1. LEGEMIDLETS NAVN

Ery-Max 100 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff:
1 ml mikstur inneholder: erythromycinetylsuccinat tilsvarende erythromycin 100 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Infeksjoner forårsaket av erytromycinfølsomme mikroorganismer. Luftveisinfeksjoner (spesielt når det foreligger overfølsomhet for penicillin), kikhoste, mycoplasma pneumoni, sinusitt, bronkitt, otitt, pneumoni. Infeksjoner forårsaket av Chlamydia trachomatis, f.eks. ikke-gonoréisk uretritt og cervicitt når tetracyklinbehandling er kontraindisert, samt konjunktivitt hos spedbarn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Doseringen (med hensyn til milligram erytromycin) er høyere for mikstur og dosegranulat enn for enterokapsler, på grunn av den lavere biologiske tilgjengeligheten av erytromycinetylsuccinat i forhold til erytromycin base.

Pediatrisk populasjon
Normaldose for barn ved øvre luftveisinfeksjoner som ikke er forårsaket av H. influenzae, 20 mg/kg hver 12. time. Alternativt gis 10 mg/kg hver 6. time. Ved øvrige infeksjoner 10 mg/kg hver 6. time. Absorpsjonen bedres når miksturen inntas umiddelbart før måltid.

For barn opptil 7 kg beregnes dosen individuelt. Ved kroppsvekt over 7 kg kan følgende skjema vanligvis anvendes:

Mikstur 100 mg/ml:

Vekt kg	**ml x 2**	**Døgndosering ml x 4**	**mg/kg/døgn**	**Passende pakn. for 10 dagers behandling**
7-14	2 x 2	1 x 4	28-57	50 ml
15-24	4 x 2	2 x 4	33-53	100 ml
25-34	6 x 2	3 x 4	35-48	50 ml + 100 ml
> 35 og voksne	10 x 2	5 x 4		100 ml + 100 ml

NB! Til barn under 25 kg brukes kun mikstur og dosegranulat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Kjent allergi overfor makrolider.
- Erytromycin er kontraindisert hos pasienter som tar astemizol, terfenadin, domperidon, cisaprid eller pimozid.
- Skal ikke gis til pasienter med en historie med QT-forlengelse (medfødt eller dokumentert ervervet QT-forlengelse) eller ventrikulær hjertearytmi, inkludert torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Skal ikke gis til pasienter med elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi på grunn av risikoen for forlengelse av QT-intervallet)
- Skal ikke brukes samtidig med *HMG-CoA-reduktasehemmere* (*statiner*) med omfattende *CYP3A4-metabolisme* (lovastatin, simvastatin eller atorvastatin), pga. økt risiko for myopati, inkl. *rabdomyolyse*.
- Samtidig administrering av erytromycin og lomitapid er kontraindisert (se avsnitt 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon

Infantil hypertrofisk pylorusstenose
Det har vært rapportert om tilfeller av infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS) hos spedbarn etter behandling med erytromycin.

Epidemiologiske studier inkludert data fra metaanalyser antyder en 2–3 ganger økning i risikoen for IHPS etter erytromycineksponering i spedbarnsalderen. Denne risikoen er høyest etter erytromycineksponering i løpet av de første 14 dagene etter fødsel. Tilgjengelige data antyder en risiko på 2,6 % (95 % KI: 1,5–4,2 %) etter erytromycineksponering i løpet av denne tidsperioden. Risikoen for IHPS i den generelle befolkningen er 0,1–0,2 %.

Siden erytromycin kan bli brukt i behandling av tilstander hos spedbarn som er assosiert med signifikant mortalitet og morbiditet (slik som pertussis eller klamydia), må fordelen av erytromycin behandling aktsomt veies opp mot den potensielle risikoen for å utvikle IHPS. Foreldre bør bli informert om å kontakte lege hvis oppkast eller irritabilitet ved mating skulle oppstå**.**

Nedsatt leverfunksjon
Erytromycin metaboliseres i leveren og forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Kardiovaskulære hendelser
Forlengelse av QT-intervallet, noe som reflekterer effektene på hjerterepolarisering som gir risiko for å utvikle hjertearytmi og torsades de pointes, har blitt konstatert hos pasienter behandlet med makrolider inkludert erytromycin (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8). Dødsfall har vært rapportert.

Erytromycin bør brukes med forsiktighet i følgende tilfeller:

- Pasienter med koronararteriesykdommer, alvorlig hjerteinsuffisiens, ledningsforstyrrelser eller klinisk relevant bradykardi.
- Pasienter som samtidig tar andre legemidler som er assosiert med QT-forlengelse (se pkt. 4.3 og 4.5)

Epidemiologiske studier som har undersøkt risikoen for uønskede kardiovaskulære konsekvenser med makrolider har vist varierende resultater. Enkelte observasjonsstudier har identifisert en sjelden, kortvarig risiko for arytmi, hjerteinfarkt og kardiovaskulær dødelighet i forbindelse med bruk av makrolider inkludert erytromycin. Disse observasjonene bør tas med i vurderingen av fordelene ved behandling når erytromycin forskrives.

Myasthenia gravis
Det finnes rapporter på at erytromycin kan forverre symptomene hos myasthenia gravis- pasienter.

Resistensutvikling
På grunn av fare for resistensutvikling, bør en viss tilbakeholdenhet utvises ved bruk mot stafylokokker.

Allergiske reaksjoner
Som for andre makrolider, er sjeldne alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) rapportert. Hvis en allergisk reaksjon forekommer, skal legemidlet seponeres og passende behandling initieres. Behandlende lege bør være klar over at de allergiske symptomene kan komme tilbake igjen når symptomatisk behandling avsluttes.

Informasjon om hjelpestoffer
Ery-Max inneholder sukrose og natrium.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Ery-Max inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per 20 ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Erytromycin metaboliseres i leveren via cytokrom P-450, isoenzymene CYP1A2 og CYP3A4. Erytromycin er en kraftig hemmer av disse enzymene og derav hemmes også metabolismen til andre legemidler som er substrat for disse enzymene. Metabolismen til følgende legemidler hemmes (og gir økt plasmakonsentrasjon) og dosejustering kan være nødvendig.

alfentanil	glibenklamid	takrolimus
alprazolam	karbamazepin	teofyllin
bromokriptin	kinidin	terfenadin*
buspiron	klozapin	toremifen
ciklosporin	loratadin	triazolam
cisaprid*	lovastatin	valproat
dihydroergotamin	metylpredninsolon	vinkaalkoloider
disopyramid	midazolam	warfarin
ergotamin	oxybutynin	zidovudin

felopidin fenazon fenytoin	pimozid* simvasatin sufentanil	zopiklon

*se 4.3 kontraindikasjoner

Cimetidin
Samtidig bruk av cimetidin kan hemme metabolismen av erytromycin og gi økt plasmakonsentrasjon.

Digoksin
Hos ca. 10% av pasientene som behandles med digoksin reduseres glykosidet til inaktive dihydrometabolitter av bakteriefloraen. Antibiotikabehandling kan minske denne nedbrytningen og derav gi økt plasmakonsentrasjon.

Fexofenadin
Ved samtidig administrering øker plasmakonsentrasjonen av fexofenadin pga. økt absorpsjon.

Rifampicin, rifabutin
Rifampicin og rifabutin er sterke indusere av CYP3A4 og bruk av disse kan resultere i kortere halveringstid for legemidler som metaboliseres via dette enzymet.

HMG-CoA-reduktasehemmere
Økt konsentrasjon av HMG-CoA-reduktasehemmere med omfattende CYP3A4-metabolisme (f.eks. lovastatin, simvastatin og atorvastatin) er rapportert ved bruk av erytromycin, se pkt 4.3. Sjeldne rapporter om rabdomyolyse er rapportert hos pasienter som tar disse legemidlene samtidig.

Samtidig administrering av erytromycin og lomitapid er kontraindisert på grunn av potensialet for betydelig økte transaminaser (se avsnitt 4.3).

Orale antikoagulerende midler
Det har blitt rapportert om økte antikoagulerende effekter når erytromycin og orale antikoagulerende midler (f.eks. warfarin, rivaroksaban) brukes samtidig.

Kortikosteroider
Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av erytromycin med systemiske og inhalerte kortikosteroider som primært metaboliseres av CYP3A som følge av potensialet for økt systemisk eksponering for kortikosteroider. Hvis samtidig bruk forekommer, bør pasienter overvåkes nøye for systemiske kortikosteroidbivirkninger.

Hydroksyklorokin og klorokin
Erytromycin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får disse medisinene som er kjent for å forlenge QT-intervallet på grunn av muligheten for å indusere hjertearytmi og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
De tilgjengelige epidemiologiske studiene om risikoen for alvorlige medfødte misdannelser ved bruk av makrolider, inkludert erytromycin, under graviditet gir motstridende resultater. Enkelte observasjonsstudier på mennesker har imidlertid rapportert kardiovaskulære misdannelser etter eksponering for legemidler som inneholder erytromycin tidlig i svangerskapet.

Det er rapportert at erytromycin krysser placentabarrieren hos mennesker, men føtale plasmanivåer er generelt lave.

Det har vært rapporter om morens eksponering av makrolidantibiotika innen 10 uker etter fødsel kan være assosiert med høyere risiko for infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS).

