

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ERYTHROCIN 400 mg / 5 ml - Granulat für orale Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Dosierlöffel (= 5 ml) Suspension enthält: 470 mg Erythromycinethylsuccinat, entsprechend 400 mg Erythromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 5 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, 1 mg Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat, 538 mg Sorbitol und 1,5 g Isomalt pro Dosierlöffel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pinkes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie folgender Infektionen, die durch Erythromycin-empfindliche Krankheitserreger (siehe Abschnitt 5.1) verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind:

- Infektionen der tiefen Atemwege:
 - Pneumonien, verursacht durch atypische Erreger wie Legionellen und Mykoplasmen (siehe Abschnitt 4.4)
 - Keuchhusten und Keuchhustenprophylaxe
- Schwere Formen der Akne vulgaris
- Einschlusskörperchen-Konjunktivitis und Trachom, verursacht durch *Chlamydia trachomatis*
- Diphtherie (auch zur Sanierung von Diphtheriebakterienträgern oder -ausscheidern).
- Urethritis, verursacht durch *Chlamydia trachomatis* oder *Ureaplasma urealyticum*

Erythrocin ist auch angezeigt zur Therapie folgender Infektionen bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika oder wenn Betalaktam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht angezeigt sind:

- Akute bakterielle Exacerbation der chronischen Bronchitis
- ambulant erworbene Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4)
- Infektionen des Hals-, Nasen- und Ohrenbereichs: Akute bakterielle Otitis media (adäquat diagnostiziert), akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert), Pharyngitis, Tonsillitis
- Erysipel
- Scharlach
- Syphilis (Lues) im primären Stadium, wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z. B. Alternative bei Penicillinallergie) (siehe Abschnitt 4.4).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Erythrocin 400 mg / 5 ml - Granulat für orale Suspension zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art 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:

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis zum 8. Lebensjahr:

Die Tagesdosis beträgt 30 (- 50) mg/kg Körpergewicht), aufgeteilt in 2 - 4 Einzelgaben. Im Fall von schweren Infektionen kann die Dosis bis zu 50 mg/kg/Tag in aufgeteilten Dosen erhöht werden.

Kinder und Jugendliche bis zum 14. Lebensjahr und einem Körpergewicht zwischen 30 und 50 kg

Die Tagesdosis für Kinder von 8 - 14 Jahren (von 30 kg bis 50 kg Körpergewicht) beträgt 1 - 2 g Erythromycin pro Tag, aufgeteilt in 3 oder 4 Einzelgaben.

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

Die Tagesdosis beträgt 1,5 - 2 g Erythromycin pro Tag, aufgeteilt in 3 oder 4 Einzelgaben. Bei schweren Infektionen oder mäßig empfindlichen Keimen kann die Tagesdosis bis auf das Doppelte erhöht werden:

Die Tagesdosis beträgt dann maximal 4 g Erythromycin pro Tag, aufgeteilt in 3 oder 4 Einzelgaben.

Spezielle Dosierungsempfehlungen:

-bei: Syphilis (Lues) im primären Stadium

Die Tagesdosis beträgt mindestens 3 g Erythromycin pro Tag, aufgeteilt in 3 Einzelgaben, über einen Zeitraum von 15 Tagen. Die Gesamtdosis sollte 45 g, entsprechend 3 g Erythromycin/ pro Tag, nicht unterschreiten. Sie kann bis auf 60 g, entsprechend 4 g Erythromycin/ pro Tag, erhöht werden.

- bei: Urethritis, verursacht durch *Chlamydia trachomatis* oder *Ureaplasma urealyticum*

Die Tagesdosis beträgt 2,5 - 3 g Erythromycin, entsprechend 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 2,0 mg/dl bis zum Nierenversagen mit Anurie) beträgt die maximale Tagesdosis für Jugendliche über 14 Jahre und Erwachsene (mit einem Körpergewicht über 50 kg) 2 g Erythromycin pro Tag.

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

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen (nach Zubereitung einer Suspension mit Wasser).

Das Granulat dient zur Zubereitung einer Suspension. Die Zubereitung hat durch den Apotheker oder Arzt zu erfolgen.

Der Packung liegt ein Dosierlöffel bei, der eine Verabreichung von 2,5 ml (= ein halber Dosierlöffel), entsprechend 200 mg Erythromycin, bzw. von 5 ml (= ein ganzer Dosierlöffel), entsprechend 400 mg Erythromycin, gestattet.

Angaben zum Resorptionsverhalten

Die Einnahme während der Mahlzeiten beeinträchtigt die Resorption des Erythromycins. Deshalb sollten Erythrocin 400 mg / 5 ml - Granulat für orale Suspension möglichst 1 bis 2 Stunden vor oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Bei bakteriellen Infektionskrankheiten richtet sich die Therapiedauer nach dem Verlauf und Schwere der Infektion. Normalerweise ist eine Therapiedauer von 7 - 8 Tagen ausreichend. Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte auch nach Abklingen der Krankheits-symptome Erythrocin 400 mg / 5 ml - Granulat für orale Suspension unbedingt 2 - 3 Tage länger eingenommen werden.

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

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

Anwendung bei älteren Patienten

Keine besonderen Hinweise zur Dosierung bei älteren Patienten. Ältere Patienten, insbesondere Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion haben bei Tagesdosen von mehr als 4g ein erhöhtes Risiko für das Entwickeln eines Erythromycin-induzierten Hörverlustes.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Erythromycin darf bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden. Da Erythromycin in der Leber angereichert und über die Galle ausgeschieden wird, sollte in solchen Fällen die Serumspiegel überwacht und gegebenenfalls die Dosis angepasst werden.

Es besteht eine Kontraindikation bei schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (ab einer Serumkreatinin-Konzentration von 2,0 mg/dl bis zum Nierenversagen mit Anurie) beträgt die maximale Tagesdosis für Jugendliche über 14 Jahre und Erwachsene (mit einem Körpergewicht über 50 kg) 2 g Erythromycin pro Tag (siehe auch Abschnitt 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

Erythrocin 400 mg / 5 ml - Granulat für orale Suspension darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 Domperidon, Cisaprid oder Pimozid, da es zu QT-Intervallverlängerungen im EKG und unter Umständen zu lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien (Torsade de pointes) kommen kann.
- gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die ebenfalls zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, wie z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, bestimmte Neuroleptika, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Arsentrioxid, Methadon und Budipin, bestimmte Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel sowie Pentamidin i.v. (siehe Abschnitt 4.5).
- gleichzeitiger Einnahme von Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln muss während der Einnahme von Erythromycin unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herzrhythmusstörungen

Sowohl in präklinischen Untersuchungen als auch beim Menschen wurden nach Erythromycin-Exposition Veränderungen der Herz-Elektrophysiologie in Form einer QT-Intervallverlängerung beobachtet. Erythromycin war verbunden mit einer Verlängerung des QT Intervalls und seltenen Fällen von Arrhythmien. Es wurden bei Patienten, die Erythromycin erhielten spontan Fälle von Torsades de pointes im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen berichtet. Es wurden Todesfälle berichtet. Erythromycin sollte bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT Intervalls, Patienten mit vorhandenen proarrhythmischen Zuständen wie unbehandelte Hypokaliämien oder Hypomagnesiämien, klinisch signifikanter Bradykardie und bei Patienten, die Klasse IA (Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (Dofetilid, Amiodaron, Sotalol) Antiarrhythmika erhalten, vermieden werden. Ältere Patienten können empfindlicher sein für arzneimittelabhängige Wirkungen auf das QT Intervall (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Augenerkrankungen

Es besteht ein Risiko für die Entwicklung von Beeinträchtigungen des Sehens nach Exposition mit Erythromycin. Bei einigen Patienten könnte eine zuvor bestehende Fehlfunktion des Mitochondrienstoffwechsels aus genetischen Gründen wie Leber hereditären Optikusneuropathie

(LHON) und autosomal dominant erblichen Optikus-Atrophie (ADOA) eine beitragende Rolle spielen.

Muskulatur und Nervensystem

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

Rhabdomyolyse mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde in schwer kranken Patienten beobachtet, die Erythromycin und gleichzeitig Simvastatin, Lovastatin oder Atrovastatin eingenommen haben (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Einnahme von Erythromycin mit Simvastatin, Lovastatin oder Atrovastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die gleichzeitig andere Statine einnehmen, sollten vom Arzt darauf hingewiesen werden auf Anzeichen einer Myopathie zu achten (z.B. unerklärliche Muskelschmerzen oder Schwäche oder dunkel gefärbter Urin). Wenn eine Myopathie auftritt, muss die Einnahme des Statins sofort beendet werden.

Allergische Reaktionen

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

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

Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen

Sehr selten kann während oder bis zu 10 Wochen nach der Therapie mit Erythromycin eine pseudomembranöse Enterokolitis auftreten, unterschiedlichen Schweregrads von leichter Diarrhoe bis lebensbedrohlicher Colitis. Praktisch alle Antibiotika, einschließlich Erythromycin, werden mit durch *Clostridium difficile* hervorgerufene Diarrhoe (CDAD) in Verbindung gebracht. Die CDAD kann bis zu zwei Monate nach der Antibiotika-Therapie als leichte Diarrhoe bis zur tödlich verlaufenden Colitis auftreten.

Hier ist eine Beendigung der Therapie in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind im Falle des Auftretens einer pseudomembranösen Enterokolitis kontraindiziert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion / Leberschäden

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

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

Die längerdauernde Therapie (2 - 3 Wochen) mit Erythromycin kann selten infolge einer Sensibilisierung zu einer intrahepatischen Cholestase bzw. zu einem cholestatischen Ikterus z. T. mit kolikartigen Bauchschmerzen, Brechreiz, Erbrechen, Urticaria, Eosinophilie und Fieber, besonders

bei schon vorher bestehender Leberschädigung, bei Wiederholungsbehandlungen und bei Allergikern, führen (siehe Abschnitt 4.8).

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Zur Anwendung und Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.2.

Pneumonie

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

Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern

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

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

In einer Kohorte von 157 Neugeborenen, die Erythromycin zur Keuchhustenvorbeugung erhielten, entwickelten 7 Neugeborene (5%) Symptome von nicht biliösem Erbrechen oder Reizbarkeit beim Füttern und wurden in der Folge diagnostiziert eine IHPS zu haben, welche eine chirurgische Pyloromyotomie erforderte. Da Erythromycin zur Behandlung von Zuständen bei Säuglingen verwendet werden kann, die mit signifikanter Mortalität oder Morbidität (wie Keuchhusten oder Chlamydieninfektion) verbunden sind, müssen die Vorteile einer Therapie mit Erythromycin gegen das mögliche Risiko einer Entwicklung von IHPS abgewogen werden. Die Eltern sollten informiert werden Ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Erbrechen oder Reizbarkeit beim Füttern auftritt.

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. Eine Behandlung mit Erythromycin sollte abgesetzt werden und Folgeinfektionen müssen entsprechend behandelt werden.

Kongenitale Syphilis

Berichten zufolge reichen die Erythromycinkonzentrationen, die im Fetus erreicht werden, nicht aus, eine kongenitale Syphilis zu verhindern. Neugeborene von Müttern, die während der Schwangerschaft mit oralem Erythromycin gegen eine Fröhsyphilis 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 beeinträchtigt werden.

Verfälschung von Laborbestimmungen

Erythromycin kann die Katecholamin-Bestimmung im Urin verfälschen.

Dieses Arzneimittel enthält 538 mg Sorbitol und 1,5 g Isomalt pro Dosierlöffel. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Erythrocin 400 mg/5 ml - Granulat für orale Suspension enthält Natrium 12 mg Natrium per ml Suspension (entspricht 60 mg/5 ml Dosis). Das ist bei der Verschreibung an Patienten mit einer Natriumdiät zu berücksichtigen.

Erythrocin 400 mg/5 ml - Granulat für orale Suspension enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat und Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat, welche allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tabelle: Wechselwirkungen von Erythromycin mit anderen Arzneimitteln

anderes Arzneimittel	Folge der Wechselwirkung
Arzneimittel, die nicht gleichzeitig eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt 4.3)	
Antiarrhythmika der Klasse Ia und III Neuroleptika Tri- und tetrazyklische Antidepressiva Antibiotika (bestimmte Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel) einige Zytostatika (z.B. Arsentrioxid) einige nichtsedierende Antihistaminika (z.B. Astemizol, Terfenadin, Ebastin) sonstige (z.B. Methadon, Budipin, Cisaprid, Pimozid) Pentamidin (i.v.)/ Erythromycin (i.v.)	kardiale Reizleitungsstörungen und bestimmte Formen von schweren Herzrhythmusstörungen wie Torsade de pointes und Herzstillstand, Tod Arzneimittel, die das QT-Intervall signifikant verlängern, stellen eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Erythrocin 400 mg / 5 ml - Granulat für orale Suspension dar (siehe Abschnitt 4.3).
Ergotamin-Präparate	Kann in einer akuten Ergotamintoxizität resultieren, die zu einem erhöhten Risiko eines Vasospasmus und von Ischämien in den Extremitäten, anderen Geweben und des ZNS-Gewebes führen kann. Die gleichzeitige Einnahme von Erythromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (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 kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

anderes Arzneimittel	Folge der Wechselwirkung
Arzneimittel, bei deren gleichzeitiger Anwendung ggf. eine Dosisanpassung oder Überwachung von Laborwerten erforderlich ist	
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).

Erythromycin ist ein mäßiger Hemmer des durch CYP3A4 vermittelten Metabolismus und P-glycoprotein.

Erhöhungen der Serumkonzentrationen der folgenden Arzneimittel, die über das Cytochrom P450 System metabolisiert werden, können auftreten, wenn sie gleichzeitig mit Erythromycin verabreicht werden: Acenocoumarol, Alfentanil, Astemizol, Bromocriptin, Carbamazepin, Cilostazol, Cyclosporin, Digoxin, Dihydroergotamin, Disopyramid, Ergotamin, Hexobarbiton, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, Phenytoin, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Tacrolimus, Terfenadin, Theophyllin, Triazolam, Valproat, Vinblastin, und Arzneimittel gegen Pilzkrankungen z.B. Fluconazol, Ketoconazol und Itraconazol. Eine geeignete Überwachung sollte erfolgen und die Dosierung ist entsprechend anzupassen. Die Serumkonzentrationen der Arzneimittel, die über das Cytochrom P450 System metabolisiert werden, sind bei Patienten, die gleichzeitig Erythromycin erhalten, engmaschig zu überwachen. Der Verschreiber sollte für zusätzliche Informationen geeignete Referenzquellen konsultieren. Besonderes Augenmerk ist auf Arzneimittel zu legen, die das QT Intervall im Elektrokardiogramm verlängern.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut), können den Metabolismus von Erythromycin induzieren. Das kann zu subtherapeutischen Spiegelns von Erythromycin führen und einer abgeschwächten Wirkung. Die Induktion nimmt während zwei Wochen nach Absetzen der Behandlung mit CYP3A4 Hemmern graduell ab. Erythromycin sollte während und zwei Wochen nach der Behandlung mit CYP3A4 Hemmern nicht angewendet werden.

