

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Erythrocin®-i.v. 500 mg

Erythrocin®-i.v. 1,0 g

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**Erythrocin-i.v. 500 mg:**

1 Durchstechflasche enthält 744 mg Erythromycinlactobionat als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (entspricht 500 mg Erythromycin).

Erythrocin-i.v. 1,0 g:

1 Durchstechflasche enthält 1492,5 mg Erythromycinlactobionat als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (entspricht 1000 mg Erythromycin).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Erythrocin-i.v. ist angezeigt zur Therapie folgender Infektionen, die durch Erythromycinempfindliche Krankheitserreger verursacht werden, wenn aufgrund des Schweregrades der Infektion hohe Serumkonzentrationen des Antibiotikums wünschenswert sind oder eine orale Behandlung nicht möglich ist.

- Infektionen der tiefen Atemwege:
 - Akute bakterielle Exacerbation der chronischen Bronchitis.
 - Pneumonien, insbesondere Chlamydia-trachomatis-Pneumonie, Chlamydia-pneumoniae-Pneumonie, Legionellen und Mykoplasmen (siehe Abschnitt 4.4)
 - Keuchhusten und Keuchhustenprophylaxe
- Infektionen des Hals-, Nasen- und Ohrenbereichs: Akute bakterielle Otitis media (adäquat diagnostiziert), akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert), Pharyngitis (als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillinallergie), Tonsillitis (als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillinallergie)
- Schwere Formen der Akne vulgaris
- Erysipel, als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillinallergie
- Scharlach, als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillinallergie
- Einschlusskörperchen-Konjunktivitis und Trachom, verursacht durch Chlamydia trachomatis
- Diphtherie (auch zur Sanierung von Diphtheriebakterienträgern oder -ausscheidern)
- Urethritis, verursacht durch Chlamydia trachomatis oder Ureaplasma urealyticum
- Syphilis (Lues) im primären Stadium, wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z. B. Alternative bei Penicillinallergie) (siehe Abschnitt 4.4).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Erythrocin-i.v. zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Die Dosierung für Erythromycin beträgt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern 15–20 mg Erythromycin pro kg Körpergewicht täglich.

Dosierung für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Die Tagesdosis für Erwachsene und Jugendliche beträgt für die meisten Infektionen 15–20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht (im Allgemeinen 1–2 g Erythromycin), verteilt auf 3–4 Einzelgaben. Indikationsabhängig kann die Dosis bis auf 4 g Erythromycin gesteigert werden.

Dosierung für Säuglinge und Kinder bis 12 Jahre

Die Tagesdosis für Säuglinge und Kinder bis 12 Jahre beträgt für die meisten Infektionen 15–20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht, verteilt auf 3–4 Einzelgaben. Indikationsabhängig kann die Dosis bis auf das Doppelte gesteigert werden.

In der Pädiatrie wird alternativ eine Dosis von täglich 300–600 mg Erythromycin/m² Körperoberfläche, verteilt auf 3–4 Einzelgaben, verwendet.

Spezielle Dosierungsempfehlungen:Anwendung bei älteren Patienten

Keine besonderen Hinweise zur Dosierung bei älteren Patienten.

Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (ab einer Serumkreatinin-Konzentration von 2,0 mg/dl bis zum Nierenversagen mit Anurie) beträgt die maximale Tagesdosis für Jugendliche über 14 Jahre und Erwachsene (mit einem Körpergewicht über 50 kg) 2 g Erythromycin pro Tag.

Erythromycin ist nicht hämodialysierbar. Bei Patienten, die regelmäßig dialysiert werden, ist eine zusätzliche Dosis daher nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Vor der Anwendung ist eine Infusionslösung herzustellen, siehe Abschnitt 6.6 „Hinweise für die Handhabung“.

Erythrocin-i.v. darf nur intravenös verabreicht werden. Die intraarterielle Injektion ist streng kontraindiziert. Sie kann zu Gefäßspasmen mit Ischämie führen. Auch die intramuskuläre Applikation ist kontraindiziert.

Eine Einzeldosis sollte über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert werden. Dies entspricht bei 100 ml Infusionslösung ca. 35 Tropfen/Minute, bei 250 ml Infusionslösung 85–90 Tropfen/Minute und bei 500 ml Infusionslösung 170–180 Tropfen/Minute.

Dauer der Anwendung

Im Allgemeinen kann der Patient nach 2- bis 7-tägiger intravenöser Behandlung auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte auch nach Abklingen der Krankheitssymptome die Therapie mit Erythromycin über weitere 2–3 Tage fortgesetzt werden.

Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung und dann in Abständen von 14 Tagen ein Antibiotogramm durchführen zu lassen. Langfristig oder bei Wiederholungsbehandlungen sollte Erythrocin-i.v. nur bei strenger Indikationsstellung und fortlaufender Überwachung durch den Arzt (zur frühzeitigen Erkennung eventueller Nebenwirkungen, wie z. B. Pilzinfektionen) verwendet werden.

Bei der Therapie von Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* ist eine Mindesttherapiedauer von 10 Tagen angezeigt, um Spätkomplikationen (z. B. rheumatisches Fieber, rheumatische Karditis, Glomerulonephritis) vorzubeugen.

Eine länger dauernde Therapie mit Erythromycin oder Wiederholungstherapien sollten nur nach strenger Indikationsstellung und unter fortlaufender Überwachung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Erythrocin®-i.v. darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Überempfindlichkeit gegen Makrolid-Antibiotika.
- schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).
- gleichzeitiger Einnahme von Ergotamin oder Dihydroergotamin.
- angeborener oder erworbener QT-Intervallverlängerung (siehe Abschnitt 4.4).
- Störungen des Elektrolythaushaltes (besonders bei einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) (siehe Abschnitt 4.4).
- klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen (z. B. ventrikulären Arrhythmien) oder bei schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV) (siehe Abschnitt 4.4).
- gleichzeitiger Einnahme mit bestimmten Antihistaminika wie Terfenadin sowie Astemizol oder auch Wirkstoffen wie Cispripid oder Pimozid, da es zu QT-Intervallverlängerungen im EKG und unter Umständen zu lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien (Torsade de pointes) kommen kann.
- gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die ebenfalls zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, wie z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, bestimmte Neuroleptika, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Arsentrioxid, Methadon und Budipin, bestimmte Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel sowie Pentamidin i.v. (siehe Abschnitt 4.5).
- gleichzeitiger Einnahme von Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln muss während der Einnahme von Erythromycin unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herzrhythmusstörungen

Sowohl in präklinischen Untersuchungen als auch beim Menschen wurden nach Erythromycin-Exposition Veränderungen der Herz-Elektrophysiologie in Form einer QT-Intervallverlängerung beobachtet. Deshalb ist eine therapeutische Anwendung von Erythromycin aus Gründen der Arzneimittelsicherheit kontraindiziert bei Patienten mit hohen Risikofaktoren für kardialen Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.3).

Treten unter Therapie mit Erythromycin Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auf, die Zeichen von Arrhythmien sein können, ist umgehend eine Untersuchung des Patienten einschließlich EKG und Bestimmung des QT-Intervalls einzuleiten.

Bei Risikofaktoren für Elektrolytstörungen wie Diuretika-/ Laxantienmedikation, Erbrechen, Durchfall, Anwendung von Insulin in Notfallsituationen, Nierenerkrankungen oder anorektischen Zuständen sind adäquate Laborkontrollen und ggf. ein entsprechender Elektrolytausgleich durchzuführen, da Elektrolytstörungen die Wahrscheinlichkeit von Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Muskulatur und Nervensystem

Bei Patienten mit Myasthenia gravis kann Erythromycin zu einer Exazerbation der Myasthenia gravis führen (siehe Abschnitt 4.8). Rhabdomyolyse mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde in schwer kranken Patienten beobachtet, die Erythromycin und gleichzeitig Simvastatin, Lovastatin oder Atrovastatin eingenommen haben (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Einnahme von Erythromycin mit Simvastatin, Lovastatin oder Atrovastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die gleichzeitig andere Statine einnehmen, sollten vom Arzt darauf hingewiesen werden auf Anzeichen einer Myopathie zu achten (z.B. unerklärliche Muskelschmerzen oder Schwäche oder dunkel gefärbter Urin). Wenn eine Myopathie auftritt, muss die Einnahme des Statins sofort beendet werden.

Allergische Reaktionen

Unter Erythromycinanwendung können schwere, lebensbedrohliche allergische Reaktionen auftreten, zum Beispiel schwere Hauterscheinungen wie Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder Toxische Epidermale Nekrolyse (insbesondere bei Kindern aller Altersstufen) sowie angioneurotisches Ödem oder Anaphylaxie. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Erythromycin sofort abgebrochen werden und die der Symptomatik entsprechenden erforderlichen Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Eine Kreuzallergie mit anderen Makrolid-Antibiotika kann bestehen, so dass bei bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Makrolide oder verwandte Substanzen (z.B. Ketolide) besondere Vorsicht bei der Anwendung geboten ist.

Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen

Sehr selten kann während oder bis zu 10 Wochen nach der Therapie mit Erythromycin eine pseudomembranöse Enterokolitis auftreten, unterschiedlichen Schweregrads von leichter Diarrhoe bis lebensbedrohlicher Colitis. Praktisch alle Antibiotika, einschließlich Erythromycin, werden mit durch Clostridium difficile hervorgerufene Diarrhoe (CDAD) in Verbindung gebracht. Die CDAD kann bis zu zwei Monate nach der Antibiotika-Therapie als leichte Diarrhoe bis zur tödlich verlaufenden Colitis auftreten. Hier ist eine Beendigung der Therapie in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind im Falle des Auftretens einer pseudomembranösen Enterokolitis kontraindiziert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion/Leberschäden

Erythromycin darf bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

Es besteht eine Kontraindikation bei schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3). Gelegentlich wurden unter Erythromycinanwendung erhöhte Leberenzymwerte beobachtet. Sehr selten wurden auch Hepatitis, Hepatomegalie und Lebersversagen beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Behandlung abbrechen und ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung wie Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder Druckempfindlichkeit des Bauches entwickeln.

Die längerdauernde Therapie (2–3 Wochen) mit Erythromycin kann selten infolge einer Sensibilisierung zu einer intrahepatischen Cholestase bzw. zu einem cholestatischen Ikterus z.T. mit kolikartigen Bauchschmerzen, Brechreiz, Erbrechen, Urticaria, Eosinophilie und Fieber, besonders bei schon vorher bestehender Leberschädigung, bei Wiederholungsbehandlungen und bei Allergikern, führen (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Reaktionen können schon bei Erstanwendung auftreten. Die Gefahr des Auftretens steigt durch eine wiederholte Anwendung bzw. bei einer länger als 10 Tage andauernden Therapie (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Zur Anwendung und Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.2.

Pneumonie

Auf Grund der häufigen Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegen Makrolide ist Erythromycin bei der ambulant erworbenen Pneumonie nicht die Therapie der ersten Wahl. Bei im Krankenhaus erworbenen Pneumonien sollte Erythromycin nur in Kombination mit anderen Antibiotika verwendet werden.

Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern

Bei Säuglingen und Kleinkindern sollte der empfohlene Dosisbereich, abhängig vom Krankheitsbild und -verlauf, genau eingehalten werden, damit keine Leberschädigung durch eine Überdosierung auftreten kann.

Es liegen Hinweise auf ein mögliches Risiko für die Ausbildung einer Pylorusstenose bei Säuglingen vor, die in den ersten Lebenswochen mit Erythromycin behandelt wurden. Die Eltern sollten vom Arzt über die klinischen Anzeichen einer Pylorusstenose informiert werden.

Langzeitanwendung oder Verwendung hoher Dosen

Bei einer Therapiedauer länger als 3 Wochen wird eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, der Leber- und Nierenfunktionswerte empfohlen.

Eine längerfristige und/oder wiederholte Anwendung kann zu einer Neu- oder Zweitinfektion mit Erythromycin-resistenten Bakterien oder Sprossspitzen führen. Auf Zeichen einer möglichen Folgeinfektion mit solchen Erregern ist zu achten. Folgeinfektionen müssen entsprechend behandelt werden.

Kongenitale Syphilis

Berichten zufolge reichen die Erythromycin-konzentrationen, die im Fetus erreicht werden, nicht aus, eine kongenitale Syphilis zu verhindern. Neugeborene von Müttern, die während der Schwangerschaft mit oralem Erythromycin gegen eine Frühsyphilis behandelt worden sind, sollten einer angemessenen Penicillin-Therapie unterzogen werden.

Erbrechen und Durchfall

Dieses Arzneimittel kann zu Erbrechen und Durchfall führen (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall kann die Wirksamkeit dieses und/oder anderer eingenommener Arzneimittel (wie z.B. oraler Kontrazeptiva) beeinträchtigt werden.

Verfälschung von Laborbestimmungen

Erythromycin kann die Katecholamin-Bestimmung im Urin verfälschen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 3

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien zeigte Erythromycin keine teratogenen Effekte (siehe 5.3). Es gibt keine adäquaten kontrollierten Studien an Schwangeren. Nach Beobachtungsstudien am Menschen wurde jedoch über kardiovaskuläre Fehlbildungen berichtet, wenn die Schwangeren während der Frühschwangerschaft Erythromycin-haltigen Arzneimitteln ausgesetzt waren.

Erythromycin passiert die Plazenta; die Plazentagängigkeit ist jedoch gering und die fetalen Plasmaspiegel sind üblicherweise niedrig. Im Nabelschnurblut werden Konzentrationen bis zu 20 % der entsprechenden mütterlichen Serumkonzentrationen erreicht. Bei Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen wer-

Tabelle: Wechselwirkungen von Erythromycin mit anderen Arzneimitteln

anderes Arzneimittel	Folge der Wechselwirkung
Arzneimittel, die nicht gleichzeitig eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt 4.3)	
Antiarrhythmika der Klasse Ia und III Neuroleptika Tri- und tetrazyklische Antidepressiva Antibiotika (bestimmte Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel) einige Zytostatika (z.B. Arsentrioxid) einige nichtsedierende Antihistaminika (z.B. Astemizol, Terfenadin, Ebastin) sonstige (z.B. Methadon, Budipin, Cisaprid, Pimozid) Pentamidin (i.v.)/ Erythromycin (i.v.)	kardiale Reizleitungsstörungen und bestimmte Formen von schweren Herzrhythmusstörungen wie Torsade de pointes und Herzstillstand, Tod Arzneimittel, die das QT-Intervall signifikant verlängern, stellen eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Erythrocin-i.v. 500 mg und Erythrocin-i.v. 1 g dar (siehe Abschnitt 4.3).
Ergotamin-Präparate	Erhöhtes Risiko eines Vasospasmus und von Ischämien in den Extremitäten, anderen Geweben und des ZNS-Gewebes. Die gleichzeitige Einnahme von Erythromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin	Erythromycin hemmt den Abbau von Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin über CYP3A4. Hierdurch werden Nebenwirkungen dieser Statine (insbes. Rhabdomyolyse) verstärkt. Die gleichzeitige Einnahme ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
Arzneimittel, bei deren gleichzeitiger Anwendung ggf. eine Dosisanpassung oder Überwachung von Laborwerten erforderlich ist	
Alfentanil Alprazolam Bromocriptin Carbamazepin Chinidin Ciclosporin Cilostazol Clozapin Colchicin Cumarinderivate (z. B. Warfarin) Digoxin Disopyramid Felodipin Methylprednisolon Midazolam Phenytoin Sildenafil Sirolimus Tacrolimus Tadalafil Triazolam Valproinsäure Vardenafil Verapamil Vinblastin Zopiclon	Wirkungsverstärkung bzw. Auftreten toxischer Effekte (z.B. Nephrotoxizität von Ciclosporin A – vor allem bei Niereninsuffizienz) als Folge einer verminderten Elimination der anderen Arzneimittel. Gegebenenfalls sollte die Konzentration im Blut kontrolliert und eine Dosisanpassung vorgenommen werden; dies gilt insbesondere für Carbamazepin, Clozapin, Phenytoin oder Valproinsäure . Die Wechselwirkungen von Erythromycin mit anderen Arzneistoffen basieren hauptsächlich auf einer Beeinflussung des Metabolismus in der Leber. Häufiger Mechanismus ist hierbei die Blockierung des Multienzymsystems P-450 (insbesondere von CYP3A) durch die Bildung eines stabilen Komplexes von Erythromycin mit diesem Enzymsystem. Hierdurch kommt es zu einer Verstärkung der Wirkung und Nebenwirkungen der anderen durch CYP3A verstoffwechselten Arzneimittel.
Theophyllin	Wirkungsverstärkung bzw. Auftreten toxischer Effekte als Folge einer verminderten Elimination des Theophyllins und Erniedrigung der Erythromycin-Blutspiegel in den subtherapeutischen Bereich (Gegebenenfalls sollte die Theophyllin-Konzentration im Blut kontrolliert und eine Dosisanpassung vorgenommen werden).
Statine	Die gleichzeitige Einnahme von Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und 4.4). Auch bei anderen Statinen können Nebenwirkungen (insbes. Myopathien) verstärkt werden.
Andere Wechselwirkungen	
Cimetidin, Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)	Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Erythromycins verbunden mit größerem Risiko für Nebenwirkungen
Omeprazol	Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Erythromycin und Omeprazol und damit Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen

den. Erythromycin sollte bei Schwangeren nur dann angewendet werden, wenn es unbedingt notwendig ist.

Stillzeit

Der Wirkstoff geht zu etwa 50 % in die Muttermilch über und kann beim Säugling Magen-Darm-Störungen, aber möglicherweise auch die Ausbildung einer Pylorusstenose verursachen. Weiterhin ist eine Sensibilisierung oder eine Sprosspilzbesiedlung möglich.

Vor einer Anwendung in der Stillzeit müssen daher Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach den bisherigen Erfahrungen hat Erythromycin vernachlässigbaren Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Jedoch kann das Auftreten von Nebenwirkungen

die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden für Erythromycin berichtet. Die unerwünschten Wirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10000$)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

4.9 Überdosierung

Bei einer geringen Überdosierung von Erythrocin-i.v. 500 mg und Erythrocin-i.v. 1 g ist kaum mit Vergiftungserscheinungen zu

rechnen (siehe Abschnitt 5.3). Es können Magen-Darm-Störungen in Form von Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, weichen Stühlen oder Durchfall sowie Hörverluste und Tinnitus auftreten.

Berichte über Vergiftungsfälle mit Erythromycin liegen bisher nicht vor. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Erythromycin in Abhängigkeit von der Symptomatik unterbrochen oder abgebrochen werden. Erythromycin kann nicht durch Peritoneal- oder Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Erythromycin ist ein semisynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Laktoneinring.

ATC-Code: J01FA01

Häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Selten ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)	Sehr selten ($< 1/10000$)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
	durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen z. B. orale und vaginale Candidose			
Erkrankungen des Immunsystems				
	allergische Reaktionen	allergisches Ödem/Angio-ödem (siehe Abschnitt 4.4)	anaphylaktische Reaktion inkl. anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)	
Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems				
			Demaskierung bzw. Verschlimmerung einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	vorübergehende zentralnervöse Störungen wie Verwirrheitszustände, Krampfanfälle, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schwindelgefühl
Augenerkrankungen				
				Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
			Tinnitus und meist vorübergehende Hörverluste bzw. Taubheit.*	
Herzerkrankungen				
				QT-Intervall-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien (Torsade de pointes) und ventrikuläre Tachykardien insbesondere bei Patienten, die bereits ein verlängertes QT-Intervall im EKG aufweisen oder bei gleichzeitiger Gabe von potentiell proarrhythmogenen oder das QT-Intervall beeinflussenden Substanzen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
				Dyspnoe (inklusive asthmatischer Zustände)