Det finnes ikke reproduksjonstoksikologiske dyrestudier med erytromycin, men i studier av andre makrolider, som i likhet med erytromycin er potente hERG-kanal bokkere, er det sett embryodød og misdannelser (bl.a. hjerte/kar defekter og ganespalte). Mekanistiske studier viser at substanser som er potente blokkere av hERG-kanalen forårsaker hjerte/kar defekter og embryodød ved å framkalle arytmi hos fosteret.

Erytromycin bør kun brukes av kvinner under graviditet hvis det er klart nødvendig.

Amming
Erytromycin går over i morsmelk. Orale doser på 2 g/dag ga konsentrasjoner i morsmelk på opp til 3,2 mikrogram/ml. Melk/plasmaforholdet var på 0,5. Beregnet dose barnet får i seg er mindre enn 0,5 mg/kg pr. dag og er mindre enn 2,5% av terapeutisk dose for barn. Det er lite sannsynlig at barn som ammes påvirkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ery-Max har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Magesmerter, kvalme og diaré kan forekomme, spesielt ved høye doser og opptrer hos 10-15% av pasientene. Disse bivirkningene kan reduseres dersom dosen tas sammen med et måltid.

Hyppighet er definert som:
Svært vanlige (≥1/10),
Vanlige (≥1/100 til <1/10),
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100),
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000),
Svært sjeldne (<1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organsystemklasse	**Frekvens**	**Bivirkninger**
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner
Sykdommer i øre og labyrint:	Sjeldne	Reversibel nedsatt hørsel
Hjertesykdommer:	Sjeldne	Arytmier

	Ikke kjent	Forlenget QT intervall, torsades de pointes, hjertestans, ventrikkelflimmer
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Sjeldne Ikke kjent	Mageknip, uvelhet, diaré Pseudomembranøs kolitt Infantil hypertrofisk pylorusstenose
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Forhøyede leverenzymverdier, bilirubinstigning, hepatittlignende symptomer, intrahepatisk gallestase.
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Eksantem. Urtikaria Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er blitt rapportert i enkelte tilfeller.

Tilfeller av infantil hypertrofisk pylorus stenose (IHPS) har forekommet hos spedbarn etter behandling med erytromycin (se 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ikke aktuelt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe**:** Makrolidantibiotikum. ATC-nr.: J01F A01

Virkningsmekanisme**:**
Bindes til bakterienes ribosomer og hemmer derved proteinsyntesen. Erytromycinets effekt kan være bakteriostatisk eller baktericid avhengig av konsentrasjon og mikroorganismens følsomhet.

Farmakodynamiske effekter
Antibakterielt spektrum som omfatter Gram-positive bakterier, særlig streptokokker, pneumokokker og Corynebakterium diphtheriae, samt visse Gram-negative. Bordetella pertussis og Legionella Pneumophila er følsomme overfor erytromycin. Erytromycin er aktivt mot visse species av Chlamydia, Mycoplasma pneumoniae, rickettsier. Haemophilius influenzae viser varierende følsomhet. Erytromycin har en viss effekt mot anaerobe bakterier. Gram-negative aerobe tarmbakterier er resistente.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Maksimal serumkonsentrasjon nås etter ca. 2 timer. Erytromycin passerer uforandret ned i duodenum hvor det frigjøres og gir en jevn og høy absorpsjon. Mikstur og dosegranulat inneholder den inaktive esteren erytromycinetylsuksinat som etter absorpsjon hydrolyseres til fritt aktivt erytromycin. Absorpsjonen av den biologisk inaktive esteren er lavere enn for erytromycin base (i kapsler).
Proteinbinding**:** Ca. 60-80%.

Distribusjon
Høy vevskonsentrasjon som er vedvarende høyere enn konsentrasjonen i blod/serum (spesielt i lungevev). Passerer i liten grad blod-hjernebarrieren.
Halveringstid: 1 1/2 - 3 timer i serum.

Eliminasjon
Hovedsakelig via leveren. Bare en liten del (ca. 10%) utskilles i urinen og kan derfor gis i uforandret dose til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester, gentoksisitet og karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumaluminiumsilikat
Natriumsitrat
Hypromellose
Sukrose

Kirsebæressens

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Ferdigblandet mikstur er holdbar 14 dager ved 2ºC – 8ºC eller 5 dager ved høyst 25ºC.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ferdigblandet mikstur oppbevares ved 2ºC – 8ºC.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Farget glassflaske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris AS
Postboks 194
1371 Asker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg/ml 7982

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30.05.1994
Dato for siste fornyelse: 30.05.2004

10. OPPDATERINGSDATO

21.03.2023