

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

ERYTHROMYCIN Stragen 1 g  
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Erythromycinlactobionat

1 Durchstechflasche enthält 1488,2 mg Erythromycinlactobionat, entsprechend 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

ERYTHROMYCIN Stragen 1 g ist angezeigt bei akuten und chronischen Infektionen, verursacht durch erythromycinempfindliche Keime, wenn aufgrund des Schweregrades der Infektion hohe Serumkonzentrationen des Wirkstoffs erforderlich sind oder eine orale Behandlung nicht möglich ist.

- Infektionen der tiefen Atemwege:
  - Bronchitis
  - Pneumonie, insbes. Chlamydia trachomatis-Pneumonie, Chlamydia pneumoniae-Pneumonie, Legionellen-Pneumonie und Mykoplasmen-Pneumonie.
- 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, wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z. B. bei Penicillinallergie).
- Scharlach, wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z. B. bei Penicillinallergie).
- Prophylaxe des rheumatischen Fiebers, wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z. B. bei Penicillinallergie).
- 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. bei Penicillinallergie).
- Syphilis (Lues), wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z. B. bei Penicillinallergie).
- Aktinomykose (Actinomyces israeli), wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z. B. bei Penicillinallergie).

Übersichtstabelle für Dosierungsbeispiele auf der Basis der entsprechenden Körpergewichte

	Mittleres Körpergewicht [kg]	Tagesdosis [mg Erythromycin-base]	Tagesdosis Infusionslösung (ml)	
			0,2 %	0,4 %
Säuglinge*	ab 7,5	120–160	3–4 × 20 ml	3–4 × 10 ml
ältere Säuglinge	10,0	150–200	3–4 × 25 ml	3–4 × 13 ml
Kleinkinder*	15,0	225–300	3–4 × 38 ml	3–4 × 19 ml
Schulkinder	20,0	300–400	3–4 × 50 ml	3–4 × 25 ml
	30,0	450–600	3–4 × 75 ml	3–4 × 38 ml
ältere Schulkinder und Jugendliche	40,0	600–800	3–4 × 100 ml	3–4 × 50 ml
ältere Jugendliche	ab 50,0	1500–2000	3–4 × 250 ml	3–4 × 125 ml
Erwachsene		(4000)	(4 × 500)	(4 × 250)

\* zur Anwendung von ERYTHROMYCIN Stragen 1 g bei Säuglingen und Kleinkindern siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung“.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von ERYTHROMYCIN Stragen 1 g 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 beziehen sich auf die Erythromycinbase und dienen als Richtwerte.

ERYTHROMYCIN Stragen 1 g enthält 1488,2 mg Erythromycinlactobionat, entsprechend 1000 mg Erythromycin (Base).

Soweit nicht anders verordnet gelten nachfolgende Dosierungen:

#### Kinder:

Kinder erhalten 15–20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, verteilt auf 3–4 Einzelgaben.

#### Jugendliche und Erwachsene:

Bei Jugendlichen und Erwachsenen (ab 50 kg KG) beträgt die Tagesdosis 1,5–2 g, verteilt auf 3–4 Einzelgaben.

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

#### Dosierungstabelle

Siehe Tabelle

#### Spezielle Dosierungsempfehlungen:

##### Akute Gonorrhoe

Die Tagesdosis beträgt 3 g Erythromycinbase, entsprechend 3 Durchstechflaschen ERYTHROMYCIN Stragen 1 g 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 3 Durchstechflaschen ERYTHROMYCIN Stragen 1 g pro Tag, aufgeteilt in 3 Einzelgaben, über einen Zeitraum von 15 Tagen. Die Gesamtdosis sollte 45 g, entsprechend 3 Durchstechflaschen ERYTHROMYCIN Stragen 1 g pro Tag, nicht unterschreiten. Sie kann bis auf 64 g, entsprechend 4,3 Durchstechflaschen ERY-

THROMYCIN Stragen 1 g pro Tag, erhöht werden.

#### Urethritis, verursacht durch Chlamydia trachomatis oder Ureaplasma urealyticum

Die Tagesdosis beträgt 2,5–3 g Erythromycinbase, entsprechend 2,5–3 Durchstechflaschen ERYTHROMYCIN Stragen 1 g pro Tag, aufgeteilt in 3 Einzelgaben, über einen Zeitraum von 7 Tagen.

#### Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind entsprechend dem Schweregrad der Funktionsstörung die Tagesdosierungen zu verringern.

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin-Konzentration über 180 µmol/l oder 2,0 mg/dl) bzw. Anurie beträgt die Tagesmaximaldosis für Jugendliche über 14 Jahre und Erwachsene maximal 2 g Erythromycinbase, entsprechend 2 Durchstechflaschen ERYTHROMYCIN Stragen 1 g 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

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution

ERYTHROMYCIN Stragen 1 g darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden. ERYTHROMYCIN Stragen 1 g darf nicht intra-arteriell injiziert oder infundiert oder intramuskulär injiziert werden.

