

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ERYTHROMYCIN ROTEXMEDICA
1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält: Erythromycinlactobionat 1488,2 mg (entsprechend 1000 mg Erythromycin)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bzw. leicht gelbliches, hygroskopisches Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ERYTHROMYCIN ROTEXMEDICA ist für die Behandlung der folgenden angemessen diagnostizierten bakteriellen Infektionen, die durch anfällige Organismenstämme (vgl. Abschnitt 5.1) verursacht werden, bei Erwachsenen und Kindern indiziert, wenn eine orale Gabe nicht möglich oder unzureichend ist.

- Bindehautentzündung, verursacht durch Chlamydia trachomatis,
- Lungenentzündung, verursacht durch atypische Ursachen (Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia psittaci bzw. Chlamydia pneumoniae),
- Keuchhusten (Pertussis),
- Urogenitale Infektionen, verursacht durch Chlamydia trachomatis,
- Schwere Gastroenteritis aufgrund von Campylobacter jejuni,
- Diphtherie,
- Lymphogranuloma venereum.

Erythromycin ist darüber hinaus für die Behandlung der folgenden Infektionen bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Beta-Laktamen indiziert bzw. in den Fällen, in denen Beta-Laktame aus anderen Gründen nicht geeignet sind:

- Otitis media in schweren Fällen,
- Ambulant erworbene Pneumonie (vgl. Abschnitt 4.4),
- Haut- und Weichgewebeeinfektionen,
- Akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis,

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Verwendung von antimikrobiellen Mitteln sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die intravenöse Therapie muss zum geeigneten Zeitpunkt durch eine orale Verabreichung ersetzt werden.

Dosierung

Erwachsene und Kinder von mehr als 12 Jahren bzw. mit einem Gewicht von > 40 kg
Die übliche Dosis beträgt 1 bis 2 g pro Tag entsprechend 25 mg/kg/Tag in unterteilten Dosen (im Allgemeinen 3–4 Einzeldosen).

Schwere Infektionen

Die Dosierung lässt sich bei schweren Infektionen auf bis zu 4 g pro Tag entsprechend 50 mg/kg/Tag erhöhen. Die maximale Tagesdosis beträgt 4 g.

Kinder bis zu 12 Jahren bzw. mit einem Gewicht von ≤ 40 kg

1 Monat bis zu 12 Jahren: Die Tagesdosis für Kleinkinder und Kinder bis zu 12 Jahren beträgt für die meisten Infektionen 15–20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht und wird auf 3–4 Einzeldosen aufgeteilt. Diese Dosis kann bei entsprechender Indikation verdoppelt werden.

Neugeborene Babys (Geburt bis zu 1 Monat)
10–15 mg/kg/Tag auf 3 Einzeldosen verteilt

Nierenfunktionsstörung/Leberfunktionsstörung

Patienten mit einer beeinträchtigten Leberfunktion:

Bei Vorliegen einer normalen Leberfunktion wird Erythromycin in der Leber konzentriert und über die Galle ausgeschieden. Auch wenn die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Erythromycin und seine Halbwertszeit bei solchen Patienten unbekannt ist, sollte bei der Verordnung des Antibiotikums in solchen Fällen Vorsicht geboten sein, insbesondere in solchen Fällen, in denen Patienten mit einer akuten Leberinsuffizienz hohe Dosen Erythromycin erhalten. In diesem Fall ist die Überwachung des jeweiligen Serumspiegels und eine Reduzierung der Dosierung erforderlich.

Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion:

Der geringe Anteil der Ausscheidung über die Nieren würde nahelegen, dass die Dosierungsmodifizierung bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion (leicht bzw. mittelschwer beeinträchtigte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance-Niveaus von mehr als 10 ml/min) nicht erforderlich sein könnte.

Bei Patienten mit moderaten bis schweren Nierenfunktionsbeeinträchtigungen wurde jedoch eine Toxizität berichtet; eine Anpassung der Dosierung kann in diesen Fällen geboten sein:

- Die Verabreichung von Dosen von ≥ 4 g/Tag kann die Gefahr eines Erythromycin-verursachten Hörverlustes bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen Patienten mit einer reduzierten Nieren- bzw. Leberfunktion, erhöhen.
- Bei einer mittelschweren bis starken Beeinträchtigung der Nierenfunktion (mit einem Serum-Kreatinin von 2,0 mg/dl, Nierenversagen mit Anurie) beträgt die maximale Tagesdosis für Heranwachsende von mehr als 14 Jahren sowie Erwachsene (mit einem Körpergewicht von mehr als 50 kg) 2 g Erythromycin pro Tag.
- Bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance-Niveaus von weniger als 10 ml/min) muss die Erythromycin-Dosis auf 50 % bis 75 % der normalen Dosis reduziert werden, die übereinstimmend mit den üblichen Behandlungsschemata zu verabreichen sind. Die maximale Tagesdosis darf 2 g nicht überschreiten.

Erythromycin wird nicht durch Hämö- bzw. Peritonealdialyse abgebaut. Bei Patienten, die eine regelmäßige Dialysebehandlung erhalten, wird eine zusätzliche Dosis daher nicht empfohlen.

Ältere Menschen

Es ist eine vorsichtige Dosierung für Erwachsene zu verwenden. Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit einer reduzierten Nieren- bzw. Leberfunktion kann eine erhöhte Gefahr der Entwicklung eines Erythromycin-verursachten Hörverlustes bei einer Gabe von Erythromycin-Dosen von 4 g/Tag oder mehr bestehen.

Verabreichungsmethode

Vor der Handhabung bzw. Verabreichung des Arzneimittels sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen. Für Anweisungen zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Verabreichung, vgl. Abschnitt 6.6.

Erythromycin kann als kontinuierliche oder intermittierende Infusion verabreicht werden.

Die Infusion sollte über den Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden, da bei einer schnellen Infusion eine größere Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs mit lokalen Reizwirkungen sowie mit einer Verlängerung des QT-Intervalls, Arrhythmien oder Hypotonie besteht. Bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren bzw. vorherigen Anzeichen von Herzrhythmusstörungen sollten längere Infusionszeiträume eingesetzt werden. Es sollten nicht weniger als 100 ml Verdünnungsmittel für die Zubereitung von intermittierenden i.v.-Lösungen verwendet werden, um eine venöse Reizung zu minimieren. Bei 100 ml Infusionslösung entspricht dies ca. 35 Tropfen/Minute, bei 250 ml Infusionslösung 85–90 Tropfen/Minute sowie bei 500 ml Infusionslösung 170–180 Tropfen/Minute.

Die Erythromycin-Konzentration sollte einen Wert von 5 mg pro ml nicht überschreiten, während eine Erythromycin-Konzentration von 1 mg/ml (0,1 % Lösung) empfohlen wird.

Erythromycin sollte nur intravenös verabreicht werden. Eine interarterielle Injektion ist strengstens kontraindiziert. Sie kann zu Angiospasmen mit Ischämie führen. Eine intramuskuläre Verabreichung sowie eine i.v.-Bolusinjektion sind ebenfalls kontraindiziert.

Die intravenöse Therapie sollte nach 2–7 Tagen durch eine orale Verabreichung ersetzt werden. Im Interesse einer nachhaltig erfolgreichen Behandlung sollte Erythromycin für weitere 2–3 Tage nach Abklingen der Symptome verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Erythromycin, eines der Arzneimitteltragers des Medikaments bzw. gegenüber anderen Makrolidantibiotika.

Begleittherapie mit Astemizol, Terfenadin, Disopyramid, Cisaprid, Pimozid, Mutterkornalkaloiden (wie z.B. Ergotamin und Dihydroergotamin), Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin.

ERYTHROMYCIN ROTEXMEDICA

1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Patienten mit einer schweren Leber-Funktionsstörung, angeborener oder erworbener Verlängerung des QT-Intervalls, Störungen des Elektrolytgleichgewichts (insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) sowie klinisch relevanten Herzerkrankungen (z. B. ventrikuläre Arrhythmien) bzw. Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV).

Zeitgleiche Nutzung mit Medikamenten, die gleichermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, wie z. B. Antiarrhythmika Klassen IA und III, bestimmte Neuroleptika, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Arsentrioxid, Methadon und Budipin, bestimmte Fluoroquinolone, das Pilzmittel Imidazol sowie Antimalariamittel wie IV Pentamidin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Kombination von Erythromycin mit folgenden Stoffen wird generell nicht empfohlen:

Alfuzosin, dopaminerge Roggen-Mutterkorn-Alkaloide, Buspiron, Carbamazepin, Cyclosporin, Colchicin, Disopyramid, Ebastin, Halofantrin, Lumefantrin, Tacrolimus, Theophyllin, Tolterodin, Triazolam.

QT-Verlängerung

Verlängerung des QT-Intervalls sowie Entwicklung ventrikulärer Arrhythmien (von denen einige tödlich verliefen), einschließlich atypischer ventrikulärer Tachykardien (Torsades-de-Pointes), wurden bei der intravenösen Gabe von Erythromycin berichtet. Geeignete Laboruntersuchungen, einschließlich falls erforderlich, Elektrolytanalysen, sind durchzuführen, wenn Risikofaktoren für Elektrolytstörungen vorliegen, wie z. B. diuretische und laxative Medikamentengaben, Erbrechen, Durchfall, Insulineinsatz in Notfallsituationen, Nierenerkrankungen oder Magersucht, da Elektrolytstörungen die Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien fördern.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Während der Behandlung mit Erythromycin können schwerwiegende, lebensbedrohliche allergische Reaktionen wie z. B. ernste Hautzustände wie Nesselausschlag, Erythema multiforme exsudativum, das Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (insbesondere bei Kindern jeden Alters), Angioödem oder Anaphylaxie auftreten. Bei längerer Anwendung kann eine Superinfektion auftreten, die zu einer Überbesiedlung mit nichtanfälligen Organismen führt.

Mit Kortikosteroiden oder Kortikotropinen behandelte Patienten

Bei der Gabe parenteraler Flüssigkeiten, insbesondere solchen, die Natriumionen enthalten, an Patienten, die Kortikosteroide oder Kortikotropine erhalten, ist besondere Vorsicht geboten.

Myasthenia gravis

Es gab Berichte, dass Erythromycin die Symptome von Myasthenia gravis verschlimmern kann, wodurch eine lebensbedrohliche Schwächung der Atemmuskulatur entstehen kann. Bei jedweden Anzeichen von Atemnot sollten angemessene

Gegenmaßnahmen ergriffen werden (vgl. Abschnitt 4.8).

Pneumonie

Für den Fall einer Pneumonie aufgrund von Streptococcus pneumoniae sollte Erythromycin nur bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Beta-Laktamen bzw. in den Fällen, in denen Beta-Laktame aus anderen Gründen nicht geeignet sind, verwendet werden. Sonst kann Erythromycin als Primärtherapie nur für den Fall von Pneumonie eingesetzt werden, die durch atypische Ursachen verursacht wurde.

Clostridium difficile-verbundene Diarrhoe (CDAD)/ Pseudomembranous colitis

Wie bei anderen Breitbandantibiotika wurde Pseudomembranous colitis in seltenen Fällen bei Erythromycin in unterschiedlichen Schweregraden von leichtem Durchfall bis hin zu einer lebensbedrohlichen Colitis berichtet.

Praktisch sämtliche Antibiotika, einschließlich Erythromycin, stehen im Zusammenhang mit Clostridium difficile-verbundener Diarrhoe (CDAD). CDAD kann bis zu zwei Monate nach einer Behandlung mit Erythromycin als leichte Diarrhoe bis hin zu einer tödlich verlaufenden Colitis auftreten. In diesem Fall sollte eine Beendigung der Behandlung, abhängig von der Indikation, in Erwägung gezogen und falls erforderlich, eine geeignete Behandlung begonnen werden (z. B. Gabe spezieller Antibiotika/chemotherapeutischer Mittel, deren Wirksamkeit klinisch nachgewiesen wurde). Medikamente, die die Peristaltik hemmen, sind für den Fall von Pseudomembranous colitis kontraindiziert.

Pädiatrische Bevölkerungsgruppe

Es wurde über bei Kleinkindern im Anschluss an eine Behandlung mit Erythromycin auftretende kindliche hypertrophische Pylorusstenose (Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis/IHPS) berichtet. Da Erythromycin für die Behandlung von Krankheitsbildern bei Kleinkindern eingesetzt werden kann, die mit einer beträchtlichen Mortalität bzw. Morbidität verbunden sind (wie beispielsweise eine Infektion mit Bordetella pertussis oder Chlamydia trachomatis), muss der Nutzen einer Erythromycin-Therapie sorgfältig gegenüber der potentiellen Gefahr eines Auftretens von IHPS abgewogen werden. Patienten bzw. ihre Betreuer sollten darauf hingewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn ein Erbrechen oder eine Reizbarkeit auftritt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Erythromycin auf andere Arzneimittel

Erythromycin ist ein CYP3A4-Hemmer sowie Hemmer des Transportproteins P-Glycoprotein. Das Ausmaß der Hemmung bei unterschiedlichen CYP3A4-Substraten ist schwer vorherzusagen. Erythromycin sollte daher nicht während der Behandlung mit CYP3A4-Substraten verwendet werden, wenn nicht die Plasmakonzentrationen, Wirkungen oder Nebenwirkungen genau verfolgt werden können. Eine Dosisreduzierung

anderer Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann erforderlich sein; eine Kombination mit Erythromycin sollte mit Vorsicht erfolgen (z. B. Acenocoumarol, Alfentanil, Bromocriptin, Cilostazol, Cyclosporin, Hexobarbiton, Colchizin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, Tacrolimus, Valproat, Vinblastin, Antimykotika wie Fluconazol, Ketoconazol und Itraconazol). Alternativ sollte die Behandlung mit CYP3A4-Substraten während der Behandlung mit Erythromycin unterbrochen werden.

QT-Intervall verlängernde Arzneimittel

Erythromycin beeinflusst den Metabolismus von Terfenadin, Astemizol und Pimozid während einer zeitgleichen Behandlung. In seltenen Fällen wurden schwere, möglicherweise tödliche kardiovaskuläre Ereignisse wie z. B. Herzstillstand, Torsades-de-Pointes und andere ventrikuläre Arrhythmien beobachtet, und daher ist eine zeitgleiche Gabe dieser Arzneimittel kontraindiziert (vgl. Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die Erythromycin und Cisaprid zeitgleich erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu einer QT-Verlängerung sowie Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades-de-Pointes führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei der gleichzeitigen Gabe von Disopyramid und Erythromycin beobachtet, während sich dies auch bei Patienten erwarten lässt, die Astemizol oder Pimozid einnehmen. Eine gleichzeitige Gabe mit Astemizol, Cisaprid, Disopyramid und Pimozid ist kontraindiziert (vgl. Abschnitt 4.3).

Erythromycin kann den Chinidin-Metabolismus hemmen, was zu einer 40 % Steigerung von C_{max} bei gesunden Freiwilligen führte. Es liegen Fallberichte über erhöhte Plasma-Konzentrationen und Torsades-de-Pointes vor. Für den Fall einer zeitgleichen Behandlung mit Erythromycin sollten die Plasma-Spiegel des Chinidin kontrolliert werden.

Vorsicht ist empfohlen, wenn Erythromycin an Patienten gegeben wird, die mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das QT-Intervall verlängern können (vgl. Abschnitt 4.4).

Sildenafil

Die Daten legen nahe, dass Erythromycin den Sildenafil-Metabolismus hemmt. Es sollte eine Anfangsdosis von 25 mg Sildenafil in Erwägung gezogen werden.

Benzodiazepine

Es wurde berichtet, dass Erythromycin die Ausscheidung von Triazolam, Alprazolam, Clozapin und verwandten Benzodiazepinen verringert und daher die pharmakologische Wirkung dieser Medizinprodukte steigert. Bei gesunden Freiwilligen, die mit Erythromycin vorbehandelt wurden, ist die Aufnahme von Zopiclon schneller, wodurch sich höhere Plasma-Konzentrationen und eine stärker ausgeprägte hypnotische Wirkung im Vergleich zu den Kontrollgruppen ergeben.

Theophyllin

Eine zeitgleiche Behandlung mit Erythromycin und hohen Dosen von Theophyllin können zu erhöhten Plasma-Theophyllin-

Spiegeln und einer potentiellen Theophyllin-Toxizität, wahrscheinlich aufgrund der Metabolismus-Hemmung, führen. Für den Fall einer zeitgleichen Behandlung, sollten die Plasma-Theophyllin-Spiegel genau verfolgt werden, um toxische Plasma-Spiegel zu vermeiden (Dosisreduzierung). Die Erythromycin-Plasma-Konzentrationen können für den Fall reduziert werden, dass orales Erythromycin zusammen mit Theophyllin gegeben wird, was möglicherweise zu subtherapeutischen Erythromycin-Spiegeln führen kann.

Warfarinum

Erythromycin kann den Warfarinum-Metabolismus hemmen, was zu gesteigerten gerinnungshemmenden Wirkungen führen kann.

Fexofenadin

Für den Fall einer zeitgleichen Behandlung mit Erythromycin und Fexofenadin erhöhen sich die Plasma-Konzentrationen von Fexofenadin um das 2–3-fache, wahrscheinlich aufgrund der erhöhten Aufnahme.

Statine

Erythromycin hemmt den Metabolismus verschiedener HMC-CoA-Reduktase-Hemmer, was zu erhöhten Plasma-Konzentrationen dieser Arzneimittel führen kann. Erythromycin erhöht ferner die Plasma-Konzentrationen von Simvastatin-Säure (5-fach). Selten wurden Fälle von Rhabdomyolyse, in Verbindung mit erhöhten Plasma-Spiegeln während einer zeitgleichen Behandlung mit Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin, berichtet. Erythromycin darf nicht zeitgleich mit Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin verwendet werden. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln muss während der Behandlung mit Erythromycin unterbrochen werden.

Mutterkorn-Alkaloide

(z. B. *Ergotamin* und *Dihydroergotamin*) Es gibt Fallberichte über klinischen Ergotismus, der durch Vasospasmen und Ischämie im ZNS, den Extremitäten und anderem Gewebe aufgrund erhöhter Plasma-Spiegel der Mutterkorn-Alkaloide während einer zeitgleichen Behandlung mit Makrolidantibiotika gekennzeichnet ist. Die Kombination ist kontraindiziert (vgl. Abschnitt 4.3).

Digoxin

Eine zeitgleiche Behandlung mit Erythromycin und Digoxin kann zu erhöhten Plasma-Digoxin-Spiegeln führen. Eine Kontrolle der Plasma-Spiegel sollte während des Beginns und der Beendigung einer Erythromycin-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine Anpassung der Dosierung kann erforderlich sein.

Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit dem Kalziumkanalblocker Verapamil behandelt wurden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Erythromycin

Erythromycin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Somit können starke Hemmer dieses Enzyms den Erythromycin-Metabolismus hemmen, wodurch sich in der Folge erhöhte Plasma-Spiegel ergeben.

CYP3A4 induzierende Arzneimittel (wie beispielsweise Rifampin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) können den Erythromycin-Metabolismus induzieren. Dies kann zu einem subtherapeutischen Erythromycin-Spiegel und folglich zu einer Wirkungsreduzierung führen. Diese Induktion wird schrittweise über einen Zeitraum von 2 Wochen im Anschluss an die Unterbrechung der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren reduziert. Erythromycin sollte nicht während einer Behandlung mit CYP3A4-Auslösern und in den 2 Wochen im Anschluss an die Unterbrechung einer solchen Therapie verwendet werden.

Cimetidin kann den Erythromycin-Metabolismus hemmen, wodurch sich in der Folge erhöhte Plasma-Spiegel ergeben.

Während einer zeitgleichen Behandlung mit Erythromycin und Proteasehemmern, ließ sich eine Hemmung des Erythromycin-Metabolismus feststellen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine tierexperimentellen Studien zu reproduktionstoxischen Effekten von Erythromycin vor. Allerdings wurde in Untersuchungen zu anderen Makrolidantibiotika, die ähnlich wie Erythromycin potente hERG-Kanal-Blocker sind, ein Absterben des Embryos sowie Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen und Gaumenspalten, beobachtet. In Untersuchungen zu den zugrunde liegenden Mechanismen zeigte sich, dass hERG-Kanal-Blocker durch Induktion von Arrhythmien beim Ungeborenen kardiovaskuläre Fehlbildungen und ein Absterben des Embryos verursachen können.

Hinreichend kontrollierte Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Erythromycin sollte bei Schwangeren nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. In Beobachtungsstudien am Menschen wurde über das Auftreten kardiovaskulärer Veränderungen berichtet, wenn Schwangere während der Frühschwangerschaft erythromycinhaltige Arzneimittel einnahmen. Erythromycin passiert die Plazenta; die fetalen Plasmaspiegel erreichen etwa 5–20 Prozent der mütterlichen Konzentrationen. Ob sich daraus Risiken ableiten, wurde bislang nicht geklärt.

Stillzeit

Erythromycin sollte in der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Bei Stillenden geht Erythromycin in Mengen von 0,5 bis 6,2 µg/ml in die Muttermilch über. Für diese Konzentrationen sind keine Gesundheitsschädigungen bekannt. 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.

Fertilität

Es sind keine Daten zu den Auswirkungen von Erythromycin auf die Fruchtbarkeit beim Menschen vorhanden. Tierversuche zeigten, dass Erythromycin keine fruchtschädigenden Wirkungen aufweist.

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

Das Auftreten von Nebenwirkungen von Erythromycin kann die Fahrfähigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Die bisherigen Daten zeigen, dass Erythromycin einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils Das nachfolgend dargestellte Nebenwirkungsprofil basiert auf nach dem Inverkehrbringen gemachten Erfahrungen. Bei den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen handelte es sich um meist nur leicht ausgeprägte Magen-Darm-Erkrankungen in Form von Anorexie, Würgen, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Unwohlsein, Krämpfen, weichem Stuhlgang oder Durchfall.

Tabellenförmige Aufstellung der unerwünschten Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen sind in der nachfolgenden Tabelle per System-Organklasse und nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit wird wie folgt definiert: 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 ($< 1/10000$) Unbekannt (Die Häufigkeit lässt sich aus den verfügbaren Daten nicht schätzen).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Pädiatrische Bevölkerungsgruppe

Erbrechen bzw. Reizbarkeit in Verbindung mit Mahlzeiten bei Kleinkindern. Nach der Behandlung von Kleinkindern mit Erythromycin sind Fälle von kindlicher hypertrophischer Pylorusstenose (Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis/IHPS) aufgetreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Toxizität ist gering. Im Zusammenhang mit einer Überdosierung kann eine Ototoxizität, Hörverlust, Cholestase, ventrikuläre Arrhythmien, starke Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auftreten. Diese Symptome sind üblicherweise reversibel und klingen wieder

MedDRA SOC	Häufigkeitsklasse				
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Unbekannt
Infektionen und Befall		Durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen, z. B. Oral- und Vaginal Candida-Mykosen	Pseudo-membranous colitis		
Erkrankungen des Blut- bzw. lymphatischen Systems					
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen	Allergisches Oedem/Angioedem, anaphylaktische Reaktion einschließlich anaphylaktischer Schock, Anaphylaxie		
Stoffwechsel- bzw. Ernährungsstörungen			Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen					Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems				Entlarven bzw. Verschlimmern einer Myasthenia gravis	Vorübergehende Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie z. B. Verwirrungszustand, epileptische Anfälle, Krampfanfälle, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel.
Augenerkrankungen					Sehstörungen, einschließlich Diplopie und unscharfes Sehen
Erkrankungen des Ohres und des Innenohres				Tinnitus sowie hauptsächlich vorübergehende Gehörlosigkeit oder Taubheit, primär bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nieren- und/oder Leberfunktion bzw. Patienten, die mit hohen Dosen behandelt werden	
Herzerkrankungen					Herzrasen und Herzrhythmusstörungen, atrioventrikulärer Block, Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Arrhythmien (Torsades de Pointes) sowie ventrikuläre Tachykardien insbesondere bei Patienten, bei denen sich bereits beim EKG verlängerte QT-Intervalle gezeigt haben bzw. die zeitgleich potentiell pro-arrhythmische oder QT-Intervall beeinflussende Stoffe verwenden
Durchblutungsstörungen		Thrombophlebitis			Hypotonie
Atemwegs-, Thorax- und Mediastinal-Erkrankungen					Atemnot (einschließlich asthmatischer Beschwerden)
Magen-Darm-Erkrankungen	Meist nur leicht ausgeprägte Magen-Darm-Erkrankungen in Form von Anorexie, Würgen, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Unwohlsein, Krämpfen, weichem Stuhlgang oder Durchfall.		Kindliche hypertrophische Pylorusstenose (Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis/IHPS); Bauchspeicheldrüsenerkrankung		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

MedDRA SOC	Häufigkeitsklasse				
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Unbekannt
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestase und cholestatische Gelbsucht, insbesondere bei der Langzeitbehandlung (2–3 Wochen) sowie insbesondere bei bereits zuvor vorhandenen Leberschädigungen sowie bei Wiederholungsbehandlungen und bei Patienten mit Allergien	Cholestatische Hepatitis oder hepatitis-artige Symptome, Hepatomegalie, Leberversagen, Leberfunktionsstörungen,	
Hauterkrankungen sowie Erkrankungen des subkutanen Weichgewebes		Hyperämie und Urtikaria-Exanthem, Juckreiz, Hautausschlag		Erythema multiforme exsudativum, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyells Syndrom, insbesondere bei Kindern aller Altersstufen)	
Erkrankungen des Bewegungsapparats und des Bindegewebes			Geschwollene Gelenke		
Nieren- und Harnwegserkrankungen				Interstitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen sowie Zustand der Zufuhrstelle		Schmerzen und/oder Reizung der Injektionsstelle	Arzneimittelfieber		Brustschmerzen, Fieber, Übelkeit
Untersuchungen		Anstieg bei bestimmten Leberenzymen (Transaminasen (ALT und AST), LDH, alkalischer Phosphatase, Y-GT und Bilirubin			

ab, sobald die Behandlung mit Erythromycin unterbrochen wird. Abgesehen von allgemeinen unterstützenden Maßnahmen wird keine spezifische Behandlung vorgeschlagen. Für den Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Erythromycin je nach Symptomen ausgesetzt oder abgebrochen werden. Erythromycin lässt sich nicht durch Hämö- bzw. Peritonealdialyse ausleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ANTI-BAKTERIELL FÜR DIE SYSTEMISCHE NUTZUNG ATC-Code: J01FA01
Erythromycin ist ein semi-synthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Lactonring.

Wirkweise

Erythromycin übt seine antimikrobielle Wirkung aus, indem es die 50S ribosomale Untereinheit anfälliger Mikroorganismen bindet und die Proteinsynthese unterdrückt. Erythromycin bindet sich nicht an die Zytoplasmamembran der Wirtszellen. Dies ist eine mögliche Erklärung für seine geringe Toxizität und seinen Sicherheitsstandard.

Erythromycin ist in Abhängigkeit von seiner Konzentration und der Art des Organismus bakteriostatisch und bakterizid. Es hemmt die Proteinsynthese durch die Bindung an ribosomale Untereinheiten, durch die Hemmung der Translokation der Aminoacyl-Transfer-RNA und die Hemmung der Polypeptid-Synthese, ohne eine Veränderung im Nukleinsäurezyklus zu verursachen.

Erythromycin ist gewöhnlich gegen die meisten Stämme der folgenden Organismen bei sowohl in vitro und bei klinischen Infektionen aktiv:

Resistenz:

Bekannte Resistenzmechanismen bei Krankheitserregern, die für die Indikationen relevant sind:

- Effluxmechanismen können zu einer Makrolidresistenz führen. Eine Erythromycin-Resistenz kann durch eine Steigerung der Anzahl der Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran verursacht werden, welche sich nur auf die 14- und 15-gliedrigen Makrolide (sogenannter „M“-Phänotyp) auswirkt.
- Methylierung der ribosomalen Bindungsstellen. Die Affinität zur Zielstelle lässt sich durch die Methylierung der 23S rRNS reduzieren, wodurch sich eine Resistenz

gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Gruppe B Strep gram-positive (SB) (sogenannter „MLSB“-Phänotyp) ergibt.

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

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz beim „M“-Phänotyp von Erythromycin mit Carithromycin, Roxithromycin oder Azithromycin. Für den „MLSB“-Phänotyp besteht eine zusätzliche Kreuzresistenz gegenüber Clindamycin und Gruppe B Strep gram-positive Bakterien. Es besteht eine partielle Kreuzresistenz gegenüber dem 16-gliedrigen Makrolid, Spiramycin.

Messpunkte der Empfindlichkeitstest:

Erythromycin wird mittels der üblichen Verdünnungsreihen für Erythromycin getestet. Als Ergebnis wurden minimal hemmende Konzentrationen (MIC) für anfällige und resistente Bakterien identifiziert. Die empfohlenen EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MIC Messpunkte für Erythromycin werden in der nachfolgenden Tabelle für MIC-Tests (mg/L) dargestellt:

ERYTHROMYCIN ROTEXMEDICA

1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



EUCAST klinische MIC Messpunkte für Erythromycin (Version 2.0, gültig ab 2014-01-01):

Krankheitserreger	Anfällig (mg/L)	Resistent (mg/L)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus Gruppen A,B,C,G</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5	> 16
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Campylobacter jejuni</i>	4	4
<i>Campylobacter coli</i>	8	8
Keine Messpunkte mit Speziesbezug	IE*	IE*

* „IE“ gibt an, dass es keinen ausreichenden Nachweis dafür gibt, dass die fragliche Spezies ein gutes Ziel für die Therapie mit dem Medikament ist. Eine MIC mit einer Anmerkung, jedoch ohne eine begleitende Kategorisierung als S, I oder R kann angegeben werden.

Die Verbreitung einer erworbenen Resistenz kann geografisch und mit der Zeit bei ausgewählten Spezies variieren, während lokale Informationen zur Resistenz wünschenswert sind, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Wenn erforderlich, sollte eine fachliche Beratung eingeholt werden, wenn die lokale Verbreitung der Resistenz bekannt und die Nützlichkeit des Mittels bei zumindest einigen Infektionsarten fraglich ist.

Üblicherweise anfällige Spezies:

Aerobe grampositive Bakterien

Corynebacterium diphtheriae
Corynebacterium minutissimum
Streptococcus pyogenes

Aerobe gramnegative Bakterien

Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
Moraxella catarrhalis

Andere Bakterien

Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae

Spezies, für die eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann:

Aerobe grampositive Bakterien

Staphylococcus aureus (Methicillin-Empfindlichkeit)
Streptococcus pneumoniae

Aerobe gramnegative Bakterien

Haemophilus influenzae

Andere Bakterien

Treponema pallidum

Inhärent resistente Spezies:

Aerobe gramnegative Bakterien

Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Aerobe grampositive Bakterien

Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)+

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Erythromycin beträgt bei normalen Personen ca. 45 % des Körpergewichts. Dieses große Verteilungsvolumen stimmt mit der umfangreichen Gewebedurchdringung von Erythromycin überein.

Erythromycin breitet sich leicht in den meisten Körperflüssigkeiten, mit Ausnahme der Rückenmarksflüssigkeit aus. Allerdings sind für den Fall einer Hirnhautentzündung höhere Konzentrationen offensichtlich.

Biotransformation

Bei Kaninchen-Mikrosomen Studien wurde gezeigt, dass Erythromycin zu des-N-methyl Erythromycin und Formaldehyd demethyliert wurde.

Ausscheidung

Bei Vorliegen einer normalen Leberfunktion wird Erythromycin in der Leber konzentriert und über die Galle ausgeschieden; die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Erythromycin über die Leber ist unbekannt.

Zwischen 12 % und 15 % des intravenös verabreichten Erythromycin werden in aktiver Form über den Urin ausgeschieden. Das Medikament wird gleichermaßen über die Fäkalien ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehung(en)

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit normaler Nierenfunktion liegt bei ca. 2 Stunden. Bei einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion kann sich die Halbwertszeit auf 4 bis 7 Stunden verlängern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute und chronische orale Toxizität von Erythromycin ist gering.

Es gibt keine bestätigten Hinweise auf Teratogenität oder andere unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzung bei weiblichen Ratten, welchen Erythromycin Base 350 mg/kg/Tag (siebenfache humane Dosis) vor und während der Paarung, während der Tragzeit und während der Entwöhnung über Magensonde verabreicht wurde.

Keine Hinweise auf Teratogenität oder Embryotoxizität wurden beobachtet, wenn trächtigen Ratten und Mäusen 700 mg/kg/Tag (14-fache humane Dosis) und trächtigen Kaninchen 125 mg/kg/Tag (2,5-fache humane Dosis) Erythromycin Base über Magensonde verabreicht wurde.

Eine leichte Reduktion des Geburtsgewichts wurde festgestellt, wenn weiblichen Ratten vor und während der Paarung sowie während der Trag- und Sägezeit hohe orale Dosen von 700 mg/kg/Tag Erythromycin Base erhielten. Das Gewicht der Nachkommen war zum Zeitpunkt der Entwöhnung jedoch wieder vergleichbar mit dem Gewicht der Nachkommen aus der Kontrollgruppe. Bei diesen Dosen konnten keine Hinweise auf Teratogenität oder unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzung beobachtet werden. Fand die Verabreichung von 700 mg/kg/Tag (14-fache humane Dosis) während der späten Tragzeit und Sägezeit statt, so hatte die Verabreichung keine unerwünschten Effekte

auf das Geburtsgewicht, das Wachstum und das Überleben der Nachkommen.

Karzinogenität, Mutagenität, Fertilitätsstörungen

In Langzeitstudien (Dauer 2 Jahre) mit Erythromycinsteatrat in oraler Darreichungsform, bei denen Ratten fast 400 mg/kg/Tag und Mäusen fast 500 mg/kg/Tag des Wirkstoffs verabreicht wurden, ergaben sich keine Hinweise auf Kanzerogenität.

In Mutagenitätsprüfungen fand sich kein Anhalt für ein genotoxisches Potential. Auch ergaben sich bei männlichen oder weiblichen Ratten, die 700 mg/kg/Tag Erythromycin Base über Magensonde erhielten, keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Fruchtbarkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt werden, außer mit denjenigen, die in Abschnitt 6.6. angegeben sind.

Erythromycinlactobionat in einer Lösung vermischt sich nicht, hauptsächlich aufgrund der pH-Wechsel, mit β -Lactam-Antibiotika, Aminoglycosiden, Tetracyclinen, Chloramphenicol, Colistin, Aminophyllin, Barbituraten, Diphenylhydantoin, Heparin, Phenothiazin, Riboflavin (Vitamin B2), Vitamin B6 und Vitamin C. Daher sollte ERYTHROMYCIN ROTEXMEDICA nicht mit den genannten Medikamenten in einer Infusionslösung gemischt werden.

Der Zusatz anderer Lösungen, welche den Bereich von pH 6–8 ändern, reduziert die Stabilität des Erythromycinlactobionats.

Achtung: Natriumchlorid-Lösungen bzw. andere Lösungen, die anorganische Salze enthalten, sollten nicht für die Zubereitung der Stammlösung genutzt werden (vgl. Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und andere Handhabung“), da dies zu einer Ausfällung führen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Sowohl für die Stammlösung als auch für die gebrauchsfertige Lösung gilt: Bei einer Lagerung für 24 Stunden im Kühlschrank (2 bis 8 °C) wurde eine für den Gebrauch zulässige chemische und physische Stabilität nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden.

Sollte es nicht unverzüglich aufgebraucht werden, unterliegen die Lagerungszeiten und -bedingungen nach Öffnung der Packung der Verantwortung des Nutzers und wären normalerweise nicht länger als 24 Std. bei einer Aufbewahrung im Kühlschrank, wenn nicht die Zubereitung/Verdünnung in einer kontrollierten und geprüft aseptischen Umgebung erfolgt ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerbedingungen.
Für Hinweise zu den Lagerbedingungen nach der Zubereitung des Arzneimittels, vgl. Abschnitt 6.3 und Abschnitt 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflaschen vom Typ III. ERYTHROMYCIN ROTEXMEDICA ist in Packungen mit 1, 10 oder 25 Durchstechflaschen aus Glas erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vertrieben.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und andere Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Erythromycin wird zubereitet und dann vor der Infusion weiter verdünnt.

Vorbereitung der Lösung für die Verabreichung:

Es ist eine doppelte Verdünnung erforderlich.

Zunächst wird eine Stammlösung entsprechend 50 mg/ml Erythromycin-Base zubereitet, indem 20 ml Wasser für Injektionszwecke zum Inhalt der Durchstechflasche ERYTHROMYCIN ROTEXMEDICA 1 g hinzugefügt werden (ununterbrochen bis zur vollständigen Auflösung des Produktes schütteln). Für diesen Schritt sollte keine 0,9% Natriumchlorid-Lösung verwendet werden. Diese Stammlösung kann für die Dauer von 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung wird zubereitet, indem der Inhalt der Durchstechflasche mit ERYTHROMYCIN ROTEXMEDICA 1 g (20 ml) mit 500 ml 0,9%iger Kochsalzlösung oder Wasser für Injektionszwecke oder 5%iger Glukoselösung vermischt wird.

Die gebrauchsfertige Lösung kann für die Dauer von 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden. Die gebrauchsfertige Lösung ist ohne Zusatz eines wie auch immer gearteten Stoffes zu verabreichen.

Bei Kindern ist die Menge der Anfangslösung für die Verdünnung sowie das Perfusionsvolumen der gewählten Dosierung entsprechend dem Gewicht des Kindes anzupassen.

Jedes nicht verwendete Arzneimittel bzw. Abfallmaterial sollte gemäß den lokalen Anforderungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PANPHARMA
 ZI DU CLAIRAY
 35133 LUITRE
 FRANKREICH

8. ZULASSUNGSNUMMER

89740.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29/09/2014

10. STAND DER INFORMATION

27/02/2015

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt