

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erythromycin Panpharma 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 hetteglass inneholder 1 g erytromycin (*som erytromycinlaktobionat*).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hvitt eller lysegult hygroskopisk pulver til infusjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Erythromycin Panpharma er indisert til behandling av følgende korrekt diagnostiserte bakterielle infeksjoner hos barn og voksne, som er forårsaket av stammer følsomme for erytromycin (se pkt. 5.1), når oral administrasjon ikke er mulig eller utilstrekkelig.

- Konjunktivitt,
- Pneumoni forårsaket av atypiske agens,
- Kikhoste,
- Urogenitale infeksjoner,
- Alvorlig gastroenteritt,
- Difteri
- Lymfogranuloma venereum.

Erytromycin er også indisert til behandling av følgende infeksjoner hos pasienter med hypersensitivitet overfor betalaktamer eller når betalaktamer ikke er egnet av andre grunner:

- Alvorlige tilfeller av mellomørebetennelse,
- Samfunnservet pneumoni (se pkt.4.4),
- Infeksjoner i hud og bløtvev,
- Akutt bakteriell forverring av kronisk bronkitt.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for hensiktsmessig bruk av antimikrobielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Intravenøs behandling skal erstattes av oral administrasjon på et hensiktsmessig tidspunkt.

Dosering

Voksne og barn over 12 år eller som veier > 40 kg

Den anbefalte dosen er 1 til 2 g pr. dag, tilsvarende 25 mg/kg/dag i delte doser (vanligvis 3–4 enkeltdoser).

Alvorlige infeksjoner

Doseringen kan økes opp til 4 g daglig, tilsvarende 50 mg/kg/dag ved alvorlige infeksjoner. Maksimal daglig dose er 4 g.

Barn opp til 12 år eller som veier ≤ 40 kg

1 måned opp til 12 år: Den daglige dosen til spedbarn og barn opp til 12 år er ved de fleste infeksjoner 15–20 mg erytromycin pr. kg kroppsvekt, oppdelt i 3–4 enkeltdoser. Denne dosen kan dobles, avhengig av indikasjonen.

Fullbårne nyfødte barn (fødsel til 1 måned)

10–15 mg/kg/dag, fordelt på 3 enkeltdoser

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Ved normal leverfunksjon konsentreres erytromycin i lever og skilles ut i galle. Selv om innvirkningen av nedsatt leverfunksjon på utskillelsen og halveringstiden til erytromycin ikke er kjent, skal det utvises forsiktighet ved administrasjon av antibiotika hos slike pasienter. Dette gjelder særlig når pasienter med akutt leversvikt får høye doser av erytromycin. I slike tilfeller vil det være påkrevet med overvåking av serumnivåer og dosereduksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Den lave andelen av renal utskillelse tilsier at dosejusteringer hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance høyere enn 10 ml/min) kanskje ikke er nødvendig.

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det imidlertid rapportert toksisitet, og det kan være påkrevet med dosejusteringer i disse tilfellene.

- Administrasjon av doser ≥ 4 g/dag kan øke risikoen for utvikling av erytromycinindusert hørselstap hos eldre pasienter, særlig hos de med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.
- Ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (med serumkreatininnivå på 2,0 mg/dl, nyresvikt med anuri) er maksimal daglig dose for ungdommer over 14 år og voksne (med kroppsvekt over 50 kg) 2 g erytromycin pr. dag.
- Hos pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance mindre enn 10 ml/min) må erytromycindosen reduseres til 50–75 % av vanlig dose, men skal administreres med de vanlige behandlingsregimene. Den maksimale daglige dosen må ikke overskride 2 g.

Erytromycin kan ikke fjernes ved hemodialyse eller peritoneal dialyse. For pasienter med regelmessig dialyse anbefales derfor ikke en tilleggsdose.

Eldre

Bruk voksen dose med forsiktighet. Eldre pasienter, særlig de med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, kan ha økt risiko for å utvikle erytromycinindusert hørselstap når doser på 4 g/dag eller mer blir gitt.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Erytromycin kan administreres som kontinuerlig eller intermittert infusjon.

Infusjonen bør administreres over en periode på 60 minutter, da hurtig infusjon sannsynligvis kan medføre økt lokalirritasjon samt forlenget QT-intervall, arytmier og hypotensjon. En lengre infusjonsperiode skal anvendes hos pasienter med risikofaktorer eller tidligere arytmier. Minst 200 ml fortynningsvæske skal brukes til klargjøring av intermitterte intravenøse oppløsninger for å redusere venøs irritasjon.

Konsentrasjonen av erytromycin skal ikke overstige 5 mg pr. ml, og det anbefales en konsentrasjon av erytromycin på 1 mg/ml (0,1 % oppløsning).

Erytromycin skal bare administreres intravenøst. Intraarteriell injeksjon er strengt kontraindisert. Det kan føre til angiospasme med iskemi. Intramuskulær administrasjon og intravenøs bolusinjeksjon er også kontraindisert.

Intravenøs behandling skal erstattes av oral administrasjon etter 2–7 dager. For å sikre et godt behandlingsresultat bør behandlingen fortsette i ytterligere 2-3 dager etter at symptomene har forsvunnet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre makrolidantibiotika.

Samtidig behandling med astemizol, terfenadin, disopyramid, cisaprid, pimozid, ergotalkaloider (som ergotamin og dihydroergotamin), simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller pasienter med alvorlig dekompenisert hjertesvikt (NYHA IV).

Erytromycin bør ikke gis til pasienter med en historie med QT-forlengelse (medfødt eller dokumentert ervervet QT-forlengelse) eller ventrikulær hjerterytmie, inkludert torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Erytromycin bør ikke gis til pasienter med elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi på grunn av risikoen for forlengelse av QT-intervallet).

Samtidig bruk av legemidler som også kan føre til forlengelse av QT-intervallet, som f.eks. antiarytmika klasse IA og III, visse nevroleptika, tri- og tetrasykliske antidepressiva, arsenikktrioksid, metadon og budipin, visse fluorokinoloner, imidazol soppmidler og antimalariamidler som intravenøst pentamidin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt anbefales det ikke å kombinere erytromycin med:

Alfuzosin, dopaminerge ergotalkaloider fra rug, buspiron, karbamazepin, ciklosporin, kolkisin, disopyramid, ebastin, halofantrin, lumefantrin, takrolimus, teofyllin, tolterodin, triazolam.

Kardiovaskulære hendelser

Forlengelse av QT-intervallet, noe som reflekterer effektene på hjerterepolarisering som gir risiko for å utvikle hjerterytmie 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 hjersteinsuffisiens, ledningsforstyrrelser eller klinisk relevant bradykardi.

Pasienter som samtidig tar andre legemidler som er assosiert med QT-forlengelse (se pkt. 4.3 og 4.5).

Eldre pasienter kan være mer utsatt for medikamentassosierte effekter på QT-intervallet (se pkt. 4.8).

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.

Hensiktsmessige laboratorieprøver, inkludert elektrolyttanalyser hvis nødvendig, må utføres når det er risikofaktorer for elektrolyttforstyrrelser som f.eks. diuretiske og laksative legemidler, oppkast, diaré,

bruk av insulin i nødssituasjoner, nyresykdom eller anorektiske tilstander. Grunnen til dette er at elektrolyttforstyrrelser øker sannsynligheten for arytmier.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og livstruende allergiske reaksjoner kan oppstå under behandling med erytromycin, som f.eks. alvorlige hudlidelser som urtikaria, erythema eksudativum multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (særlig hos barn i alle aldre), angioødem og anafylaksi. Superinfeksjoner kan forekomme ved langtidsbruk på grunn av overvekst av ikke-følsomme organismer.

Pasienter som behandles med kortikosteroider eller kortikotropiner

Det skal utvises forsiktighet ved administrasjon av parenterale væsker, særlig de som inneholder natriumioner, til pasienter som får kortikosteroider eller kortikotropiner.

Myasthenia gravis

Det er rapportert at erytromycin kan forverre symptomene på myasthenia gravis, og det kan medføre livstruende svekkelse av åndedrettsmuskulaturen. Ved tegn på åndedrettsbesvær skal det igangsettes adekvate mottiltak (se pkt.4.8).

Lungebetennelse

I tilfelle av lungebetennelse på grunn av *Streptococcus pneumoniae*, bør erytromycin brukes bare til pasienter med hypersensitivitet overfor betalaktamer eller når betalaktamer ikke er egnet av andre grunner. Ellers kan erytromycin brukes som førstelinjebehandling bare i tilfeller av lungebetennelse på grunn av atypiske agens.

***Clostridium difficile*-assosiert diaré (CDAD) / Pseudomembranøs kolitt**

Som med andre bredspektrede antibiotika er det i sjeldne tilfeller rapportert pseudomembranøs kolitt med erytromycin med varierende alvorlighetsgrad fra lett diaré til livstruende kolitt.

Praktisk talt alle antibiotika, også erytromycin, er forbundet med *Clostridium difficile*-assosiert diaré (CDAD). CDAD kan forekomme opptil 2 måneder etter behandling med erytromycin, som lett diaré til dødelig progressiv kolitt. I slike tilfeller bør avslutning av behandling vurderes, avhengig av indikasjon, og hensiktsmessig behandling bør igangsettes hvis nødvendig (f.eks. administrasjon av spesielle antibiotika / kjemoterapeutiske midler med effekt som er klinisk dokumentert). Legemidler som hemmer peristaltikken er kontraindiserte i tilfeller av pseudomembranøs kolitt.

Pediatrisk populasjon

Det er rapportert 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 brukes til behandling av tilstander hos spedbarn som er forbundet med betydelig mortalitet og morbiditet (som f.eks. infeksjon med *Bordetella pertussis* eller *Chlamydia trachomatis*), skal fordelene av behandling med erytromycin vurderes nøye mot den potensielle risikoen for å utvikle IHPS. Pasienter og deres omsorgspersoner skal informeres om at de skal oppsøke lege hvis oppkast eller irritabilitet ved mating forekommer.

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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av erytromycin på andre legemidler

Erytromycin er en hemmer av CYP3A4 og transportproteinet P-glykoprotein. Det er vanskelig å forutsi graden av hemming av ulike CYP3A4-substrater. Erytromycin må derfor ikke brukes under behandling med CYP3A4-substrater med mindre plasmakonsentrasjonene, effekten eller bivirkningene av substratet kan følges nøyaktig. Det kan bli nødvendig med en dosereduksjon av andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4, og kombinasjonen med erytromycin skal gjøres med forsiktighet (f.eks. acenokumarol, alfentanil, bromokriptin, cilostazol, ciklosporin, heksobarbiton, kolkisin, metylprednison, midazolam, omeprazol, takrolimus, valproat, vinblastin og antimykotika som flukonazol, ketokonazol og itraconazol). Alternativt kan behandlingen med CYP3A4-substrater seponeres under behandling med erytromycin.

Legemidler som kan forlenge QT-intervallet

Erytromycin påvirker metabolismen av terfenadin, astemizol og pimozid ved samtidig behandling. Sjeldne tilfeller av alvorlige og potensielt fatale hendelser som hjertestans, torsades de pointes og andre ventrikulære arytmier er sett, og derfor er samtidig administrasjon av disse legemidlene kontraindisert (se pkt. 4.3).

Det er rapportert økte cisapridnivåer hos pasienter som fikk erytromycin og cisaprid samtidig. Dette kan føre til QT-forlengelse og hjertearytmier, inkludert ventrikkeltakykardi, ventrikkelflimmer og torsades de pointes. Lignende effekter er sett ved samtidig administrasjon av disopyramid og erytromycin, og det kan også forventes hos pasienter som tar astemizol og pimozid. Samtidig administrasjon av astemizol, cisaprid, disopyramid og pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Erytromycin kan hemme metabolismen av kinidin, og det førte til 40 % økning av C_{max} hos friske frivillige. Det er rapportert tilfeller av økte plasmakonsentrasjoner og torsades de pointes. Ved samtidig behandling med erytromycin skal plasmanivåene av kinidin kontrolleres.