Häufig (≥ 1/100 – < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 – < 1/100)	Selten (≥ 1/10000 – < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Magen-Darm-Störungen meist leichter Natur in Form von Anorexie, Brechreiz, Erbrechen, Bauchschmer- zen, Blähungen, Übelkeit, Krämpfe, weiche Stühle oder Durchfall.			spastisch-hypertrophische Pylorusstenose bei Kindern Pankreatitis	pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Anstieg bestimmter Leber- enzyme (GPT, GOT, LDH, AP, γ-GT)	Cholestase und cholestati- sche Gelbsucht insb. bei längerdauernder Therapie (2–3 Wochen) und beson- ders bei schon vorher be- stehender Leberschädi- gung sowie bei Wiederho- lungsbehandlungen und bei Allergikern (siehe Ab- schnitt 4.4)	Hepatitis, Hepatomegalie und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Hautrötung und urtikarielles Exanthem, Pruritus		Erythema exsudativum multiforme, Stevens-John- son-Syndrom oder toxisch- epidermale Nekrolyse (vor allem bei Kindern aller Al- tersstufen) (siehe Ab- schnitt 4.4)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
		Gelenkschwellungen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
			Interstitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
		Arzneimittelfieber		

* Diese Störungen sind konzentrationsabhängig und treten eher bei Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion oder bei hoher Dosierung oder bei Überdosierung auf.

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50s-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Makrolide wirken vorwiegend bakteriostatisch.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Das Ausmaß der Wachstumshemmung hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

- Effluxmechanismen können zur Makrolidresistenz führen. Die Resistenz gegenüber Erythromycin kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
- Methylierung der ribosomalen Bindungsstellen. Durch Methylierung der 23S rRNS kann die Affinität zum Angriffsort erniedrigt sein, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der

Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp).

- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Erythromycin mit Clarithromycin, Roxithromycin oder Azithromycin vor. Beim MLS_B-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine teilweise Kreuzresistenz.

Grenzwerte

Die Testung von Erythromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe für Erythromycin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 16 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Erythromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Erythromycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der

letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2010):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israeli</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Corynebacterium minutissimum</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Bordetella pertussis</i> °
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> °s
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Treponema pallidum</i> °
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Mycoplasma hominis</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

s Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Salz Erythromycinlactobionat ist wasserlöslich und wird daher zur intravenösen Applikation verwendet. Im Blut erfolgt eine rasche Hydrolyse in die antimikrobiell wirk-

same Base Erythromycin und die Lactobion-säure.

Pharmakokinetische Zielgrößen nach konstanter 60-minütiger intravenöser Infusion von 1 g Erythromycin in Form des Lactobionats:

C_{max} (maximale Konzentration) 33,3 µg/ml
 $t_{1/2}$ (Halbwertszeit) 2,0 h
 AUC (Fläche unter der Kurve) 71,8 mg · h/l

Proteinbindung

Die Bindung der Erythromycine an Plasmaproteine beträgt im therapeutischen Bereich etwa 60 % bis 70 %. Bei therapeutischen Konzentrationen ist die Erythromycin-Bindung an Albumin nicht sättigbar. Eine Besonderheit des Erythromycins liegt in der Bindung an saure Alpha-1-Glykoproteine.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen des Erythromycins beträgt 0,55 bis 0,77 l/kg und entspricht damit dem Gesamtkörperwasser. Erythromycin zeichnet sich durch eine gute Gewebegängigkeit aus. Hohe Konzentrationen werden in Leber und Pankreas sowie in Pleura-, Peritoneal- und Synovialflüssigkeit, in Prostatasekret und -gewebe sowie in nahezu allen Körpergeweben mit Ausnahme des Gehirns und der Cerebrospinalflüssigkeit erreicht. Erythromycin wird in verschiedenen Zellen angereichert, z. B. in Erythrozyten, Makrophagen und Leukozyten. Die Erythromycin-Konzentration im Vollblut ist daher höher als die Plasmakonzentration. Erythromycin passiert die Plazenta. Die Angaben über die Serumkonzentrationen im fetalen Blut sind sehr unterschiedlich und reichen von 2 bis 20 % derjenigen im mütterlichen Blut. Erythromycin erreicht in der Muttermilch Konzentrationen bis über 5 mg/l.

