

 7. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Erythromycin "Panpharma", pulver til infusionsvæske, opløsning 500 mg**

**0. D.SP.NR.**

28744

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erythromycin "Panpharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Erythromycin 500 mg som erythromycinlactobionat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Hvidt eller lysegult, hygroskopisk pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Erythromycin "Panpharma" er indiceret til behandling af følgende korrekt diagnosticerede bakterieinfektioner hos voksne og børn forårsaget af erythromycinfølsomme mikroorganismer (se pkt. 5.1), når oral indgivelse ikke er mulig eller utilstrækkelig.

* Conjunctivitis
* Pneumoni forårsaget af atypiske bakterier
* Kighoste
* Urogenitale infektioner
* Svær gastroenteritis
* Difteri
* Lymphogranuloma venereum

Erythromycin er også indiceret til behandling af følgende infektioner hos patienter med overfølsomhed over for betalaktamer, eller når betalaktamer ikke er egnede af andre årsager:

* Otitis media ved svære tilfælde,
* Pneumoni erhvervet uden for sygehuset (se pkt. 4.4),
* Hud- og bløddelsinfektioner,
* Akut bakteriel eksacerbation af kronisk bronkitis,

Der skal tages højde for lokale retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika.

**4.2 Dosering og administration**

Intravenøs terapi skal erstattes af oral indgivelse på det rette tidspunkt.

**Dosering**

Voksne og børn over 12 år eller børn, der vejer > 40 kg

Den sædvanlige dosis er 1 til 2 g pr. dag svarende til 25 mg/kg/dag i individuelle doser (normalt fordelt på 3-4 doser).

*Svære infektioner*

Ved svære infektioner kan doseringen øges op til 4 g om dagen, hvilket svarer til 50 mg/kg/dag.

Den maksimale daglige dosis er 4 g.

Pædiatrisk population

*Børn op til 12 år eller børn, der vejer ≤ 40 kg*

1 måned til 12 år: Ved de fleste infektioner er en daglig dosis for spædbørn og børn op til 12 år 15-20 mg erythromycin/kg kropsvægt fordelt på 3-4 doser. Denne dosis kan fordobles afhængig af indikationen.

*Mature, nyfødte spædbørn (fra fødslen til 1 måned)*

10-15 mg/kg/dag fordelt på 3 doser.

**Nedsat nyre-/leverfunktion**

Patienter med nedsat leverfunktion

Ved normal leverfunktion koncentreres erythromycin i leveren og udskilles i galden. Selvom virkningen af nedsat leverfunktion på udskillelsen af erythromycin og dets halveringstid hos sådanne patienter ikke er kendt, bør der udvises forsigtighed ved indgivelse af antibiotika i sådanne tilfælde, især hvis patienter med akut leverinsufficiens får høje doser erythromycin. I så fald vil monitorering af serumniveauer og dosisreduktion være påkrævet.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Den lave proportion af udskillelse via nyrerne tyder på, at doseringsmodifikation hos patienter med nedsat nyrefunktion (let eller moderat nedsat nyrefunktion med kreatininclearanceniveauer, der er højere end 10 ml/min) måske ikke er nødvendig.

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion er der imidlertid blevet indberettet om toksicitet, og dosisjustering i disse tilfælde kan være berettiget:

* Administration af doser på ≥ 4 g/dag kan øge risikoen for udvikling af erythromycin-induceret høretab hos ældre patienter, især dem med nedsat nyre- eller leverfunktion.
* Ved moderat til svært nedsat nyrefunktion (med et niveau af serumkreatinin på 2,0 mg/dl, nyresvigt med anuri) er den maksimale daglige dosis for unge over 14 år og voksne (med en legemsvægt over 50 kg) 2 g erythromycin pr. dag.
* Hos patienter med svær nyreinsufficiens (kreatininclearanceniveauer lavere end 10 ml/min) skal erythromycindosis reduceres til mellem 50 % og 75 % af den normale dosis og indgives i overensstemmelse med de sædvanlige behandlingsintervaller. Den maksimale daglige dosis må ikke overstige 2 g.

Erythromycin fjernes ikke ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Til patienter i regelmæssig dialyse anbefales derfor ikke en ekstra dosis.

Ældre

Anvend voksendosering med forsigtighed. Ældre patienter, og særligt dem med nedsat nyre- eller leverfunktion, kan have en øget risiko for at udvikle erythromycin-induceret høretab, når der indgives erythromycindoser på 4 g/dag eller mere.

**Administration**

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

For vejledning i rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6

Erythromycin kan administreres som kontinuerlig eller intermitterende infusion.

Infusionen skal indgives over 60 minutter, da en hurtig infusion mere sandsynligt kan forårsage irritation samt forlængelse af QT-intervallet, arytmier eller hypotension. En længere infusionsperiode skal anvendes hos patienter med risikofaktorer eller tidligere tegn på arytmier. Der skal anvendes mindst 200 ml diluent til klargøring af intermitterende IV-opløsninger for at minimere venøs irritation.

Erythromycinkoncentrationen bør ikke overstige 5 mg pr. ml, og en erythromycinkoncentration på 1 mg/ml (0,1 % opløsning) anbefales.

Erythromycin bør kun indgives intravenøst. Intra-arteriel injektion er absolut kontraindiceret. Det kan føre til angiospasme med iskæmi. Intramuskulær administration og IV-bolusinjektion er også kontraindiceret.

Intravenøs terapi skal erstattes af oral indgivelse efter 2-7 dage. For at opretholde en vellykket behandling skal erythromycin fortsætte i yderligere 2-3 dage efter, at symptomerne er forsvundet.

**4.3 Kontraindikationer**

Patienter med overfølsomhed over for erythromycin eller andre makrolidantibiotika.

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

Patienter med svært nedsat leverfunktion eller patienter med svær dekompenseret hjertesvigt (NYHA IV).

Erythromycin bør ikke gives til patienter med QT-forlængelse i anamnesen (medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse) eller ventrikulær hjertearytmi, herunder torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Erythromycin bør ikke gives til patienter med elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi på grund af risiko for forlængelse af QT-intervallet)

Samtidig anvendelse med lægemidler, som ligeledes kan føre til forlængelse af QT-intervallet, såsom anti-arytmika klasse IA og III, visse neuroleptika, tri- og tetracykliske antidepressiva, arsentrioxid, metadon og budipin, visse fluorquinoloner, svampemidlet indeholdende imidazol og malarialægemidler såsom IV pentamidin.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det anbefales generelt ikke at kombinere erythromycin med:

Alfuzosin, dopaminerge sekalealkaloider fra rug, buspiron, carbamazepin, cyclosporin, colchicin, disopyramid, ebastin, halofantrin, lumefantrin, tacrolimus, theophyllin, tolterodin, triazolam.

Kardiovaskulære hændelser

Forlængelse af QT-intervallet, som afspejler effekten på kardiel repolarisering, der medfører en risiko for at udvikle hjertearytmi og torsades de pointes, er set hos patienter behandlet med makrolider, herunder erythromycin (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

Der er blevet rapporteret om dødsfald.

Erythromycin bør anvendes med forsigtighed i følgende tilfælde;

Patienter med koronararteriesygdom, svær hjerteinsufficiens, ledningsforstyrrelser eller klinisk relevant bradykardi.

Patienter, der samtidig tager andre lægemidler forbundet med QT-forlængelse (se pkt. 4.3 og 4.5).

Ældre patienter kan være mere disponerede for lægemiddelrelaterede virkninger på QT-intervallet (se punkt 4.8).

Epidemiologiske studier, der undersøgte risikoen for kardiovaskulære bivirkninger med makrolider, har vist varierende resultater. Nogle observationsstudier har identificeret en sjælden kortvarig risiko for arytmi, myokardieinfarkt og kardiovaskulær dødelighed forbundet med makrolider, herunder erythromycin. Overvejelserne af disse fund bør afbalanceres med behandlingsfordelene ved ordination af erythromycin.

Der skal udføres relevante laboratorietests, herunder om nødvendigt elektrolytanalyser, når der er risikofaktorer for elektrolytforstyrrelser, såsom diuretiske og laksative lægemidler, opkastning, diarré, insulinanvendelse i nødsituationer, nyresygdom eller anorektiske tilstande, da elektrolytforstyrrelser fremmer sandsynligheden for arytmier.

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige, livstruende allergiske reaktioner kan forekomme under behandling med erythromycin, såsom alvorlige hudlidelser som urticaria, erythema exudativum multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermisk nekrolyse (især hos børn i alle aldre), angioødem eller anafylakse. Superinfektion kan forekomme ved langvarig anvendelse, hvilket kan resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer.

Patienter behandlet med kortikosteroider eller kortikotropiner

Der skal udvises forsigtighed ved indgivelse af parenterale væsker, især dem, der indeholder natriumioner, hos patienter, der modtager kortikosteroider eller kortikotropiner.

Myasthenia gravis

Det er blevet indberettet, at erythromycin kan forværre symptomerne på myasthenia gravis, hvilket kan resultere i livstruende svækkelse af luftvejsmusklerne. Der skal træffes passende modforanstaltninger ved ethvert tegn på luftvejsgener (se pkt. 4.8)

Pneumonia

Ved pneumoni grundet *Streptococcus pneumoniae* må erythromycin kun anvendes til patienter med overfølsomhed over for betalaktamer, eller når betalaktamer ikke er egnede af andre årsager. Ellers kan erythromycin kun anvendes som primærterapi ved pneumoni forårsaget af atypiske bakterier.

Clostridium difficile-relateret diarré (CDAD)/ Pseudomembranøs colitis

Som ved andre bredspektrede antibiotika, er der i sjældne tilfælde rapporteret pseudomembranøs colitis ved behandling med erythromycin med en sværhedsgrad fra mild diarré til livstruende colitis.

Næsten alle antibiotika inklusive erythromycin er forbundet med *Clostridium difficile*-relateret diarré (CDAD). CDAD kan forekomme op til to måneder efter behandling med erythromycin i en sværhedsgrad fra let diarré til letal progressiv colitis. I dette tilfælde bør seponering af behandlingen, afhængigt af indikationen, overvejes, og om nødvendigt skal en passende behandling påbegyndes (f.eks. indgivelse af særlige antibiotika/kemoterapeutiske midler, hvis virkning er blevet klinisk dokumenteret). Lægemidler, der hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret i tilfælde af pseudomembranøs colitis.

Pædiatrisk population

Der er rapporteret om infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS) hos spædbørn i forbindelse med behandling med erythromycin. Epidemiologiske studier, inklusive data fra metaanalyser, antyder en 2-3 gange stigning i risikoen for IHPS efter eksponering for erythromycin hos spædbørn. Denne risiko er højest efter eksponering for erythromycin i de første 14 dage af livet. Tilgængelige data antyder en risiko på 2,6 % (95 % CI: 1,5-4,2 %) efter eksponering for erythromycin i denne periode. Risikoen for IHPS i den generelle befolkning er 0,1-0,2 %. Eftersom erythromycin kan anvendes til behandling af tilstande hos spædbørn, som er forbundet med signifikant mortalitet eller morbiditet (såsom infektion med fx *Bordetella pertussis* eller *Chlamydia trachomatis*), skal fordelene ved erythromycinbehandling overvejes omhyggeligt i forhold til de mulige risici for udviklingen af IHPS. Patienter eller deres plejere skal informeres om at kontakte deres læge, hvis der opstår opkastninger eller irritation ved indtagelse af mad.

Som med andre makrolider er der indberettet sjældne tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner, herunder akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP). Hvis en allergisk reaktion forekommer, skal lægemidlet seponeres, og passende behandling påbegyndes. Læger bør være bevidste om, at de allergiske symptomer kan opstå igen, når den symptomatiske behandling seponeres.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Virkninger af erythromycin på andre lægemidler

Erythromycin er en hæmmer af CYP3A4 og transportproteinet P-glycoprotein. Omfanget af hæmning med forskellige CYP3A4-substrater er vanskeligt at forudsige. Erythromycin må derfor ikke anvendes under behandling med CYP3A4 substrater, medmindre substratets plasmakoncentrationer, virkninger eller bivirkninger kan følges nøje. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af andre lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4, og kombination med erythromycin skal foretages med forsigtighed (f.eks. acenocoumarol, alfentanil, bromocriptin, cilostazol, ciclosporin, hexobarbiton, colchicin, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, tacrolimus, valproat, vinblastin, antimykotika såsom fluconazol, ketoconazol og itraconazol). Alternativt bør behandlingen med CYP3A4 substrater seponeres under behandling med erythromycin.

*Lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet*

Erythromycin påvirker metabolismen af terfenadin, astemizol og pimozid ved samtidig indgivelse. Der er blevet indberettet sjældne tilfælde af alvorlige, potentielt fatale kardiovaskulære hændelser såsom hjertestop, torsades de pointes og andre ventrikulære arytmier, og samtidig indgivelse af disse lægemidler er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Der er blevet indberettet om forhøjede cisapridniveauer hos patienter, der fik erythromycin og cisaprid samtidig. Dette kan medføre forlængelse af QT-intervallet og hjertearytmier herunder ventri­kulær takykardi, ventrikulær fibrillering og torsades de pointes. Lignende virkninger er set ved samtidig indgivelse af disopyramid og erythromycin og kan også forventes hos patienter i behandling med astemizol og pimozid. Samtidig indgivelse af astemizol, cisaprid, disopyramid og pimozid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Erythromycin kan hæmme metabolismen af quinidin, hvilket resulterede i en 40 % stigning i Cmax hos raske frivillige. Der er indberettet tilfælde med øgede plasmakoncentrationer og torsades de pointes. I tilfælde af samtidig behandling med erythromycin skal quinidins plasmaniveauer kontrolleres.