Det anbefales forsiktighet når erytromycin gis til pasienter under behandling med andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.4).

Sildenafil

Data tyder på at erytromycin hemmer metabolismen av sildenafil. En startdose på 25 mg sildenafil bør vurderes.

Benzodiazepiner

Det er rapportert at erytromycin reduserer clearance av triazolam, alprazolam, klozapin og beslektede benzodiazepiner og dermed øker den farmakologiske effekten av disse legemidlene. Hos friske frivillige som ble forhåndsbehandlet med erytromycin var absorpsjonen av zopiklon hurtigere, og det medførte høyere plasmakonsentrasjoner og mer uttalt hypnotisk effekt, sammenlignet med kontroller.

Teofyllin

Samtidig behandling med erytromycin og høye doser teofyllin kan medføre økte plasmanivåer av teofyllin og potensiell teofyllintoksisitet, antagelig på grunn av hemmet metabolisme. Ved samtidig behandling skal plasmanivåene av teofyllin følges for å unngå toksiske plasmanivåer (dosereduksjon). Plasmanivåene av erytromycin kan reduseres hvis oral erytromycin gis sammen med teofyllin, noe som kan medføre subterapeutiske nivåer av erytromycin.

Orale antikoagulerende midler

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

Feksofenadin

Ved samtidig behandling med feksofenadin og erytromycin øker plasmakonsentrasjonene av feksofenadin 2–3 ganger, sannsynligvis på grunn av økt absorpsjon.

Statiner

Erytromycin hemmer metabolismen av flere HMG-CoA-reduktasehemmere, og det medfører økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene. Erytromycin øker også konsentrasjonene av simvastatinsyre (5 ganger). Det er rapportert sjeldne tilfeller av rabdomyolyse, forbundet med økte plasmanivåer, ved samtidig behandling med klaritromycin og lovastatin eller simvastatin. Erytromycin må ikke brukes samtidig med simvastatin, atorvastatin eller lovastatin. Behandling med disse legemidlene må seponeres under behandling med erytromycin.

Ergotalkaloider (f.eks. ergotamin og dihydroergotamin)

Det er rapportert tilfeller av klinisk ergotisme, kjennetegnet ved vasospasme og iskemi i sentralnervesystemet (CNS), ekstremiteter og annet vev på grunn av forhøyede nivåer av ergotalkaloider ved samtidig behandling med makrolidantibiotika. Kombinasjonen er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Digoksin

Samtidig behandling med erytromycin og digoksin kan medføre økte plasmanivåer av digoksin. Kontroll av plasmanivåer bør vurderes ved oppstart og avslutning av behandling med erytromycin. Dosejustering kan være nødvendig.

Hypotensjon, bradyarytmi og laktacidose er sett hos pasienter som samtidig blir behandlet med kalsiumkanalblokkeren verapamil.

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til erytromycin

Erytromycin metaboliseres av CYP3A4. Sterke hemmere av dette enzymet kan derfor hemme metabolismen av erytromycin, og det medfører forhøyede plasmanivåer.

Legemidler som induserer CYP3A4 (som f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og johannesurt (*Hypericum perforatum*)) kan indusere metabolismen av erytromycin. Dette kan føre til subterapeutiske nivåer av erytromycin og kan følgelig redusere effekten. Induksjonen reduseres gradvis over et tidsrom på 2 uker etter seponering av behandlingen med CYP3A4-induktorer. Erytromycin skal ikke brukes under behandling med CYP3A4-induktorer og 2 uker etter seponering av behandling.

Cimetidin kan hemme metabolismen av erytromycin, og det medfører forhøyede plasmanivåer.

