

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Erythrocine i.v. 1 g poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ampul bevat 1 g erythromycinebase in de vorm van erythromycinelactobionaat.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Erythrocine i.v. is bedoeld voor de behandeling onderstaande infecties wanneer deze veroorzaakt worden door erythromycine-gevoelige micro-organismen en waarbij parenterale behandeling aangewezen is (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Voor profylaxe en behandeling van infecties veroorzaakt door erythromycine-gevoelige organismen.

Buiten het ziekenhuis verkregen pneumonie (in het bijzonder veroorzaakt door atypische pathogenen zoals *Chlamydia* en *Mycoplasma*) en Legionellose (veteranenziekte veroorzaakt door *L. pneumophila*).

Men dient rekening te houden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van antimicrobiële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

Ernstige infecties en bij immunogecompromitteerde patiënten: 50 mg/kg/dag, bij voorkeur door middel van continue infusie (overeenkomend met 4 g per dag voor volwassenen).

Lichte tot gematigde infecties (als orale toediening niet mogelijk is): 25 mg/kg/dag, bij voorkeur door middel van continue infusie (overeenkomend met 2 g per dag voor volwassenen).

Pasgeborenen (van geboorte tot 1 maand oud)

10-15 mg/kg driemaal per dag.

Kinderen (tot 12 jaar)

7,5 mg/kg – 10 mg/kg viermaal daags. Bij ernstige infecties kan de dosis verdubbeld worden.

Ouderen

Er gelden geen bijzondere doseringsaanbevelingen.

Patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornis

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen of andere gelijktijdig optredende aandoeningen, dienen

zorgvuldig gevolgd te worden gedurende behandeling met Erythrocin (zie rubriek 4.4 met betrekking tot cumulatie van erythromycine in patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen).

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneuze infusie.

Erythrocin IV mag NIET toegediend worden als intraveneuze push- of bolusinjectie.

Erythrocin IV kan als continu infuus of als intermitterende infusie worden toegediend.

Continue infusie met erythromycinelactobionaat verdient de voorkeur vanwege de langzamere infusiesnelheid en de lagere concentraties erythromycine; echter, intermitterende infusie met intervallen die niet groter zijn dan elke 6 uur, is eveneens effectief. De intermitterende infusie dient langzaam te worden toegediend gedurende 60 minuten voor elke afzonderlijke dosis.

	Dosis/24 uur	Wijze en duur van de toediening
Volwassenen en kinderen (ouder dan 8 jaar)	Maximaal 4 g/dag bij ernstige infecties	Continu IV infuus [#] : 25–50 mg/kg per dag
	Maximaal 2 g bij lichte tot matige infecties	Intermitterende IV infusie [*] : 250–500 mg elke 6 uur
Kinderen (2 t/m 8 jaar)	1 g	30-50 mg/kg/dag toegediend als intermitterende infusie gedurende 60 minuten in 2-4 verdeelde doses
Peuters (tot 2 jaar)	500 mg	
Neonaten	500 mg	10-12,5 mg/kg elke 6 uur toegediend als intermitterende infusie gedurende 60 minuten

[#] Toedienen door middel van IV infusie. Bereid elke 8 uur een verse infuuszak om de sterkte te handhaven voor een continu infuus.

^{*} Toedienen door middel van IV infusie gedurende 60 minuten. Het infuus moet langzamer toegediend worden bij patiënten met risicofactoren of aritmieën in de anamnese.

Intraveneuze toediening van erythromycine dient zo spoedig mogelijk door orale toediening van erythromycine te worden vervangen.

Voorschrijvers worden gewaarschuwd voorzichtigheid te betrachten bij de toediening van erythromycinelactobionaat en snelle toediening van het infuus te vermijden, omdat dit vaker wordt geassocieerd met hypotensie, verlenging van het QT-interval en mogelijk aritmieën. Voorschrijvers worden eveneens geadviseerd om hartbewaking toe te passen bij de toediening van intraveneuze infusie van erythromycinelactobionaat, in het bijzonder bij ernstig zieke patiënten (zie rubriek 4.4).

Voor instructies met betrekking tot de reconstitutie van het geneesmiddel voor toedienen, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor macrolide-antibiotica.

- Combinatie met vaatvernauwende ergotalkaloïden, met name ergotamine en dihydroergotamine (zie ook rubriek 4.5).
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Combinatie met astemizol, domperidon, terfenadine, cisapride of pimozide (zie ook rubriek 4.5).
- Erythromycine mag niet worden toegediend aan patiënten die een geschiedenis hebben van QT-verlenging (congenitale of gedocumenteerde verworven QT-verlenging) of ventriculaire ritmestoornissen, waaronder torsade de pointes (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Erythromycine mag niet worden toegediend aan patiënten met elektrolytische stoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie vanwege het risico op verlenging van het QT-interval).
- Erythromycine dient niet gelijktijdig met HMG-CoA-reductaseremmers (statines) die uitgebreid door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (lovastatine of simvastatine) te worden gebruikt, vanwege het verhoogde risico op myopathie, inclusief rhabdomyolyse (zie rubrieken 4.5 en 4.8).
- Gelijktijdige toediening van erythromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculaire gebeurtenissen

Verlenging van het QT-interval, dat een weerspiegeling is van de effecten op de cardiale repolarisatie die een risico op het ontwikkelen van hartritmestoornissen en torsade de pointes met zich meebrengt, is geconstateerd bij patiënten die zijn behandeld met macroliden, waaronder erythromycine (zie rubriek 4.3, 4.5 en 4.8). Gevallen met fatale afloop zijn gemeld.

Erythromycine moet in de volgende gevallen met voorzichtigheid worden gebruikt:

Patiënten met een coronaire hartziekte, ernstige hartinsufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.

Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die verband houden met QT-verlenging (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelgeassocieerde effecten op het QT-interval.

Uit epidemiologische studies die het risico op ongunstige cardiovasculaire resultaten met macroliden onderzoeken, zijn wisselende resultaten naar voren gekomen. Sommige observationele onderzoeken hebben een zeldzaam kortetermijnrisico op aritmie, myocardinfarct en cardiovasculaire mortaliteit aangetoond dat geassocieerd wordt met macroliden, waaronder erythromycine. Bij het voorschrijven van erythromycine moeten deze bevindingen worden afgewogen tegen de voordelen van de behandeling.

Net als bij andere macroliden werden zeldzame ernstige allergische reacties gemeld, waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Als er een allergische reactie optreedt, moet de toediening van het geneesmiddel worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld. Artsen dienen zich er bewust van te zijn dat de allergische symptomen opnieuw kunnen optreden wanneer de symptomatische behandeling wordt stopgezet.

Voorschrijvers wordt eveneens geadviseerd om hartbewaking toe te passen bij de toediening van intraveneuze infusie van erythromycinelactobionaat, in het bijzonder bij ernstig zieke patiënten.

Bij de keuze om een individuele patiënt met erythromycine te behandelen dient rekening gehouden te worden met de juistheid van het gebruik van een macrolide-antibioticum gebaseerd op een adequate diagnose om de bacteriële etiologie van de infectie in de goedgekeurde indicaties vast te stellen en de prevalentie van resistentie voor erythromycine of andere macroliden (zie rubriek 5.1).

Evenals voor andere macroliden is in sommige Europese landen hoge resistentie van *S. pneumoniae* voor erythromycine gemeld. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de behandeling van infecties veroorzaakt door *S. pneumoniae*.

In geval van bacteriële luchtweginfecties, ongecompliceerde infecties van huid en weke delen en profylaxe van reumatische koorts, wordt behandeling met erythromycine alleen aanbevolen wanneer

behandeling met beta-lactamantibiotica of andere geschikte middelen niet mogelijk is.

- Daar erythromycine hoofdzakelijk door de lever wordt uitgescheiden, dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Gestoorde leverfunctie, waaronder verhoogde leverenzymen en hepatocellulair en/of cholestatische hepatitis, met of zonder geelzucht, is zelden gerapporteerd na gebruik van erythromycine.
- Kruisresistentie kan optreden tussen antibiotica van de groep van de macroliden onderling en antibiotica van de groep van de lincomycines.
- Kruisovergevoeligheid tussen erythromycine en andere macroliden kan optreden.
- Langdurig of herhaald gebruik van erythromycine kan resulteren in een overgroei van niet-gevoelige bacteriën of schimmels. In het geval van superinfectie, dient erythromycine toediening te worden gestaakt en vervangen te worden door een geschikte therapie.
- Bij patiënten met myasthenia gravis kan erythromycine de symptomen van zwakte verergeren.
- Erythromycine interfereert met de fluorometrische bepaling van catecholaminen in de urine.
- Intraveneuze toediening van erythromycine kan, afhankelijk van de infusiesnelheid, leiden tot een verlenging van het QT-interval en mogelijk tot aritmie. Erythromycine dient derhalve langzaam intraveneus (maximaal 500 mg/uur) toegediend te worden.
- Er zijn rapporten die er op wijzen dat erythromycine de foetus niet in adequate hoeveelheden bereikt om congenitale syfilis te voorkomen. Kinderen geboren uit moeders die tijdens de zwangerschap tegen vroege syfilis behandeld zijn met orale erythromycine, dienen met een passende penicillinekuur behandeld te worden.
- Pseudomembraneuze colitis is gerapporteerd na gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder macroliden, en kan variëren van mild tot levensbedreigend.
- *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van vrijwel alle antibiotica, inclusief erythromycine, en kan in ernst variëren van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibiotica wijzigt de normale darmflora van de dikke darm, wat kan resulteren in een overgroei van *C. difficile*. CDAD moet in overweging worden genomen bij alle patiënten die zich presenteren met diarree na antibioticumgebruik. Zorgvuldige beschouwing van de ziektegeschiedenis is noodzakelijk omdat er meldingen van CDAD zijn geweest die nog optraden na twee maanden na de toediening van het antibioticum.
- Rhabdomyolysis met of zonder nierfunctiestoornissen is gerapporteerd na gelijktijdig gebruik van erythromycine en lovastatine in ernstig zieke patiënten.
- Er zijn rapporten van infantile hypertrofe pylorusstenose (IHPS) voorkomend in kinderen na gebruik van erythromycine. Epidemiologische studies, met gegevens uit meta-analyses, wijzen op een 2-/3-voudige toename van het risico op IHPS na blootstelling aan erythromycine tijdens de zuigelingentijd. Dit risico is het grootst na blootstelling aan erythromycine gedurende de eerste 14 levensdagen. De beschikbare gegevens wijzen op een risico van 2,6% (95%-BI: 1,5-4,2%) na blootstelling aan erythromycine gedurende deze periode. Het risico op IHPS onder de algemene bevolking is 0,1-0,2%. Bij gebruik bij kinderen, dient de ouders er op gewezen te worden contact op te nemen met de behandelend arts in geval van overgeven of irritatie met voeden.
- Er bestaat een kans op het ontstaan van afname van het gezichtsvermogen na erythromycinegebruik. Bij sommige patiënten kunnen een reeds bestaande disfunctie in het mitochondriale metabolisme met genetische oorzaken, zoals Leber's erfelijke optische neuropathie (LHON) en autosomaal dominante optische atrofie (ADOA), hier een bijdragende rol spelen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van erythromycine op andere geneesmiddelen

Erythromycine is een remmer van de iso-enzymen CYP1A2 en CYP3A4. Deze remming kan leiden tot verhoogde en verlengde plasmaconcentraties van geneesmiddelen die door CYP1A2 en/of CYP3A4 worden gemetaboliseerd, indien gelijktijdig toegediend met erythromycine.

Erythromycine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die worden behandeld met

geneesmiddelen die door CYP1A2 en/of CYP 3A4 worden gemetaboliseerd, specifiek indien het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte heeft. Doseringaanpassingen dienen in overweging genomen te worden en plasmaconcentraties gevolgd, indien dit van toepassing is.

Effecten van andere geneesmiddelen op erythromycine

Geneesmiddelen die het iso-enzym CYP3A4 remmen, kunnen het metabolisme van erythromycine remmen, hetgeen kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van erythromycine.

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, Sint-janskruid) kunnen het metabolisme van erythromycine versnellen, hetgeen kan leiden tot subtherapeutische plasmaconcentraties van erythromycine en een verminderd effect. Indien de behandeling van een CYP3A4 inductor beëindigd wordt, dient men er rekening mee te houden dat het inductieve effect geleidelijk afneemt gedurende 2 weken na stoppen. Erythromycine moet niet gelijktijdig gebruikt worden tijdens behandeling en 2 weken na behandeling met een CYP3A4 inductor.

Bij gelijktijdige toediening met erythromycine kunnen de serumspiegels van de volgende geneesmiddelen die door het cytochroom P450 worden gemetaboliseerd, verhoogd zijn: Acenocoumarol, alfentanil, astemizol, bromocriptine, carbamazepine, cilostazol, ciclosporine, digoxine, dihydroergotamine, disopyridine, ergotamine, hexobarbital, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, fenytoïne, kinidine, rifabutine, sildenafil, tacrolimus, terfenadine, theofylline, triazolam, valproaat, vinblastine en antimycotica zoals fluconazol, ketoconazol en itraconazol.

Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden en de dosis dient zo nodig aangepast te worden. Bij geneesmiddelen die het QTc-interval van het electrocardiogram kunnen verlengen, dient men extra voorzichtig te zijn.

Overige interacties

HMG-CoA-reductase-remmers

Erythromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten die de HmG-CoA-reductaseremmers lovastatine en simvastatine krijgen (zie rubriek 4.3). Er zijn meldingen dat erythromycine de concentraties van HMG-CoA-reductase-remmers (zoals lovastatine en simvastatine) kan verhogen. Het is gemeld dat bij patiënten die deze geneesmiddelen gelijktijdig gebruiken, rhabdomyolyse optreedt, zij het zelden.

Gelijktijdige toediening van erythromycine met lomitapide is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van aanmerkelijk verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.3).

Antihistamine H1-antagonisten

Zorgvuldigheid moet worden betracht bij de gelijktijdige toediening van erythromycine met H1-antagonisten zoals terfenadine, astemizol en mizolastine vanwege hun gewijzigde metabolisme door erythromycine.

Erythromycine verandert het metabolisme van terfenadine, domperidon, astemizol en pimozide significant bij gelijktijdig gebruik. Zeldzame ernstige potentieel fatale gevallen van cardiovasculaire gebeurtenissen gemeld, zoals hartstilstand, torsade de pointes en andere ventriculaire aritmieën (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Antibacteriële middelen

Een *in vitro* antagonisme bestaat tussen erythromycine en de bactericide betalactamantibiotica (bijvoorbeeld penicilline, cefalosporine). Erythromycine antagoniseert de werking van clindamycine, lincomycine en chlooramfenicol. Hetzelfde geldt voor streptomycine, tetracyclines en colistine.

Proteaseremmers

Bij gelijktijdige toediening van erythromycine en proteaseremmers, is een remming van de afbraak van erythromycine waargenomen.

Orale anticoagulantia

Er zijn meldingen van toegenomen antistollende werking als erythromycine samen met orale anticoagulantia (bijvoorbeeld warfarine, rivaroxaban) wordt gebruikt.

Benzodiazepines

Triazolbenzodiazepines (zoals triazolam en alprazolam) en gerelateerde benzodiazepines: er is gemeld dat erythromycine de klaring van triazolam, midazolam en gerelateerde benzodiazepines vermindert, waardoor de farmacologische werking van deze benzodiazepines kan toenemen.

Ergotaminederivaten

Post-marketing meldingen wijzen op acute ergotoxiciteit gekenmerkt door vasospasme en ischemie van het centraal zenuwstelsel, extremiteiten en andere weefsels bij gezamenlijk gebruik van erythromycine en ergotamine of dihydroergotamine (zie rubriek 4.3).

Cisapride

Verhoogde cisapride-concentraties zijn gemeld na gelijktijdig gebruik met erythromycine. Dit kan resulteren in QTc-verlenging en hartritmestoornissen waaronder ventriculaire tachycardie, ventrikel fibrilleren en torsade de pointes. Vergelijkbare effecten zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met pimozide en claritromycine, een ander macrolide antibioticum, behandeld werden.

Theofylline

Erythromycinegebruik door patiënten die hoge doses theofylline toegediend krijgen, kan geassocieerd worden met een verhoogde theofylline-serumspiegels en mogelijke theofylline-toxiciteit. In het geval van theofylline-toxiciteit en/of gestegen theofylline-serumspiegels, moet de dosis theofylline verlaagd worden gedurende de periode dat de patiënt gelijktijdig behandeld wordt met erythromycine. Er zijn meldingen gepubliceerd die suggereren dat als erythromycine oraal wordt toegediend gelijktijdig met theofylline, de erythromycine serumconcentraties significant verminderen. Deze vermindering kan resulteren in sub-therapeutische erythromycine-concentraties.

Colchicine

Er zijn post-marketing meldingen van colchicinetoxiciteit als erythromycine samen met colchicine wordt gebruikt.

Calciumkanaalblokkers

Hypotensie, bradyaritmieën en lactaatacidose is waargenomen bij patiënten die gelijktijdig verapamil, een calciumkanaalblokker, krijgen toegediend.

Cimetidine

Cimetidine kan het metabolisme van erythromycine remmen wat kan leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie.

Zopiclon

Erythromycine kan de klaring van zopiclon verlagen en daarmee de farmacodynamische effecten van dit geneesmiddel verhogen.

Corticosteroïden

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van erythromycine met systemische corticosteroïden en inhalatiecorticosteroïden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd vanwege de mogelijkheid van verhoogde systemische blootstelling aan corticosteroïden. Bij gelijktijdig gebruik moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen van systemische corticosteroïden.

Hydroxychloroquine en chloroquine:

Erythromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen vanwege de mogelijkheid dat hartritmestoornissen en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen kunnen worden geïnduceerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Erythromycine dient alleen aan zwangere vrouwen te worden toegediend indien dit strikt noodzakelijk is.

Zwangerschap

De beschikbare epidemiologische onderzoeken over het risico op ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik van macroliden, waaronder erythromycine, tijdens de zwangerschap leveren tegenstrijdige resultaten op. Gegevens van een enkele studie naar het gebruik van erythromycine tijdens de zwangerschap wijzen op een lichte toename van het risico op cardiovasculaire misvormingen.

Van erythromycine is gemeld dat het bij de mens de placentabarière passeert, maar de foetale plasmaspiegels zijn over het algemeen laag. Er zijn meldingen dat blootstelling van de moeder aan macrolide-antibiotica binnen 10 weken na de bevalling gepaard kan gaan met een hoger risico op infantiele hypertrofe pylorusstenose (IHPS).

Erythromycine mag alleen worden gebruikt bij zwangere vrouwen als hiertoe een duidelijke noodzaak bestaat.

Borstvoeding

Erythromycine gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Het risico op infantiele hypertrofe pylorusstenose (IHPS), dat verhoogd is na directe blootstelling van de neonaat, kan niet worden uitgesloten. Erythromycine mag alleen gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding als hiertoe een duidelijke noodzaak bestaat.

