden aikana ja vieroituksen aikana. Raskaana oleville naisille ei kuitenkaan ole tehty riittäviä kontrolloituja tutkimuksia.

Koska eläimillä tehdyt lisääntymiskokeet eivät aina ennusta vaikutusta ihmisikiöön, tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Erytromysiinin on raportoitu läpäisevän istukkaesteen, mutta erytromysiinin pitoisuudet sikiön plasmassa ovat yleensä pieniä.

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.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Kantaliuos tulee laimentaa välittömästi.

Laimennetun liuoksen käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys riippuu laimentamiseen käytettävästä infuusioliuksesta, ks. kohta 6.6.

Valmiste pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti, ellei avaamis-/laimentamistapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 g:n injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön, hävitä mahdollinen käyttämätön liuos.

Valmiste on saatettava käyttökuntoon ja sitten laimennettava ennen antoa.

1. Kantaliuoksen valmistaminen

5-prosenttinen kantaliuos (50 mg erytromysiiniä/ml) valmistetaan liuottamalla injektiopullon sisältämä kuiva-aine (1 g erytromysiiniä) 20 ml:aan injektioneiteisiin käytettävää vettä. Kantaliuos on laimennettava edelleen ennen antoa potilaalle.

2. Kantaliuoksen laimentaminen

a) Liuos jaksottaista infuusiota varten:

20 ml kantaliuosta laimennetaan edelleen lisäämällä se 200–250 ml:aan sopivaa infuusioliuosta (ks. jäljempänä).

b) Liuos jatkuvaa infuusiota varten:

20 ml kantaliuosta laimennetaan edelleen lisäämällä se 500 ml:aan tai 1000 ml:aan sopivaa infuusioliuosta (ks. jäljempänä).

Kantaliuoksen kanssa sekoitettavaksi sopivat infuusioliuokset:

- Ringerin isotoninen natriumkloridiliuos, 9 mg/ml natriumkloridi-infuusioliuos. Näihin liuoksiin sekoitettu valmiste pitää käyttää 12 tunnin kuluessa.
- 50 mg/ml ja 100 mg/ml glukoosiliuos samoin kuin Ringerin glukoosiliuos yhdessä 14 mg/ml natriumbikarbonaattiliuoksen kanssa.

Glukoosia sisältävät liuokset on lisättävä ensin natriumbikarbonaattipuskuriin, jotta varmistetaan neutraali liuos. Näihin liuoksiin sekoitettu valmiste pitää käyttää 6 tunnin kuluessa.

Varmista ennen valmisteen antoa potilaalle, ettei käyttökuntoon saatetussa infuusioliuoksessa ole hiukkasia havaittavissa.

Infuusioliuoksen pH vaikuttaa erytromysiinin säilyvyyteen. Erytromysiiniä ei saa lisätä liuoksiin, joiden pH on alle 5, vaan se on silloin annettava injektiona, esim. infuusiolaitteen sivuhaaran kautta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9143

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.10.1985
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.5.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abboticin 1 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Erytromycinlaktobionat motsvarande erytromycin 1 g.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning

Beskrivning av produkten: Pulver till infusionsvätska: vitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Infektioner orsakade av mikroorganismer känsliga för erytromycin, såsom luftvägsinfektioner (särskilt hos patienter med penicillinöverkänslighet), kikhosta, *Mycoplasma pneumoniae*, legionärsjukdomar och stafylokockinfektioner. Uretrit och cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis*.

Vid genomförandet av antibiotikabehandling bör det tas hänsyn till officiella och lokala riktlinjer för antibiotikaresistens och lämplig användning av antimikrobiell terapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

För vuxna 250 mg var 6:e timme eller 300 mg var 8:e timme.

Vid de svåraste infektionerna är maximal dos 4 g per dygn uppdelad i flera doser. För barn 15–50 mg/kg/dygn uppdelade i 4–6 doser. Kan också ges som kontinuerlig intravenös infusion till både vuxna och barn.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Erytromycin ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion ska inte ges mer än 1,5 g erytromycin per dygn för att förhindra ototoxicitet. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttlig nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Abboticin ska inte ges som bolusinjektion (snabb injektion).