Metabolismus

Lebermikrosomen (Multienzymsystem P450 3A4) vermögen die N-Methylgruppen oxidativ abzuspalten. Genaue Untersuchungen am Menschen liegen nicht vor, doch ist anzunehmen, dass ein Teil (bis zu 50 %) des Erythromycins demethyliert wird. N-Desmethyl-Erythromycin besitzt weniger als 20 % der antimikrobiellen Wirkung der Muttersubstanz. Bei zahlreichen anderen Substanzen verhindert Erythromycin die durch das Multienzymsystem P450 3A katalysierte Oxidation.

Exkretion

Erythromycin wird in der Leber angereichert und über die Galle ausgeschieden. Ein beträchtlicher Prozentsatz (mehr als 50 %) einer oral verabreichten Dosis wird so mit den Faeces ausgeschieden. Dieses betrifft sowohl die biliäre Exkretion als auch den nicht-resorbierten Wirkstoff. Von der aktiven Form werden etwa 2,5 % einer oralen und 12–15 % einer intravenösen Dosis über die Niere durch glomeruläre Filtration ausgeschieden, während die Ausscheidungsquote des unveränderten Esters über die Niere etwa 5–10 % beträgt. Daten zur Ausscheidung der Metabolite liegen nicht vor. Die Halbwertszeit von Erythromycin im Serum beträgt etwa 1 bis 2 Stunden. Bei schweren Leberschäden und bei starker Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit verlängert. Die Frage, ob bei stark eingeschränkter Nieren-

funktion eine Dosisanpassung erforderlich ist, wird unterschiedlich beantwortet, obwohl die Halbwertszeit bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert ist. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei solchen Patienten eine Tagesdosis von 2 g Erythromycin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Bioverfügbarkeit

100%

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute und chronische orale Toxizität von Erythromycin ist gering.

Präklinische Untersuchungen zur Mutagenität und eine Langzeituntersuchung zur Erfassung des tumor erzeugenden Potentials waren negativ.

Reproduktionsuntersuchungen an mehreren Tierarten mit Erythromycin und seinen verschiedenen Salzen ergaben keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder Embryo-/Fetotoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Stickstoff als Schutzgas

6.2 Inkompatibilitäten

Erythromycinlactobionat in Lösung verträgt sich – hauptsächlich aufgrund von pH-Verschiebungen – nicht mit β -Lactam-Antibiotika, Aminoglykosiden, Tetracyklinen, Chloramphenicol, Colistin, Aminophyllin, Barbituraten, Diphenylhydantoin, Heparin, Phenothiazinen, Riboflavin (Vitamin B₂), Vitamin B₆ und Vitamin C. Erythrocin-i.v. darf daher nicht mit den genannten Wirkstoffen in einer Infusionslösung gemischt werden.

Der Zusatz anderer Lösungen, die den Bereich von pH 6–8 verändern, vermindert die Stabilität von Erythromycinlactobionat.

Achtung: Natriumchlorid-Lösungen oder andere Lösungen, die anorganische Salze enthalten, dürfen nicht zur Herstellung der Stammlösung (siehe 6.6. „Hinweise für Anwendung“) verwendet werden, da es zu einer Ausfällung kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Erythrocin-i.v. 500 mg:
Die Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis beträgt 3 Jahre.

Erythrocin-i.v. 1,0 g:
Die Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis beträgt 3 Jahre.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Erythrocin-i.v. 500 mg:
Packung mit 1 Durchstechflasche mit 744 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [N 1]

Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen mit je 744 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Erythrocin-i.v. 1,0 g:

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 1492,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [N 1]

Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen mit je 1492,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anleitung zur Herstellung einer Infusionslösung

Erythrocin-i.v. 500 mg:

Zubereitung der Stammlösung (2,5%ig):

In die Durchstechflasche sind 20 ml Wasser für Injektionszwecke (siehe auch unter 6.2 „Inkompatibilitäten“) einzubringen (entspricht einer Erythromycin-Konzentration von 25 mg/ml = 2,5%).

Diese Stammlösung darf unter keinen Umständen als Bolusinjektion appliziert werden.

Zubereitung der Infusionslösung:

Zur weiteren Verdünnung soll isotonische Natriumchlorid-Lösung verwendet werden. Um die Infusionslösung zuzubereiten, füllt man die Stammlösung mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung (siehe auch unter 6.2 „Inkompatibilitäten“) auf 100 ml auf. Dies entspricht einer Wirkstoffkonzentration von ca. 0,5%. Zur Vermeidung venöser Reizerscheinungen sollten keine Konzentrationen über 1% verwendet werden.

Bei Verwendung von 5%iger Glucose-Lösung empfiehlt sich die Einstellung des pH-Wertes mit Natriumhydrogencarbonat auf 7.

Aufbewahrungshinweise Erythrocin-i.v. 500 mg:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die 2,5%ige Stammlösung für bis zu 2 Wochen bei 5 °C (Kühlschrank) sowie für bis zu 24 Stunden bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Die chemische Stabilität wurde für die gebrauchsfertige Infusionslösung für bis zu 8 Stunden bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten sowohl die 2,5%ige Stammlösung als auch die gebrauchsfertige Infusionslösung unmittelbar nach ihrer Herstellung verwendet werden. Wenn die Zubereitungen nicht sofort eingesetzt werden, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sofern die Herstellung der Zubereitungen nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, sollten die 2,5%ige Stammlösung nicht länger als 24 Stunden und die gebrauchsfertige Infusionslösung nicht länger als 6 Stunden bei jeweils 2 bis 8 °C aufbewahrt werden.

Erythrocin-i.v. 1,0 g:

Zubereitung der Stammlösung (5%ig):

In die Durchstechflasche sind 20 ml Wasser für Injektionszwecke (siehe auch unter 6.2 „Inkompatibilitäten“) einzubringen (ent-

spricht einer Erythromycin-Konzentration von 50 mg/ml = 5%).

Diese Stammlösung darf unter keinen Umständen als Bolusinjektion appliziert werden.

Zubereitung der Infusionslösung:

Zur weiteren Verdünnung wird isotonische Natriumchlorid-Lösung empfohlen. Um die Infusionslösung zuzubereiten, füllt man die Stammlösung mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung (siehe auch unter 6.2 „Inkompatibilitäten“) auf 250 bzw. 500 ml auf. Dies entspricht einer Wirkstoffkonzentration von ca. 0,4 bzw. 0,2%. Zur Vermeidung venöser Reizerscheinungen sollten Konzentrationen von über 1% nicht verwendet werden.

Aufbewahrungshinweis Erythrocin-i.v. 1,0 g:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die 5%ige Stammlösung für bis zu 2 Wochen bei 5 °C (Kühlschrank) sowie für bis zu 24 Stunden bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Die chemische Stabilität wurde für die gebrauchsfertige Infusionslösung für bis zu 8 Stunden bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten sowohl die 5%ige Stammlösung als auch die gebrauchsfertige Infusionslösung unmittelbar nach ihrer Herstellung verwendet werden. Wenn die Zubereitungen nicht sofort eingesetzt werden, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sofern die Herstellung der Zubereitungen nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, sollten die 5%ige Stammlösung nicht länger als 24 Stunden und die gebrauchsfertige Infusionslösung nicht länger als 6 Stunden bei jeweils 2 bis 8 °C aufbewahrt werden.

7. Inhaber der Zulassung

Amdipharm Ltd.
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irland

medinfo@amdipharm.com

Tel. Deutschland: 02129 53015-9101

8. Zulassungsnummer(n)

Erythrocin-i.v. 500 mg: 7663.00.00
Erythrocin-i.v. 1,0 g: 6262208.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Erythrocin-i.v. 500 mg: 22.12.1986
Erythrocin-i.v. 1,0 g: 08.04.2005

10. Stand der Information

Januar 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

am-er-iv-1000-500-fi-4.1

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin