

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ery-Max 250 mg enterokapsel, hård.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 enterokapsel innehåller erytromycin 250 mg

Hjälpämne med känd effekt

laktosmonohydrat 26 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pneumoni orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* (ornitos) eller *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). Kikhosta. Difteri. Urogenitala infektioner orsakade av *Chlamydia trachomatis*.

Vid följande indikationer bör Ery-Max förbehållas patienter med penicillinöverkänslighet eller där penicillin är olämpligt av andra skäl: Faryngotonsillit. Akut otitis media. Samhällsförvärvad pneumoni. Hud-och mjukdelsinfektioner.

4.2 Dosering och Administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn > 35 kg:

500 mg två gånger dagligen. Alternativt 250 mg 4 gånger per dygn. Vid behov kan dosen ökas till 500 mg 3-4 gånger per dygn.

Barn 25-35 kg:

250 mg två gånger dagligen.

Administreringsätt

Dosen kan ges i samband med måltid. Kapslarna bör sväljas hela. Vid behov kan kapseln öppnas och kornen sväljas för sig. Dessa får dock inte krossas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd överkänslighet för makrolider. Samtidig medicinering med terfenadin, astemizol, cisaprid, disopyramid och pimozid; mjöldrygealkaloider (såsom ergotamin och dihydroergotamin).

Ery-Max ska inte användas samtidigt som simvastatin, atorvastatin och lovastatin. Ery-Max är kontraindicerat för patienter med medfött långt QT-syndrom eller då långt QT-syndrom finns i släkten (om ej exkluderat av EKG) och för patienter med känd förvärvad QT-förlängning, (se även 4.5 Interaktioner).

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom erytromycin huvudsakligen utsöndras via levern, rekommenderas försiktighet vid nedsatt leverfunktion.

Det finns rapporter om att erytromycin kan förvärra symtomen hos myastenia gravis-patienter.

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* förekommer. Patienter med diarré ska därför följas noggrant.

Beroende på risk för ökat QT, ska Ery-Max liksom andra makrolider användas med försiktighet hos patienter med kranskärslsjukdom, sjukdomshistoria med ventrikulära arytmier, icke-korrigerad hypokalemi och/eller hypomagnesemi, bradykardi (<50 bpm) eller vid samtidig behandling med Ery-Max och QT-förlängande läkemedel eller potenta CYP3A4 hämmare (se avsnitt 4.5)

Ery-Max bör ej användas under och två veckor efter behandling med CYP3A4-inducerare (såsom *rifampicin*, *fenytoin*, *karbamazepin*, *fenobarbital*, *Johannesört*). Samtidig behandling med dessa läkemedel kan förmodligen resultera i subterapeutiska nivåer av erytromycin och därmed innebära en risk för behandlingssvikt (se avsnitt 4.5).

Ery-Max är en hämmare av CYP3A4 och ska endast användas under speciella omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Fall av infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS) hos spädbarn efter behandling med erytromycin har rapporterats (se 4.8 Biverkningar). I en kohort av 157 nyfödda som gavs erytromycin

som pertussisprofylax utvecklade sju spädbarn (5%) symtom på kräkning utan galla eller irritabilitet vid matning och diagnostiserades efteråt att ha IHPS som krävde kirurgisk pyloromyotomi. Eftersom erytromycin kan användas vid behandling av tillstånd hos spädbarn som är associerat med signifikant mortalitet och morbiditet (såsom pertussis och klamydia) ska nyttan av erytromycinbehandlingen vägas mot den potentiella risken att utveckla IHPS. Föräldrar bör informeras om att kontakta läkare om kräkning eller irritabilitet vid matning uppstår.

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 symptomatiska behandlingen sätts ut.

Ery-Max innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet:

Experimentella och epidemiologiska studier talar för att erytromycinbehandling skulle kunna utlösa torsade de pointes-syndrom hos patienter behandlade med terfenadin, eftersom erytromycin kraftigt hämmar metabolismen av *terfenadin*. Kombinationen är kontraindicerad.

Förhöjda nivåer av cisaprid har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig medicinering med erytromycin. Detta kan resultera i förlängt QT-intervall och hjärtarytmi inkluderande ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer och torsade de pointes.

Liknande symtom har setts hos patienter som tagit *disopyramid* och erytromycin samtidigt och kan förväntas hos patienter som tagit astemizol samt pimozid. Samtidig användning av *astemizol*, *cisaprid*, *disopyramid* och *pimozid* är kontraindicerad.

Försiktighet är befogad när Ery-Max ges till patienter som behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet.

Erytromycin kan hämma metabolismen av *kinidin* med ökade plasmakoncentrationer som följd. En ca 40%-ig ökning av C_{max} sågs hos friska försökspersoner i en studie. I en fallrapport anges att kombinationen utlöste torsade de pointes. Kontroll av kinidins serumnivåer bör övervägas vid samtidig behandling med erytromycin.

Effekt av Ery-Max på andra läkemedel:

Erytromycin är en hämmare av CYP3A4 och transportproteinet p-glycoprotein. Nivån av hämningen med olika CYP3A4-substrat är svår att förutsäga. Därför ska Ery-Max inte användas under behandling med läkemedel som är CYP3A4-substrat såvida inte plasmakoncentrationer av CYP3A4-substratet, effekt eller biverkningar noga kan följas. En dosreduktion kan vara nödvändig av andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 och kombination med erytromycin bör ske med försiktighet. Alternativt

ska behandlingen med CYP3A4-substrat avbrytas under behandling med Ery-Max.

Erytromycin hämmar flera HMG-CoA reduktashämmares metabolism och ger förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. Erytromycin ökar även serumkoncentrationen av simvastatinsyra (5-faldigt). Rhabdomyolys, som associerats med förhöjda plasmakoncentrationer, har i sällsynta fall uppträtt vid samtidig behandling med *klaritromycin* och *lovastatin* eller *simvastatin*. Ery-Max ska inte användas samtidigt som simvastatin, atorvastatin och lovastatin. Behandling med dessa läkemedel ska avbrytas under behandling med Ery-Max.

Preoperativ behandling med erytromycin kan förlänga och förstärka effekten av *alfentanil* pga hämmad metabolism. Denna interaktion ses ej med sufentanil.

Erytromycin hämmar metabolismen av engångsdoser av *alprazolam*, vilket talar för att denna benzodiazepin metaboliseras av CYP3A4. Plasmakoncentrationen av alprazolam ökade med ca 50%

En fallrapport talar för att erytromycin kan hämma metabolismen av benzodiazepiner (*klozapin*, *triazolam*) med kraftigt stegrade plasmakoncentrationer som följd. Hos friska försökspersoner som förbehandlats med erytromycin sker en snabbare absorption av *zopiklon* resulterande i högre plasmakoncentration och mer uttalad hypnotisk effekt jämfört med kontroller.

Hos patienter behandlade med erytromycin är clearance av intravenöst *midazolam* reducerad med ca 50% jämfört med

kontroller, med ökade plasmanivåer som följd, sannolikt på grund av hämmad metabolism via CYP3A4. Hos sådana patienter bör midazolamdosen reduceras med hälften. Effekten av erytromycin på plasmanivåerna av peroralt administrerat midazolam förväntas vara ännu större, pga minskad första passagemetabolism.

Två fallbeskrivningar finns där plasmahalterna av *bromokriptin* vid underhållsbehandling stigit med omkring 50% sedan erytromycin insatts, varvid den kliniska effekten förstärkts. Det har senare bekräftats i experimentella studier att erytromycin 3-faldigt ökar biotillgängligheten av bromokriptin med förstärkta effekter som följd. Anpassning av bromokriptindosen kan vara nödvändig.

Vid samtidig administrering av erytromycin ökar den biotillgängligheten av *buspiron* (oral engångsdos) sexfaldigt. Detta beror sannolikt på en hämmad metabolism av buspiron via CYP3A4. Vid kombinationsbehandling ska buspiron-dosen reduceras i motsvarande grad.

Ett stort antal fallrapporter samt observationer på friska försökspersoner talar för att erytro-mycin hämmar metabolismen av *ciklosporin* med risk för toxiska plasmanivåer, såvida inte dess koncentration följs noggrant.

I sex fall (varav tre barn) har behandling med erytromycin bekräftats öka helblodskoncentrationen av takrolimus upp till 2-faldigt, sannolikt på grund av hämmad metabolism via CYP3A4. Dosstyrning via koncentrationsbestämning av takrolimus rekommenderas. Erytromycin förväntas hämma metabolismen av sirolimus, med ökade plasmanivåer som följd.

Samtidig användning av erytromycin och *digoxin* kan ge förhöjda plasmakoncentrationer av digoxin. Kontroll av serumnivåerna bör övervägas vid in- och utsättandet av erytromycin. En dosjustering kan vara nödvändig.

Vid samtidig administrering av erytromycin och fexofenadin ökar plasmakoncentrationen av *fexofenadin* 2-3-faldigt, sannolikt pga ökad absorption.

Erytromycinbehandling resulterar i att *karbamazepin*-clearance minskar med ca 20% med ökande plasmahalter som följd. Tre fallbeskrivningar av barn har rapporterats där insättning av erytromycin resulterat i att plasmakoncentrationen av karbamazepin steg till toxiska nivåer. Vid kombinationsbehandling bör därför karbamazepinhalterna i plasma följas.

Erytromycin minskar metabol clearance av *metylprednisolon* med förstärkta effekter som följd.

Fallrapporter talar för att mjöldrygeakaloiders (*dihydroergotamin*, *ergotamin*) vasospastiska biverkningar efter oral tillförsel kan förstärkas av samtidig behandling med erytromycin. Detta sammanhänger antagligen med ökad biotillgänglighet av dihydroergotamin. Kombinationen är kontraindicerad.

Data tyder på att erytromycin hämmar *sildenafil*s metabolism. En startdos på 25 mg sildenafil bör övervägas.

Erytromycinbehandling kan resultera i att *teofyllin*-halterna i plasma ökar, sannolikt pga hämmad metabolism. I en studie sjönk samtidigt erytromycinhalterna i serum. Vid kombinationsterapi bör

teofyllinhalterna i plasma följas, så att toxiska koncentrationer ej utvecklas (dosreduktion). Till detta kommer att en negativ interaktionsstudie har publicerats. En mycket uttalad metabolisk interaktion med 3-faldigt stegrade plasmakoncentrationer av teofyllin har beskrivits hos en patient som behandlades såväl med erytromycin som ciprofloxacin.

Tramadol metaboliseras via CYP3A4 och erytromycin kan därmed hämma dess metabolism.

Erytromycin kan hämma metabolismen av *warfarin* med förstärkta effekter som följd.

Vinblastin, vinkristin, vindesin och vinorelbin tycks metaboliseras av CYP3A4. Således kan deras metabolism hämmas av CYP3A4 hämmare som erytromycin.

Effekter av andra läkemedel på erytromycins farmakokinetik:

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

Läkemedel som inducerar CYP3A4 (såsom *rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört*) kan inducera metabolismen av erytromycin. Detta kan resultera i subterapeutiska nivåer av erytromycin och minskad effekt. Induktionsen minskar gradvis under två veckor efter avslutad behandling med CYP3A4-inducerare.

Ery-Max bör ej användas under och två veckor efter behandling med CYP3A4-inducerare.

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

Några fall av erytromycintoxicitet finns beskrivna hos levertransplanterade patienter behandlade med ciklosporin.

4.6 Gravitet och amning

Graviditet

Epidemiologiska studier talar för en ökad risk för hjärtkärlmissbildningar efter exponering för makrolidantibiotika under tidig graviditet (främst baserad på data för erytromycin).

Reproduktionstoxikologiska djurstudier med erytromycin saknas, men i studier med andra makrolider som i likhet med erytromycin är potenta hERG-kanal blockerare, har embryodöd och missbildningar framkallats (bl a hjärtkärldefekter och gomspalt).

Mekanistiska studier visar att substanser som är potenta blockerare av hERG-kanalen orsakar hjärtkärldefekter och embryodöd via framkallande av arytmier hos embryot.

Erytromycin ska inte användas av kvinnor som planerar graviditet eller under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Erytromycin passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ery-Max har ingen observerad effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

5-15% av behandlade patienter kan förväntas uppleva biverkningar.

Vanligast är övergående gastrointestinala besvär (magknip och illamående), särskilt vid höga doser. Dessa besvär kan minska om dosen tas i samband med måltid.

Biverkningar anges nedan med organsystemklassificering och frekvens. Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt: Mycket vanliga (>1/10); vanliga (> 1/100, < 1/10); mindre vanliga (> 1/1 000, < 1/100); sällsynta (> 1/10 000, <1/1000); mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet:	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner.
Öron och balansorgan:	Sällsynta	Reversibel hörsel förlust.
Hjärtat:	Sällsynta	Arytmi.
	Ingen känd frekvens	QTc-intervallsförlängning, torsades de pointes.
Magtarmkanalen:	Vanliga	Magknip, illamående, diarré.
	Ingen känd frekvens	Infantil hypertrofisk pylorusstenos.
Lever och gallvägar:	Sällsynta	Intrahepatisk gallstas.
	Vanliga	Exantem.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Hud och subkutan vävnad:	Mindre vanliga	Urtikaria
	Ingen känd frekvens	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Undersökningar	Sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, bilirubinstegring.

Svampöverväxt i munhåla och underliv kan förekomma.

Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i enstaka fall.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Toxicitet: Erytromycin har låg akut toxicitet. Enligt fallrapporter gav 3 g erytromycin till 3-åring som erhållit kol och 3,5 g till 7-åring inga symtom.

Symtom: Illamående, kräkningar, diarré, reversibel hörselnedsättning, eventuellt hallucinationer, eventuellt pankreatit. Allergiska reaktioner och leverpåverkan kan förekomma.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Symtomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Makrolid antibiotika, ATC-kod: J01FA01.

Den antibakteriella effekten utövas genom bindning till bakteriens ribosomer. Erytromycinets interferens med translationen leder till hämning av proteinsyntesen. Detta förorsakar sönderfall såväl av bakteriens inre som dess hölje och slutar med att bakterien löses upp. Erytromycins effekt är huvudsakligen bakteriostatisk.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	Streptokocker och pneumokocker <i>Staphylococcus aureus</i> och koagulasnegativa stafylokocker <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Bordetella pertussis</i> Campylobacter <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>pneumoniae</i> och <i>psittaci</i> . <i>Mykoplasma pneumoniae</i>
----------	---

	<i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Clostridium perfringens</i>
Intermediära	<i>Haemophilus influenzae</i>
Resistenta	Enterokocker <i>Pasteurella multocida</i> Gramnegativa tarmbakterier <i>Pseudomonas</i> <i>Clostridium difficile</i> Anaeroba gramnegativa stavar <i>Mycoplasma hominis</i>

Resistens förekommer (1-10%) hos betahemolytiska streptokocker, pneumokocker samt *Staphylococcus aureus*. Resistens är vanlig (>10%) hos koagulasnegativa stafylokocker.

Resistensmekanismer: Modifiering av bindningsställe på ribosomen är en orsak till resistensutveckling mot erytromycin. De flesta gramnegativa stavar har en naturlig resistens på grund av dålig penetration genom cellväggen. Korsresistens förekommer mellan alla makrolider och azitromycin. Viss korsresistens förekommer också mellan makrolider och klindamycin.

Resistensutveckling: Erytromycinresistens hos streptokocker och pneumokocker är ovanligt i Sverige, men vanligt i vissa delar av övriga Europa.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ery-Max enterokapslar är en läkemedelsform av erytromycin, där den rena basen föreligger som magsaft-resistenta dragerade korn i en gelatinkapsel. Efter intag löses kapseln upp i ventrikeln, och kornen sprids. Den magsaft-resistenta drageringen förhindrar frisättning och nedbrytning i ventrikeln. Erytromycin frigörs därför först i tunntarmen och man får en relativt jämn absorption. Inverkan av yttre faktorer, t ex föda och vätskeintag i samband med medicinering, är liten med denna beredningsform med avseende på den totala absorptionen.

Maximala serumkoncentrationer erhålls efter 2 timmar. Bindningen till serumproteiner är för ren erytromycinbas 65%. Erytromycin passerar blod-hjärnbarriären i ringa utsträckning. Utsöndringen sker huvudsakligen via lever och galla. Endast en mindre del utsöndras via urinen. Erytromycin kan därför ges i oförändrad dos till patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 enterokapsel innehåller: laktosmonohydrat 26 mg, dietylfталat, kaliumfosfat, cellacefat, povidon, gelatin, järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk 20, 30, 40 samt 100 st, tryckförpackning 50 x 1 st (endos).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meda AB
Box 906
170 09 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9628

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1981-04-10

Förnyat godkännande: 2007-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2017-12-28