Forsigtighed tilrådes ved anvendelse af Erythromycin til patienter, der behandles med andre lægemidler, som kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.4).

*Sildenafil*

Data tyder på, at erythromycin hæmmer metabolismen af sildenafil. En startdosis på 25 mg sildenafil skal overvejes.

*Benzodiazepiner*

Det er blevet indberettet, at erythromycin nedsætter clearance af triazolam, alprazolam, clozapin og beslægtede benzodiazepiner og derved øger disse lægemidlers farmakologiske virkninger. Hos raske frivillige forbehandlet med erythromycin var absorptionen af zopiclon hurtigere, hvilket resulterede i højere plasmakoncentrationer og en mere udtalt hypnotisk virkning sammenlignet med kontroller.

*Theophyllin*

Samtidig behandling med erythromycin og høje doser theophyllin kan resultere i øgede plasmatheophyllinniveauer og potentiel theophyllintoksicitet, sandsynligvis på grund af hæmning af metabolismen. I tilfælde af samtidig behandling bør theophyllins plasmaniveauer følges for at undgå toksiske plasmaniveauer (dosisreduktion). Erythromycins plasmakoncentrationer kan reduceres, hvis oral erythromycin gives sammen med theophyllin, hvilket muligvis kan resultere i subterapeutiske erythromycinniveauer.

*Orale antikoagulantia*

Der er rapporteret om øgede antikoagulantvirkninger, når erythromycin og orale antikoagulanter (f.eks. warfarin, rivaroxaban) anvendes samtidigt.

*Fexofenadin*

Ved samtidig behandling med erythromycin og fexofenadin øges plasmakoncentrationerne af fexofenadin 2-3 gange, sandsynligvis på grund af øget absorption.

*Statiner*

Erythromycin hæmmer metabolismen af flere HMG-CoA-reduktasehæmmere, hvilket resulterer i øgede plasmakoncentrationer for disse lægemidler. Erythromycin øger også plasmakoncentrationerne af simvastatinsyre (5 gange). Sjældne tilfælde af rabdomyolyse, forbundet med forhøjede plasmaniveauer, er blevet rapporteret under samtidig behandling med clarithromycin og lovastatin eller simvastatin. Erythromycin må ikke anvendes samtidig med simvastatin, atorvastatin eller lovastatin. Behandlingen med disse lægemidler skal seponeres under behandling med erythromycin.

*Sekalealkaloider (fx ergotamin og dihydroergotamin)*

Der er indberettet tilfælde med klinisk ergotisme, karakteriseret ved vasospasme og iskæmi i det centrale nervesystem, ekstremiteter og andet væv, på grund af forhøjede plasmaniveauer af sekalealkaloider under samtidig behandling med makrolidantibiotika. Kombinationen er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Digoxin*

Samtidig behandling med erythromycin og digoxin kan resultere i forhøjede digoxinniveauer i plasma. Kontrol af plasmaniveauer skal overvejes under initiering og seponering af erythromycinbehandling. Dosisjustering kan være nødvendig.

Hypotension, bradyarytmi og laktatacidose er observeret hos patienter, der samtidig blev behandlet med calciumkanal-blokkeren verapamil.

Andre lægemidlers indvirkning på farmakokinetikken af erythromycin

Erythromycin metaboliseres af CYP3A4. Således kan kraftige hæmmere af dette enzym hæmme metabolismen af erythromycin, hvilket resulterer i forhøjede plasmaniveauer.

Lægemidler, der inducerer CYP3A4 (såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, perikon (*Hypericum perforatum*)) kan mindske erythromycins metabolisme. Dette kan føre til subterapeutiske niveauer af erythromycin og dermed nedsat virkning. Induktionen aftager gradvist i løbet af to uger efter seponering af behandling med CYP3A4-inducere. Erythromycin må ikke anvendes under behandling med CYP3A4-inducere og to uger derefter.

Cimetidin kan hæmme metabolismen af erythromycin, hvilket resulterer i forhøjede plasmaniveauer.

Under samtidig behandling med erythromycin og proteasehæmmere er der observeret hæmning af erythromycins metabolisme.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der findes ingen data om erythromycins virkning på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg har vist, at erythromycin ikke har teratogene virkninger.

Graviditet

Der foreligger ingen reproduktionstoksikologiske undersøgelser af dyr med erythromycin, men studier med andre makrolider, der ligesom erythromycin er potente hERG-kanalblokkere, har vist embryonale dødsfald og misdannelser (herunder kardiovaskulære defekter og ganespalte). Mekanistiske studier har vist, at stoffer, der blokerer hERG-kanalen, forårsager kardiovaskulære defekter og embryonale dødsfald ved at fremkalde arytmier hos fosteret.

Der er ingen tilstrækkeligt kontrollerede studier med gravide kvinder. Erythromycin må ikke administreres til gravide kvinder, medmindre fordelene opvejer de potentielle risici.

I observationsstudier hos mennesker er der rapporteret om kardiovaskulære abnormiteter, når gravide kvinder har indtaget lægemidler indeholdende erythromycin under tidlig graviditet. Erythromycin passerer placenta og forårsager en stigning i fostrets plasmaniveauer, som er ca. 5-20 % af moderens grænser. De risici, der er forbundet med dette fænomen, er imidlertid endnu ikke klarlagt.

Amning

Erythromycin anbefales ikke til ammende mødre, medmindre de forventede fordele opvejer de potentielle risici. Hos ammende kvinder udskilles erythromycin i brystmælken i mængder på mellem 0,5 og 6,2 mikrogram/ml. Disse mængder er ikke kendt som værende skadelige. Ca. 50 % af lægemidlet passerer ind i modermælken og kan forårsage gastrointestinale lidelser hos spædbarnet, men kan muligvis også danne pylorusstenose. Desuden er sensitivitet eller infektion med blastomyceter også mulig. Fordele og risici ved anvendelsen under amning skal overvejes nøje.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Forekomsten af bivirkninger ved erythromycin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Erfaringer indtil dato viser, at erythromycin har en ubetydelig indvirkning på koncentrations- og reaktionsevnen.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Bivirkningsprofilen, der er vist nedenfor, er baseret på erfaringer efter markedsførelse. De hyppigst indberettede bivirkninger var gastrointestinale lidelser, for det meste af mild karakter i form af anoreksi, opkastningsfornemmelser, opkastninger, mavesmerter, kvalme, flatulens, ubehag, kramper, blød afføring eller diarré.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger fra erfaring efter markedsførelse er angivet i nedenstående tabel efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100, <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000, <1/100), sjælden (≥1/10.000, <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA-term** | **Hyppighedskategori** |
|  | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ukendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Superinfektioner forårsaget af resistente bakterier eller svampe, fx oral og vaginal candidiasis | Pseudomembranøs colitis |  |  |
| **Blod og lymfesystem**  |  |  |  |  | Eosinofili |
| **Immunsystemet**  |  | Allergiske reaktioner | Allergisk ødem/angioødem, anafylaktisk reaktion herunder anafylaktisk chok, anafylaksi |  |  |
| **Metabolisme og ernæring**  |  |  | Anoreksi |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  |  |  | Hallucinationer |
| **Nervesystemet** |  |  |  | Afsløring eller forværring af Myasthenia gravis | Forbigående lidelser i centralnervesystemet, såsom forvirring, epileptiske anfald, kramper, hallucinationer, hovedpine, søvnløshed og vertigo.  |
| **Øjne**  |  |  |  |  | Visuelle forstyrrelser, herunder diplopi og sløret syn |
| **Øre og labyrint**  |  |  |  | Tinnitus og hovedsageligt forbigående høretab eller døvhed, primært hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion eller patienter, der behandles med høje doser |  |
| **Hjerte** |  |  |  |  | Palpitation og hjertearytmier, atrioventrikulær blok, forlængelse af QT-intervalforlængelse, ventrikulær ekstra systole, ventrikulær arytmi (torsades des pointes) og ventrikulære takykardier især hos patienter, der allerede har vist et forlænget QT-interval på et EKG eller samtidig anvenderlægemidler, der potentielt kan påvirke arytmier eller QT-intervallet,hjertestopventrikelflimmer |
| **Vaskulære sygdomme**  |  | Tromboflebitis |  |  | Hypotension  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  |  | Dyspnø (herunder astmatiske tilstande) |
| **Mave-tarm-kanalen**  | Gastrointestinale lidelser, mest milde i form af anoreksi, opkastnings-fornemmelser, opkastninger, mavesmerter, kvalme, flatulens, ubehag, kramper, blød afføring eller diarré. |  | Infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS); pankreatitis |  |  |
| **Lever og galdeveje**  |  |  | Kolestase og kolestatisk gulsot, især ved langvarig behandling (2-3 uger) og især ved allerede eksisterende leverskader og ved gentagne behandlinger samt hos patienter med allergier | ksolestatisk hepatitis eller hepatitis-lignende symptomer, hepatomegali, leversvigt, leverdysfunktion |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Hyperæmi og urticarial eksanthem, pruritus, hududslæt |  | Erythema exudativum multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom, især hos børn i alle aldre) | Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Hævede led |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  | Interstitiel nefritis  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Smerte og/eller irritation på injektionssted | Lægemiddelfeber |  | Brystsmerter, feber, utilpashed |
| **Undersøgelser** |  | Stigning i visse leverenzymer (transaminaser (ALT og ASAT), LDH, alkalisk fosfatase, γ-GT og bilirubin |  |  |  |

Pædiatrisk population

Opkastninger eller irritabilitet i forbindelse med måltider hos spædbørn. Tilfælde af infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS) er forekommet hos spædbørn efter behandling med erythromycin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Toksiciteten er lav. Overdosering kan være forbundet med ototoksicitet, høretab, kolestase, ventrikulære arytmier, svær kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne er typisk reversible og vil forsvinde, når behandling med erythromycin seponeres. Der er ikke blevet foreslået nogen specifik behandling ud over generelle støttende foranstaltninger. Ved en overdosis skal behandlingen med erythromycin standses midlertidigt eller varigt, afhængig af symptomerne. Erythromycin kan ikke fjernes med peritoneal eller hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, makrolider, ATC-kode: J01FA01.

Erythromycin er et halvsyntetisk makrolid med en 14-leddet lactonring.

Virkningsmekanisme

Erythromycin udøver sin antimikrobielle virkning ved at binde sig til 50 S-delen af modtagelige mikroorganismers ribosomer, og undertrykker proteinsyntese.

Erythromycin binder sig ikke til cytoplasmatiske membraner i værtscellerne. Dette er en mulig forklaring på dets lave toksicitet og sikkerhedsprofil.

Erythromycin er bakteriostatisk og baktericidt afhængigt af dets koncentration og typen af organisme. Det hæmmer proteinsyntese ved binding til ribosomale underenheder, hæmmer translokation af aminoacyloverførsels-RNA og hæmmer polypeptidsyntese uden at forårsage nogen ændring i nukleinsyrecyklussen.

*Resistens*

Kendte resistensmekanismer i patogener, der er relevante for indikationerne:

* Effluxmekanismer kan føre til makrolidresistens. Resistens over for erythromycin kan skyldes en stigning i antallet af effluxpumper i cytoplasmamembranen, som kun påvirker de 14- og 15-leddede makrolider (såkaldt "M"-fænotype).
* Methylering af de ribosomale bindingssteder. Affiniteten til målstedet kan reduceres ved methylering af 23S rRNS, hvilket resulterer i resistens over for makrolider (M), lincosamider (L) og gruppe B-streptograminer (SB) (såkaldt "MLSB"-fænotype).
* Den enzymatiske inaktivering af makrolider er kun af mindre klinisk betydning.

Der eksisterer fuldstændig krydsresistens blandt "M"-fænotyperne af erythromycin med clarithromycin, roxithromycin eller azithromycin. Hos "MLSs" -fænotypen er der yderligere krydsresistens over for clindamycin og streptogramine B. Der er en delvis krydsresistens over for det 16-leddede makrolid, spiramycin.

Erythromycin er normalt aktivt mod de fleste stammer af følgende organismer både in vitro og i kliniske infektioner:

*Grænseværdier ved følsomhedstestning*

Testningen af erythromycin foretages ved anvendelse af den sædvanlige fortyndingsserie for erythromycin. Som følge heraf blev minimale hæmmende koncentrationer (MIC) for modtagelige og resistente bakterier identificeret. De anbefalede EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) grænseværdier for erythromycin er vist nedenfor i tabellen for MIC-testning (mg/L):

***EUCAST kliniske MIC grænseværdier for erythromycin (Version 13.0, gyldig fra 2023-01-01):***

|  |  |
| --- | --- |
|  | **MIC grænseværdier** **(mg/L)** |
| **Patogen** | **Følsomme** ≤ | **Resistente** > |
| *Staphylococcus spp.*  | 11 | 11 |
| *Streptococcus gruppe A,B,C,G*  |  0.252 |  0.252 |
| *Streptococcus pneumoniae*  | 0.253 | 0.253 |
| *Haemophilus influenzae*  | Note4 | Note4 |
| *Moraxella catarrhalis*  | 0.25 | 0.25 |
| *Listeria monocytogenes* | 1 | 1 |
| *Campylobacter jejuni*  | 45 | 45 |
| *Campylobacter coli* | 85 | 85 |
| *Corynebacterium diphtheriae og C. ulcerans.* | 0.06 | 0.06 |
| *Kingella kingae* | 0.5 | 0.5 |
| *Bacillus spp.* | 0.5 | 0.5 |

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

MIC: Mindste hæmmende koncentration.

*1 Erythromycin kan anvendes til at screene for makrolidresistens hos stafylokokker. Isolater, der kategoriseres som følsomme, kan rapporteres følsomme for azithromycin, clarithromycin og roxithromycin. Isolater, der kategoriseres som resistente, bør testes for følsomhed over for individuelle bakterier eller rapporteres resistente.*

*2  Erythromycin kan anvendes til screening for makrolidresistens i streptokokker gruppe A, B, C og G. Isolater, der kategoriseres som følsomme, kan rapporteres følsomme for azithromycin, clarithromycin og roxithromycin. Isolater, der kategoriseres som resistente, bør testes for følsomhed over for individuelle bakterier eller rapporteres resistente.*

*3 Erythromycin kan anvendes til at screene for makrolidresistens i Streptococcus pneumoniae. Isolater, der kategoriseres som følsomme, kan rapporteres følsomme for azithromycin, clarithromycin og roxithromycin. Isolater, der kategoriseres som resistente, bør testes for følsomhed over for individuelle bakterier eller rapporteres resistente.*

*4 Klinisk dokumentation for effekten af makrolider i H. influenzae luftvejsinfektioner er modstridende på grund af høje spontane helbredelsesrater. Hvis der er behov for at teste makrolid mod denne art, bør de epidemiologiske cut-offs (ECOFF'er) anvendes til at påvise stammer med erhvervet resistens. ECOFFs for erythromycin er 16 mg / L.*

*5 Følsomhed over for azithromycin og clarithromycin kan udledes af erythromycin.*

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for udvalgte arter, og lokale oplysninger om resistens er ønskelige, især ved behandling af svære infektioner. Om nødvendigt bør der søges ekspertrådgivning, når den lokale forekomst af resistens er kendt og af en sådan karakter, at der er tvivl om nytten af midlet ved visse infektionstyper.

**Almindeligt følsomme arter**

**Gram-positive aerobe bakterier**

*Corynebacterium diphtheriae*

*Corynebacterium minutissimum*

*Streptococcus pyogenes*

**Gram-negative aerobe bakterier**

*Bordetella pertussis*

*Campylobacter jejuni*

*Moraxella catarrhalis*

**Øvrige bakterier**

*Chlamydia trachomatis*

*Chlamydia pneumoniae*

*Chlamydia psittaci*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

**Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem**

**Gram-positive aerobe bakterier**

*Staphylococcus aureus (Methicillin-susceptible)*

*Streptococcus pneumoniae*

**Gram-negative aerobe bakterier**

*Haemophilus influenzae*

**Øvrige bakterier**

*Treponema pallidum*

**Naturligt resistente arter**

**Gram-negative aerobe bakterier**

*Escherichia coli*

*Klebsiella* *spp.*

*Pseudomonas aeruginosa*

**Gram-positive aerobe bakterier**

*Staphylococcus aureus (Methicillin-resistant)*

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen af erythromycin er omkring 45 % af kropsvægten hos raske forsøgspersoner. Dette store fordelingsvolumen er i overensstemmelse med den omfattende vævspenetration af erythromycin. Erythromycin diffunderer let ind i de fleste kropsvæsker, undtagen cerebrospinalvæsken. I tilfælde af meningeal inflammation er der imidlertid højere koncentrationer.

Biotransformation

I studier med kaninmikrosomer har det vist sig, at erythromycin demethyleres til des-N-methyl erythromycin og formaldehyd.

Elimination

Ved normal leverfunktion koncentreres erythromycin i leveren og udskilles i galden; virkningen af nedsat leverfunktion på udskillelsen af erythromycin i leveren kendes ikke.

Fra 12 % til 15 % af intravenøst indgivet erythromycin udskilles i aktiv form i urinen.

Lægemidlet udskilles også i afføringen.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Elimineringshalveringstiden i plasma hos patienter med normal nyrefunktion er ca. 2 timer. Ved svært nedsat nyrefunktion kan halveringstiden forlænges til mellem 4 og 7 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den akutte og kroniske orale toksicitet af erythromycin er lav.

Der er ikke verificeret tegn på teratogenicitet eller anden reproduktionstoksicitet hos hunrotter, som modtog oral sondeindgivelse af 350 mg/kg/dag (7 gange den humane dosis) af erythromycinbase før eller under parring, drægtighed og fravænning.

Der blev ikke observeret tegn på teratogenicitet eller embryotoksicitet, da der blev indgivet erythromycinbase via oral sonde til gravide hunrotter og mus ved en dosis på 700 mg/kg/dag (14 gange den menneskelige dosis) og til gravide hunkaniner ved en dosis på 125 mg/kg/dag (2,5 gange den humane dosis).

