

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA ERITROMICIN FARMAVITA

250 mg,
kapsula, tvrda
eritromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 250 mg eritromicina u obliku eritromicinstolata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.
ERITROMICIN FARMAVITA kapsule su ružičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Eritromicin je indiciran za liječenje infekcija koje uzrokuju mikroorganizmi osjetljivi na ovaj lijek (vidjeti dio 5.1.), kao što su: **infekcije gornjeg dijela dišnog sustava** (akutna upala sinusa, tonzilofaringitis kod pacijenata kod kojih se ne mogu primijeniti beta-laktamski antibiotici, peritonzilarni apsces)
- **infekcije donjeg dijela dišnog sustava** (akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa, izvanbolnička upala pluća kod pacijenata bez drugih čimbenika rizika i kod kojih ne postoji sumnja na pneumokoknu etiologiju, atipična upala pluća, legionarska bolest)
- **upale uha** (upale srednjeg i vanjskog uha, mastoiditis)
- **upale usne šupljine** (gingivitis, Plaut-Vincentova angina)
- **konjunktivitis** koji uzrokuju mikroorganizmi *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*
- **infekcije kože i potkožnog tkiva** (impetigo, celulitis, apsces, furunkul, karbunkul, erizipel, paronihija, teški oblik akni, eritrazma)
- **gastroenteritis** uzrokovan mikroorganizmom *Campylobacter jejuni*
- **perioperativna priprema** bolesnika za elektivni zahvat na debelom crijevu
- **ostale infekcije** (osteomijelitis, uretritis, gonoreja, sifilis, klamidijski limfogranulom venereum, difterija, prostatitis, šarlah).

Profilaktička primjena

- reumatska vrućica
- bakterijski endokarditis u bolesnika preosjetljivih na penicilin s kongenitalnom bolešću srca ili reumatskom, odnosno nekom drugom stečenom bolešću srčanih valvula, a prije stomatološkog, odnosno kirurškog zahvata na gornjem dijelu dišnog sustava.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca iznad 8 godina

Blage do umjerene infekcije

Uobičajena dnevna doza eritromicina iznosi od 1 do 2 g u 4 podijeljene doze.

Teške infekcije

Maksimalna preporučena dnevna doza je 4 g u 4 podijeljene doze.

Profilaksa bakterijskog endokarditisa

1 g eritromicina 1 sat prije stomatološkog zahvata, odnosno kirurškog zahvata u području gornjeg dijela dišnog sustava, a zatim 500 mg eritromicina 6 sati kasnije.

Profilaksa reumatske vrućice

250 mg eritromicina svakih 12 sati.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja iznosi najčešće 7 do 10 dana, ali duljina liječenja može varirati ovisno o indikaciji i kliničkom stanju bolesnika (duljinu liječenja određuje nadležni ljekar). Streptokokni tonzilofaringitis mora se liječiti 10 dana. Atipične pneumonije najčešće se liječe 14 dana.

Pedijatrijska populacija

Uobičajena doza u djece od druge do osme godine života je 1 g dnevno podijeljeno u 4 doze, a u dojenčadi i djece do druge godine života 500 mg, podijeljeno u 4 doze.

U dojenčadi i djece do osme godine života, uobičajena dnevna doza se može odrediti prema tjelesnoj masi i iznosi od 30 do 50 mg/kg.

U djece iznad 8 godina primjenjuje se ista doza kao i u odraslih.

Kapsule nisu prikladan farmaceutski oblik za djecu mlađu od 6 godina.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doziranja u starijih bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U slučaju teške jetrene insuficijencije, primjena eritromicina je kontraindicirana.

Kod blage do umjerene insuficijencije jetre, primjena eritromicina se ne preporučuje, ali ako je primjena lijeka neophodna, potrebno je redovno praćenje jetrene funkcije te eventualno redukcija doze.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata s klirensom kreatinina manjim od 10 ml/min maksimalna dnevna doza iznosi 2 g (primjenjuje se 50-75% uobičajene doze uz doziranje svakih 6-8 sati).

Način primjene

Kroz usta.

Eritromicin se uzima natašte ili jedan sat prije jela.

4.3. Kontraindikacije

Eritromicin kapsule ne smiju se primjenjivati:

- u bolesnika preosjetljivih na eritromicin ili neki od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.;
- u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre

Kontraindicirana je istodobna primjena eritromicina s lovastatinom ili simvastatinom, ivabradinom, astemizolom, terfenadinom, cisapridom, pimozidom, lomitapidom, dronedaronom te ergot alkaloidima (ergometrinom, ergotaminom i dihidroergotaminom) (vidjeti dio 4.5.).

Eritromicin se ne smije davati bolesnicima koji imaju povijest bolesti produljenja QT intervala (urođeno ili dokumentirano stečeno produljenje QT intervala) ili ventrikularne srčane aritmije, uključujući aritmiju *torsades de pointes* (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Eritromicin se ne smije davati bolesnicima s poremećajima elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija zbog rizika od produljenja QT intervala).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i s drugim makrolidima, prijavljene su rijetke ozbiljne alergijske reakcije, uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP). Ako se pojavi alergijska reakcija, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju. Liječnici trebaju biti svjesni da se simptomi alergije mogu ponovno pojaviti nakon prekida simptomatske terapije.

Oštećena funkcija jetre

Eritromicin se pretežno izlučuje putem jetre te se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez tijekom primjene u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre ili ukoliko se istodobno uzimaju potencijalno hepatotoksični lijekovi. Zabilježeni su slučajevi poremećaja funkcije jetre s povećanim vrijednostima jetrenih enzima kao i hepatocelularni i/ili kolestatski hepatitis sa ili bez žutice.

Kolitis

Proljevanje uzrokovano bakterijom *Clostridium difficile* u osoba koje su uzimale antibiotike (engl. *Clostridium Difficile* Associated Disease, CDAD) zabilježen je kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući i eritromicin, te mogu varirati od blagih do po život opasnih kolitisa (vidjeti dio 4.8.). Liječenje antibioticima mijenja fiziološku floru crijeva što može dovesti do kolonizacije crijeva bakterijom *Clostridium difficile*. CDAD se mora uzeti u obzir kod svih bolesnika koji razviju proljev tijekom i nakon primjene antibiotika. Potrebna je detaljna klinička anamneza obzirom da su zabilježeni slučajevi razvoja CDAD-a i dva mjeseca nakon uzimanja antibiotika. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku kontraindicirani su u ovoj situaciji.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem enzima citokrom P450 (CYP3A4)

Primjena eritromicina u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji se metaboliziraju putem sustava citokroma P450 može biti povezana s povišenjem serumskih vrijednosti tih lijekova (vidjeti dio 4.5.). Stoga se preporučuje česta kontrola serumskih vrijednosti tih lijekova u bolesnika koji uzimaju eritromicin.

Dugotrajna primjena

Produljena ili opetovana primjena eritromicina može dovesti do porasta broja neosjetljivih bakterija. U slučaju pojave superinfekcije, primjenu eritromicina potrebno je prekinuti i uvesti odgovarajuće liječenje.

Kod dugotrajne primjene preporučuje se redovita kontrola krvne slike te funkcije jetre i bubrega.

Mijastenija gravis

Primjena eritromicina nije preporučena u bolesnika s mijastenijom gravis jer može doći do egzacerbacije bolesti.

Rabdomioliza

U teških bolesnika prilikom istodobne primjene eritromicina i lovastatina ili simvastatina zabilježeni su slučajevi rabdomiolize sa ili bez poremećaja funkcije bubrega.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika liječenih makrolidima, uključujući eritromicin, primijećeno je produljenje QT intervala, što odražava učinke na repolarizaciju srca i predstavlja rizik od razvoja srčane aritmije i aritmije torsades de pointes (vidjeti dijelove 4.3, 4.5. i 4.8.). Prijavljeni su smrtni slučajevi.

Eritromicin je potrebno primjenjivati s oprezom u sljedećih bolesnika:

U bolesnika s bolesti koronarnih arterija, teškom srčanom insuficijencijom, poremećajima provodljivosti sustava srca ili klinički značajnom bradikardijom.

U bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove povezane s produljenjem QT intervala (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Epidemiološka ispitivanja u kojima se istražuje rizik od pojave štetnih kardiovaskularnih ishoda pri primjeni makrolida pokazala su različite rezultate. U nekim opservacijskim ispitivanjima utvrđen je rijedak kratkoročni rizik od aritmije, infarkta miokarda i kardiovaskularne smrtnosti povezane s makrolidima, uključujući eritromicin. Ta je opažanja potrebno razmotriti u odnosu na koristi liječenja prilikom propisivanja eritromicina.

Pedijatrijska populacija

Prijavljena je infantilna hipertrofična stenoza pilorusa (engl. infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS) koja se pojavljuje u dojenčadi nakon liječenja eritromicinom. Epidemiološkim ispitivanjima koja uključuju podatke iz metaanaliza pokazuje se dvostruko do trostruko povećanje rizika od IHPS-a nakon izlaganja eritromicinu u dojenačkoj dobi. Taj je rizik najveći nakon izlaganja eritromicinu tijekom prvih 14 dana života. Dostupnim podacima pokazuje se rizik od 2,6 % (interval pouzdanosti od 95 %: 1,5 % - 4,2 %) nakon izlaganja eritromicinu tijekom tog vremenskog razdoblja. Rizik od IHPS-a u općoj populaciji iznosi 0,1 - 0,2 %.. Budući da se eritromicin može primijeniti u liječenju stanja u dojenčadi koja su povezana sa značajnom smrtnošću ili morbiditetom (kao što je pertusis ili klamidija), korist od liječenja eritromicinom mora se odmjeriti s mogućim rizikom od razvoja IHPS-a. Roditelje je potrebno obavijestiti da se obrate svom liječniku ako se pojavi povraćanje ili razdražljivost uz hranjenje.

Trudnice

U trudnica u ranoj fazi sifilisa koje su tijekom trudnoće liječene eritromicinom peroralnim putem, primijećeno je da u nekim slučajevima eritromicin nije postigao odgovarajuće koncentracije kod fetusa koje bi spriječile pojavu kongenitalnog sifilisa. Stoga je takvu novorođenčad potrebno na odgovarajući način liječiti penicilinom.

Osobe starije životne dobi

Kod osoba starije dobi veći je rizik od gubitka sluha uzrokovanog eritromicinom, osobito kod smanjene jetrene i bubrežne funkcije.

Bolesnici koji boluju od porfirije

Primjena eritromicina se ne preporučuje u bolesnika koji boluju od porfirije.

Sok od grejpa

Sok od grejpa umjereno povećava bioraspoloživost eritromicina. Klinički značajan učinak bi mogao biti vidljiv pri duljoj istovremenoj primjeni.

Interferencija s laboratorijskim pretragama

Eritromicin interferira s fluorometrijskom metodom određivanja kateholamina u urinu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Eritromicin je srednje jak inhibitor sustava citokroma P450 (CYP3A4) te P-glikoproteina. Primjena eritromicina u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 može biti povezana s povišenjem serumskih vrijednosti tih lijekova. Stoga se preporučuje česta kontrola serumskih vrijednosti tih lijekova u bolesnika koji uzimaju eritromicin i prilagodba doze prema potrebi. Općenito je potreban oprez kod istodobne primjene s lijekovima koji mogu uzrokovati produljenje QT-intervalu.

Istodobna primjena eritromicina sa sljedećim lijekovima je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.):	
antihistaminici (astemizol, terfenadin)	Povećan rizik od opasnih kardiovaskularnih nuspojava poput srčanog zastoja, <i>torsade de pointes</i> i ventrikularne aritmije; u slučaju primjene terfenadina opisani su i smrtni slučajevi.
cisaprid, pimozid	Rizik od produljenja QT-intervalu i ventrikularne aritmije (tahikardija i fibrilacija) te <i>torsade de pointes</i> .
ergot alkaloidi (ergometrin, ergotamin i dihidroergotamin)	Povećan rizik od akutnog ergotizma koji se očituje mučninom, povraćanjem, teškim perifernim vazospazmom i ishemijom u ekstremitetima i tkivima, uključujući središnji živčani sustav.
lomitapid	Istodobna primjena s eritromicinom (inhibitor CYP3A4) može dovesti do značajno povišene izloženosti lomitapidu.
dronedaron	Rizik od proaritmijskog djelovanja i razvoja <i>torsade de pointes</i> .
ivabradin	Rizik od pogoršanja QT-prolongacije uslijed usporenja srčane frekvencije.
inhibitori HMG-CoA reduktaze	Inhibitori HMG-CoA reduktaze: Eritromicin je kontraindiciran u bolesnika koji primaju inhibitore HmG-CoA reduktaze lovastatin i simvastatin (vidjeti dio 4.3.). Zabilježeno je da eritromicin povećava koncentracije inhibitora HMG-CoA reduktaze. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su istodobno uzimali te lijekove zabilježena rabdomioliza. Istodobna primjena eritromicina s lomitapidom kontraindicirana je zbog moguće pojave znatno povišenih razina transaminaza (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena eritromicina i sljedećih lijekova se ne preporučuje:	
bosentan, tolvaptan, rivaroksaban, fidaksomicin	Eritromicin povećava koncentraciju navedenih lijekova u krvi uslijed inhibicije CYP3A4 enzima i/ili P-glikoproteina.
dizopiramid	Eritromicin može povećati koncentraciju dizopiramida te rizik od QT prolongacije, srčanih aritmija i zastoja srca.

Prilagodba doze i/ili provođenje dodatnih pretraga potrebno je kod istodobne primjene eritromicina s navedenim lijekovima:	
analgetici (alfentanil, fentanil, sufentanil)	Eritromicin može povećati izloženost alfentanila, fentanila i sufentanila te je stoga potrebno razmotriti prilagodbu doziranja kod istodobne primjene.
oralni antikoagulansi (varfarin, rivaroksaban)	Dolazi do pojačanog antikoagulacijskog učinka, naročito u starijih osoba. Potrebna je češća kontrola INR-a, osobito u početku / kod prekida istodobne primjene.
antiepileptici (karbamazepin, valproat), benzodiazepini (triazolam, midazolam, alprazolam,), inhibitori tirozin kinaze (dasatinib, vandetanib, nilotinib, pazopanib, sunitinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib), ranolazin, aliskiren, bromokriptin, cilostazol, rifabutin, rifampicin, vinblastin, vinkristin	Eritromicin može ↑ koncentraciju navedenih lijekova u krvi te je potreban poseban oprez prilikom istodobne primjene, kao i razmatranje prilagodbe doziranja ako je moguće.
srčani glikozidi (digoksin)	Eritromicin ↑ koncentraciju digoksina u krvi, preporučuje se praćenje razine digoksina u serumu.
ciklosporin, everolimus, takrolimus, temsirolimus, sirolimus	Eritromicin povećava rizik od toksičnosti navedenih lijekova. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike zbog znakova toksičnosti i provesti prilagodbu doziranja ukoliko je potrebno.
metilprednizolon	Eritromicin smanjuje klirens metilprednizolona te je stoga povećan rizik od nuspojava.
teofilin	Istodobna primjena s eritromicinom može dovesti do ↑ koncentracije teofilina u krvi i rizik od toksičnosti te do značajnog ↓ koncentracije eritromicina (subterapijske koncentracije). U slučaju teofilinske toksičnosti i/ili povišenja njegovih vrijednosti u serumu, potrebno je smanjiti dozu teofilina za vrijeme trajanja terapije eritromicinom.
inhibitori HMG-CoA reduktaze (atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, fluvastatin i rosuvastatin)	↑ rizik od razvoja rabdomiolize.
kolhicin	Rizik od toksičnosti kolhicina (povišena tjelesna temperatura, dijareja, mijalgija, pancitopenija, alopecija), osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.
blokatori kalcijevih kanala (amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, verapamil, lerkandipin)	Istodobna primjena s eritromicinom može povećati rizik od razvoja nuspojava (npr. hipotenzija, bradiaritmija, laktička acidoza te produljenje QT-intervalu).

cimetidin	↑ koncentraciju eritromicina u krvi, zabilježeni su slučajevi reverzibilnog gubitka sluha kod istovremene primjene s intravenskim oblikom eritromicina pri visokim dozama u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.
alfa-blokatori (silodosin, tamsulosin)	Eritromicin može ↑ koncentraciju silodozina i tamsulozina te je potreban oprez i praćenje razvoja nuspojava (npr. vrtoglavica, dijareja, ortostatska hipotenzija).
antimuskarinici (fesoterodin, oksibutin, darifenacin, solifenacin)	Potrebno je pratiti eventualan razvoj antimuskarinskih nuspojava (suha usta, konstipacija, pospanost) i u tom slučaju prilagoditi dozu.
inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil)	Eritromicin uzrokuje ↑ koncentraciju navedenih lijekova u krvi te povećava rizik od nuspojava te je potrebna prilagodba doziranja. Također postoji povećan rizik od prolongacije QT-intervalu.
buprenorfin, oksikodon, morfin, metadon	Eritromicin može ↑ koncentraciju navedenih lijekova u krvi te je potrebno pažljivo nadzirati bolesnike.
inhibitori HIV proteaze (fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakvinavir)	Povećan je rizik od produljenja QT-intervalu.
cinakalcet	Eritromicin može ↑ izloženost cinakalcetu. Potrebno je nadzirati paratiroidne hormone i koncentraciju kalcija u serumu prilikom početka i kraja istovremene primjene te eventualno prilagoditi dozu cinakalceta prema dobivenim nalazima.
taksani (docetaksel, paklitaksel)	Kod istodobne primjene s eritromicinom, moguće je povećanje toksičnosti docetaksela/paklitaksela te je stoga potrebno pažljivo nadzirati bolesnike.
telaprevir	Istodobna primjena može dovesti do povišenja koncentracije eritromicina i telaprevira te posljedično do produljenja QT intervalu.
kortikosteroidi	Pri istodobnoj primjeni eritromicina sa sistemskim i inhalacijskim kortikosteroidima koje primarno metabolizira CYP3A potreban je oprez zbog mogućnosti povećane sistemske izloženosti kortikosteroidima. U slučaju istodobne primjene bolesnike je potrebno pomno nadzirati da bi se uočile sistemske nuspojave uzrokovane kortikosteroidima.
hidroksiklorokin i klorokin	Bolesnici koji uzimaju te lijekove, za koje je poznato da produžuju QT interval, moraju uzimati eritromicin oprezno zbog potencijala da izazovu srčanu aritmiju i ozbiljne kardiovaskularne nuspojave.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju.

Dostupna epidemiološka ispitivanja rizika od velikih kongenitalnih malformacija zbog primjene makrolida, koji obuhvaćaju eritromicin, tijekom trudnoće pružaju proturječne rezultate. U nekim opservacijskim ispitivanjima na ljudima prijavljene su kardiovaskularne malformacije nakon izloženosti lijekovima koji sadrže eritromicin u ranoj trudnoći.

Eritromicin prolazi kroz placentu, ali su koncentracije u krvi fetusa niske (vidjeti dio 5.2.).

U nekim se izvještajima navodi da se izloženost majke makrolidnim antibioticima u roku od 10 tjedana od poroda može povezati s višim rizikom od infantilne hipertrofične stenoze pilorusa (IHPS).

Eritromicinestolat u trudnica može dovesti do razvoja hepatotoksičnosti, stoga primjenu treba ograničiti na jasno indicirane kliničke slučajeve uz pažljivu procjenu ljekara o omjeru koristi i rizika za pacijenticu.

Trudnice smiju uzimati eritromicin samo ako je to zaista potrebno.

Dojenje

Eritromicin se izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.2.), stoga se ne preporučuje njegova primjena tijekom dojenja osim u slučaju izričite potrebe te uz pažljivu procjenu koristi primjene lijeka za majku te rizika za dojenče.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Eritromicin ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Poremećaji probavnog sustava

Najčešće nuspojave eritromicina su one od strane probavnog sustava: bol u gornjem djelu trbuha, mučnina, povraćanje, proljev, pankreatitis, anoreksija i hipertrofična stenoza pilorusa u djece.

Poremećaji jetre i žući

Ponekad može doći i do pojave poremećaja jetrene funkcije i hepatitisa sa ili bez kolestatske žutice. Kolestatska žutica, disfunkcija jetre, hepatomegalija, zatajivanje jetre, hepatocelularni hepatitis, povećanje vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji živčanog sustava

Opisani su prolazni pojedinačni slučajevi neželjenih učinaka od strane središnjeg živčanog sustava: smetenost, epileptični napad, šum u ušima i vrtoglavica.

Pogoršanje simptoma u bolesnika koji boluju od miastenije gravis.

Psihijatrijski poremećaji

Halucinacije.

Srčani poremećaji

Bol u prsištu, omaglica, poremećaji srčanog ritma i palpitacije, produljen QT-interval, ventrikularna tahikardija, *torsade de pointes*, zastoj srca, ventrikularna fibrilacija (učestalost nije poznata).

Krvožilni poremećaji

Hipotenzija.

Poremećaji uha i labirinta

Gluhoća i tinitus.

Reverzibilno oštećenja sluha, naročito u bolesnika koji uzimaju vrlo visoke doze eritromicina (više od 4 g na dan), u starijih, kao i u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega.

Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti karakterizirane osipom, svrbežom i urtikarijom, ili anafilaktoidnom reakcijom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Eozinofilija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Promjene na koži, svrbež, urtikarija, egzantem, angioedem, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP) (učestalost nepoznata).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Zabilježeni su slučajevi intersticijskog nefritisa.

Infekcije i infestacije

Rijetko, pseudomembranozni kolitis (blagi do teški pa i po život opasni).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALIMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Jaka mučnina, povraćanje, bolovi u epigastriju i proljev. Ponekad se može javiti i blagi prolazni pankreatitis. Rijetko se mogu javiti gubitak sluha, sa ili bez tinitusa i vrtoglavice, naročito u bolesnika s insuficijencijom jetre ili bubrega.

Terapija

Simptomatska, uz uobičajene mjere za održavanje normalne funkcije organizma. Potrebno je prekinuti primjenu lijeka te izazvati povraćanje i provesti lavažu želuca. Hemodijaliza i peritonealna dijaliza nisu učinkovite.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; makrolidi
ATK oznaka: J01FA01

Mehanizam djelovanja

Eritromicin je makrolidni antibiotik koji se sastoji od 14-članog makrocikličkog laktonskog prstena. Dobiva se iz sojeva aktinomiceta *Streptomyces erythreus*. Mehanizam djelovanja se temelji na inhibiciji biosinteze proteina specifičnim i reverzibilnim vezanjem za 50S podjedinicu ribosoma u osjetljivih mikroorganizama.

Farmakodinamički učinci

Eritromicin djeluje uglavnom bakteriostatski, međutim, u visokim koncentracijama djeluje i baktericidno naročito na jako osjetljive uzročnike.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Spektar djelovanja eritromicina obuhvaća gram-pozitivne mikroorganizme (*S. aureus*, *S. pyogenes* (beta hemolitički streptokok grupe A), alfa hemolitički streptokok (*S. viridans*), *S. pneumoniae*; *C. diphtheriae*; *L. monocytogenes*), gram-negativne mikroorganizme (*M. catarrhalis*; *N. gonorrhoeae*; *N. meningitidis*; *H. Influenzae*; *L. Pneumophila*; *B. Pertusis*; *Campylobacter spp.*), mikoplazme (*M. pneumoniae*; *U. urealyticum*) i ostalo (*Chlamydia spp.*; *Clostridia spp.*; *E. histolytica*; *T. pallidum*).

Mehanizam rezistencije

Stečena otpornost na makrolide obično se temelji na jednom od sljedećih mehanizama:

- povećanje broja efluks pumpi u membranama za aktivno izbacivanje 14-C i 15-C makrolida iz stanice, dok se zadržava osjetljivost na 16-C makrolide, linkozamide i streptogramine (tzv. M-fenotip)
- smanjeno vezanje lijeka zbog proizvodnje enzima metilaze koja mijenja ciljno mjesto djelovanja na ribosomima, što dovodi do stvaranja rezistencije na lijekove koji dijele vezno mjesto, tj. na makrolide, linkozamide i streptogramine B (tzv. MLS_B-fenotip)
- hidroliza makrolida esterazama koje proizvode *Enterobacteriaceae*
- mutacije kromosoma koje dovode do promjene 50S ribosomske podjedinice (*Bacillus subtilis*, *Campylobacter spp.*, gram-pozitivni koki).

Prijelomna točka

Prijelomne točke minimalnih inhibitornih koncentracija eritromicina određene su od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST, od engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*):

- *Staphylococcus spp.* - osjetljiv ≤ 1 mg/L; rezistentan > 2 mg/L
- *Streptococcus A, B, C, G* - osjetljiv ≤ 0,25 mg/L; rezistentan > 0,5 mg/L
- *Streptococcus pneumoniae* - osjetljiv ≤ 0,25 mg/L; rezistentan > 0,5 mg/L
- *Haemophilus influenzae* - osjetljiv ≤ 0,5 mg/L; rezistentan > 16 mg/L
- *Moraxella catarrhalis* - osjetljiv ≤ 0,25 mg/L; rezistentan > 0,5 mg/L
- *Listeria monocytogenes* - osjetljiv ≤ 1 mg/L; rezistentan > 1 mg/L
- *Campylobacter jejuni* - osjetljiv ≤ 4 mg/L; rezistentan > 4 mg/L
- *Campylobacter coli* - osjetljiv ≤ 8 mg/L; rezistentan > 8 mg/L

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Eritromicin, odnosno njegovi derivati, uglavnom se nepotpuno apsorbiraju iz probavnog sustava, pri čemu se apsorpcija pretežno odvija u duodenumu. Podliježu inaktivaciji u kontaktu sa želučanom kiselinom. Razina apsorpcije ovisi o svojstvima pojedinog derivata eritromicina (baza, ester, sol) te o uzimanju hrane.

Eritromicinestolat je prolijek iz kojeg se hidrolizom stvara aktivni oblik. Manje je podložan razgradnji uslijed djelovanja želučane kiseline i njegova apsorpcija manje ovisi o uzimanju hrane te se bolje apsorbira od ostalih derivata.

Vršne koncentracije od 1,5 mg/L zabilježene su 2 h nakon jednokratne primjene oralne doze od 250 mg.

Optimalne vrijednosti eritromicina u serumu postižu se ako je lijek uzet na tašte ili neposredno prije obroka.

Distribucija

Nakon apsorpcije eritromicin se široko raspodjeljuje u tkiva i tjelesne tekućine, ali ne prolazi dobro krvno-moždanu barijeru te je koncentracija u cerebrospinalnoj tekućini niska. Najveće koncentracije lijeka nađene su u jetri i slezeni, a zabilježeno je i nakupljanje u polimorfonuklearnim limfocitima i makrofagima. Eritromicin prolazi placentu te plazmatske koncentracije u fetusu variraju od 5% do 20% koncentracije u majke. Koncentracije u majčinom mlijeku iznose oko 50% serumske koncentracije.

Eritromicin se u visokom postotku (do 96%) veže za proteine plazme (α 1 kiseli glikoprotein i albumin). Prividni volumen distribucije iznosi oko 0,75 L/kg.

Biotransformacija

Eritromicin se djelomično metabolizira u jetri posredstvom CYP3A4 enzima N-demetilacijom u inaktivne metabolite.

Eliminacija

Eritromicin se izlučuje prvenstveno putem žuči. Nakon oralne primjene svega se 2%-5% eritromicina izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku.

Poluvrijeme eliminacije eritromicina iznosi oko 1,5h - 2h, ali može biti produljeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega zabilježeno je poluvrijeme eliminacije od 4h-7h.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Magnezijev stearat
Karmelozanatrij, umrežena

Sastav kapsule:

Titanijev dioksid (E 171)
Željezov oksid, crveni (E 172)
Željezov oksid, žuti (E 172)
Želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

16 (1x16) kapsula u PVC/Al blisteru.

- 6.6. **Posebne mjere za zbrinjavanje**
Nema posebnih zahtjeva.
- 6.7. **Režim izdavanja**
Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. **PROIZVOĐAČ**
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. **BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
ERITROMICIN FARMAVITA, 250 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-2-7699/21 od 24.03.2022.
9. **DATUM REVIZIJE TEKSTA: 23.05.2023.**