

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Erythromycin-ratiopharm® 500 mg
Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Erythromycin (als Erythromycinsteatrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße, oblonge, gewölbte Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Therapie von akuten und chronischen Infektionen, die durch Erythromycin-empfindliche Krankheitserreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind.

- Infektionen der tiefen Atemwege:
 - Bronchitis
 - Pneumonie, insbes. *Chlamydia trachomatis*-Pneumonie, *Chlamydia pneumoniae*-Pneumonie, Legionellen-Pneumonie und Mykoplasmen-Pneumonie
 - Lungenabszesse
- Keuchhusten und Keuchhustenprophylaxe
- Infektionen des Hals-, Nasen- und Ohrenbereichs: Otitis media, Sinusitis, Pharyngitis, Tonsillitis, Laryngitis
- Infektionen der Haut, verursacht durch *Corynebacterium minutissimum* (Erythrasma), wenn sich eine lokale Therapie als unzureichend erwiesen hat
- schwere Formen der Akne vulgaris
- Erysipel, als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillin-Allergie
- Scharlach, als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillin-Allergie
- Prophylaxe des rheumatischen Fiebers, als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillin-Allergie
- Einschlusskörperchen-Konjunktivitis und Trachom verursacht durch *Chlamydia trachomatis*
- Diphtherie (auch zur Sanierung von Diphtheriebakterienträgern oder -ausscheidern)
- schwere Enteritis verursacht durch *Campylobacter jejuni*
- Urethritis verursacht durch *Chlamydia trachomatis* oder *Ureaplasma urealyticum*
- Gonorrhoe, wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z.B. Alternative bei Penicillin-Allergie)
- Syphilis (Lues) im primären Stadium, wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z.B. Alternative bei Penicillin-Allergie)
- Aktinomykose (*Actinomyces israelii*), wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z.B. Alternative bei Penicillin-Allergie)
- Lymphogranuloma inguinale

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von *Erythromycin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten* zu berücksichtigen.**4.2 Dosierung,
Art und Dauer der Anwendung**

Die Dosierung richtet sich nach der Empfindlichkeit der Erreger und der Schwere der Erkrankung. Die folgenden Angaben dienen dabei als Richtwerte.

Soweit nicht anders verordnet gelten nachfolgende Dosierungen:

Kinder ab dem 8. bis zum 14. Lebensjahr

Die Tagesdosis für Kinder von 8–14 Jahren (ab 30 kg Körpergewicht) beträgt etwa 1,5 g (1–2 g) Erythromycinbase, entsprechend 3 Filmtabletten pro Tag, aufgeteilt in 3 Einzelgaben.

Jugendliche ab dem 14. Lebensjahr und Erwachsene mit einem Körpergewicht über 50 kg

Bei Jugendlichen ab 14 Jahre und bei Erwachsenen (über 50 kg Körpergewicht) beträgt die Tagesdosis 1,5–2 g Erythromycinbase, entsprechend 3–4 Filmtabletten pro Tag, aufgeteilt in 3–4 Einzelgaben.

Bei schweren Infektionen oder mäßig empfindlichen Keimen kann die Tagesdosis bis auf das Doppelte erhöht werden.

Die maximale Tagesdosis für Jugendliche ab 14 Jahre und Erwachsene (über 50 kg Körpergewicht) beträgt 4 g Erythromycinbase, entsprechend 8 Filmtabletten pro Tag, aufgeteilt in 3–4 Einzelgaben.

Spezielle Dosierungsempfehlungen***Akute Gonorrhoe***

Die Tagesdosis beträgt 3 g Erythromycinbase, entsprechend 6 Filmtabletten pro Tag, aufgeteilt in 3 Einzelgaben, über 7 Tage.

Der Erfolg einer Therapie gegen Gonokokken sollte durch eine bakteriologische Kontrolluntersuchung 3–4 Tage nach Therapieende überprüft werden.

Syphilis (Lues) im primären Stadium

Die Tagesdosis beträgt 3 g Erythromycinbase, entsprechend 6 Filmtabletten pro Tag, aufgeteilt in 3 Einzelgaben, über einen Zeitraum von 15 Tagen. Die Gesamtdosis sollte 45 g, entsprechend 6 Filmtabletten pro Tag, nicht unterschreiten. Sie kann bis auf 60 g, entsprechend 8 Filmtabletten pro Tag, erhöht werden.

Urethritis, verursacht durch Chlamydia trachomatis oder Ureaplasma urealyticum

Die Tagesdosis beträgt 2,5–3 g Erythromycinbase, entsprechend 5–6 Filmtabletten pro Tag, aufgeteilt in 3 Einzelgaben, über einen Zeitraum von 7 Tagen.

Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (ab einer Serumkreatinin-Konzentration von 180 µmol/l oder 2,0 mg/dl bis zum Nierenversagen mit Anurie) beträgt die Tagesdosis für Jugendliche ab 14 Jahre und Erwachsene maximal 2 g Erythromycinbase, entsprechend 4 Filmtabletten pro Tag.

Diese Tagesdosis sollte nicht überschritten werden.

Erythromycin ist nicht hämodialysierbar. Bei Patienten, die regelmäßig dialysiert werden, ist eine zusätzliche Dosis vor oder nach dem Dialysevorgang daher nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollten unzerkaut vor den Mahlzeiten mit genügend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

Bei Kindern können aufgrund einer möglichen besseren Einnahmeakzeptanz die Filmtabletten auch während den Mahlzeiten gegeben werden.

Dauer der AnwendungBei bakteriellen Infektionskrankheiten richtet sich die Therapiedauer nach dem Verlauf der Infektion. Normalerweise ist eine Therapiedauer von 7–8 Tagen ausreichend. Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte auch nach Abklingen der Krankheitssymptome *Erythromycin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten* unbedingt 2–3 Tage länger eingenommen werden.Bei der Therapie von Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken ist aus Vorsorglichkeit 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Erythromycin, andere Makrolid-Antibiotika oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- gleichzeitige Anwendung von Erythromycin und bestimmten Antihistaminika wie Terfenadin sowie Astemizol oder auch Wirkstoffen wie Cisaprid oder Pimozid. Es kann in Einzelfällen zu QT-Zeitverlängerungen im EKG und unter Umständen zu lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien (Torsade de pointes) kommen.
- angeborene oder erworbene QT-Verlängerung
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, wie z.B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III
- Störungen des Elektrolythaushaltes und hier besonders bei einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- klinisch relevante Bradykardie und Herzrhythmusstörungen (z.B. schwere Herzinsuffizienz)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Anwendung und Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.2.

Erythromycin bzw. Erythromycin-Derivate dürfen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nur nach strenger Nutzen-/Risiko-Abwägung angewendet werden.

Während der Behandlung mit Erythromycin können Leberfunktionsstörungen auftreten (s. Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Behandlung abbrechen und ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung wie Inappetenz, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder Druckempfindlichkeit des Bauches entwickeln.

Für Kinder unter 8 Jahren ist **Erythromycin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** nicht geeignet. Es stehen niedriger dosierte Darreichungsformen zur Verfügung.

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 von Erythromycin 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.

Weitere Vorsichtshinweise

Jede Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen den eingesetzten Arzneistoff resistent sind.

Erythromycin kann die Katecholamin-Bestimmung im Urin verfälschen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin und oralen Kontrazeptiva, siehe 4.5.

Zwischen Erythromycin und Lincomycin bzw. Clindamycin besteht eine partielle Kreuzresistenz der Erreger.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis kann Erythromycin zu einer Exazerbation der Myasthenia gravis führen (s. Abschnitt 4.8).

Rhabdomyolyse mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde in schwer kranken Patienten beobachtet, die Erythromycin und gleichzeitig Lovastatin einnahmen. Daher sollten bei Patienten, die gleichzeitig Erythromycin und Lovastatin einnehmen, die Kreatinkinase- und Serumtransaminase-Werte engmaschig überwacht werden.

Treten während oder in den ersten Wochen nach Behandlung mit **Erythromycin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** schwere, anhaltende Durchfälle auf, so ist an eine pseudomembranöse Kolitis, meist ausgelöst durch *Clostridium difficile*, zu denken. Hier muss eine Beendigung der Therapie mit Erythromycin in Abhängigkeit von dem Grund der Arzneimittelanwendung (Indikation) erwogen und ggf. sofort eine angemessene Therapie eingeleitet werden (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Darmperistaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Während der Behandlung mit **Erythromycin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** können schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) auftreten. In diesem Fall muss die Therapie mit Erythromycin sofort abgebrochen werden und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen von Erythromycin mit anderen Arzneistoffen basieren hauptsächlich auf einer Beeinflussung des Metabolismus in der Leber. Häufiger Mechanismus ist hierbei die Blockierung des Multi-enzymsystems P-450 durch die Bildung eines stabilen Komplexes von Erythromycin mit diesem Enzymsystem.

