

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
- Lymfogranuloma 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 ≥ 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.

Administreringssätt

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 överkänslighet mot erytromycin eller mot andra makrolidantibiotika.

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

Samtidig administrering av erytromycin och lomitapid är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

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 arytmi, hjärtinfarkt och hjärtdödighet 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 elektrolytrubbningar 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.

***Clostridioides 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 *Clostridioides 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.

Kortikosteroider

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av erytromycin med systemiska och inhaleda kortikosteroider som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A, på grund av risken för ökad systemisk exponering för kortikosteroider. Om samtidig användning inträffar ska patienterna övervakas noggrant med avseende på systemiska biverkningar av kortikosteroid.

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

Erytromycin påverkar metabolismen av terfenadin, astemizol och pimozid 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 pimozid. Samtidig behandling med astemizol, cisaprid, disopyramid och pimozid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Hydroxiklorokin och klorokin: Erytromycin ska användas med försiktighet hos patienter som får dessa läkemedel, som är kända för att förlänga QT-intervallet, på grund av risken för att inducera hjärtarytmier och allvarliga kardiovaskulära biverkningar.

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, klorzapin 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 rabdomyolys, 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. Samtidig administrering av erytromycin och lomitapid är kontraindicerad på grund av risken för markant ökade transaminaser (se avsnitt 4.3).

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 arytm hos fostret.

Erytromycin ska inte administreras till gravida kvinnor såvida inte fördelarna uppväger de potentiella riskerna. De tillgängliga epidemiologiska studierna om risken för allvarliga, medfödda missbildningar vid användning av makrolider, inklusive erytromycin, under graviditet ger motstridiga resultat. I vissa observationsstudier på människor har 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, kväljningar, kräkningar, buksmärtor, illamående, flatulens, magbesvär, krampor, 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
Infektioner och infestationer		Superinfektioner orsakade av	Pseudo- $\neg$ membranös kolit		

Organ- klassificering enligt MedDRA- systemet	Frekvenskategori				
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		resistenta bakterier eller svampar, t.ex. oral och vaginal candidainfektion			
Blodet och lymfsystemet					Eosinofili
Immunsystemet		Allergiska reaktioner	Allergiskt ödem/angioödem, anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock, anafylaxi		
Metabolism och nutrition			Anorexi		
Psykiska störningar					Hallucinatione r
Centrala och perifera nervsystemet				Debut av eller förvärrad myasthenia gravis	Övergående CNS- störningar, t.ex. förvirring, epilepsianfall, kramper, hallucinationer , huvudvärk, sömnighet och vertigo.
Ögon					Synstörningar inklusive diplopi och dimsyn
Öron och balansorgan				Tinnitus och främst övergående hörsel- nedsättning eller dövhet framför allt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion som behandlas med höga doser	

Organ- klassificering enligt MedDRA- systemet	Frekvenskategori				
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hjärtat					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.
Blodkärl		Tromboflebit			Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Dyspné (inklusive astmatiska tillstånd)
Magtarm-kanalen	Gastrointestinala störningar, oftast av lindrig karaktär, i form av anorexi, kväljningar, kräkningar, buksmärtor, illamående, flatulens,		Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS), pankreatit		

Organ-klassificering enligt MedDRA-systemet	Frekvenskategori				
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	magbesvär, kramper, mjuk avföring eller diarré				
Lever och gallvägar			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, leverförstoring, leversvikt, leverdysfunktion	
Hud och subkutan vävnad		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)
Muskuloskeletal a systemet och bindväv			Svullnad leder		
Njurar och urinvägar				Interstitiell nefrit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället		Smärta och/eller irritation vid injektionsstället.	Läkemedelsfeber		Bröstsmärta feber, sjukdomskänsla
Undersökningar		Förhöjda värden av vissa leverenzym (transaminaser (ALT och AST), LDH, alkaliskt			

Organ-klassificering enligt MedDRA-systemet	Frekvenskategori				
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		fosfatas, γ -GT och bilirubin			

Pediatriisk 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 via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

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.

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.

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

Brytpunkter för känslighetstest:

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för erytromycin och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Prevalens av förvärdad 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 förvärdad resistens kan vara ett problem:

Aeroba grampositiva bakterier

Staphylococcus aureus (methicillinkänsliga)

Streptococcus pneumoniae

Aeroba gramnegativa bakterier

Haemophilus influenzae

Övriga bakterier

Treponema pallidum

Naturligt resistent 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 meningal 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 sonmatades med 350 mg/kg/dag (7 gånger högre än dosen till människa) erytromycinbas före eller under parning, dräktighet och under avväjning.

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

Karcinogenitet, 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 tumörigenitet.

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 B₁₂), vitamin B₆ 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 spädningsvätskan 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 intermittent 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 spädningsvätskorna 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 spädningsvätskorna 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

49264

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-08-14/2019-06-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-17

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats.