

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Erytromycine Sandoz 500 mg, granulaat voor orale suspensie
Erytromycine Sandoz 1000 mg, granulaat voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 sachet granulaat Erytromycine Sandoz 500 mg bevat erytromycine-ethylsuccinaat overeenkomend met 500 mg erytromycine.
1 sachet granulaat Erytromycine Sandoz 1000 mg bevat erytromycine-ethylsuccinaat overeenkomend met 1000 mg erytromycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Erytromycine Sandoz is bedoeld voor de behandeling van onderstaande infecties wanneer deze veroorzaakt worden door erythromycine-gevoelige micro-organismen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

- Faryngitis
- Sinusitis
- Mild tot matig ernstige buiten het ziekenhuis verkregen pneumonie
- Ongecompliceerde huid- en weke delen infecties zoals cellulitis, erysipelas, furunkels en karbonkels
- Profylaxe van reumatische koorts
- Non-gonococcale urethritis
- Men dient rekening te houden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van antimicrobiële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen vanaf 15 jaar

2 g per dag in verdeelde doses. Bij ernstige infecties tot 4 g per dag in verdeelde doses.

Kinderen van 8 tot 15 jaar

12-15 jaar 30 mg/kg – 50 mg/kg tot maximaal 1,5 g per dag (3x500 mg)

8-12 jaar 30 mg/kg – 50 mg/kg tot maximaal 1 g per dag (2x500 mg)

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 Erytromycine Sandoz (zie rubriek 4.4 met betrekking tot cumulatie van erythromycine in patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen).

Er zijn verpakkingsvormen verkrijgbaar voor volwassenen en kinderen ouder dan 8 jaar. Voor kinderen van 2-8 jaar en voor kinderen jonger dan 2 jaar zijn andere verpakkingsvormen verkrijgbaar.

Aanbevolen wordt erytromycine tijdens of direct na de maaltijd in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één 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, terfenadine, cisapride of pimozide (zie ook rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Erytromycine is geen eerste keus middel bij de empirische behandeling van infecties in gebieden waar de prevalentie van resistente isolaten $\geq 10\%$ is (zie rubriek 5.1). Bij de keuze om een individuele patiënt met erytromycine 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 erytromycine of andere macroliden. Evenals voor andere macroliden is in sommige Europese landen hoge resistentie van *S. pneumoniae* voor erytromycine gemeld. Hiermee dient rekening gehouden te worden 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 erytromycine alleen aanbevolen wanneer behandeling met beta-lactam antibiotica niet mogelijk is.
- Daar erytromycine 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 erytromycine.
- Kruisresistentie kan optreden tussen antibiotica van de groep van de macroliden onderling en antibiotica van de groep van de lincomycines.

- Kruisovergevoeligheid tussen erytromycine en andere macroliden kan optreden.
- Langdurig of herhaald gebruik van erytromycine kan resulteren in een overgroei van niet-gevoelige bacteriën of schimmels. In het geval van superinfectie, dient erytromycine toediening te worden gestaakt en vervangen te worden door een geschikte therapie.
- Bij patiënten met myasthenia gravis kan erytromycine de symptomen van zwakte verergeren.
- Erytromycine interfereert met de fluorometrische bepaling van catecholaminen in de urine.
- Er zijn rapporten die er op wijzen dat erytromycine 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 erytromycine, 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.
- Rhabdomyolysis met of zonder nierfunctiestoornissen is gerapporteerd na gelijktijdig gebruik van erytromycine en lovastatine in ernstig zieke patiënten.
- Er zijn rapporten van infantile hypertrofe pylorusstenose (IHPS) voorkomend in kinderen na gebruik van erytromycine. In een cohort van 157 jonggeborenen die waren behandeld met erytromycine voor pertussis profylaxe, ontwikkelde 7 kinderen (5%) symptomen van overgeven of irritatie bij voeden en werd de diagnose IHPS gesteld welke pyloromyetomie vereiste. Bij gebruik bij kinderen dienen ouders erop gewezen te worden contact op te nemen met de behandelend arts in geval van overgeven of irritatie met voeden.
- 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van erytromycine op andere geneesmiddelen

Erytromycine is een remmer van de isoenzymen 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 erytromycine.

Erytromycine 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 erytromycine

Geneesmiddelen die het isoenzym CYP3A4 remmen, kunnen het metabolisme van erytromycine remmen, hetgeen kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van erytromycine.

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, Sint-janskruid) kunnen het metabolisme van erytromycine versnellen, hetgeen kan leiden tot subtherapeutische plasmaconcentraties van erytromycine en een verminderd effect.

Indien de behandeling van een CYP3A4 induceerder beëindigd wordt, dient men er rekening mee te houden dat het inductieve effect geleidelijk afneemt gedurende 2 weken na stoppen. Erytromycine moet niet gelijktijdig gebruikt worden tijdens behandeling en 2 weken na behandeling met een CYP3A4 induceerder.

Bij gelijktijdige toediening met erytromycine 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 zonodig 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

Er zijn meldingen dat erytromycine 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.

Antihistamine H1-antagonisten

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

Erytromycine verandert het metabolisme van terfenadine, 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 erytromycine en de bactericide betalactamantibiotica (bijvoorbeeld penicilline, cefalosporine). Erytromycine antagoneert de werking van clindamycine, lincomycine en chlooramfenicol. Hetzelfde geldt voor streptomycine, tetracyclines en colistine.

Proteaseremmers

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

Orale anticoagulantia

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

Benzodiazepines

Triazolbenzodiazepines (zoals triazolam en alprazolam) en gerelateerde benzodiazepines: er is gemeld dat erytromycine 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 ergototoxiciteit gekenmerkt door vasospasme en ischemie van het centraal zenuwstelsel, extremiteiten en andere weefsels bij gezamenlijk gebruik van erytromycine en ergotamine of dihydroergotamine (zie rubriek 4.3).

Cisapride

Verhoogde cisapride-concentraties zijn gemeld na gelijktijdig gebruik met erytromycine. 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

Erytromycinegebruik 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 erytromycine. Er zijn meldingen gepubliceerd die suggereren dat als erytromycine oraal wordt toegediend gelijktijdig met theofylline, de erytromycine serumconcentraties significant verminderen. Deze vermindering kan resulteren in sub-therapeutische erytromycine-concentraties.

Colchicine

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

Calciumantagonisten

Hypotensie, bradyarritmieën en lactaatacidose is waargenomen bij patiënten die gelijktijdig verapamil, een calciumkanaalbloker krijgen toegediend.

Cimetidine

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

Zopiclon

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens uit een groot aantal zwangerschappen duiden niet op schadelijke effecten van erytromycine-gebruik op de zwangerschap of de gezondheid van het kind. Erytromycine kan gedurende de zwangerschap worden toegepast.

Borstvoeding

Erytromycine gaat in zeer kleine hoeveelheden over in de moedermelk en het kan gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding.

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 produkt 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 erytromycine betreffen het maag-darmkanaal, zijn dosisgerelateerd en omvatten, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree en anorexie.

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

Zeer vaak (> 1/10)

Vaak (> 1/100, < 1/10)

Soms (> 1/1.000, < 1/100)

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

Zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tenzij anders wordt aangegeven, is de frequentie van onderstaande bijwerkingen 'niet bekend'.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Eosinofilie.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties variërend van urticaria en lichte huiduitslag tot anafylaxie.

Psychische stoornissen

Hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden: voorbijgaande verwardheid, stuipen, toevallen en vertigo.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Doofheid, tinnitus
Zeer zelden: reversibel gehooruitval.

Hartaandoeningen

QTc-interval-verlenging, torsades de pointes, palpitaties en hartritmestoornissen inclusief ventriculaire tachyarritmie.

Bloedvataandoeningen

Hypotensie.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Klachten in de bovenbuik, misselijkheid, braken, diarree, pancreatitis, anorexie, infantiele hypertrophische pylorusstenose.

Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Cholestatische hepatitis, geelzucht, leverfunctiestoornis, hepatomegalie, leverfalen, hepatocellulaire hepatitis (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Huiduitslag, pruritus, urticaria, exantheem, angio-oedeem, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme.

Niet bekend: acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Nier- en urinewegaandoeningen

Interstitiële nefritis, nierinsufficiëntie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Pijn op de borst, koorts, malaise.

Onderzoeken

Toegenomen leverenzymwaarden.

4.9 Overdosering

Bij inname van grote hoeveelheden erytromycine kunnen gastrointestinale klachten verwacht worden. Bij vermoede overdosering de patiënt water of limonade laten drinken en braken opwekken. Onafhankelijk van het succes hiervan vervolgens water of limonade met geactiveerde kool en een osmotisch laxans toedienen. Zo nodig ondersteunende maatregelen toepassen. Hemodialyse en peritoneaal dialyse hebben weinig invloed op de serumspiegels van erytromycine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibiotica, macroliden. ATC-code: J01F A01.

Werkingsmechanisme

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

Resistentiemechanisme

Resistentie voor erytromycine wordt veroorzaakt door verschillende mechanismen. Modificatie van de ribosomale aangrijpingspunten door methylering of mutatie van 23S rRNA, of mutatie van ribosomale eiwitten L4 en L22, speelt een belangrijke rol. Ook het actief uitscheiden van erytromycine door middel van de aanmaak van een pomp door het micro-organisme leidt tot resistentie. Hydrolyse van de lactonring in erytromycine door aanmaak van esterase-enzymen kan ook leiden tot resistentie.

Erytromycineresistentie kan zich snel ontwikkelen en wordt vaak geassocieerd met kruisresistentie voor andere macroliden, zoals clindamycine.

Breekpunten volgens EUCAST

Staphylococcus spp. ≤ 1 µg/ml voor gevoelige, > 2 µg/ml voor resistente

Streptococcus groep A, B, C, G: ≤ 0.25 µg/ml voor gevoelige, > 0.5 µg/ml voor resistente

Streptococcus pneumoniae: ≤ 0.25 µg/ml voor gevoelige, > 0.5 µg/ml voor resistente

Haemophilus influenzae: ≤ 0.5 µg/ml voor gevoelige, > 16 µg/ml voor resistente

Moraxella catarrhalis: ≤ 0.25 µg/ml voor gevoelige, > 0.5 µg/ml voor resistente

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in tijd verschillen voor de geselecteerde micro-organismen. Locale 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.

Orale preparaten:

Gevoelige soorten
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>

<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Soorten waarbij de verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
Inherent resistente organismen
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening van 500 mg erytromycine (ethylsuccinaat) wordt na ca. een uur een maximale serumconcentratie van ongeveer 1,3 µg/ml gevonden (inname een half uur na de maaltijd). Inname tijdens of direct na de maaltijd geeft een betere absorptie.

Verdeling:

In het serum bindt erytromycine zich aan de alfa-globulines, terwijl de meeste antibiotica zich aan albumine binden. De eiwitbinding bedraagt ongeveer 90%.

Erytromycine penetreert goed in vele weefsels.

Percentage erytromycine concentratie in de verschillende compartimenten:

Liquor: bij normale meninges: 2-5% van de serumconcentratie; bij ontstoken meninges: tot 10-20% van de serumconcentratie.

Pleurale, peritoneale en synoviale vocht: 15-30%, soms 50% van de serumconcentratie.

Ascitesvocht: 25-50% van de serumconcentratie. Foetale circulatie: 6-20% van de serumconcentratie van de moeder. Moedermelk: tot 50% van de concentratie in het serum.

In de nieren zijn de erytromycine concentraties 30-60% (-100%) van de serumconcentraties. In de gal zijn concentraties van 6-20 µg/ml gemeten.

Biotransformatie:

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

Uitscheiding:

De eliminatiehalfwaardetijd van erytromycine bedraagt ongeveer anderhalf uur. Circa 90% van de toegediende dosis wordt met de faeces uitgescheiden. De uitscheiding via de nieren begint 1 à 2 uur na inname. De hoeveelheid die via de nieren wordt uitgescheiden bedraagt (2)5-8% van de oraal toegediende dosis.

Overige farmacokinetische informatie: bij nierinsufficiëntie is de verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd gering (bij anurie is deze 4,8-5,8 uur). Bij leverfunctiestoornissen kan cumulatie optreden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Isomalt (E 953)
Natriumcitraat (E 331)
Saccharine-natrium (E 954)
Polyoxyethyleen-40-stearaat (E 431)
Smaakstof: grenadine-aroma.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doos à 10 of 20 sachets van papier/Al/ethyleen-copolymeer.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Suspender het granulaat in water en roer tot een homogene suspensie is verkregen.
Aanbevolen wordt erytromycine tijdens of direct na de maaltijd in te nemen.

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

Sandoz B.V.
Postbus 10332
1301 AH Almere

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 57672 (500 mg)

RVG 57673 (1000 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 1994

Datum van laatste hernieuwing: 17-01-2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 8 januari 2018