Ved samtidig behandling med erytromycin og proteasehemmere er det sett hemming av metabolismen av erytromycin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Det er ikke foretatt velkontrollerte studier hos gravide kvinner. Erytromycin skal ikke gis til gravide kvinner med mindre fordelene oppveier potensiell risiko. Observasjonsstudier viste at det forekom kardiovaskulære problemer når gravide kvinner tok legemidler som inneholdt erytromycin tidlig i graviditeten. Erytromycin passerer placentabarrieren og gir stigning i plasmanivåer hos fosteret som er ca. 5–20 % av morens grenser. Risikoen som er forbundet med dette fenomenet har imidlertid ikke blitt fastslått.

Amming

Erytromycin anbefales ikke til ammende mødre med mindre de forventede fordelene oppveier potensiell risiko. Hos ammende kvinner utskilles erytromycin i morsmelken i mengder på mellom 0,5 og 6,2 mikrogram/ml. Disse mengdene er ikke kjent for å være skadelige. Cirka 50 % av legemidlet går over i morsmelken og kan forårsake gastrointestinale lidelser hos spedbarnet, muligens også dannelse av pylorusstenose. Videre er følsomhet og infeksjon med blastomyces også mulig. Fordeler og risiko ved bruk under amming må vurderes nøye.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende effekten av erytromycin på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist at erytromycin ikke har noen teratogene effekter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Forekomsten av bivirkninger av erytromycin kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Erfaringer frem til i dag viser at erytromycin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsprofilen som vises nedenfor er basert på erfaringer etter markedsføring. De hyppigst rapporterte bivirkningene var gastrointestinale lidelser, hovedsakelig av mild natur, som anoreksi, sykdomsfølelse, oppkast, abdominale smerter, kvalme, flatulens, ubehag, kramper, løs avføring og diaré.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene fra erfaringer etter markedsføring er listet i følgende tabell etter organklasser og frekvens. Frekvens er definert som følger: Svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), eller ikke kjent (kan ikke beregnes ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA OKS	Frekvenskategori				
	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Superinfeksjoner, forårsaket av resistente bakterier eller sopp, f.eks. oral og vaginal candidiasis	Pseudomembranøs kolitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner	Allergisk ødem/angioødem, anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk,		

			anafylaksi		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Anoreksi		
Psykiatriske lidelser					Hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer				Avdekning eller forverring av Myasthenia gravis	Forbigående CNS-lidelser som f.eks. forvirring, epileptiske anfall, kramper, hallusinasjoner, hodepine, søvnighet og vertigo
Øyesykdommer					Synsforstyrrelser, inkludert diplopi og tåkesyn
Sykdommer i øre og labyrint				Tinnitus og hovedsakelig forbigående hørselstap, primært hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon eller pasienter som får høye doser.	
Hjertesykdommer					Palpitasjoner og hjerterytmier, atrioventrikulær blokk, forlengelse av QT-intervallet, ventrikulær ekstrasystole, ventrikulær arytmi (torsades de pointes) og ventrikkeltakykardi, særlig hos pasienter som allerede har vist et forlenget QT-intervall på EKG eller som

					samtidig bruker potensielle pro-arytmiske forbindelser eller forbindelser som påvirker QT-intervallet, hjertestans, ventrikkelflimmer
Karsykdommer		Tromboflebitt			Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					Dyspné (inkludert astmatiske lidelser)
Gastro-intestinale sykdommer	Gastrointestinale lidelser, hovedsakelig av mild natur, som anoreksi, sykdomsfølelse, oppkast, abdominale smerter, kvalme, flatulens, ubehag, kramper, løs avføring og diaré		Infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS), pankreatitt		
Sykdommer i lever- og galleveier			Kolestase og kolestatisk gulsott, særlig ved langtidsbehandling (2–3 uker) og spesielt ved allerede oppstått leverskade og ved gjentatte behandlinger samt hos pasienter med allergier	Kolestatisk hepatitt eller hepatittlignende symptomer, hepatomegali, leversvikt, nedsatt leverfunksjon	
Hud- og underhudssykdommer		Hyperemi og urtikariaeksantem, pruritus, huderupsjoner		Erythema eksudativum multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal	Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

				nekrolyse (Lyells syndrom, særlig hos barn i alle aldre)	
Lidelser i muskler, bindevev og skjelett			Hevelse i ledd		
Sykdommer i nyre og urinveier				Interstitiell nefritt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerter og/eller irritasjon på injeksjonsstedet	Legemiddelfeber		Brystsmerter, feber, malaise
Undersøkelser		Økning av visse leverenzymmer (transaminaser (ALAT og ASAT), LDH, alkalisk fosfatase, Y-GT og bilirubin.			

Pediatrisk populasjon

Oppkast eller irritabilitet i forbindelse med måltider hos spedbarn. Tilfeller av infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS) har forekommet hos spedbarn etter behandling med erytromycin.

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

Toksisiteten er lav. Overdosering kan være forbundet med ototoksisitet, hørselstap, kolestase, ventrikulære arytmier, alvorlig kvalme, oppkast og diaré. Disse symptomene er vanligvis reversible og vil forsvinne når behandlingen med erytromycin avsluttes. Det foreslås generell støttebehandling ved overdosering. I tilfelle av overdosering skal det tas en pause i behandlingen med erytromycin eller den skal avsluttes, avhengig av symptomene. Erytromycin kan ikke fjernes ved hemodialyse eller peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, ATC-kode: J01FA01

Erytromycin er et semi-syntetisk makrolid med en 14-leddet laktonring.

Virkningsmekanisme

Erytromycin utøver den antimikrobielle virkningen ved å binde seg til den 50S ribosomale subenheten hos følsomme mikroorganismer og hemmer dermed proteinsyntesen.

Erytromycin binder seg ikke til cytoplasmiske membraner hos vertscellen. Dette er en mulig forklaring på den lave toksisiteten og sikkerhetshistorien.

Effekten av erytromycin kan være bakteriostatisk eller baktericid, avhengig av konsentrasjonen og mikroorganismens følsomhet. Det hemmer proteinsyntesen ved å binde seg til ribosomale subenheter, hemmer translokasjon av aminoacyl-tRNA og hemmer polypeptidsyntesen, uten å forandre nukleinsyresyklusen.

Erytromycin er vanligvis aktivt mot de fleste stammene av følgende organismer, både *in vitro* og ved kliniske infeksjoner:

Resistens:

Kjente resistensmekanismer hos patogener som er relevante for indikasjonene:

- Effluksmekanismer kan føre til resistens mot makrolider. Resistens mot erytromycin kan være forårsaket av en økning av antall efflukspumper i cytoplasmamembranen, som bare påvirker de 14- og 15-leddete makrolidene (såkalt "M²-fenotype").
- Metylering av ribosomale bindingssteder. Affiniteten til målstedet kan reduseres ved metylering av 23S rRNA som medfører resistens mot makrolider (M), linkosamider (L) og gruppe B streptokokker (SB) (såkalt "MLSB"-fenotype).
- Den enzymatiske inaktiveringen av makrolider er bare av mindre klinisk betydning.

Det er fullstendig kryssresistens i "M²-fenotypen" av erytromycin med klaritromycin, roksitromycin og azitromycin. I "MLSB"-fenotypen er det i tillegg kryssresistens mot klindamycin og gruppe B streptokokker bakterier. Det er delvis kryssresistens mot det 16-leddete makrolidet spiramycin.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting:

Testingen av erytromycin er gjort ved bruk av den vanlige fortynningsserien for erytromycin. På denne måten ble minimal inhibitorisk konsentrasjon (MIC) for følsomme og resistente bakterier identifisert. De anbefalte EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MIC brytningspunktene for erytromycin vises nedenfor i tabellen for MIC-testing (mg/l):

EUCAST kliniske MIC brytningspunkter for erytromycin (versjon 9.0, gyldig fra 1. januar 2019):

Patogen	Følsomme (mg/l)	Resistente (mg/l)
<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>	Merknad 1)	Merknad 1)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Campylobacter jejuni</i>	4	4
<i>Campylobacter coli</i>	8	8
Ikke artsrelaterte brytningspunkter	IE*	IE*

1) Klinisk evidens for effekten til makrolider i luftveisinfeksjoner med *H. influenza* er motstridende på grunn av høy forekomst av spontan tilfriskning. Dersom det skulle være behov for å teste noen makrolid mot denne arten, skal de epidemiologiske grenseverdiene (ECOFFS) brukes til å detektere strenger med ervervet resistens. ECOFF for erytromycin er 16 mg/l.

*"IE" angir at det ikke er tilstrekkelige bevis for at den aktuelle arten er et godt behandlingsmål for legemidlet. Et MIC med en kommentar, men uten en ledsagende S-, I- eller R-kategorisering kan rapporteres.

Prevalensen av oppnådd resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig bør ekspertråd søkes når den lokale prevalensen av resistens er kjent og nytten av midlet, i det minste for noen infeksjonstyper, er usikker.

Vanligvis følsomme arter

Aerobe grampositive bakterier

Corynebacterium diphtheriae

Corynebacterium minutissimum

Streptococcus pyogenes

Aerobe gramnegative bakterier

Bordetella pertussis

Campylobacter jejuni

Moraxella catarrhalis

Andre bakterier

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Arter der oppnådd resistens kan være et problem

Aerobe grampositive bakterier

Staphylococcus aureus (meticillinfølsomme)

Streptococcus pneumoniae

Aerobe gramnegative bakterier

Haemophilus influenzae

Andre bakterier

Treponema pallidum

Naturlig resistente stammer

Aerobe gramnegative bakterier

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Aerobe grampositive bakterier

Staphylococcus aureus (meticillinresistente)+

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for erytromycin er ca. 45 % av kroppsvekten hos normale personer. Det store distribusjonsvolumet er i overensstemmelse med den utstrakte vevspenetrasjonen av erytromycin.

Erytromycin diffunderer lett inn i de fleste kroppsvæsker, unntatt cerebrospinalvæsken. I tilfeller av hjernehinnebetennelse er høyere konsentrasjoner åpenbare.

Biotransformasjon

I studier med mikrosomer fra kanin er det vist at erytromycin demetyleres til des-N-metyl-erytromycin og formaldehyd.

Eliminasjon

Ved normal leverfunksjon konsentreres erytromycin i leveren og skilles ut i gallen. Effekten av nedsatt leverfunksjon på utskillelse av erytromycin er ikke kjent.

Fra 12 % til 15 % av intravenøst administrert erytromycin skilles ut i aktiv form i urinen.

Legemidlet skilles også ut i feces.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Halveringstiden for plasmaeliminering hos pasienter med normal nyrefunksjon er ca. 2 timer. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan halveringstiden forlenges til mellom 4 og 7 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt og kronisk oral toksisitet av erytromycin er lav.

Det var ingen bevis for teratogenisitet eller andre bivirkninger i reproduksjon hos hunnrotter, som fikk erytromycinbase 350 mg/kg/dag (7 ganger human dose) administrert oralt gjennom en slange før eller under parring, graviditet og under delaktasjon.

Det var ingen bevis for teratogenisitet eller embryotoksisitet når erytromycinbase ble administrert oralt gjennom en slange til drektige hunnrotter og hunnmus ved en dose på 700 mg/kg/dag (14 ganger human dose) og til drektige kaniner ved en dose på 125 mg/kg/dag (2,5 ganger human dose).

Det ble påvist en svak reduksjon av fødselsvekt når hunnrotter ble behandlet før parring, under parring, drektighet og amming med en høy oral dose av erytromycinbase på 700 mg/kg/dag. Vekten på kullet var sammenlignbar med vekten på kontroller ved delaktasjon. Det var ingen bevis for teratogenisitet eller effekt på reproduksjon ved denne dosen. Ved administrasjon under sluttstadiet av drektigheten og ammingen, medførte dosen på 700 mg/kg/dag (14 ganger human dose) ikke noen uønskede effekter med tanke på fødselsvekt, vekst eller overlevelse av kullet.

Karsinogenisitet, mutagenisitet, endringer i fertilitet

Langtidsstudier (2 år) med den orale formuleringen av erytromycinstearat hos rotter i doser opptil 400 mg/kg/dag og hos mus på opptil ca. 500 mg/kg/dag, viste ingen tegn på tumorigenisitet.

Mutagensitetsstudiene som ble utført viste ingen potensiale for gentoksisitet, og det ble ikke sett noen tydelige effekter på fertilitet hos hannrotter eller hunnrotter som fikk erytromycinbase 700 mg/kg/dag oralt via en oral slange.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Erytromycinlaktobionat i oppløsning kan ikke blandes med betalaktam-antibiotika, aminoglykosider, tetrasykliner, kloramfenikol, kolistin, aminofyllin, barbiturater, difenylhydantoin, heparin, fenotiazin, riboflavin (vitamin B₂), vitamin B₆ og vitamin C. Dette skyldes hovedsakelig endringen i pH. Intravenøst erytromycin skal derfor ikke blandes med nevnte legemidler i en infusjonsoppløsning.

Tillegg av andre oppløsninger som endrer pH-området fra 6–8 reduserer stabiliteten av erytromycinlaktobionat.

Vær oppmerksom på: Oppløsninger med natriumklorid eller andre oppløsninger som inneholder uorganiske salter skal ikke benyttes til å klargjøre bruksløsningen (se pkt. 6.6 "Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering"), da det kan gi utfellinger.

6.3 Holdbarhet

36 måneder

For rekonstituert oppløsning: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer i kjøleskap (2 til 8 °C).

For fortynnet oppløsning: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer i kjøleskap (2 til 8 °C).

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer i kjøleskap, med mindre rekonstitusjon/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstitusjon og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse type III hetteglass av klart glass. Pakningsstørrelser på 1, 10 og 25 hetteglass av klart glass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Erytromycin skal rekonstitueres og deretter fortynnes ytterligere før infusjon.

Klargjøring av oppløsningen før administrasjon:

Det er nødvendig med to trinn, rekonstitusjon **og** fortynning

1. Rekonstitusjon: Til dette trinnet skal 0,9 % natriumkloridoppløsning ikke brukes.

- For korrekt oppløsning skal hetteglasset rystes godt slik at pulveret løsner før rekonstitusjon.
- Klargjør en innledende oppløsning som tilsvarer 50 mg/ml erytromycinbase ved tilsetning av 20 ml vann til injeksjonsvæsker til innholdet i hetteglasset med Erythromycin Panpharma 1 g. Ved tilsetning av oppløsningsmidlet, pass på at det kommer i kontakt med hele veggen i hetteglasset (ved f.eks. å holde hetteglasset horisontalt).
- Rystes godt inntil innholdet er fullstendig oppløst. Oppløsningen kan være vanskelig og kan tas noen minutter.

Den rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares i kjøleskap i 24 timer.

2. Fortynning

Bare 0,9 % natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning bør brukes.

- Til intermittert infusjon: Oppløsningen klargjøres ved å blande innholdet av det rekonstituerte hetteglasset med Erythromycin Panpharma 1 g (20 ml) til 200 ml eller til 500 ml med et av oppløsningsmidlene for fortynning, og det gir en endelig konsentrasjon av den fortynnete oppløsningen på henholdsvis 5 mg/ml eller 2 mg/ml.

- Til kontinuerlig infusjon: Oppløsningen klargjøres ved å blande innholdet av det rekonstituerte hetteglasset med Erythromycin Panpharma 1 g (20 ml) til 500 ml eller til 1000 ml med et av oppløsningsmidlene for fortynning, og det gir en endelig konsentrasjon av den fortynnede oppløsningen på henholdsvis 2 mg/ml eller 1 mg/ml.

Den fortynnede oppløsningen skal administreres uten tillegg av noen annen forbindelse.

Hos barn skal mengden av innledende oppløsning til fortynning og perfusjonsvolumet av den valgte dosen tilpasses barnets vekt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

PANPHARMA

Z.I. du Clairay

35133 Luitré

FRANKRIKE

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9487

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25.06.2014

Dato for siste fornyelse: 21.06.2019

10. OPPDATERINGSDATO

19.08.2020

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk.