1. LEGEMIDLETS NAVN

Abboticin ES 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Erytromycinetylsuksinat tilsvarende erytromycin 500 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Infeksjoner forårsaket av mikroorganismer følsomme for erytromycin, også når det foreligger penicillinallergi. Særlig egnet ved mycoplasma- og legionellapneumonier. Anvendes ellers ved luftveisinfeksjoner som pneumoni, sinusitt, bronkitt, kikhoste, otitt.
Infeksjoner forårsaket av Chlamydia trachomatis, for eksempel ikke-gonoreisk uretritt og cervicitt når tetracyklinbehandling er kontraindisert, samt konjunktivitt hos spedbarn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Normaldose for *voksne og barn over 35 kg:* Øvre luftveisinfeksjoner 2 tabletter morgen og kveld, alternativt 1 tablett hver 6. time. Ved øvrige infeksjoner og infeksjoner forårsaket av H. Influensa 1 tablett hver 6. time. Dose kan økes til 4 g pr. døgn ved alvorlige infeksjoner.

Administrasjonsmåte
Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Overfølsomhet overfor andre makrolider.

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

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

Samtidig behandling med domperidon, cisaprid, pimozid, astemizol, terfenadin, ergotamin eller dihydroergotamin.

Erytromycin skal ikke brukes samtidig med HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) med omfattende CYP3A4-metabolisme (lovastatin eller simvastatin), på grunn av økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig administrering av erytromycin og lomitapid er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Erytromycin bør brukes med forsiktighet i følgende tilfeller:

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

Erytromycin skal unngås hos pasienter med kjent forlengelse av QT-intervallet, proarytmitilstander som ukorrigert hypokalemi eller hypomagnesemi eller klinisk signifikant bradykardi og hos pasienter som får visse legemidler (se pkt. 4.5).

Eldre pasienter kan være mer utsatte for legemiddelrelatert påvirkning av QT-intervallet (se pkt. 4.8).

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

Pseudomembranøs kolitt har vært rapportert for nesten alle antibakterielle midler, inkludert makrolider, og kan variere i alvorlighet fra mild til livstruende (se pkt. 4.8). *Clostridium difficile* assossiert diaré (CDAD) har vært rapportert etter bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert erytromycin, og kan variere i alvorlighet fra lett diare til fatal kolitt. Behandling med antibakterielle midler endrer den normale floraen i tykktarmen, og kan føre til oppblomstring av C. difficile. CDAD må vurderes hos alle pasienter med diaré etter bruk av antibiotika. Nøyaktig sykdomshistorie er nødvendig, da det er rapportert at CDAD kan oppstå over to måneder etter behandling med antibiotika.

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

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

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

Langvarig eller gjentatt bruk av erytromycin kan medføre overvekst av ikke-følsomme bakterier eller sopp. Dersom det oppstår superinfeksjon bør erytromycin seponeres og relevant behandling innledes.

Det er fare for utvikling av nedsatt syn etter erytromycineksponering.

Hos noen pasienter kan en underliggende dysfunksjon i mitokondriemetabolisme, av genetiske årsaker som Lebers hereditær optikusnevropati (LHON) og autosomal dominant optikusatrofi (ADOA), bidra til dette.

Pediatrisk populasjon
Det har vært rapportert om tilfeller av infantil hypertrofisk pylorus stenose (IHPS) hos spedbarn etter behandling med erytromycin. Epidemiologiske studier inkludert data fra metaanalyser antyder en 2–3 ganger økning i risikoen for IHPS etter erytromycineksponering i spedbarnsalderen. Denne risikoen er høyest etter erytromycineksponering i løpet av de første 14 dagene etter fødsel. Tilgjengelige data antyder en risiko på 2,6 % (95 % KI: 1,5–4,2 %) etter erytromycineksponering i løpet av denne tidsperioden. Risikoen for IHPS i den generelle befolkningen er 0,1–0,2 %. Siden erytromycin kan bli brukt i behandling av tilstander hos spedbarn som er assosiert med signifikant mortalitet og morbiditet (slik som pylorus eller klamydia), må fordelen av erytomycin behandling aktsomt veies opp mot den potensielle risikoen for å utvikle IHPS. Foreldre bør bli informert om å kontakte lege hvis oppkast eller irritabilitet i forbindelse med måltider skulle oppstå.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Erytromycin metaboliseres i leveren via cytokrom P-450, isoenzymene CYP1A2 og CYP3A4. Erytromycin er en kraftig hemmer av disse enzymene og derav hemmes også metabolismen til andre legemidler som er substrat for disse enzymene.
Metabolismen til følgende legemidler hemmes (og gir økt plasmakonsentrasjon) og dosejustering kan være nødvendig: acenokumarol, alfentanil, astemizol, bromokriptin, karbamazepin, cilostazol, ciklosporin, digoxin, dihydroergotamin, disopyramid, ergotamin, hexobarbiton, metylpredninsolon, midazolam, omeprazol, fenytoin, kinidin, rifabutin, sildenafil, takrolimus, terfenadin, teofyllin, triazolam, valproat, vinblastin og fungicider som for eksempel flukonazol, ketokonazol og itrakonazol. Hensiktsmessig oppfølging må gjennomføres, om nødvendig med dosejustering og/eller kontroll av serumkonsentrasjonen til legemidlene som metaboliseres av cytokrom P450-systemet. Forskriveren bør konsultere aktuelle referansekilder for ytterligere informasjon.

HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner): Erytromycin hemmer metabolismen av statiner via CYP3A4. Erytromycin er kontraindisert hos pasienter som får lovastatin og simvastatin (se pkt. 4.3). Økt konsentrasjonen av HMG-CoA-reduktasehemmere gir økt risiko for bivirkninger som muskelsmerter og rabdomyolyse. Enkelte rapporter om rhabdomyolyse hos pasienter som tar disse legemidlene samtidig er publisert.

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

Legemidler som induserer CYP3A4 (som rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og johannesurt) kan indusere erytromycins metabolisme. Dette kan føre til sub-terapeutiske nivåer av erytromycin og en nedsatt effekt. Induksjonen avtar gradvis under to uker etter avsluttet behandling med CYP3A4- induserere. Erytromycin bør ikke brukes under og første to uker etter behandling med CYP3A4-induserere.

P-piller: Noen antibiotika kan i sjeldne tilfeller minske effekten av p-piller ved å gripe inn i bakteriell hydrolyse av steroidkonjungater i tarmen og derved reabsorpsjon av ikke-konjungert steroid. Dette kan resultere i at plasmanivået av aktivt steroid avtar.

Forsiktighet bør utvises ved bruk av legemidler som gir forlengelse av QTc-intervallet

Antihistamin H1-antagonister: metabolismen til terfenadin, astemizol og mizolastin endres av erytromycin ved samtidig bruk. Samtidig bruk av erytromycin og domperidon, terfenadin eller astemizol kan forventes å øke risiko for hjertetoksisitet av disse legemidlene.

Sjeldne tilfeller av alvorlige, potensielt fatale kardiovaskulære hendelser, inkludert hjertestans, torsades de pointes og andre ventrikulære arrytmier er observert. Dødsfall er rapportert etter kombinasjonen terfendin/erytromycin (se pkt. 4.3 og 4.8).
Samtidig bruk av erytromycin og enten domperidon, astemizol eller terfenadin er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Mizolastin har et svakt potensiale for å forlenge QT-intervallet men er ikke assosiert med arytmier. Samtidig behandling bør unngås.

Forhøyede cisapridnivåer har vært rapportert hos pasienter som får erytromycin og cisaprid samtidig. Dette kan resultere i forlenget QT intervall og hjertearrytmier som inkluderer ventrikkeltakykardi, ventrikkelflimmer og torsade de pointes. Lignende effekter er sett ved samtidig inntak av pimozid og klaritromycin, et annet makrolidantibiotikum.

Antibakterielle midler: En *in vitro* antagonisme eksisterer mellom erytromycin og baktericide betalaktamantibiotika (f.eks. penicillin, cephalasporin). Erytromycin motvirker virkning av clindamycin, lincomycin og kloramfenikol. Det samme gjelder for streptomycin, tetracykliner og colistin.

Proteasehemmer: Ved samtidig bruk av erytromycin og proteasehemmere, er det sett hemmet nedbrytning av erytromycin.

Orale antikoagulantia: Det er blitt rapportert økte antikoagulerende effekter når erytromycin og orale antikoagulende midler (f. eks. warfarin, rivatoksaban) brukes samtidig.

Triazolobenzodiazepiner (som triazolam og midazolam) og beslektede benzodiazepiner: Det er rapportert nedsatt utskillelse av triazolam, midazolam og beslektede benzodiazepiner ved samtidig bruk med erytromycin, og derved økt farmakologiske effekter av disse benzodiazepinene.

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

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

Rapporter etter markedsføring har indikert at samtidig bruk av erytromycin og ergotamin eller dihydroergotamin har ført til akutt ergotoksisitet preget av vasospasme og iskemi i sentralnervesystemet, ekstremiteter og andre vev (se pkt. 4.3).

Bruk av erytromycin hos pasienter som får høye doser av teofyllin kan føre til økning i serumteofyllinnivået og potensiell teofyllintoksisitet. Ved teofyllintoksistet og/eller forhøyede nivåer av teofyllin, bør teofyllindosen reduseres mens erytromycinbehandling pågår. Det er publisert rapporter som antyder at dersom oral erytromycinbehandling gis samtidig med teofyllin, reduseres erytromycinkonsentrasjonen betydelig. Dette kan føre til sub-terapeutiske konsentrasjoner av erytromycin. Samtidig bruk av erytromycin og ergotamin eller dihydroergotamin har hos noen pasienter ført til akutt ergottoksisitet karakterisert ved rask utvikling av alvorlig perifer vasospasme og dysestesi. Kombinasjonen er kontraindisert (se pkt 4.3).

Det har etter markedsføring vært rapportert kolkisinforgiftning ved samtidig bruk av erytromycin og kolkisin.

Hypotensjon, bradyarytmier og melkesyreacidose er sett ved samtidig bruk av verapamil, en kalsiumkanalblokker.

Forsiktighet må utvises når Abboticin ES gis til pasienter som behandles med antiarytmika tilhørende klasse IA (kinidin, prokainamid) eller klasse III (dofetilid, amiodaron, sotalol.

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

Det er rapportert nedsatt utskillelse av zopiklon og derved økt farmakodynamiske effekter av dette legemidlet ved samtidig bruk med erytromycin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Erytromycin har blitt rapportert å krysse placenta hos mennesker, men fosterets plasmanivå er generelt lavt. De tilgjengelige epidemiologiske studiene om risikoen for alvorlige medfødte misdannelser ved bruk av makrolider inkludert erytromycin under graviditet gir motstridende resultater. Enkelte epidemiologiske studier har imidlertid rapportert om hjerte/kar misdannelse etter eksponering for erytromycin tidlig i graviditeten. Reproduksjonstoksiske studier med erytromycin i dyr er utilstrekkelig, men studier med andre makrolider har vist embryodød og misdannelser (bl.a. hjerte/kar misdannelser og ganespalte), se pkt. 5.3. Erytromycin skal ikke brukes av kvinner som planlegger graviditet eller som er gravide, såfremt det ikke er absolutt nødvendig.

Det er rapportert at maternal eksponering for makrolidantibiotika siste 10 uker før fødsel kan være forbundet med høyere risiko for infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS).

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

Det er rapportert om et tilfelle av pylorusstenose hos et barn som ble ammet, antatt relatert til morens bruk av erytromycin. En kohortstudie konkluderte med at bruk av makrolider (azitromycin, klaritromycin, erytromycin, roxitromycin eller spiramycin) under amming økte risikoen for infantil hypertrofisk pylorusstenose. Erytromycin skal derfor brukes med forsiktighet hos ammende mødre.

Fertilitet
Ingen tilgjengelige data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

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

Bivirkningslisten vist nedenfor presenteres etter organklassesystem, MedDRA foretrukket betegnelse og frekvens basert på følgende frekvenskategorier:
vanlige (≥ 1/100 til < 1/10),
mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100),
sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000),
ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Ikke kjent	Eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet Sjeldne Ikke kjent	Anafylaktiske reaksjoner Overfølsomhet

Psykiatriske lidelser Ikke kjent	Hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer Ikke kjent	Forvirring, krampeanfall og vertigo*. Myasthenia gravis
Øyesykdommer Ikke kjent	Nedsatt syn (se pkt. 4.4)
Sykdommer i øre og labyrint Sjeldne Ikke kjent	Reversibel nedsatt hørsel Døvhet**, tinnitus
Hjertesykdommer Sjeldne Ikke kjent	Forlenget QT intervall, ventrikkeltakykardi, torsade de pointes Palpitasjon og hjerterytmeforstyrrelser, hjertestans, ventrikkelflimmer
Karsykdommer Ikke kjent	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer Vanlige Sjeldne Ikke kjent	Kvalme, oppkast, magesmerter, diaré Pseudomembranøs kolitt (se pkt 4.4). Ubehag i abdomen, pankreatitt, anoreksi, infantil hypertrofisk pylorusstenose.***
Sykdommer i lever og galleveier Sjeldne Ikke kjent	Hepatittlignende symptomer, intrahepatisk gallestase, pankreatitt Cholestatisk hepatitt, gulsott, nedsatt leverfunksjon, hepatomegali, leversvikt, hepatocellulær hepatitt (se pkt 4.4).
Hud- og underhudssykdommer Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Eksantem Urtikaria Hudutslett, pruritis, angioødem, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Ikke kjent	Rabdomylolyse
Sykdommer i nyre og urinveier Ikke kjent	Tubulointerstitiell nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Ikke kjent	Brystsmerte, feber, dårlig allmenntilstand

Undersøkelser Ikke kjent	Leverenzymverdier forhøyet, økt blodnivå av bilirubin

* Det har vært enkelte rapporter om forbigående sentralnervøse bivirkninger inkludert forvirring, krampeanfall og vertigo.
** Det har vært enkelte rapporter om reversibelt hørselstap, især hos pasienter med nyresvikt eller høye doser.
*** De vanligste bivirkningene forbundet med orale erytromycinpreparater er gastrointestinale og doserelaterte.

Pediatrisk populasjon
Oppkast eller irritabilitet i forbindelse med måltider hos spedbarn.
Tilfeller av infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS) har forekommet hos spedbarn etter behandling med erytromycin (se pkt. 4.4).

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

4.9 Overdosering

Toksisitet: Lav akutt toksisitet. 3 g til 3-åring, som fått kull og 3,5 til 7-åring gav ingen symptomer.

Symptomer: Kvalme, brekninger, diaré. Reversibelt hørselstap, evt. hallusinasjoner. Evt. pankreatitt. Allergiske reaksjoner og leverpåvirkning kan forekomme.

Behandling: Hvis nødvendig, ventrikkeltømming. Kull. Generelle støttende behandling.

Ved overdosering skal erytromycin seponeres.

Erytromycin kan ikke fjernes ved peritonealdialyse eller hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotika til systemisk bruk
ATC-kode: J01F A01

Virkningsmekanisme
Bindes til bakterienes ribosomer og hemmer derved proteinsyntesen.

Farmakodynamiske effekter
Antibakterielt spekter som omfatter Gram-positive bakterier samt visse Gram-negative: for eksempel Branhamella catarrhalis, Bordetella pertussis, Legionella pneumophila. Har videre effekt mot chlamydier, Mycoplasma pneumoniae og rickettsier. Uvirksom mot aerobe Gram-negative tarmbakterier, men kan påvirke den anaerobe tarmflora. Haemophilus influenzae viser varierende følsomhet.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting

Tolkningskriterier for MIC (minimum hemmende konsentrasjon) ved følsomhetstesting er fastsatt av Den europeiske komité for antimikrobiell følsomhetstesting (EUCAST) for <INN> og er oppført her: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Erytromycinetylsuksinat er en ester av erytromycin som etter absorpsjon hydrolyseres til fritt, aktivt erytromycin.

Distribusjon
Høy vevkonsentrasjon som er vedvarende høyere enn konsentrasjonen i blod/serum (spesielt lungevev). Passerer i liten grad blod-hjernebarrieren.

Eliminasjon
Halveringstid er 1½ – 2 timer. Konsentreres ved normal leverfunksjon i lever og utskilles hovedsakelig via galle og feces. Bare en andel (ca. 10%) utskilles i urinen og preparatet kan gis i uforandret dose til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet. Reproduksjonstoksiske studier med andre makrolider som er potente hERG-kanal blokkere, har vist embryodød og misdannelser (bl.a. hjerte/kar misdannelser og ganespalte). Mekanistiske studier viser at substanser som er potente blokkere av hERG-kanal forårsaker hjerte/kar defekter og fosterdød ved å fremkalle arytmi hos fosteret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat, povidon, maisstivelse, hypromellose, makrogol 400 og 8000, sorbinsyre, magnesiumstearat, natriumstivelsesglykolat, fargestoff: kinolingult (E104) og titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Enpac: 4 år.
Plastboks: 5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen

6.5 Emballasje (type og innhold)

Enpac, plastboks. 30, 40 og 100 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7375

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

13.01.1989/30.05.2002

10. OPPDATERINGSDATO

27.06.2024