Infusionen kan ges som en kort eller kontinuerlig infusion.

Vid kortvarig infusion ska lösningens styrka inte överstiga 5 mg/ml, och den ska inte ges som snabb infusion (maximal hastighet 5 ml/min). Om dessa försiktighetsåtgärder inte följs kan administreringen orsaka smärta i venen.

Det rekommenderas att erytromycininfusionen ges under minst 60 minuter eftersom en snabb infusion i högre grad är förknippad med hjärtarytmier eller hypotoni. En längre infusionstid ska användas till patienter med riskfaktorer för hjärtarytmi eller hjärtarytmi i anamnesen.

Kontinuerlig infusion av erytromycinlaktobionat är att föredra på grund av den långsammare infusionshastigheten och den lägre koncentrationen av erytromycin. Kortvariga infusioner är emellertid också effektiva om infusionsintervallet är högst 6 timmar.

Preparatet ska beredas och spädas före administrering. Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Intravenös erytromycin ska ersättas med oral erytromycin så snart som möjligt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare känd överkänslighet mot makrolider.

Samtidig behandling med terfenadin, astemizol, pimizid, domperidon eller cisaprid.

Erytromycin ska inte ges till patienter med en historik av QT-förlängning (medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning) eller ventrikulär hjärtarytmi, inklusive torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Erytromycin ska inte ges till patienter med elektrolytstörningar (hypokalemi, hypomagnesemi på grund av risken för förlängning av QT-intervall).

Terfenadin: samtidig behandling med terfenadin vid hjärtsjukdomar (arytmi, bradykardi, förlängd QT-intervall, ischemi) eller elektrolytobalans. Experimentella studier tyder på att behandling med erytromycin kan orsaka torsades de pointes hos patienter som får terfenadin, eftersom erytromycin starkt hämmar metabolismen av terfenadin. Samtidig användning bör undvikas. Disopyramid: Två fallstudier och *in vitro* studier med humana levermikrosomer indikerar att erytromycin kan hämma metabolismen av disopyramid och därmed förlänga QT-intervallet.

Abbotcin 1 g infusion kan endast ges som en kontinuerlig eller kort infusion i en ven. Det får inte ges genom intravenös injektion.

Erytromycin ska inte användas samtidigt med HMG-CoA-reduktashämmare (statiner) som metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4 (lovastatin eller simvastatin) på grund av en ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig användning av ergotamin eller dihydroergotamin.

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulära händelser

Förlängning av QT-intervallet, som återspeglar effekter på hjärtrepolarisation som medför risk för att utveckla hjärtarytmier och torsades de pointes, har observerats hos patienter som behandlats med makrolider inklusive erytromycin (se avsnitt 4.3, 4.5 och 4.8). Dödsfall har rapporterats.

Erytromycin bör användas med försiktighet i följande;

- Patienter med kranskärlssjukdom, svår hjärtsvikt, störningar i hjärtats retledningssystem eller kliniskt relevant bradykardi.
- Patienter som samtidigt tar andra läkemedel i samband med QT-förlängning (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Äldre patienter kan vara mer känsliga för läkemedelsrelaterade effekter på QT-intervallet (se avsnitt 4.8).

Epidemiologiska studier som undersöker risken för negativa kardiovaskulära resultat med makrolider har visat varierande resultat. Vissa observationsstudier har identifierat en sällsynt korttidsrisk för arytmier, hjärtinfarkt och hjärtdödighet i relaterade till makrolider, inklusive erytromycin. Hänsyn till dessa fynd bör balanseras med behandlingsfördelar vid ordinerings av erytromycin.

Eftersom erytromycin huvudsakligen utsöndras via levern ska försiktighet iaktas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion.

Pseudomembranös kolit kan förekomma vid användning av nästan alla antibakteriella medel inklusive makrolider och kan variera i svårhetsgrad från lindrig till livshotande (se avsnitt 4.8).

Liksom för andra makrolider har sällsynta allvarliga allergiska reaktioner, däribland akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), rapporterats för detta läkemedel. Om en allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämplig behandling inledas. Läkare måste vara medvetna om att de allergiska symtomen kan återkomma när den symtomatiska behandlingen sätts ut.

Diarré orsakad av *Clostridium difficile* (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive erytromycin, och kan variera i svårhetsgrad från lindrig diarré till dödlig kolit. Behandling med antibakteriella medel förändrar den normala tarmfloran, vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*. CDAD måste övervägas hos alla patienter som upplever diarré efter antibiotikabehandling. Noggrann medicinsk anamnes är nödvändig eftersom CDAD har rapporterats inträffa mer än två månader efter administrering av antibakteriella medel.

De rapporterade data tyder på att erytromycin inte passerar över till fostret i tillräckligt höga koncentrationer för att hämma medfödd syfilis. Om modern har fått erytromycin för behandling av tidig syfilis under graviditeten, ska barnet ges lämplig penicillinbehandling.

Det finns rapporter om att erytromycin kan förvärra symtom på myasthenia gravis.

Långvarig eller upprepade användning av erytromycin kan leda till överväxt av icke-känsliga bakterier eller svampar. Om superinfektion uppkommer ska erytromycinbehandlingen avbrytas och annan lämplig behandling sättas in.

Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS) har rapporterats hos spädbarn efter erytromycinbehandling. Epidemiologiska studier inklusive data från metaanalyser tyder på en 2-3 faldig ökning av risken för IHPS efter exponering för erytromycin hos spädbarn. Denna risk är högst efter exponering för erytromycin under de första 14 levnadsdagarna. Tillgängliga data tyder på en risk på 2,6 % (95 % CI: 1,5 - 4,2 %) efter exponering för erytromycin under denna tidsperiod. Risken för IHPS i den allmänna befolkningen är 0,1 - 0,2 %. Eftersom erytromycin kan användas vid behandling av tillstånd hos spädbarn som är associerade med signifikant mortalitet eller morbiditet (såsom pertussis och klamydia)

ska nyttan av erytromycinbehandlingen vägas mot den potentiella risken att utveckla IHPS. Föräldrar bör informeras om att kontakta läkare om kräkning eller irritabilitet vid matning uppstår.

Det finns risk för synnedsättning efter exponering för erytromycin. En existerande genetisk metabolisk mitokondriedysfunktion, så som Lebers hereditär optisk neuropati (LHON) och autosomt dominant optikusatrofi (ADOA), spela en bidragande roll hos vissa patienter.

Laboratorietester

Erytromycin interfererar med den fluorimetriska bestämningen av urinkatekolaminer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Erytromycin är en måttlig hämmare av metabolismen av P-glykoprotein via isoenzymet CYP3A4.

Ökade serumkoncentrationer av följande läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-systemet kan uppstå vid samtidig användning med erytromycin: acenokumarol, alfentanil, astemizol, bromokriptin, karbamazepin, cilostazol, cyklosporin, digoxin, dihydroergotamin, disopyramid, ergotamin, felodipin, hexobarbital, metylprednisolon, midazolam, omeprazol, fenytoin, kinidin, rifabutin, sildenafil, takrolimus, terfenadin, domperidon, teofyllin, triazolam, valproat, vinblastin och antimykotiska läkemedel, såsom flukonazol, ketokonazol och itraconazol. Patienterna ska övervakas på adekvat sätt, och vid behov ska dosen justeras. Serumkoncentrationer av läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-systemet ska övervakas noggrant hos patienter som samtidig behandlas med erytromycin. Förskrivaren bör konsultera relevant litteratur för mer information.

Särskilt försiktig krävs med läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet på EKG.

Läkemedel som inducerar isoenzymet CYP3A4 (såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört) kan inducera metabolismen av erytromycin. Detta kan resultera i subterapeutiska nivåer av erytromycin och minskad effekt. Induktionen minskar gradvis under två veckor efter avslutad behandling med CYP3A4-inducerare. Erytromycin ska inte användas under behandling med CYP3A4-inducerare och två veckor efter avslutad behandling.

HMG-CoA-reduktashämmare: Erytromycin är kontraindicerat till patienter som får behandling med HMG-CoA-reduktashämmarna lovastatin och simvastatin (se avsnitt 4.3). Erytromycin har rapporterats öka koncentrationen av HMG-CoA-hämmare. Sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats hos patienter som samtidigt tar dessa läkemedel.

Antikonceptionella medel: vissa antibiotika kan i sällsynta fall minska effekten av p-piller genom att interferera med den bakteriella hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen och därmed återabsorptionen av okonjugerad steroid. Härigenom kan plasmanivåerna av aktiv steroid sjunka.

Antihistamin H1-antagonister: Försiktighet ska iakttas vid användning av erytromycin och H1-antagonister som terfenadin, astemizol och mizolastin, eftersom deras metabolism förändras av erytromycin.

Erytromycin modifierar signifikant metabolismen av terfenadin, astemizol och pimozid vid samtidig administrering. Sällsynta fall av allvarliga och potentiellt livshotande kardiovaskulära händelser inklusive hjärtstopp, torsades de pointes och andra ventrikulära arytmier har observerats (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Antibakteriella medel: Antagonism har observerats *in vitro* mellan erytromycin och baktericida beta-laktamantibiotika (t.ex. penicillin, cefalosporin). Erytromycin hämmar aktiviteten av klindamycin, linkomycin och kloramfenikol. Detsamma gäller streptomycin, tetracykliner och kolistin.

Proteashämmare: Vid samtidig administrering av erytromycin och proteashämmare har hämning av erytromycins metabolism observerats.

Orala antikoagulantia: förstärkta antikoagulantiska effekter har rapporterats när erytromycin och orala antikoagulantia (t.ex. warfarin, rivaroxaban) har använts samtidigt.

Triazolbenzodiazepiner (såsom triazolam och alprazolam) och liknande bensodiazepiner: Erytromycin har rapporterats minska clearance av triazolam, midazolam och liknande bensodiazepiner. De farmakologiska effekterna av dessa bensodiazepiner kan således ökas.

Rapporterna efter marknadsföring tyder på att samtidig användning av erytromycin och ergotamin eller dihydroergotamin är förknippad med akut ergotism karakteriserad av vasospasm och ischemi i centrala nervsystemet, extremiteter och andra vävnader.

Ökade cisapridkoncentrationer har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlas med erytromycin och cisaprid, vilket kan leda till förlängning av QTc-intervall och hjärtarytmi, ventrikulär takykardi, kammarflimmer och torsades de pointes. Samtidig administrering av pimozid och klarizomycin (vilket också är ett makrolidantibiotikum) har visat sig ha liknande effekter.

Samtidig behandling med erytromycin och höga doser teofyllin kan leda till ökade koncentrationer av teofyllin i serum och eventuell teofyllintoxicitet. Vid teofyllintoxicitet och/eller förhöjda serumkoncentrationer av teofyllin ska dosen av teofyllin minskas så länge patienten får samtidig erytromycin. Det har publicerats rapporter som tyder på att koncentrationer av erytromycin minskar signifikant när oral erytromycin ges samtidigt med teofyllin. Denna minskning kan leda till subterapeutiska koncentrationer av erytromycin.

Kolkicintoxicitet har rapporterats efter marknadsföring när kolkicin använts samtidigt med erytromycin.

Hypotension, bradyarytmier och laktatacidos har observerats hos patienter som samtidigt fått verapamil, en kalciumkanalblockerare.

Cimetidin kan hämma metabolismen av erytromycin vilket kan leda till ökade koncentrationer av erytromycin i plasma.

Erytromycin har rapporterats minska clearance av zopiklon, vilket kan öka dess farmakodynamiska effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Erytromycin ska endast användas till gravida kvinnor om det är absolut nödvändigt.

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med kontrollerade studier på gravida kvinnor. Kardiovaskulära missbildningar har emellertid rapporterats i observationsstudier när erytromycin har använts under tidig graviditet.

Erytromycin har rapporterats passera placentabarriären hos människor, men fetala plasmanivåer är generellt låga.

Baserat på rapporter kan exponering av gravida kvinnor för makrolidantibiotika under de sista 10 veckorna av graviditeten förknippas med en ökad risk för infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS).

Amning

Erytromycin passerar över i modersmjölk. Erytromycin ska därför användas med försiktighet hos ammande mödrar. Det har förekommit en rapport om ett ammat spädbarn som utvecklat pylorusstenos som tros vara associerad med användningen av erytromycin av modern. Erytromycin koncentreras i human bröstmjöl, och biverkningar har observerats hos det ammade barnet när modern har fått erytromycinbehandling. Erytromycin ska därför användas med försiktighet hos ammande mödrar. Enligt kohortstudien ökade användningen av makrolidantibiotika (azitromycin, klaritromycin, erytromycin, roxitromycin och spiramycin) under amning risken för infantil hypertrofisk pylorusstenos.

Fertilitet

Data saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Preparatet har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner eller utrustning som kräver precision.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras nedan enligt systemorganklass, MedDRA-föredragen term och frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)

vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet Ingen känd frekvens	Eosinofili
Immunsystemet Sällsynt Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion Överkänslighet*
Psykiska störningar Ingen känd frekvens	Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Förvärring av myasthenia gravis Svindel**
Ögon Ingen känd frekvens	Nedsatt syn (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan Sällsynt Mycket sällsynta	Övergående hörselnedsättning*** Tinnitus

Ingen känd frekvens	Dövhet, yrsel
Hjärtat Sällsynta Ingen känd frekvens	Förlängd QT-intervall i EKG, torsades de pointes, palpitationer, ventrikulära takyarytmier. Hjärtstopp, ventrikeflimmer
Blodkärl Vanliga Ingen känd frekvens	Tromboflebit Hypotension
Magtarmkanalen Vanliga Ingen känd frekvens	Buksmärtor, illamående, diarré, pankreatit, aptitlöshet**** Neonatal kräkning. Pylorusstenos har rapporterats hos spädbarn som har fått erytromycin under neonatalperioden, pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4).
Lever och gallvägar Ingen känd frekvens	Kolestatisk hepatit, gulsot, leverdysfunktion, hepatomegali, leversvikt, hepatit.
Hud och subkutan vävnad Sällsynta Ingen känd frekvens	Lindriga hudreaktioner, urtikaria, angioödem, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletala systemet och bindväv Ingen känd frekvens	<u>Rabdomyolys</u>
Njurar och urinvägar Ingen känd frekvens	Interstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Lokal irritation kan inträffa under injektionen, vilket kan undvikas genom långsam administrering (ca 5 ml/min). Irritabilitet under neonatalperioden Bröstsmärta, feber, sjukdomskänsla.

* De rapporterade fallen har varierat från lindriga hudreaktioner och urtikaria till anafylaxi.

Liksom vid annan antibiotikabehandling kan överväxt av icke-känsliga bakterier och svampar uppstå, särskilt vid långvarig eller upprepad behandling. Erytromycinbehandling ska då avbrytas och lämplig behandling initieras.

** Individuella rapporter om övergående biverkningar på centrala nervsystemet, inklusive förvirring, konvulsioner och yrsel. Dock har inget orsakssamband fastställts.

*** Har förekommit i vissa fall med en daglig dos på 4 g eller högre.

**** Dessa effekter försvinner vanligen när dosen minskas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid överdosering ska behandling med erytromycin omedelbart sättas ut.

Symtom

Hörseledsättning, svår illamående, kräkningar och diarré.

Symtomen är vanligtvis övergående och försvinner när behandling med erytromycin sätts ut.

Toxicitet efter akut överdosering är ovanlig.

Behandling:

Allmänna stödåtgärder.

Hemo- och peritonealdialys påverkar inte signifikant serumkoncentrationer av erytromycin, som för andra makrolider.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider, ATC-kod: J01F A01.

Verkningsmekanism

Erytromycinlaktobionat är ett vattenlösligt salt av erytromycin lämpat för intravenös tillförsel. Effekten är huvudsakligen bakteriostatisk och utövas genom bindning till bakteriernas ribosomer, vars proteinsyntes därmed hämmas. Baktericid effekt mot pneumokocker och streptokocker kan erhållas.

Erytromycinets antibakteriella spektrum omfattar gram-positiva bakterier samt vissa gram-negativa bakterier: t.ex. streptokocker, pneumokocker, stafylokocker, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis* och bakterier som orsakar legionär sjukdom. Erytromycin har också en effekt på klamydia, mykoplasma, rickettia och bakteriella L-former. Erytromycin har ingen effekt på aeroba, gram-negativa tarmbakterier, men den kan påverka den anaeroba tarmfloran.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Höga koncentrationer i serum uppnås vanligen omedelbart. Som ett riktvärde kan anges att efter tillförsel av 500 mg under 30 minuter kan en serumkoncentration på 10 mikrogram/ml eller högre förväntas. Erytromycin distribueras till olika vävnader efter absorption. Plasmaproteinbindningen är cirka 60–80 %. Speciellt höga koncentrationer uppnås i lever och galla beroende på utsöndringsförhållandena. Tillräckligt stor koncentration har påvisats i mukosa och sekret vid akut och kronisk sinuit, i sekret vid sekretorisk mediaotit samt i tonsillvävnad i halsen och svalget. Erytromycin penetrerar å andra sidan endast blod-hjärnbarriären i mindre utsträckning och cirka 10 % passerar genom placentan.

Eliminering

Vid normal leverfunktion koncentreras erytromycin i levern och utsöndras huvudsakligen via gallan och faeces vilket innebär att den anaeroba tarmfloran kan påverkas. Endast en liten mängd, mindre än 5 %, utsöndras via urinen varför erytromycin kan ges i normala doser till patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes, mutagenes och nedsatt fertilitet

Orala långtidsstudier (2-åriga) med erytromycinstearat på råttor upp till 400 mg/kg/dygn och på mus upp till 500 mg/kg/dygn påvisade inga tecken på tumörigenitet.

De genomförda mutagenicitetsstudierna visade inte en genotoxisk potential, och det fanns ingen uppenbar effekt på fertilitet hos han- och honråttor som fick erytromycinbas 700 mg/kg/dygn via sond. Inga tecken på teratogenicitet eller andra negativa effekter på reproduktionen observerades i honråttor vid oral sondmatning med 350 mg/kg/dygn (7 gånger högre än dosen till människa) av erytromycinbas före och under parning, under dräktighet och under avväjning. Det finns emellertid inga adekvat kontrollerade studier på gravida kvinnor.

Eftersom reproduktionsstudier hos djur inte alltid kan förutsäga mänskligt svar, ska läkemedlet endast användas under graviditet om kvinnans tillstånd kräver det.

Erytromycin har visats passera placentabarriären hos människor, men plasmakoncentrationer är i allmänhet låga hos foster.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Stamlösning ska spädas omedelbart.

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning i den utspädda lösningen beror på den infusionslösning som används för utspädning se avsnitt 6.6

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart om inte metoden för öppning/utspädning utesluter risk för mikrobiell kontamination.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska, 1 g.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk, eventuell oanvänd lösning ska kasseras.

Preparatet ska beredas och spädas före administrering.

1. Beredning av stamlösning:

En 5 % stamlösning (50 mg erytromycin/ml) beredes genom att pulvret i injektionsflaskan (1 g erytromycin) löses i 20 ml vatten för injektionsvätskor. Stamlösningen måste spädas vidare före administrering.

2. Spädning av stamlösning

a) Infusionsvätska för intermittert infusion:

20 ml stamlösning spädas ytterligare genom att den sättes till 200–250 ml av lämplig infusionsvätska (se nedan).

b) Infusionsvätska för kontinuerlig infusion:

20 ml stamlösning spädas ytterligare genom att den sättes till 500 ml eller 1000 ml av lämplig infusionsvätska (se nedan).

Infusionsvätskor lämpliga för spädning av stamlösningen:

- Ringer isoton koksaltlösning, natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska. Blandningar med dessa lösningar bör användas inom 12 timmar.
- Glukos 50 mg/ml och 100 mg/ml samt Ringer glukos med natriumbikarbonat 14 mg/ml. Lösningar innehållande glukos måste först tillsättas natriumbikarbonat som buffert för att säkerställa neutralitet. Blandningar med dessa lösningar bör användas inom 6 timmar.

Säkerställ att den färdiga infusionslösningen är fri från partiklar före administrering.

Erytromycinets stabilitet påverkas av infusionslösningens pH. Erytromycin bör ej sättas till lösningar med pH under 5, utan bör då ges som injektion, t.ex. i grenledningen på infusionssetet.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9143

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.10.1985

Datum för den senaste förnyelsen: 15.11.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.05.2021