

## **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 hygroskooppinen 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. Suurin vuorokausiannos on 4 g.

### Alle 12-vuotiaat tai $\leq 40$ kg painavat lapset

1 kk – 12-vuotiaat lapset: Vauvojen ja alle 12-vuotiaiden lasten päiväännos 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 toimiessa 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:**

Munuaisherityksen 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 päiväännosten 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 kreatiinipitoisuus 2,0 mg/dl, munuaisten vajaatoiminta ja virtsattomuus) suurin päiväännos yli 14-vuotiailla nuorilla ja aikuisilla (joiden kehonpaino on yli 50 kg) on 2 g erytromysiiniä per päivä.
- Munuaisten vaikeasta vajaatoiminnasta (kreatiinipuhdistuma alle 10 ml/min) kärsivillä potilailla erytromysiiniannosta on vähennettävä 50–75 % normaalista annoksesta ja se on annettava tavanomaisen hoito-ohjelman mukaisesti. Suurin päiväännos ei saa ylittää 2 g.

Erytromysiini ei poistu hemodialyysin eikä peritoneaalidialyysin avulla. Tästä johtuen lisäännosta 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 angiospasmiin ja iskemiaan. Myös lihaksensisäiset injektiot ja laskimonsisäiset bolukset ovat vasta-aiheisia.

Suonensisäinen 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 varoitukset

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 lääkeaineisiin 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.

### ***Yliherkkyysoireet***

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***

Erytromysiiniin on raportoitu pahentavan myasthenia graviksen oireita, mikä saattaa johtaa hengitysilihasten 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 lievästä 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 lievästä 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.

### ***Pediatriiset potilaat***

Vastasyntyneillä on raportoitu synnynnäistä hypertrofista mahaportin ahtaumaa (IHPS) erytromysiinihoidin jälkeen. Epidemiologiset tutkimukset, mukaan lukien meta-analyyseiden 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<sub>max</sub>-arvojen 40 % nousuun terveillä vapaaehtoisilla. Kohonneista plasmapitoisuuksista ja kääntyvien kärkien takykardiasta on tutkimuslapseista. 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).

#### *Sildenafilifili*

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 teofylliiniipitoisuuksiin 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 subterapeutisiin erytromysiinitasoihin.

#### *Oraaliset antikoagulantit*

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

#### *Feksofenadiini*

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

### *Statiinit*

Erytromysiini estää useiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien metaboliaa, johtaen kyseisten lääkevalmisteiden kohonneisiin plasmapitoisuuksiin. Erytromysiini lisää myös simvastatiinihapon plasmapitoisuuksia (5-kertaisesti). Klaritromysiinin ja lovastatiinin tai simvastatiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu harvinaisia rhabdomyolysitapauksia, 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 tutkimuslsteita 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 maitohappoasidoosia on havaittu potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti kalsiumkanavien salpaajiin kuuluvalla verapamiililla.

### Muiden lääkkeiden vaikutukset erytromysiinin farmakokinetiikkaan

CYP3A4 metaboli erytromysiiniä. Tästä johtuen tämän entsyymin vahvat inhibiitorit 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, johtaen kohonneisiin plasmapitoisuuksiin.

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

## **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

Asianmukaisesti 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. Imettäville 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 häiriötä 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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



<b>häiriöt</b>					
<b>Hermosto</b>				Myasthenia graviksen ilmentyminen tai pahentuminen	Ohimenevät keskushermoston sairaudet, kuten sekavuus, epileptiset kohtaukset, kouristukset, hallusinaatiot, päänsärky, uneliaisuus tai huimaus.
<b>Silmät</b>					Näköhäiriöt, kuten kaksoiskuvat ja näön hämärtyminen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>				Tinnitus ja pääasiallisesti ohimenevä kuulonmenetys tai kuurous, ensisijaisesti potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta tai potilailla, joita hoidetaan suurilla annoksilla	
<b>Sydän</b>					Sydämen-tykytys ja sydämen rytmihäiriöt, eteiskammio- katkos, QT- ajan pidentyminen, kammio- ekstrasystolia, kammio- arytmia (kääntyvien kärkien takykardia) ja kammio- takykardioita erityisesti potilailla, joiden QT- ajan pidentyminen näkyvät jo EKG:ssä tai

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

				(Lyellin syndrooma, etenkin kaikenikäisillä lapsilla)	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Turvotus nivelissä		
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>				Interstitiaalinen nefriitti	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Kipu ja/tai ärsytys pistoskohdassa	Lääkekuume		Rintakivut, kuume, huonovointisuus
<b>Tutkimukset</b>		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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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. "M<sup>2</sup>-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. "MLSB"-fenotyyppi).
- Makrolidien entsyymi-inaktivaatiolla on vain vähäinen kliininen merkitys.

Erytromysiinin "M<sup>2</sup>-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.

### Herkkyystestien 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):***

<b>Patogeeni</b>	<b>Herkkä (mg/l)</b>	<b>Resistentti (mg/l)</b>
<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 epidemiologisia 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 infektiotyypeissä 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 % suonenensisäisesti 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,  $\beta$ -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 Kesto aika

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).

Mikrobiologisesti 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 pakkaus koko (pakkauskoot)

Väritön tyyppi III kirkas, lasinen injektio pullo. Pakkauskoot: 1, 10, tai 25 injektio pulloa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yksi injektio pullo 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 injektio pulloa 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 -injektio pullon sisältöön. Varmista liuotinta lisätessäsi, että se tulee kosketuksiin kaikkien pullon seinämien kanssa (esimerkiksi pitämällä pulloa vaakasuorassa).
  - c. Ravista pulloa hyvin, kunnes kuiva-aine on liennut 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 -injektio pullon 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 -injektio pullon 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**

27.9.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Erythromycin Panpharma 1 g pulver till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Erytromycin ..... 1 g  
(som erytromycinlaktobionat)  
till 1 injektionsflaska

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Vitt eller svagt gult hygroskopiskt pulver till infusionsvätska, lösning

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Erythromycin Panpharma är avsett för behandling av följande lämpligt diagnostiserade bakteriella infektioner hos vuxna och barn orsakade av känsliga organismstammar (se avsnitt 5.1) när peroral administrering är otillräcklig.

- Konjunktivit
- Atypisk pneumoni
- Kikhosta
- Urogenitala infektioner
- Allvarlig gastroenterit
- Difteri
- Lymfgranuloma venereum.

Erytromycin är även avsett för behandling av följande infektioner hos patienter överkänsliga mot betalaktamer eller där behandling med betalaktamer är olämpligt av andra skäl:

- Svåra fall av otitis media
- Samhällsförvärd pneumoni (se avsnitt 4.4)
- Hud- och mjukdelsinfektioner
- Akut bakteriell exacerbation av kronisk bronkit.

Officiella riktlinjer för lämplig användning av antimikrobiella medel ska tas i beaktande.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Intravenös behandling måste bytas ut mot peroral administrering vid lämplig tidpunkt.

#### Dosering

Vuxna och barn över 12 år eller som väger > 40 kg

Vanlig dos är 1 till 2 g per dag motsvarande 25 mg/kg/dag i uppdelade doser (generellt 3-4 enkeldoser).

### Allvarliga infektioner

Dosen kan ökas upp till 4 g per dag motsvarande 50 mg/kg/dag vid allvarliga infektioner. Maximal daglig dos är 4 g.

### Barn upp till 12 år eller som väger ≤ 40 kg

1 månad upp till 12 år: Daglig dos för spädbarn och barn upp till 12 år för de flesta infektioner är 15-20 mg erytromycin/kg kroppsvikt uppdelat på 3-4 enkeldoser. Denna dos kan dubblas beroende på indikationen.

### Fullgångna spädbarn (födsel till 1 månad)

10-15 mg/kg/dag uppdelat på 3 enkeldoser

### Nedsatt njur- och leverfunktion

#### **Patienter med nedsatt leverfunktion:**

Vid normal leverfunktion koncentreras erytromycin i levern och utsöndras via galla. Även om effekten av leverdysfunktion på utsöndringen av erytromycin och dess halveringstid hos sådana patienter inte är känd ska försiktighet iaktas vid administrering av antibiotika i dessa fall, särskilt vid behandling av patienter med akut leverinsufficiens med höga doser erytromycin. I sådana fall är övervakning av serumnivåer och dossänkning nödvändiga.

#### **Patienter med nedsatt njurfunktion:**

Den låga andelen renal utsöndring tyder på att dosändring hos patienter med nedsatt njurfunktion (lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance över 10 ml/min) eventuellt inte är nödvändig.

Hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion har dock toxicitet rapporterats och dosändringar kan i dessa fall bara befogat.

- Administrering av doser  $\geq 4$  g/dag kan öka risken för att utveckla erytromycininducerad hörselnedsättning hos äldre patienter, särskilt de med nedsatt njur- eller leverfunktion.
- Vid måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion (med serumkreatininnivå på 2,0 mg/dl, njursvikt med anuri) är maximal daglig dos för ungdomar över 14 år och vuxna (som väger mer än 50 kg) 2 g erytromycin per dag.
- Hos patienter med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance under 10 ml/min) måste erytromycindosen sänkas till 50 % till 75 % av den normala dosen och administreras enligt den vanliga behandlingsregimen. Maximal daglig dos får inte överstiga 2 g.

Erytromycin avlägsnas inte genom hemodialys eller peritonealdialys. Det är därför inte rekommenderat att ge en ytterligare dos till patienter som får regelbunden dialys.

### Äldre

Använd vuxendosering med försiktighet. Äldre patienter, särskilt de med nedsatt njur- eller leverfunktion kan löpa högre risk att utveckla erytromycininducerad hörselnedsättning vid administrering av erytromycindoser på 4 g/dag eller mer.

### Administreringsätt

#### *Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Erytromycin kan ges som en kontinuerlig eller intermittent infusion.

Infusionen ska ges under 60 minuter eftersom en snabb infusion i högre grad associeras med lokal irritation samt QT-förlängning, arytmier och hypotoni. En längre infusionsperiod ska användas till patienter med riskfaktorer eller tidigare tecken på arytmier. Minst 200 ml spädningsvätska ska användas till beredning av intermittenta infusionslösningar för att minimera venös irritation.

Erytromycinkoncentrationen ska inte överstiga 5 mg per ml och en erytromycinkoncentration på 1 mg/ml (0,1 % lösning) rekommenderas.

Erytromycin ska endast administreras intravenöst. Intra-arteriell injektion är strängt kontraindicerad. Det kan leda till angiospasm med ischemi. Intramuskulär administrering och intravenös bolusinjektion är också kontraindicerade.

Intravenös terapi ska bytas ut mot peroral behandling efter 2-7 dagar. För ihållande behandlingsframgång ska behandling med erytromycin pågå i ytterligare 2-3 dagar efter symtomfrihet.

### 4.3 Kontraindikationer

Patienter med känd överkänslighet mot erytromycin, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. eller mot andra makrolidantibiotika.

Samtidig behandling med astemizol, terfenadin, disopyramid, cisaprid, pimoqid, ergotalkaloider (som t.ex. ergotamin och dihydroergotamin), simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.

Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion eller patienter med allvarlig dekompenenserad hjärtsvikt (NYHA IV).

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).

Samtidig användning av läkemedel som likaledes kan leda till QT-förlängning, som t.ex. antiarytmika klass IA och III, vissa neuroleptika, tri- och tetracykliska antidepressiva medel, arseniktrioxid, metadon och budipin, vissa fluorokinoloner, imidazolbaserade antimykotika och antimalariamedel som t.ex. intravenöst pentamidin.

### 4.4 Varningar och försiktighet

I allmänhet är det inte rekommenderat att kombinera erytromycin med:

Alfuzosin, dopaminerga ergotalkaloider från råg, buspiron, karbamazepin, ciklosporin, kolkicin, disopyramid, ebastin, halofantrin, lumefantrin, takrolimus, teofyllin, tolterodin, triazolam.

#### ***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 kransartärsjukdom, allvarlig hjärtsvikt, störningar i hjärtats retledningssystem eller kliniskt relevant bradykardi.

Patienter som samtidigt tar andra läkemedel associerade med QT-förlängning (se avsnitt 4.3 och 4.5).

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

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

Lämpliga laboratorietester, vid behov inkluderade elektrolytanalyser, måste utföras om riskfaktorer för elektrolyttrubbningar föreligger, t.ex. behandling med diuretika eller laxermedel, kräkningar, diarré,

insulinanvändning i akuta situationer, njursjukdom eller anorektiska tillstånd, eftersom elektrolytrubbningar ökar risken för arytmier.

### **Överkänslighetsreaktioner**

Allvarliga livshotande allergiska reaktioner kan förekomma under behandling med erytromycin, t.ex. allvarliga hudsjukdomar som urtikaria, exudativ erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (särskilt hos barn i alla åldrar), angioödem eller anafylaxi. Superinfektion kan förekomma med långvarig användning och ge upphov till överflöd av icke-känsliga organismer.

### **Patienter behandlade med kortikosteroider eller kortikotropiner**

Försiktighet måste iaktas vid administrering av parenterala vätskor, särskilt de som innehåller natriumjoner, till patienter som får kortikosteroider eller kortikotropiner.

### **Myasthenia gravis**

Det har förekommit rapporter att erytromycin kan förvärra symtom på myasthenia gravis vilket kan leda till livshotande försvagning i andningsmuskulatur. Adekvata motåtgärder ska vidtas vid tecken på andnöd (se avsnitt 4.8).

### **Pneumoni**

Vid pneumoni orsakad av *Streptococcus pneumoniae* ska erytromycin endast användas till patienter med överkänslighet mot betalaktamer eller där behandling med betalaktamer inte är lämplig av andra skäl. I annat fall kan erytromycin användas som förstahandsbehandling endast vid atypisk pneumoni.

### ***Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD)/pseudomembranös kolit**

Liksom med andra bredspektrumantibiotika har sällsynta fall av pseudomembranös kolit rapporterats med erytromycin av varierande svårighetsgrad från lätt diarré till livshotande kolit. Praktiskt taget alla antibiotika, inklusive erytromycin, förknippas med *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD). CDAD kan uppträda upp till två månader efter behandling med erytromycin som lätt diarré till livshotande progressiv kolit. I detta fall ska utsättning av behandling, beroende på indikationen, övervägas, och vid behov ska lämplig behandling sättas in (t.ex. administrering av särskilda antibiotika/kemoterapeutika med kliniskt bevisad effekt). Läkemedel som hämmar peristaltik är kontraindicerade vid pseudomembranös kolit.

### **Pediatrisk population**

Fall av infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS) hos spädbarn efter behandling med erytromycin har rapporterats. 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 förknippade med signifikant mortalitet och morbiditet (t.ex. infektion med *Bordetella pertussis* eller *Chlamydia trachomatis*) måste nyttan av erytromycinbehandling vägas mot den potentiella risken att utveckla IHPS. Patienter eller deras vårdgivare ska uppmanas att kontakta sin läkare om kräkningar eller irritabilitet vid matning uppträder.

Liksom för andra makrolider har sällsynta allvarliga allergiska reaktioner, däribland akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), rapporterats. 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.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av erytromycin på andra läkemedel

Erytromycin är en hämmare av CYP3A4 och transportproteinet P-glykoprotein. Hämmningens omfattning med olika CYP3A4-substrat är svår att förutsäga. Erytromycin ska därför inte användas

under behandling med CYP3A4-substrat såvida inte plasmakoncentrationer, effekt eller biverkningar av substratet kan följas noga. En dosreduktion av andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 kan vara nödvändig och kombination med erytromycin bör ske med försiktighet (t.ex. acenokumarol, alfentanil, bromokriptin, cilostazol, ciklosporin, hexobarbiton, kolkicin, metylprednisolon, midazolam, omeprazol, takrolimus, valproat, vinblastin, antimykotika som flukonazol, ketokonazol och irakonazol). Alternativt ska behandling med CYP3A4-substrat avbrytas under behandling med erytromycin.

#### *Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet*

Erytromycin påverkar metabolismen av terfenadin, astemizol och pimoizid vid samtidig administrering. Sällsynta fall av allvarliga, potentiellt livsfarliga kardiovaskulära händelser inklusive hjärtstillestånd, torsade de pointes och andra ventrikulära arytmier har observerats varför samtidig användning av dessa läkemedel är kontraindicerade (se avsnitt 4.3).

Förhöjda nivåer av cisaprid har rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med erytromycin. Detta kan resultera i QT-förlängning och hjärtarytmier inklusive ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer och torsade de pointes. Liknande symtom har setts hos patienter som tagit disopyramid och erytromycin samtidigt och kan även förväntas hos patienter som tar astemizol eller pimoizid. Samtidig behandling med astemizol, cisaprid, disopyramid och pimoizid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Erytromycin kan hämma metabolismen av kinidin och orsaka en 40 % ökning av  $C_{max}$  hos friska frivilliga. Fall av ökade plasmakoncentrationer och torsades de pointes har rapporterats. Vid samtidig behandling med erytromycin bör plasmakoncentrationer av kinidin kontrolleras.

Försiktighet rekommenderas när erytromycin ges till patienter som behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.4).

#### *Sildenafil*

Data tyder på att erytromycin hämmar metabolismen av sildenafil. En startdos på 25 mg sildenafil bör övervägas.

#### *Bensodiazepiner*

Erytromycin har rapporterats minska clearance av triazolam, alprazolam, klozapin och besläktade bensodiazepiner och därmed öka den farmakologiska effekten av dessa läkemedel. Hos friska frivilliga som redan behandlats med erytromycin sker absorption av zopliklon snabbare vilket resulterar i högre plasmakoncentrationer och mer uttalad hypnotisk effekt jämfört med kontroller.

#### *Teofyllin*

Samtidig behandling med erytromycin och höga doser teofyllin kan leda till ökade plasmakoncentrationer av teofyllin och eventuell teofyllintoxicitet, troligtvis på grund av hämmad metabolism. Vid samtidig behandling bör plasmakoncentrationer av teofyllin följas för att undvika toxiska plasmakoncentrationer (dosreduktion). Plasmakoncentrationer av erytromycin kan minska då oralt erytromycin ges tillsammans med teofyllin, möjligen till följd av subterapeutiska erytromycinkoncentrationer.

#### *Perorala antikoagulantia*

Det har rapporterats om ökade antikoagulerings effekter när erytromycin och perorala antikoagulantia (t.ex. warfarin, rivaroxaban) används samtidigt.

#### *Fexofenadin*

Vid samtidig administrering av erytromycin och fexofenadin ökar plasmakoncentrationen av fexofenadin 2-3-faldigt, sannolikt p.g.a. ökad absorption.

#### *Statiner*

Erytromycin hämmar metabolismen av flera HMG-CoA-reduktashämmare vilket ger förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. Erytromycin ökar även plasmakoncentrationer av simvastatinsyra (5-faldigt). Sällsynta fall av rbdomyolys, som associerats med förhöjda

plasmakoncentrationer, har rapporterats vid samtidig behandling med klaritromycin och lovastatin eller simvastatin. Erytromycin ska inte användas samtidigt som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin. Behandling med dessa läkemedel ska avbrytas under behandling med erytromycin.

#### *Ergotalkaloider (t.ex. ergotamin och dihydroergotamin)*

Fall av klinisk ergotism har rapporterats, karakteriserad av vasospasm och ischemi i centrala nervsystemet, extremiteter och andra vävnader, på grund av förhöjda plasmanivåer av ergotalkaloider vid samtidig behandling med makrolidantibiotika. Kombinationen är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### *Digoxin*

Samtidig behandling med erytromycin och digoxin kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av digoxin. Övervakning av plasmakoncentrationer under inledning och avbrytande av erytromycinbehandling ska övervägas. Dosjustering kan vara nödvändig.

Hypotoni, bradyarytmi och laktoacidosis har observerats hos patienter som samtidigt fått kalciumkanalblockeraren verapamil.

#### Effekter av andra läkemedel på erytromycins farmakokinetik

Erytromycin metaboliseras via CYP3A4. Således kan starka hämmare av detta enzym hämma erytromycins metabolism med förhöjda plasmakoncentrationer som följd.

Läkemedel som inducerar CYP3A4 (som t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och Johannesört [*Hypericum perforatum*]) 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.

Cimetidin kan hämma metabolismen av erytromycin med förhöjda plasmakoncentrationer som följd.

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga reproduktionstoxikologiska djurstudier med erytromycin tillgängliga, men i studier med andra makrolider som i likhet med erytromycin är potenta hERG-kanalblockerare har embryodöd och missbildningar rapporterats (bl.a. kardiovaskulära effekter och gomspalt). Mekanistiska studier visar att substanser som blockerar hERG-kanalen orsakar kardiovaskulära defekter och embryodöd via framkallande av arytmier hos fostret.

Det finns inga lämpligt kontrollerade studier på gravida kvinnor. Erytromycin ska inte administreras till gravida kvinnor såvida inte fördelarna uppväger de potentiella riskerna. I observationsstudier av kardiovaskulära avvikelser rapporterats när gravida kvinnor tog läkemedel som innehöll erytromycin under tidig graviditet. Erytromycin passerar placentan och orsakar fetala plasmakoncentrationer cirka 5-20 % av maternella nivåer. Riskerna associerade med detta fenomen har dock inte klart fastställts.

### Amning

Erytromycin bör inte användas av ammande kvinnor såvida inte de förväntade fördelarna uppväger de potentiella riskerna. Hos lakterande kvinnor utsöndras erytromycin i mängder på mellan 0,5 och 6,2 mikrogram/ml. Dessa mängder är inte kända att vara skadliga. Cirka 50 % av läkemedlet passerar över i bröstmjolk och kan orsaka gastrointestinala sjukdomar hos spädbarn, men möjligen även bildning av pylorusförträngning. Känslighet eller infektion med blastomyceter är också möjlig. Fördelarna och riskerna med användning under amning måste noga övervägas.

### Fertilitet

Det finns inga data om effekten av erytromycin på fertilitet hos människa. Djurstudier har visat att erytromycin inte har några teratogena effekter.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar av erytromycin kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Erfarenhet visar att erytromycin har försumbar effekt på koncentrations- och reaktionsförmågan.

### 4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen som presenteras nedan är baserad på erfarenhet efter marknadsföring. De vanligaste biverkningarna var gastrointestinala störningar, oftast av lindrig karaktär, i form av anorexi, kvälningar, kräkningar, buksmärter, illamående, flatulens, magbesvär, kramper, mjuk avföring eller diarré.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade efter marknadsföring listas i följande tabell efter organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ-klassificering enligt MedDRA-systemet	Frekvenskategori				
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>		Superinfektioner orsakade av resistenta bakterier eller svampar, t.ex. oral och vaginal candidainfektion	Pseudomembranös kolit		
<b>Blodet och lymfsystemet</b>					Eosinofili
<b>Immunsystemet</b>		Allergiska reaktioner	Allergiskt ödem/angioödem, anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock, anafylaxi		
<b>Metabolism och nutrition</b>			Anorexi		
<b>Psykiska störningar</b>					Hallucinationer
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				Debut av eller förvärrad myasthenia gravis	Övergående CNS-störningar, t.ex. förvirring, epilepsianfall, kramper, hallucinationer, huvudvärk, sömnhet och vertigo.

Organ- klassificering enligt MedDRA- systemet	Frekvenskategori				
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Ögon</b>					Synstörningar inklusive diplopi och dimsyn
<b>Öron och balansorgan</b>				Tinnitus och främst övergående hörsel- nedsättning eller dövhet framför allt hos patienter med nedsatt njur- eller lever- funktion som behandlas med höga doser	
<b>Hjärtat</b>					Palpitationer och hjärtarytmier, atrioventrikulär block, QT- förlängning, ventrikulär extrasystole, ventrikulär arytmi (torsades des pointes) och ventrikulär takykardi särskilt hos patienter som redan uppvisat förlängda QT- intervall på ett EKG eller som samtidigt använder potentiella proarytmika eller substanser som påverkar QT-intervallet, hjärtstopp, ventrikel- flimmer.
<b>Blodkärl</b>		Tromboflebit			Hypotoni
<b>Andningsvägar,</b>					Dyspné



Organ- klassificering enligt MedDRA- systemet	Frekvenskategori				
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>bröstkorg och mediastinum</b>					(inklusive astmatiska tillstånd)
<b>Magtarm- kanalen</b>	Gastro- intestinala störningar, oftast av lindrig karaktär, i form av anorexi, kväljningar, kräkningar, buksmärtor, illamående, flatulens, magbesvär, kramper, mjuk avföring eller diarré		Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS), pankreatit		
<b>Lever och gallvägar</b>			Kolestas och gulsot, särskilt vid långtidsbehandling (2-3 veckor) och särskilt vid preexisterande leverskada, samt vid upprepad behandling och hos patienter med allergier	Kolestatisk hepatit eller hepatit- liknande symtom, lever- förstoring, leversvikt, lever- dysfunktion	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hyperemi, nässelutslag, pruritus, hudutslag		Exudativ erythema multiforme, Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) särskilt hos barn i alla åldrar)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
<b>Muskulo- skeletala systemet och bindväv</b>			Svullna leder		
<b>Njurar och</b>				Interstitiell	

Organ- klassificering enligt MedDRA- systemet	Frekvenskategori				
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
urinvägar				nefrit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss- tället		Smärta och/eller irritation vid injektionsstället.	Läkemedelsfeber		Bröstmärta feber, sjukdomskänsla
Undersökningar		Förhöjda värden av vissa leverenzym (transaminaser (ALT och AST), LDH, alkaliskt fosfatas, Y-GT och bilirubin			

#### Pediatrisk population

Kräkningar eller irritabilitet i samband med matning/amning hos spädbarn. Fall av infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS) har förekommit hos spädbarn efter behandling med erytromycin.

#### 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Toxiciteten är låg. Överdoser kan vara förbundet med ototoxicitet, hörselnedsättning, kolestas, ventrikulära arytmier, kraftigt illamående, kräkningar och diarré. Symtomen är vanligtvis reversibla och försvinner när behandling med erytromycin sätts ut. Det finns ingen särskild behandling annat än allmänna understödande åtgärder. I händelse av överdos ska behandling med erytromycin sättas ut tillfälligt eller permanent beroende på symtomen. Erytromycin kan inte avlägsnas med peritonealdialys eller hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, ATC-kod: J01FA01

Erytromycin är en semisyntetisk makrolid med en 14-laktonring.

#### Verkningsmekanism

Erytromycin utövar sin antimikrobiella effekt genom att binda till känsliga mikroorganismers 50S-ribosomsenheter vilket hämmar proteinsyntesen.

Erytromycin binder inte till värdcellens cytoplasmamembran. Detta kan vara förklaringen bakom dess låga toxicitet och goda säkerhetsprofil.

Erytromycin har bakteriostatisk och baktericid verkan beroende på dess koncentration och vilken typ av organism den verkar på. Läkemedlet hämmar proteinsyntes genom att binda till ribosomsenheter, hämma translokering av aminoacyl-tRNA och hämma polypeptidsyntes utan att orsaka förändring i nukleinsyracykeln.

Erytromycin är vanligtvis aktivt mot de flesta stammar av följande organismer både *in vitro* och i kliniska infektioner.

#### Resistens:

##### Kända resistensmekanismer hos patogener relevanta för indikationerna:

- Utfödesmekanismer kan leda till makrolidresistens. Resistens mot erytromycin kan orsakas av ett ökat antal utflödespumpar i cytoplasmamembranet. Detta påverkar endast 14- och 15-ledade makrolider (så kallade M-fenotyp).
- Metylering av ribosomala bindningsställen. Affinitet till bindningsstället kan minskas genom metylering av 23S rRNS, vilket resulterar i resistens mot makrolider (M), linkosamider (L) och streptogramin B (SB) (så kallad MLSB-fenotyp).
- Enzymatisk deaktivering av makrolider har endast mindre klinisk betydelse.

Inom M-fenotyp råder det total korsresistens mellan erytromycin och klaritromycin, roxitromycin respektive azitromycin. I MLSs-fenotypen råder ytterligare korsresistens mot klindamycin och streptogramin grupp B. Det råder partiell korsresistens mot den 16-ledade makroliden spiramycin.

#### Brytpunkter för känslighetstest:

Erytromycin testas med den vanliga spädningsserien för erytromycin. Därmed kunde MIC-värden för känsliga och resistenta bakterier identifieras. De rekommenderade MIC-brytpunkterna för erytromycin, fastställda av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) presenteras nedan i tabellen för MIC-testning (mg/l):

##### ***EUCAST:s kliniska MIC-brytpunkter för erytromycin (version 9.0, giltig från 1.1.2019):***

<b>Patogen</b>	<b>Känslig (mg/l)</b>	<b>Resistent (mg/l)</b>
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1	>2
<i>Streptococcus</i> -grupper A, B, C, G	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 Anmärkning 1)	> 16 Anmärkning 1)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Campylobacter jejuni</i>	4	4
<i>Campylobacter coli</i>	8	8
<i>Icke artrelaterade brytpunkter</i>	IE*	IE*

1) Kliniska belegg för effekten av makrolider på luftvägsinfektioner orsakade av *H. influenzae* är motstridiga på grund av en hög andel spontant botade. Om ett behov att testa makrolider mot dessa arter föreligger ska de epidemiologiska gränsvärdena (ECOFFS) användas för att påvisa stammar med förvärvad resistens. ECOFF för erytromycin är 16 mg/l.

\*IE = (insufficient evidence) anger att det saknas tillräckliga belegg för att arten i fråga är ett lämpligt mål för behandling med detta läkemedel. En MIC med en kommentar med utan åtföljande S, I eller R-kategorisering kan rapporteras.

Prevalens av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tiden för utvalda arter och lokal information avseende resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd ska sökas vid behov när den lokala resistensprevalensen är känd och användningen av medlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

#### **Vanligtvis känsliga arter:**

##### **Aeroba grampositiva bakterier**

*Corynebacterium diphtheriae*  
*Corynebacterium minutissimum*  
*Streptococcus pyogenes*

#### **Aeroba gramnegativa bakterier**

*Bordetella pertussis*  
*Campylobacter jejuni*  
*Moraxella catarrhalis*

#### **Övriga bakterier**

*Chlamydia trachomatis*  
*Chlamydia pneumoniae*  
*Chlamydia psittaci*  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*

#### **Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem:**

##### **Aeroba grampositiva bakterier**

*Staphylococcus aureus* (methicillinkänsliga)  
*Streptococcus pneumoniae*

##### **Aeroba gramnegativa bakterier**

*Haemophilus influenzae*

##### **Övriga bakterier**

*Treponema pallidum*

#### **Naturligt resistenta arter:**

##### **Aeroba gramnegativa bakterier**

*Escherichia coli*  
Klebsiella spp.  
*Pseudomonas aeruginosa*

##### **Aeroba grampositiva bakterier**

*Staphylococcus aureus* (methicillinkänsliga)+

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Distribution

Skenbar distributionsvolym för erytromycin är cirka 45 % av kroppsvikten hos friska försökspersoner. Den stora distributionsvolymen är överensstämmande med erytromycins omfattande vävnadspenetrering. Erytromycin distribueras med lätthet till de flesta kroppsvätskor, med undantag för cerebrospinalvätska. Vid meningeal inflammation konstateras dock högre koncentrationer.

### Metabolism

I studier av mikrosomer från kanin har man visat att erytromycin demetyleras till des-N-metylerytromycin och formaldehyd.

### Eliminering

Vid normal leverfunktion koncentreras erytromycin i levern och utsöndras via gallan. Effekten av leverdysfunktion på utsöndringen av erytromycin från levern är inte känd. Mellan 12 % och 15 % av intravenöst administrerat erytromycin utsöndras som aktivt läkemedel i urinen. Läkemedlet utsöndras även i avföring.

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Halveringstiden i plasma hos patienter med normal njurfunktion är cirka 2 timmar. Vid allvarligt nedsatt njurfunktion kan halveringstiden förlängas till mellan 4 och 7 timmar.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Erytromycin har låg akut och kronisk oral toxicitet.

Det saknas evidens för teratogenitet eller andra reproduktionstoxiska effekter hos honråttor som sondmatades med 350 mg/kg/dag (7 gånger högre än dosen till människa) erytromycinbas före eller under parning, dräktighet och under avvänjning.

Inga tecken på teratogenitet eller embryotoxicitet observerades när dräktiga honråttor och -möss sondmatades med dosen 700 mg/kg/dag (14 gånger högre än dosen till människa) eller när dräktiga honkaniner sondmatades med 125 mg/kg/dag (2,5 gånger högre än dosen till människa).

En svag reduktion i födelsevikt konstaterades när honråttor behandlades före parning, under parning, dräktighet och digivning, med en hög oral dos på 700 mg/kg/dag erytromycinbas. Avkommans vikt var jämförbar med den hos kontrollerna vid tiden för avvänjning. Inga tecken på teratogenitet eller reproduktionseffekter observerades med denna dos. Vid administrering under de slutliga skedena av dräktighet och digivning hade denna dos på 700 mg/kg/dag (14 gånger högre än dosen till människa) inte några negativa effekter på födelsevikt, tillväxt eller överlevnad hos avkomman.

Karcinogenicitet, mutagenitet, effekter på fertilitet

Långtidsstudier (2 år) med den orala formuleringen av erytromycinstearat, utförda på råttor med upp till nästan 400 mg/kg/dag och på möss med upp till nästan 500 mg/kg/dag visar inga tecken på tumörigenicitet.

Mutagenitetsstudier visar ingen genotoxisk potential och inga uppenbara effekter på fertilitet observerades hos han- och honråttor behandlade med 700 mg/kg/dag erytromycinbas via sond.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

Erytromycinlaktobionat i lösning är inte blandbart med betalaktamantibiotika, aminoglykosider, tetracykliner, kloramfenikol, kolistin, aminofyllin, barbiturater, difenylhydantoin, heparin, fenotiazin, riboflavin (vitamin B<sub>12</sub>), vitamin B<sub>6</sub> och C-vitamin, främst på grund av att pH-värdet påverkas. Erytromycin ska därför inte blandas med dessa läkemedel i en infusionslösning.

Tillsättning av ytterligare lösningar som förskjuter pH-värdet från intervallet 6-8 minskar stabiliteten hos erytromycinlaktobionat.

**Obs!** Natriumkloridlösningar eller andra lösningar som innehåller oorganiska salter ska inte användas för att bereda stamlösning (se avsnitt 6.6 "Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering"), eftersom det kan orsaka fällningar.

### 6.3 Hållbarhet

36 månader

För beredd stamlösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har demonstrerats i 24 timmar i kylskåp (2-8°C).

För utspädd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har demonstrerats i 24 timmar i kylskåp (2-8°C).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den produkten användas omedelbart.

Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för tider och förhållanden vid förvaring efter beredning, som normalt inte ska vara längre än 24 timmar i kylskåp såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3 och avsnitt 6.6.

#### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös, genomskinlig injektionsflaska av typ III-glas. Förpackningsstorlekar: Förpackningar om 1, 10 eller 25 injektionsflaskor av glas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Erytromycin bereds och späds sedan ytterligare före infusion.

##### Beredning av infusionsvätskan för administrering:

Två stegs krävs, beredning **och** spädning.

**1. Beredning:** Använd inte 0,9 % natriumkloridlösning till detta steg.

- a. För fullständig upplösning ska kunna ske, skaka injektionsflaskan försiktigt före beredning så att pulvret luckras upp.
- b. Bered en stamlösning motsvarande 50 mg/ml erytromycin genom att tillsätta 20 ml vatten för injektionsvätskor till innehållet i injektionsflaskan med Erythromycin Panpharma 1 g. När spädningvätskan tillsätts ska du se till att den får kontakt med hela injektionsflaskans vägg (till exempel genom att hålla injektionsflaskan vågrätt).
- c. Skaka kraftigt tills pulvret lösts upp helt. Pulvret kan vara svårt att lösa upp och detta kan ta några minuter.

Den beredda stamlösningen kan förvaras i kylskåp i 24 timmar.

#### 2. Spädning

Använd endast 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning.

- För intermitterande infusion: Lösningen bereds genom att tillsätta innehållet i den beredda injektionsflaskan med Erythromycin Panpharma 1 g (20 ml) till 200 ml eller 500 ml av en av spädningvätskorna så att den utspädda lösningens slutliga koncentration blir 5 mg/ml respektive 2 mg/ml.
- För kontinuerlig infusion: Lösningen bereds genom att tillsätta innehållet i den beredda injektionsflaskan med Erythromycin Panpharma 1 g (20 ml) till 500 ml eller till 1000 ml av en av spädningvätskorna så att den utspädda lösningens slutliga koncentration blir 2 mg/ml eller 1 mg/ml.

Den utspädda lösningen kan förvaras i kylskåp i 24 timmar. Utspädd lösning administreras utan tillsättning av några andra substanser.

Hos barn ska mängden stamlösning som ska spädas vidare och infusionsvolymen anpassas till den dos som valts utifrån barnets vikt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PANPHARMA  
ZI. du Clairay  
35133 Luitré  
Frankrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

31422

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 3.10.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 21.6.2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.9.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fineas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).