Die Arzneistoffe **Terfenadin**, **Astemizol**, **Cisaprid** und **Pimozid** dürfen nicht gleichzeitig mit Erythromycin angewendet werden (siehe 4.3).

Erythromycin sollte nicht mit **Chloramphenicol**, **Clindamycin** oder **Lincomycin** kombiniert werden, da ein antagonistischer Effekt (auf Grund von überlappenden Bindungsstellen am bakteriellen Ribosom) möglich ist. Das gleiche trifft für die Kombination von Erythromycin mit **Streptomycin**, **Tetracyclinen** sowie **Colistin** zu.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin und **Theophyllin** können die Theophyllin-Konzentrationen im Blut erhöht sein, so dass Nebenwirkungen durch Theophyllin auftreten können. Dasselbe trifft auch für die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin und **Carbamazepin**, **Clozapin**, **Phenytoin** oder **Valproinsäure** zu. In entsprechenden Fällen sollten daher die Konzentrationen dieser Arzneistoffe kontrolliert und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin (CYP3A4-Inhibitor) und **Phosphodiesterase-5-Inhibitoren** wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil können die Plasmaspiegel der Phosphodiesterase-5-Inhibitoren erhöht werden.

Erythromycin kann die nephrotoxischen Wirkungen von **Ciclosporin A** – vor allem bei Niereninsuffizienz – verstärken.

Die Elimination folgender Arzneistoffe kann durch die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin verzögert werden, so dass es zu einer Wirkungsverstärkung dieser Arzneistoffe kommen kann. **Alfentanil**, **Bromocriptin**, **Chinidin** und **Disopyramid**, **Felodipin**, **Methylprednisolon**, **Midazolam** bzw. **Triazolam**, **Tacrolimus (FK 506)**, **Sirolimus**, **Zopiclon** sowie **Antikoagulantien vom Cumarin-Typ**.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin und bestimmten **Protease-Inhibitoren** (wie z. B. **Ritonavir**) wurde eine Hemmung des Abbaus von Erythromycin beobachtet.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin und **Omeprazol** wird die Bioverfügbarkeit beider Arzneimittel im Körper deutlich erhöht.

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin und **Cimetidin** führt zu einer Erhöhung der Erythromycin-Konzentration im Blut.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin und **Verapamil** können die Plasmaspiegel beider Wirkstoffe durch eine gegenseitige Abbauphemmung erhöht sein.

Sehr selten kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin und **Dihydroergotamin** oder einem **nicht-hydrierten Mutterkornalkaloid** zu einer verstärkten Vasokonstriktion und als Folge davon zu Ischämie kommen.

Bei einem kleinen Teil der Patienten unter **Digoxin**-Therapie kann Erythromycin zur Erhöhung der Digoxin-Konzentrationen führen.

Sehr selten kann die Rhabdomyolyse, die unter **Lovastatin**-Therapie beobachtet worden ist, durch die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin möglicherweise verstärkt werden.

Sehr selten wurden bei AIDS-Patienten, die gleichzeitig Erythromycin (i. v.) und **Pentamidin** (i. v.) erhielten, bestimmte Formen von Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) beobachtet.

In seltenen Fällen kann unter der Therapie mit Erythromycin und seinen Derivaten die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkungen von **oralen hormonalen Kontrazeptiva** in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nicht-hormonale empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beobachtungen am Menschen haben bisher keinen Hinweis auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben. Die Plazentagängigkeit von Erythromycin ist gering. Im Nabelschnurblut werden Konzentrationen bis 20 % der entsprechenden mütterlichen Serumkonzentration erreicht. In tierexperimentellen Studien zeigte Erythromycin keine teratogenen Effekte (siehe 5.3).

Bei Anwendung in der Schwangerschaft müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

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 Sprossspilbesiedlung 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 keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfälle)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Superinfektionen und Kolonisation mit resistenten Bakterien oder Sprossspitzen bei langfristiger und wiederholter Anwendung.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktischer Schock, der entsprechende Notfallmaßnahmen erfordert (s. auch 4.4). Diese Reaktionen treten teilweise schon bei Erstanwendung auf.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Demaskierung bzw. Verschlimmerung des Krankheitsgeschehens bei Myasthenia gravis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus und vorübergehender Hörverluste bzw. Taubheit

Diese Störungen sind konzentrationsabhängig und treten eher bei Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion oder bei hoher Dosierung (4 g Erythromycin pro Tag und mehr) auf.

Herzerkrankungen

Sehr selten: gefährliche ventrikuläre Arrhythmien (Torsade de pointes) und ventrikuläre Tachykardien, insbesondere bei Patienten, die ein verlängertes QT-Intervall im EKG haben.

Diese kardialen Nebenwirkungen sollten besonders bei gleichzeitiger Gabe von potenziell proarrhythmogenen oder QT-Zeit beeinflussenden Substanzen beachtet werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Störungen in Form von Brechreiz, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, weichen Stühlen oder Durchfall, die meistens leichter Natur sind. Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Bei empfindlichen Patienten können besonders nach höheren Einzelgaben Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Sehr selten: spastisch-hypertrophischen Pylorusstenose bei Kindern, Pankreatitis, pseudomembranöse Enterokolitis (s. 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: erhöhte Leberenzyme (GPT, GOT, LDH, AP, γ -GT) als Ausdruck einer leichten Leberzellschädigung.

Selten: Die länger dauernde Therapie (2–3 Wochen) mit Erythromycin kann infolge einer Sensibilisierung zu einer intrahepatischen Cholestase bzw. zu einem cholestatischen Ikterus z. T. mit kolikartigen Lebeschmerzen, besonders bei schon vorher bestehender Leberschädigung, bei Wiederholungsbehandlungen und bei Allergikern, führen. Begleitsymptome einer Cholestase können u. a. Brechreiz, Erbrechen, Urtikaria, Eosinophilie, Fieber und Bauchkrämpfe sein.

Diese Reaktionen können schon bei Erstanwendung mit Erythromycin auftreten. Die Gefahr des Auftretens steigt durch eine wiederholte Anwendung bzw. bei einer länger als 10 Tage andauernden Therapie.

Sehr selten: Hepatitis, Hepatomegalie und Lebersversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: allergische Hautreaktionen wie Hautrötung und urtikarielles Exanthem

Selten: Quincke-Ödem, Gelenkschwellungen, Arzneimittelfieber.

Sehr selten: schwere Hauterscheinungen (Erythema exsudativum multiforme) mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen bis hin zu einem Stevens-Johnson-Syndrom (vor allem bei Kindern aller Altersstufen).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: interstitielle Nephritis

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

Bei einer geringen Überdosierung von Erythromycin ist kaum mit Vergiftungserscheinungen zu rechnen (s. aber bzgl. der Möglichkeit der Ototoxizität Abschnitt 5.3). Es können Magen-Darm-Störungen in Form von Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, weichen Stühlen oder Durchfall auftreten.

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

Die Durchführung einer Magenspülung sowie symptomatischer Behandlung ist in Betracht zu ziehen. Erythromycin wird durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse nicht entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften****Pharmakotherapeutische Gruppe**

Erythromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum mit einem 14-gliedrigen Laktoring
ATC-Code: J01FA01

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Erythromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Erythromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz 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).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, 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 Azithromycin, Clarithromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLS_B-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

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
<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 2013):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</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> ^{§§}
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydomphila 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> ^Ω
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.

[§] Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

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

^Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Erythromycinbase und ihre Salze bzw. Ester werden nur unvollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert (ca. 25 bis ca. 50 % einer oralen Dosis) wobei die Resorption überwiegend im Duodenum stattfindet. Die Resorptionsquote ist sowohl abhängig von der chemischen Darreichungsform (Base, Ester, Salz) als auch von der jeweiligen galenischen Arzneiform (z. B. magensaftresistente Tabletten) und dem Füllungszustand des Magen-Darm-Traktes. Die Resorption von Erythromycin-Derivaten unterliegt erheblichen interindividuellen Schwankungen. Vereinzelt ist eine Resorption nicht („poor absorber“) oder verspätet („late absorber“) nachzuweisen.

Nach oraler Applikation wird Erythromycinbase in unterschiedlichem Ausmaß von Magensäure zerstört. Zur Verbesserung der Resorption wurde eine große Zahl von Derivaten und von galenischen Formulierungen hergestellt.

Nach oraler Gabe werden maximale Erythromycin-Konzentrationen im Plasma innerhalb von 1–5 h erreicht in Abhängigkeit von der Arzneiform und von der Nahrungsaufnahme. Sind hohe Erythromycin-Plasmakonzentrationen erforderlich, stehen mit dem Lactobionat und Glucoheptonat wasserlösliche Salze für die intravenöse Applikation zur Verfügung.

Aus dem Erythromycinstearat wird nach Dissoziation im Duodenum die Base resorbiert.

Dabei wird eine optimale Resorption erreicht, wenn dieses Salz vor den Mahlzeiten eingenommen wird.

Im Allgemeinen werden nach mehreren Dosen höhere Plasmaspitzenkonzentrationen erreicht als nach einer Einzeldosis.

Proteinbindung

Die Bindung der Erythromycinbase an Plasmaproteine beträgt im therapeutischen Bereich etwa 60–70 %. 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 der Erythromycinbase beträgt 0,55–0,77 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-Konzentrationen im Vollblut sind daher höher als die Plasmakonzentrationen. Erythromycin passiert die Plazenta. Die Angaben über die Serumkonzentrationen im fetalen Blut sind sehr unterschiedlich und reichen von 2–20 % der-

jenigen 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 der Erythromycinbase im Serum beträgt etwa 1–2 h. Bei schweren Leberschäden und bei starker Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit verlängert. Die Frage, ob bei stark eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich sei, 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.

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 Tierspezies mit Erythromycin und seinen verschiedenen Salzen ergaben keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder Embryo-/Fetotoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.), Natriumdodecylsulfat, Povidon, Mikrokristalline Cellulose, Polacrillin, Polacrillin-Kalium, Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Filmdabletten

Packung mit 20 Filmdabletten

Packung mit 30 Filmdabletten

Großpackung mit 100 Filmdabletten*

* Zur Anwendung an mehr als einem Patienten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

12952.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. April 1996

Datum der Verlängerung der Zulassung:
25. Januar 2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Erythromycin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten

Im Jahr 1995 wurde für *Erythromycin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten* eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung im Nüchternzustand an 36 Probanden im Vergleich zu 2 Tabletten des Referenzpräparates Erythrocin® 250 mg Tabletten durchgeführt.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Erythromycin A** nach Einmalgabe von 1 Tablette *Erythromycin-ratiopharm® 500 mg* bzw. 2 Tabletten des Referenzpräparates (250 mg):

	<i>Erythromycin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten</i> (MW)	Referenzpräparat (MW)
C_{\max} [$\mu\text{g/ml}$]	1,46	1,42
t_{\max} [h]	1,88	1,93
$\text{AUC}_{0-\infty}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$]	5,92	6,10

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $\text{AUC}_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Erythromycin-ratiopharm® 500 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 97,05 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{\max} beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

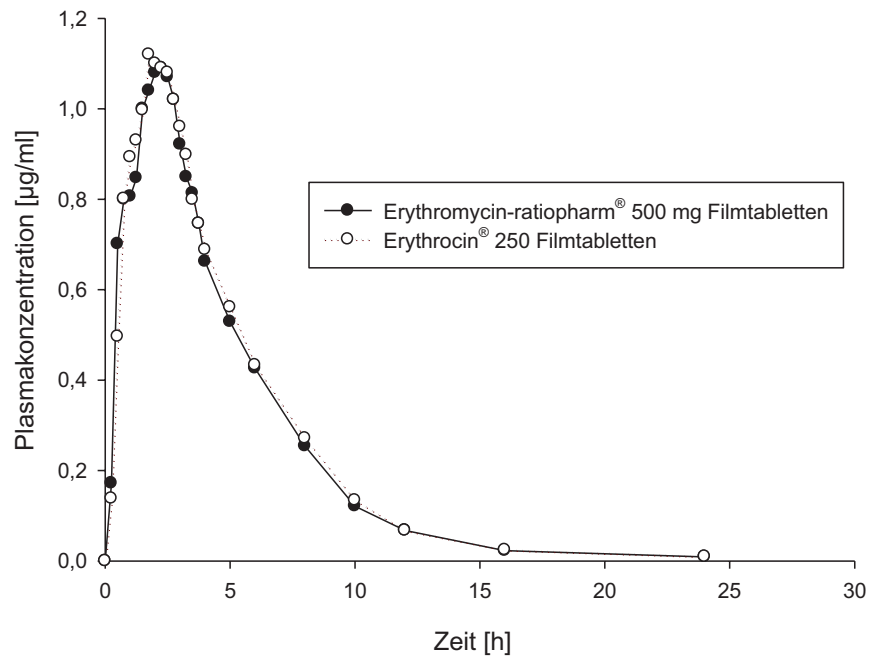


Abb: Mittelwerte der Plasmakonzentration von Erythromycin A nach Einmalgabe von 1 Tablette *Erythromycin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten* bzw. 2 Tabletten Erythrocin® 250 mg.