Erythromycin ändert bei gleichzeitiger Anwendung signifikant den Metabolismus von Domperidon, Terfenadin, Astemizol und Pimozid. Seltene Fälle von schwerwiegenden, potenziell tödlichen kardiovaskulären Ereignissen einschließlich Herzstillstand, Torsades de pointes und anderen ventrikulären Arrhythmien wurden beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Triazolbenzodiazepine (z.B. Triazolam und Alprazolam) und verwandte Benzodiazepine: Von Erythromycin wurde berichtet, dass es die Clearance von Triazolam, Midazolam und verwandten Benzodiazepinen verringert, und so die pharmakologische Wirkung dieser Bezodiazepine erhöhen kann.

Erhöhte Cisaprid-Spiegel wurden bei Patienten berichtet, die Erythromycin und Cisaprid gleichzeitig erhielten. Das kann zu einer QTc Verlängerung führen und zu Herzrhythmusstörungen einschließlich Ventrikulartachykardie, Ventrikularfibrillation und Torsades de pointes. Gleiche Wirkungen wurden beobachtet bei der gleichzeitigen Verabreichung von Pimozid und Clarythromycin, einem anderen Makrolidantibiotikum.

Es gab post-marketing Reports von Colchizintoxizität bei gleichzeitiger Verwendung von Erythromycin und Colchizin.

Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Verapamil, einen Calciumkanalblocker, erhielten.

Cimetidin kann den Metabolismus von Erythromycin hemmen, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration führen kann.

Von Erythromycin wurde berichtet, dass es die Clearance von Zopiclon verringert und so die pharmakodynamischen Wirkungen dieses Arzneimittels erhöhen kann.

Andere Wechselwirkungen	
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
Antibakterielle Arzneimittel	Es besteht ein in vitro Antagonismus zwischen Erythromycin und den bakteriellen Beta-Lactam-Antibiotika (z.B. Penicillin, Cephalosporin). Erythromycin antagonisiert die Wirkung von Clindamycin, Lincomycin und Chloramphenicol. Das gleiche gilt für Streptomycin, Tetracycline und Colistin.
Antikoagulanzen zum Einnehmen	Es gab Berichte über erhöhte gerinnungshemmende Wirkungen, wenn Erythromycin und Antikoagulanzen zum Einnehmen (z.B. Warfarin) gleichzeitig verwendet wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien zeigte Erythromycin keine teratogenen Effekte (siehe 5.3). Es gibt keine adäquaten kontrollierten Studien an Schwangeren. Nach Beobachtungsstudien am Menschen wurde jedoch über kardiovaskuläre Fehlbildungen berichtet, wenn die Schwangeren während der Frühschwangerschaft Erythromycin-haltigen Arzneimitteln ausgesetzt waren. Es besteht ein mögliches Risiko von Lippen-Gaumenspalten bei Neugeborenen, deren Mütter Erythrocin eingenommen haben.

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.

Es gibt Berichte, dass die maternale Makrolidantibiotika-Exposition innerhalb von 10 Wochen nach der Geburt mit einem höheren Risiko für eine infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS) verbunden sein kann.

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 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.

Erythromycin geht zu etwa 50% in die Muttermilch über, daher ist Vorsicht geboten, wenn Erythromycin an eine stillende Mutter verabreicht wird. Es gab einen Bericht über einen gestillten Säugling, der eine Pylorusstenose entwickelte, von der man annahm, dass sie mit der Anwendung von Erythromycin bei der Mutter verbunden war. Erythromycin ist in der Muttermilch konzentriert. Es wurden Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen, deren Mütter Erythromycin erhielten, beobachtet. Daher ist es bei stillenden Müttern mit Vorsicht anzuwenden. Eine Kohortenstudie ergab, dass die Anwendung von Makroliden (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin,

Roxithromycin, oder Spiramycin) während des Stillens das Risiko für eine infantile hypertrophe Pylorusstenose erhöhte.