Der blev påvist en lille reduktion i fødselsvægten, da hunrotter blev behandlet før parring, under parring, graviditet og diegivning med en høj oral dosis erythromycin base på 700 mg/kg/dag. Vægten på kuldet var sammenlignelig med de kontrollerede kuld på afvænningstidspunktet. Der blev ikke observeret tegn på teratogenicitet eller virkninger på reproduktionen ved denne dosis. Når denne dosis på 700 mg/kg/dag (14 gange den humane dosis) blev indgivet i den sidste fase af drægtighed og diegivning, resulterede den ikke i nogen bivirkninger på kuldets fødselsvægt, vækst eller overlevelse.

Carcinogenicitet, mutagenicitet, ændringer i fertilitet

Langvarige studier (2 år) med den orale formulering af erythromycinstearat, foretaget med rotter på op til næsten 400 mg/kg/dag og med mus op til næsten 500 mg/kg/dag, viste ingen tegn på tumorigenicitet. De udførte mutagenicitetsstudier viste ikke genotoksisk potentiale, og der sås ingen tydelige virkninger på fertiliteten hos han- eller hunrotter, der fik erythromycin (som base) via oral sonde i doser på 700 mg/kg/dag.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

Erythromycinlactobionat i opløsning kan ikke blandes, hovedsageligt på grund af pH-skiftene, med β-laktam-antibiotika, aminoglykosider, tetracykliner, chloramphenicol, colistin, aminophyllin, barbiturater, diphenylhydantoin, heparin, phenothiazin, riboflavin (B2-vitamin), B6-vitamin og C-vitamin. Derfor må erythromycin ikke blandes med nævnte lægemidler i en infusionsopløsning.

Tilsætningen af andre opløsninger, som ændrer området fra pH 6-8, reducerer erythromycinlactobionatets stabilitet..

OBS: Natriumchloridopløsninger eller andre opløsninger, der indeholder uorganiske salte, må ikke anvendes til klargøring af stammeopløsningen (se pkt. 6.6 "Særlige forholdsregler ved bortskaffelse og anden håndtering"), da det kan forårsage udfældning.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

For den rekonstituerede opløsning

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 24 timer i køleskab (ved 2-8 °C).

For den fortyndede opløsning

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 24 timer i køleskab (ved 2-8 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks.

Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer i køleskabet, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsforhold.

For opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3 og pkt. 6.6.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløst type III hætteglas af klart glas.

Pakningsstørrelser: 1, 10 og 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Erythromycin rekonstitueres og fortyndes derefter yderligere før infusion.

Klargøring af indgivelsesopløsningen:

Der er to nødvendige trin, rekonstitution **og** fortynding.

1. ***Rekonstitution***: Brug ikke 0,9 % natriumchloridopløsning på dette trin
2. Ryst forsigtigt hætteglasset inden rekonstitution for at løsne pulverindholdet og sikre, at det bliver korrekt opløst.
3. Klargør en initial opløsning svarende til 50 mg/ml erythromycinbase ved at føje 10 ml vand til injektionsvæsker til indholdet i hætteglasset med Erythromycin "Panpharma" 500 mg. Sørg for, at solvensen kommer i kontakt med hele hætteglassets indervæg, når du tilsætter den (for eksempel ved at holde hætteglasset vandret).
4. Omryst hætteglasset grundigt, indtil pulveret er helt opløst. Det kan være svært at opløse pulveret, og det kan tage nogle minutter.

Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i køleskabet i 24 timer.

1. ***Fortynding***

Der bør kun anvendes 0,9 % natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning.

* Intermitterende infusion: Opløsningen klargøres ved at blande indholdet i hætteglasset med rekonstitueret Erythromycin "Panpharma" 500 mg (10 ml) med 100 ml eller 250 ml af en af fortyndingssolvenserne for at opnå en slutkoncentration af den fortyndede opløsning på henholdsvis 5 mg/ml eller 2 mg/ml.
* Kontinuerlig infusion: Opløsningen klargøres ved at blande indholdet i hætteglasset med rekonstitueret Erythromycin "Panpharma" 500 mg (10 ml) med 250 ml eller 500 ml af en af fortyndingssolvenserne for at opnå en slutkoncentration af den fortyndede opløsning på henholdsvis 2 mg/ml eller 1 mg/ml.

Den fortyndede opløsning kan opbevares i køleskabet i 24 timer.

Den fortyndede opløsning indgives uden tilsætning af andre substanser overhovedet.

Hos børn justeres mængden af den første opløsning til fortynding og mængden af infusion med den valgte dosis i henhold til barnets vægt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Panpharma SA

Z.I. du Clairay

35133 Fougeres, Luitre

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67333

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. juli 2014 (pulver til infusionsvæske, opløsning 1 g)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-