Vruchtbaarheid

Gegevens over de vruchtbaarheid duiden niet op bijzonderheden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. In verband met het mogelijk optreden van de bijwerkingen duizeligheid, verwarring, hallucinaties en toevallen dient rekening te worden gehouden met een nadelige invloed op de rijvaardigheid.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen op het orale gebruik van erythromycine betreffen het maagdarmkanaal, zijn dosisgerelateerd en omvatten misselijkheid, braken, buikpijn, diarree en anorexie.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij het gebruik van erythromycine in de volgende frequenties:

Zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

System/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
----------------------------	-------------------	---------------------

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Allergische reacties variërend van urticaria en lichte huiduitslag tot anafylaxie
Psychische stoornissen	Niet bekend	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Vorbijgaande verwardheid, stuipen, toevallen en vertigo
Oogaandoeningen	Niet bekend	Gezichtsvermogen afgenomen (zie rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden	Reversibel gehooruitval
	Niet bekend	Doofheid, tinnitus
Hartaandoeningen	Niet bekend	Torsades de pointes, palpitaties en hartritmestoornissen inclusief ventriculaire tachyritmie. Hartstilstand, ventrikelfibrilleren
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Klachten in de bovenbuik, misselijkheid, braken, diarree, pancreatitis, anorexie, infantiele hypertrophische pylorusstenose
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Cholestatische hepatitis, geelzucht, leverfunctiestoornis, hepatomegalie, leverfalen, hepatocellulaire hepatitis (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Huiduitslag, pruritus, urticaria, exantheem, angio-oedeem, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Interstitiële nefritis, nierinsufficiëntie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Pijn op de borst, koorts, malaise
Onderzoeken	Niet bekend	Toegenomen leverenzymwaarden, QTc-interval-verlenging

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree, evenals tinnitus kunnen optreden.

Behandeling

Algehele ondersteunende maatregelen.

In geval van overdosering dient de behandeling direct te worden gestaakt en de juiste ondersteunende maatregelen te worden genomen. Erythromycine wordt niet verwijderd door peritoneale dialyse of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibiotica, macroliden. ATC-code: J01FA01.

Werkingsmechanisme

Erythromycine oefent zijn antimicrobiële werking uit door zich te binden aan de 50 S ribosomale subunits van gevoelige micro-organismen en de eiwitsynthese te onderdrukken. Erythromycine is gewoonlijk werkzaam tegen de meeste stammen van de volgende organismen zowel in vitro als bij klinische infecties.

Resistentiemechanisme

Resistentie voor erythromycine wordt veroorzaakt door een verschillend mechanisme. Modificatie van de ribosomale aangrijpingspunten door methylering of mutatie van 23S rRNA, of mutatie van ribosomale eitwitten L4 en L22, speelt een belangrijke rol. Ook het actief uitscheiden van erythromycine door middel van de aanmaak van een pomp door het micro-organisme leidt tot resistentie. Hydrolyse van de lactonring in erythromycine door aanmaak van esterase-enzymen kan ook leiden tot resistentie. Erythromycineresistentie kan zich snel ontwikkelen en wordt vaak geassocieerd met kruisresistentie voor andere macroliden, zoals clindamycine.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor erythromycine interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

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

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in tijd verschillen voor de geselecteerde micro-organismen. Lokale informatie over resistentie wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien noodzakelijk dient advies van een deskundige te worden ingeroepen als de lokale resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij tenminste sommige typen infecties twijfelachtig is.

Parenterale preparaten:

Gevoelige soorten
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
Soorten waarbij de verworven resistentie een probleem kan zijn

N/A
Inherent resistente organismen
N/A

Inherent resistente organismen

N/A

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na langzame i.v. injectie van 500 mg erythromycinelactobionaat wordt na 1 uur een serumconcentratie van 10 µg/ml gevonden. Na 3 uur bedraagt de spiegel ca. 4 µg/ml.

Distributie

Erythromycine bindt zich aan alfaglobulines. De eiwitbinding bedraagt ± 90%. Erythromycine penetreert goed in weefsels (percentages van serumconcentraties): pleuraal, peritoneaal, synoviaal vocht 15-30%; ascitesvocht 25-50%; moedermelk 50%; prostaatvocht, spierweefsel, colon, nieren 30-60%. Gal 6-20 µg/ml. Foetale circulatie 6-20% van de concentratie van de moeder.

Biotransformatie

De halfwaardetijd van de omzetting van erythromycine ethylsuccinaat in erythromycine bedraagt ongeveer 50 minuten. Erythromycine wordt voor ruim 50% gemetaboliseerd tot niet- werkzame metabolieten.

Eliminatie

De serumhalfwaardetijd bedraagt 1½ uur. Circa 90% van de toegediende dosis wordt via de faeces uitgescheiden. Via de nieren wordt minder dan 5% onveranderd uitgescheiden. Nierinsufficiëntie leidt tot een verlenging van de eliminatie halfwaardetijd (anurie 4,5-5,8 uur). Bij leverfunctiestoornissen kan cumulatie optreden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten gezien in non-klinische studies werden alleen gezien bij dusdanig hoge blootstellingen dat de klinische relevantie beperkt is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Onopgelost: 3 jaar.

Het gereconstitueerde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 2 weken bij 2-8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na reconstitutie te worden gebruikt. Indien het gereconstitueerde product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening. Normaliter is de termijn in dit laatste geval niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Buiten de invloed van direct licht bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon met chloorbutyl/rubberen stop, kunststof kapje en een aluminium afsluitring.
Per verpakking 1 injectieflacon.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vorbereidingen voor de toediening

Intermitterende infusie van een 1 gram-dosis

Stap 1 – voeg 20 ml water voor injectie BP toe aan de injectieflacon van 1 g.

Stap 2 – voeg 20 ml van de oplossing uit Stap 1 toe aan 200-250 ml natriumchloride-oplossing voor intraveneuze infusie BP (0,9% fysiologisch zout). Dit geeft een oplossing met een concentratie van 0,5%-0,4%.

Indien wordt besloten de dagelijkse dosis als intermitterende infusie toe te dienen, dient de erythromycineconcentratie niet hoger te zijn dan 5 mg/ml en de duur van elke infusie moet minimaal 60 minuten zijn.

Voor continue infusie van een 1 gram-dosis

Stap 1 – voeg 20 ml water voor injectie BP toe aan de injectieflacon van 1 g.

Stap 2 – voeg 20 ml van de oplossing uit Stap 1 toe aan 500-1000 ml natriumchloride-oplossing voor intraveneuze infusie BP (0,9% fysiologisch zout). Dit geeft een oplossing met een concentratie van 0,2%-0,1%.

De infusie moet binnen 8 uur na bereiding voltooid zijn om de werkzaamheid te garanderen.

Alternatieve verdunningsmiddelen voor Stap 2 zijn:

Samengestelde natriumlactaatinjectie BP (Hartmann's oplossing)

Glucosebevattende oplossingen kunnen ook gebruikt worden, maar dan dient eerst natriumbicarbonaat als buffer toegevoegd te worden voor neutralisatie.

5 ml van een steriele 8,4% w/v natriumbicarbonaat-oplossing wordt geneutraliseerd door 1 liter:

Glucose Injectie BP (5%), of Natriumchloride en Glucose-injectie BP (gewoonlijk 0,18% natriumchloride en 4,0% glucose).

Bij een pH lager dan 5,5 wordt de stabiliteit van Erythrocine IV lactobionaat nadelig beïnvloed.

Maak bij bereiding alleen gebruik van steriel water daar andere oplosmiddelen mogelijk een precipitaat geven bij oplossen. Gebruik geen oplosmiddelen die conserveringsmiddelen of anorganische zouten bevatten.

Bereid de basisoplossing door 20 ml steriel water toe te voegen aan de 1 g ampul.

Na oplossing bevat iedere ml 50 mg erythromycine.

N.B. de basisoplossing mag nimmer worden ingespoten.

Verdun vervolgens deze basis-oplossing met steriele, isotone zoutoplossing, teneinde een concentratie tussen 0,1 en 0,5% te verkrijgen (d.w.z. tussen 1 mg/ml en 5 mg/ml erythromycine bevattend).

De intraveneuze infusie dient langzaam, met een duur van minimaal 60 minuten te geschieden. Het verdient aanbeveling de erythromycinelactobionaat als druppel-infuus toe te dienen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4, Ierland
Tel.: +31 800 022 93 82

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 01800

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juli 1967

Datum van laatste verlenging: 6 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.6, 5.1 en de opmaak: 18 juni 2024