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

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

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

Nach den bisherigen Erfahrungen hat Erythromycin vernachlässigbaren Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Jedoch kann das Auftreten von Nebenwirkungen die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Sehr häufig (≥ 1/10)

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)

Häufig (≥ 1/100 - < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 - < 1/100)	Selten (≥ 1/10000 - < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
				Eosinophilie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
	durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen z. B. orale und vaginale Candidose			
Erkrankungen des Immunsystems				
	allergische Reaktionen	allergisches Ödem/Angioödem (siehe Abschnitt 4.4)	anaphylaktische Reaktion inkl. anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)	
Psychiatrische Erkrankungen				
				Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems				
				Vorübergehende zentralnervöse Störungen wie Verwirrheitszustände, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und

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)
				Schwindelgefühl
Augenerkrankungen				
				Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
			Tinnitus und meist vorübergehende Hörverluste bzw. Taubheit.*	
Herzerkrankungen				
				QT-Intervall-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien (Torsade de pointes) und ventrikuläre Tachykardien insbesondere bei Patienten, die bereits ein verlängertes QT-Intervall im EKG aufweisen oder bei gleichzeitiger Gabe von potentiell proarrhythmogenen oder das QT-Intervall beeinflussenden Substanzen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5)
Gefäßerkrankungen				
				Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
				Dyspnoe (inklusive asthmatischer Zustände)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Magen-Darm-Störungen meist leichter Natur in Form von Anorexie, Brechreiz, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, Krämpfe, weiche Stühle oder Durchfall.			spastisch-hypertrophische Pylorusstenose bei Kindern Pankreatitis	pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4), Oberbauchbeschwerden
Leber- und Gallenerkrankungen				

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)
	Anstieg bestimmter Leberenzyme (GPT, GOT, LDH, AP, γ -GT)	Cholestase und cholestatische Gelbsucht insb. bei längerdauernder Therapie (2 - 3 Wochen) und besonders bei schon vorher bestehender Leberschädigung sowie bei Wiederholungsbehandlungen und bei Allergikern (siehe Abschnitt 4.4)	Hepatitis, Hepatomegalie und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Hautrötung und urtikarielles Exanthem, Pruritus		Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (vor allem bei Kindern aller Altersstufen) (siehe Abschnitt 4.4)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
		Gelenkschwellungen	Demaskierung bzw. Verschlimmerung einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
			Interstitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
		Arzneimittelfieber		Brustschmerzen, Pyrexie, Unwohlsein, Kopfschmerz

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

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei einer geringen Überdosierung von Erythrocin 500 mg ist kaum mit Vergiftungserscheinungen zu rechnen (siehe Abschnitt 5.3). Es können Magen-Darm-Störungen in Form von Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, weichen Stühlen oder Durchfall sowie Hörverluste und Tinnitus auftreten. Es können Halluzination, Pankreatitis und Lebererkrankungen wie Cholestase, gastrointestinale Irritation, Ototoxizität, Ventrikulararrhythmien 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. Die Durchführung einer Magenspülung sowie eine symptomatische Behandlung ist in schweren Fällen in Betracht zu ziehen. Erythromycin kann nicht durch Peritoneal- oder Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterielle Mittel für die systemische Anwendung; Makrolide, Lincosamide, Streptogramine; Makrolide, ATC-Code: J01FA01

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

Wirkungsweise

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

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

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

Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
---------	----------	-----------

Staphylococcus spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,5 mg/l	> 16 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Corynebacterium minutissimum</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Bordetella pertussis</i> °
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Propionibacterium acnes</i> ° §
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)</i>
<i>Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) +</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Ω
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Treponema pallidum</i> §
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<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

Erythromycin / Erythromycinethylsuccinat 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 den Erythromycin-Derivaten (Base, Ester, Salz) als auch von der Darreichungsform 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 Erythromycin in unterschiedlichem Ausmaß von der Magensäure zerstört.

Nach oraler Gabe werden maximale Erythromycin-Konzentrationen im Plasma innerhalb von 1 bis 5 Stunden erreicht (in Abhängigkeit von der Darreichungsform und von der Nahrungsaufnahme). Sind hohe Erythromycin-Plasmakonzentrationen erforderlich, steht mit dem Lactobionat ein wasserlösliches Salz für die intravenöse Applikation zur Verfügung.

Erythromycinethylsuccinat wird direkt in Form des (mikrobiologisch inaktiven) Esters resorbiert. Diese Verbindung ist als Prodrug anzusehen. Die Hydrolyse des Erythromycinethylsuccinat ist nicht vollständig, so dass nur ca. 25 - 35 % des resorbierten Esters in Form des antibakteriell aktiven Erythromycins vorliegen.

Nach einmaliger oraler Gabe von Erythromycinethylsuccinat (500 mg Base-Äquivalent) werden Serumkonzentrationen von 0,8 µg/ml Erythromycinethylsuccinat (Prodrug) bzw. 0,2 mg/l Erythromycin erreicht. Höhere Spitzenkonzentrationen (2 mg/l) als nach einer Einzeldosis werden nach mehrmaliger Applikation erreicht.

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 foetalen Blut sind sehr unterschiedlich und reichen von 2 bis 20 % derjenigen im mütterlichen Blut. Erythromycin erreicht in der Muttermilch Konzentrationen bis über 5 mg/l.

Biotransformation

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.

Elimination

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 nichtresorbierten 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).

Bioverfügbarkeit

Spitzenkonzentrationen des Erythromycins im Serum und Flächen unter den Konzentrations-Zeit-Kurven (AUC) nach Einmalgabe von Erythromycinethylsuccinat:

Dosis (mg)	t _{max} (h)	C _{max} (mg/ml)	AUC (mg/l h)
500 mg	1,05 (0,70 – 1,50)	1,19 (0,64 – 1,73)	4,53 (3,93 – 5,13)
1000 mg	1,02 (1,00 – 1,10)	2,96 (1,70 – 5,75)	9,07

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Orale Langzeitstudien (2 Jahre), die an Ratten mit bis zu 400 mg/kg/Tag und an Mäusen mit bis zu ungefähr 500 mg/kg/Tag mit Erythromycinstearat durchgeführt wurden, erbrachten keine Nachweise für eine Tumorigenität.

Mutagenitätsstudien zeigten kein genotoxisches Potenzial, und es gab keine erkennbare Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten, denen 700 mg/kg/Tag Erythromycinbase per Schlundsonde oral verabreicht wurden.

Es gab keine Nachweise für eine Teratogenität oder eine andere unerwünschte Wirkung auf die Reproduktion bei weiblichen Ratten, die 350 mg/kg/Tag Erythromycinbase (7-fache Dosis wie beim Menschen) vor und während der Paarung, während der Trächtigkeit und während des Absetzens zweier aufeinanderfolgender Würfe per Schlundsonde erhielten. Es gibt jedoch keine adequaten und gut kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen,

Da Reproduktionsstudien an Tieren nicht immer prädiktiv für den menschlichen Respons sind, sollte dieses Medikament während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn es unbedingt notwendig ist. Erythromycin passiert beim Menschen die Plazentaschranke, fötale Plasmaspiegel sind jedoch gering.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Surfactant Poloxamer 188
Isomalt
Natriumcitrat
Aluminium-Magnesium-Silicat
Carmellose -Natrium
Erdbeer Aroma
Fior di Panna Aroma
Citronensäure
Erythrosin (E-127)
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E-219)
Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E-217)
Sorbitol
Natriumcyclamat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Granulat: 2 Jahre
Fertige Suspension: 21 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für Granulat: Nicht über 25°C lagern.

Für fertige Suspension: Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Gut verschlossen aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jeder Überkarton des Granulates für 80 ml Suspension enthält 1 Flasche mit Granulat, 1 Dosierlöffel aus Kunststoff mit Graduierung bei 2,5 ml und 5,0 ml und eine Gebrauchsinformation.

Die Flasche besteht aus Kunststoff mit einem Kunststoffschraubverschluss.

Verfügbare Packungsgrößen:

Granulat für 80 ml Suspension

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amdipharm Ltd., Dublin 4, Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18112

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.07.1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

NR, apothekenpflichtig