Die Tagesdosis sollte in Einzeldosen jeweils über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert werden, da es bei rascher i.v. Gabe häufig zu Venenschmerzen, Venenentzündung oder Kreislaufreaktionen kommen kann. Das entspricht bei 125 ml i.v.-Infusionslösung 43–45 Tropfen/min., bei 250 ml i.v.-Infusionslösung 85–90 Tropfen/min. und bei 500 ml i.v.-Infusionslösung 170–180 Tropfen/min.

Bei Kindern muss die Konzentration der Infusionslösung und die Infusionsgeschwindigkeit (Tropfen/min) auf den jeweiligen Einzelfall abgestimmt werden.

# ERYTHROMYCIN Stragen 1 g

## Hinweise für die Handhabung

### 1. Zubereitung der Stammlösung (50%ig)

ERYTHROMYCIN Stragen 1 g:  
In die Durchstechflasche sind 20 ml Wasser für Injektionszwecke einzubringen (Erythromyckonzentration 50 mg/ml = 5 %).

**Diese Stammlösung darf unter keinen Umständen als Bolusinjektion (intravenöse Schnellinjektion) verabreicht werden.**

Achtung! Hinweise über Unverträglichkeiten siehe Abschnitt 6. Inkompatibilitäten.

### 2. Zubereitung der i.v.-Infusionslösung

Zur weiteren Verdünnung wird 0,9%ige Kochsalzlösung empfohlen. Bei Verwendung von Glucose 5% empfiehlt sich eine Einstellung des pH-Wertes mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 7.

Um venöse Reizerscheinungen zu vermeiden, sollten Konzentrationen von über 1% nicht verwendet werden.

Siehe Tabelle

### Dauer der Anwendung

Bei 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 ERYTHROMYCIN Stragen 1 g auch nach Abklingen der Krankheitssymptome unbedingt noch 2–3 Tage länger angewendet werden. Im Allgemeinen kann nach 2–7-tägiger intravenöser Behandlung der Patient auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Bei der Therapie von Infektionen mit  $\beta$ -hämolysierenden 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 Wiederholungsbehandlungen sollten nur nach strenger Indikationsstellung und unter fortlaufender Überwachung erfolgen.

### 4.3 Gegenanzeigen

ERYTHROMYCIN Stragen 1 g 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 Cisa-

## ERYTHROMYCIN Stragen 1 g:

Wirkstoffmenge	Stammlösung	0,9%ige NaCl-Lösung	i.v. Infusionslösung	Wirkstoffmenge Konzentration
1000 mg	20 ml	230 ml	250 ml	0,4% (= 4 mg/ml)
1000 mg	20 ml	480 ml	500 ml	0,2% (= 2 mg/ml)

prid 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, Arsentrionid, 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 Atorvastatin eingenommen haben (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Einnahme von Erythromycin mit Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin 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 Leberversagen be-

schrieben (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Behandlung abubrechen 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 Dosissbereich, 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 Sprosspilzen führen. Auf Zeichen einer möglichen Folgeinfektion mit solchen Erregern ist zu achten. Folgeinfektionen müssen entsprechend behandelt werden.

Bei zu rascher Infusionsgeschwindigkeit treten häufig Venenschmerzen, Phlebitis oder Kreislaufreaktionen auf.

Ausreichende Daten zur lokalen Verträglichkeit von ERYTHROMYCIN Stragen 1 g

bei Kindern, Kleinkindern und insbesondere Säuglingen liegen nicht vor.

#### **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 gleichzeitig 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

#### **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 berich-

tet, 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 werden. 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.

**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 (oral)	kardiale Reizleitungsstörungen und bestimmte Formen von schweren Herzrhythmusstörungen wie Torsade de pointes und Herzstillstand, Tod Arzneimittel, die das QT-Intervall signifikant verlängern, stellen eine <b>Kontraindikation</b> für eine Behandlung mit ERYTHROMYCIN Stragen 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 <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).
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 <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Fortsetzung auf Seite 4

# ERYTHROMYCIN Stragen 1 g

## Fortsetzung Tabelle

anderes Arzneimittel	Folge der Wechselwirkung
<b>Arzneimittel, bei deren gleichzeitiger Anwendung ggf. eine Dosisanpassung oder Überwachung von Laborwerten erforderlich ist</b>	
Alfentanil	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 <b>Dosisanpassung</b> vorgenommen werden; dies gilt <b>insbesondere für Carbamazepin, Clozapin, Phenytoin oder Valproinsäure</b> . 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.
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	
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.
<b>Andere Wechselwirkungen</b>	
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
Orale Antikonzeptiva („Pille“)	in Einzelfällen kann die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung in Frage gestellt sein

## 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 auf Seite 5

## 4.9 Überdosierung

Bei einer geringen Überdosierung von ERYTHROMYCIN Stragen 1 g ist kaum mit Vergiftungserscheinungen zu rechnen (siehe

he 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 Laktoring.

ATC-Code: J01FA01

#### Wirkungsweise

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

#### 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 Angriffs-ort 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:

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)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
	durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Su- perinfektionen z. B. orale und vaginale Candidose			
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
	allergische Reaktionen	allergisches Ödem/Angio- ödem (siehe Abschnitt 4.4)	anaphylaktische Reaktion inkl. anaphylaktischer Schock (siehe Ab- schnitt 4.4)	
<b>Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems</b>				
			Demaskierung bzw. Ver- schlimmerung einer My- asthenia gravis (siehe Ab- schnitt 4.4)	vorübergehende zentraler- nervöse Störungen wie Ver- wirrheitszustände, Krampf- anfälle, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Schläfrig- keit und Schwindelgefühl
<b>Augenerkrankungen</b>				
				Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Se- hen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>				
			Tinnitus und <b>meist</b> vo- rübergehende Hörverluste bzw. Taubheit.*	
<b>Herzerkrankungen</b>				
				QT-Intervall-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien (Torsade de pointes) und ventrikuläre Tachykardien insbesondere bei Patienten, die bereits ein verlängertes QT-Intervall im EKG aufwei- sen oder bei gleichzeitiger Gabe von potentiell proar- rhythmogenen oder das QT- Intervall beeinflussenden Substanzen (siehe Ab- schnitte 4.3 und 4.5)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
				Dyspnoe (inklusive asthma- tischer Zustände)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Magen-Darm-Störungen meist leichter Natur in Form von Anorexie, Brechreiz, Er- brechen, Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, Krämpfe, weiche Stühle oder Durchfall.			spastisch-hypertrophische Pylorusstenose bei Kindern, Pankreatitis	pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
	Anstieg bestimmter Leber- enzyme (GPT, GOT, LDH, AP, γ-GT)	Cholestase und cholestati- sche Gelbsucht insb. bei länger dauernder Therapie (2–3 Wochen) und beson- ders bei schon vorher be- stehender Leberschädigung sowie bei Wiederholungs- behandlungen und bei Al- lergikern (siehe Ab- schnitt 4.4)	Hepatitis, Hepatomegalie und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)	

Fortsetzung auf Seite 6

# ERYTHROMYCIN Stragen 1 g

## Fortsetzung Tabelle

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)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
	Hautrötung und urtikarielles Exanthem, Pruritus		Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (vor allem bei Kindern aller Altersstufen) (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				
		Gelenkschwellungen		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
			Interstitielle Nephritis	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
		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.

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 2009):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Gram-positive Aerobier</b>
<i>Actinomyces israeli</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Corynebacterium minutissimum</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i>

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Sind hohe Erythromycin-Plasmakonzentrationen erforderlich, steht mit dem Erythromycinlactobionat ein wasserlösliches Salz für die intravenöse Applikation zur Verfügung.

Nach einmaliger i.v. Infusion (Infusionszeit 60 Minuten) von Erythromycinlactobionat (500 mg Base-Äquivalent) wurden bei Infusionsende Serumkonzentrationen von etwa 10 µg/ml, nach 2 h von 3 µg/ml und nach 5 h von 1 µg/ml nachgewiesen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 h.

### 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 % 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 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 Nierenfunktion 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).

## 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

Keine

### 6.2 Inkompatibilitäten

Kochsalzlösungen oder andere Lösungen, die anorganische Salze enthalten, dürfen nicht zur Herstellung der parenteralen Stammlösung verwendet werden, da es zu einer Ausfällung kommen kann.

Die gemeinsame Anwendung von Erythromycin mit Betalactamantibiotika, Aminoglykosiden, Tetracyclinen, Chloramphenicol, Colistin, Aminophyllin, Barbituraten, Diphenylhydantoin, Heparin, Phenothiazinen, Riboflavin, Vitamin B6 und Vitamin C darf nicht

in der Mischspritze, sondern muss getrennt erfolgen.

Es ist zu beachten, dass Erythromycinlösungen nur kurze Zeit (vor Licht und Wärme geschützt) haltbar sind.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

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.

### Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität der 5%igen Stammlösung wurde für 24 Stunden bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Für die gebrauchsfertige Lösung in 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Glukoselösung wurde die chemische und physikalische Stabilität für 24 Stunden bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten sowohl die 5%ige Stammlösung als auch die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingung der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich. Dies sollte im Allgemeinen für die 5%ige Stammlösung nicht länger als 24 Stunden bei 25 °C und für die gebrauchsfertige Infusionslösung nicht länger als 8 Stunden bei 25 °C erfolgen, es sei denn die Herstellung/Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ERYTHROMYCIN Stragen 1 g:

1 Durchstechflasche N 1

10 Durchstechflaschen N 3

10 × 10 Durchstechflaschen (Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

## 7. Inhaber der Zulassung

Stragen France S.A.S.  
52 rue de la République  
69002 Lyon  
Frankreich

### Mitvertreiber

STRAGEN PHARMA GmbH  
TechnologiePark Köln  
Eupener Str. 135–137  
50933 Köln  
Telefon: (0221) 571 64 600  
Telefax: (0221) 571 64 610

## 8. Zulassungsnummer

44244.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28.02.2005

## 10. Stand der Information

April 2012

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin