

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erythromycin Panpharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Erythromycin1 g
(als *Erythromycinlactobionat*)

Für 1 Durchstechflasche

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes oder schwach gelbes hygroskopisches Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erythromycin Panpharma wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern zur Behandlung der folgenden ordnungsgemäß diagnostizierten, bakteriellen Infektionen, die durch empfindliche Keime verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1), wenn eine orale Verabreichung nicht möglich oder nicht ausreichend ist.

- Konjunktivitis,
- Pneumonie, durch atypische Keime verursacht
- Keuchhusten
- Infektionen des Urogenitaltrakts
- Schwere Gastroenteritis
- Diphtherie
- Lymphogranuloma venereum

Erythromycin wird auch angewendet für die Behandlung der folgenden Infektionen bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika oder wenn Betalaktam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht geeignet sind:

- Schwere Fälle von Otitis media
- Ambulant erworbene Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4)
- Infektionen der Haut und der Weichteilgewebe
- Akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis

Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die intravenöse Therapie muss zu gegebener Zeit durch eine orale Behandlung ersetzt werden.

Dosierung

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre oder mit einem Gewicht von >40 kg

Die übliche Dosis beträgt 1 bis 2 g pro Tag, entsprechend 25 mg/kg/Tag, verteilt auf mehrere Dosen (in der Regel 3–4 Einzeldosen).

Schwere Infektionen

Bei schweren Infektionen kann die Dosis auf bis zu 4 g pro Tag, entsprechend 50 mg/kg/Tag, erhöht werden.

Die Tageshöchstdosis beträgt 4 g.

Kinder bis zu 12 Jahren oder mit einem Gewicht ≤ 40 kg

1 Monat bis 12 Jahre alt: Die Tagesdosis für Säuglinge und Kinder bis zu 12 Jahren beträgt für die meisten Infektionen 15–20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht, verteilt auf 3–4 Einzeldosen. Indikationsabhängig kann die Dosis auf das Doppelte erhöht werden.

Neugeborene (von der Geburt bis zu 1 Monat)

10–15 mg/kg/Tag, verteilt auf 3 Einzeldosen.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Patienten mit Leberfunktionsstörung:

Bei normaler Leberfunktion wird Erythromycin in der Leber konzentriert und über die Galle ausgeschieden. Obwohl die Auswirkung von Leberfunktionsstörungen auf die Ausscheidung von Erythromycin und seine Halbwertszeit nicht bekannt ist, ist bei der Verabreichung des Antibiotikums in solchen Fällen Vorsicht geboten, insbesondere dann, wenn Patienten mit akuter Leberinsuffizienz mit hohen Dosen Erythromycin behandelt werden. In diesem Fall sind die Überwachung der Serumspiegel und eine Dosisreduktion erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Der geringe Anteil der renalen Ausscheidung könnte darauf schließen lassen, dass eine Anpassung der Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (leicht oder mäßig eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von über 10 ml/min) nicht erforderlich ist.

Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde jedoch Toxizität berichtet, und eine Dosisanpassung kann in diesen Fällen gerechtfertigt sein:

- Die Verabreichung von Dosen ≥ 4 g/Tag kann bei älteren Patienten das Risiko für die Entwicklung eines durch Erythromycin verursachten Hörverlustes erhöhen, besonders bei jenen Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion.
- Bei mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (mit einer Serumkreatinin-Konzentration von 2,0 mg/dl, 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.
- Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) muss die Erythromycin-Dosis auf 50 % bis 75 % der normalen Dosis reduziert werden, die gemäß üblichem Behandlungsintervallen verabreicht werden. Die maximale Tagesdosis darf 2 g nicht überschreiten.

Erythromycin lässt sich nicht durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernen. Bei Patienten, die regelmäßig dialysiert werden, wird daher keine zusätzliche Dosis empfohlen.

Ältere Patienten

Es wird dieselbe Dosierung wie bei Erwachsenen, jedoch unter besonderer Vorsicht, verwendet. Ältere Patienten, insbesondere solche mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, haben möglicherweise ein höheres Risiko, einen durch Erythromycin verursachten Hörverlust zu entwickeln, wenn Erythromycin in Dosierungen von 4 g/Tag oder mehr verabreicht wird.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Erythromycin kann als kontinuierliche oder intermittierende Infusion verabreicht werden.

Die Infusion sollte über 60 Minuten verabreicht werden, da eine schnelle Infusion eher mit lokalen Reizungen, Verlängerung des QT-Intervalls, Herzrhythmusstörungen oder Hypotonie einhergeht. Bei Patienten mit Risikofaktoren oder Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte sollte eine längere Infusionszeit gewählt werden.

Um Venenreizungen zu minimieren, sollten mindestens 200 ml des Verdünnungsmittels zur Herstellung einer Infusionslösung für eine intermittierende Infusion verwendet werden. Bei 200 ml Infusionslösung entspricht dies etwa 70 ml/Minute, bei 250 ml Infusionslösung 85-90 ml/Minute und bei 500 ml Infusionslösung 170–180 ml/Minute.

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

Erythromycin darf nur intravenös verabreicht werden. Die intraarterielle Injektion ist streng kontraindiziert. Sie kann zu Angiospasmen mit Ischämie führen. Die intramuskuläre Verabreichung und die intravenöse Bolus-Injektion sind ebenfalls kontraindiziert.

Die intravenöse Therapie sollte nach 2–7 Tagen durch eine orale Verabreichung ersetzt werden. Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte Erythromycin auch nach Abklingen der Symptome für weitere 2–3 Tage verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Erythromycin, einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels oder andere Makrolidantibiotika.

Gleichzeitige Behandlung mit Astemizol, Terfenadin, Disopyramid, Cisaprid, Pimozid, Mutterkorn-Alkaloiden (z. B. Ergotamin und Dihydroergotamin), Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, angeborener oder erworbener Verlängerung des QT-Intervalls, Störungen des Elektrolythaushalts (insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) und klinisch relevanten Herzerkrankungen (z. B. ventrikuläre Arrhythmien), oder Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV).

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, bestimmte Neuroleptika, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Arsentrioxid, Methadon und Budipin, bestimmte Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika und Anti-Malaria-Arzneimitteln, wie intravenös verabreichtes Pentamidin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird im Allgemeinen nicht empfohlen, Erythromycin zu kombinieren mit:

Alfuzosin, dopaminergen Mutterkorn-Alkaloiden, Buspiron, Carbamazepin, Cyclosporin, Colchicin, Disopyramid, Ebastin, Halofantrin, Lumefantrin, Tacrolimus, Theophyllin, Tolterodin, Triazolam.

QT-Verlängerung

Die Verlängerung des QT-Intervalls und Entwicklung von ventrikulären Arrhythmien (von denen einige tödlich verliefen), einschließlich atypischer ventrikulärer Tachykardie (Torsade de Pointes), wurden mit der intravenösen Verabreichung von Erythromycin berichtet. Bei Risikofaktoren für Elektrolytstörungen wie Diuretika-/Laxanzienmedikation, Erbrechen, Durchfall, Anwendung von Insulin in Notfallsituationen, Nierenerkrankungen oder anorektischen Zuständen sind adäquate Laborkontrollen und ggf. Elektrolytbestimmungen durchzuführen, da Elektrolytstörungen die Wahrscheinlichkeit von Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Erythromycin-Anwendung 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 Angioödeme oder Anaphylaxie. Bei längerem Gebrauch, der das übermäßige Wachstum von nicht-empfindlichen Organismen begünstigt, können Superinfektionen auftreten.

Patienten, die mit Kortikosteroiden oder Kortikotropinen behandelt werden

Bei der Verabreichung von parenteralen Flüssigkeiten an Patienten, die Kortikosteroide oder Kortikotropine erhalten, ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn diese Natriumionen enthalten.

Myasthenia gravis

Es gibt Berichte, dass Erythromycin die Symptome einer Myasthenia gravis verschlimmern kann, was zu einer lebensbedrohlichen Schwäche der Atemmuskulatur führen kann. Sobald Anzeichen von Atemnot auftreten, sollte eine entsprechende geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Pneumonie

Bei Pneumonien, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, sollte Erythromycin nur bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika oder wenn Beta-Laktam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht geeignet sind, verwendet werden. Ansonsten kann Erythromycin als First-Line-Therapie nur im Fall von durch atypische Keime verursachter Lungenentzündung verwendet werden.

Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)/pseudomembranöse Colitis

Wie bei anderen Breitbandantibiotika wurden unter Erythromycin selten Fälle von pseudomembranöser Colitis in unterschiedlichen Schweregraden von leichtem Durchfall bis zu lebensbedrohlicher Colitis berichtet.

Unter praktisch allen Antibiotika, einschließlich Erythromycin, kann eine mit *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) auftreten. CDAD kann in Form von leichter Diarrhö bis zur tödlich verlaufenen progressiven Colitis bis zu zwei Monate nach der Behandlung mit Erythromycin 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 Colitis kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Es gibt Berichte, dass bei Säuglingen nach einer Erythromycin-Therapie eine infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS) auftreten kann. Da Erythromycin bei Säuglingen in der Behandlung von Erkrankungen, die mit erheblicher Mortalität oder Morbidität (z. B. Infektion mit *Bordetella pertussis* oder *Chlamydia trachomatis*) einhergehen, eingesetzt werden kann, muss der Nutzen einer Erythromycin-Therapie sorgfältig gegen das mögliche Risiko der Entwicklung einer IHPS abgewogen werden. Die Patienten oder deren Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Erbrechen oder Reizbarkeit auftritt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Erythromycin auf andere Arzneimittel

Erythromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4 und dem Transportprotein P-Glykoprotein. Das Ausmaß der Hemmung der verschiedenen CYP3A4-Substrate ist schwer vorherzusagen. Erythromycin sollte daher während der Behandlung mit CYP3A4-Substraten nicht verwendet werden, außer wenn die Plasmakonzentrationen, Wirkungen oder Nebenwirkungen des Substrats engmaschig verfolgt werden können. Eine Dosisreduktion von anderen Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann erforderlich sein, und bei Kombination mit Erythromycin (z. B. Acenocoumarol, Alfentanil,

Bromocriptin, Cilostazol, Cyclosporin, Hexobarbital, Colchicin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, Tacrolimus, Valproat, Vinblastin, Antimykotika wie Fluconazol, Ketoconazol und Itraconazol) ist Vorsicht geboten. Alternativ sollte die Behandlung mit CYP3A4-Substraten während der Behandlung mit Erythromycin abgesetzt werden.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern können

Erythromycin beeinflusst bei gleichzeitiger Verabreichung die Biotransformation von Terfenadin, Astemizol und Pimozid. Es wurden seltene Fälle von schweren, teilweise tödlich verlaufenden, kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Torsade de Pointes und andere ventrikuläre Arrhythmien beobachtet, weshalb die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Erythromycin und Cisaprid wurde eine Erhöhung der Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu einer Verlängerung der QT-Zeit und zu kardialen Arrhythmien einschließlich ventrikulären Tachykardien, Ventrikelfibrillation und Torsade de Pointes führen. Ähnliche Effekte wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Disopyramid und Erythromycin beobachtet und können auch bei Patienten unter Astemizol oder Pimozid erwartet werden. Die gleichzeitige Verabreichung mit Astemizol, Cisaprid, Disopyramid und Pimozid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Erythromycin kann die Biotransformation von Chinidin hemmen, was bei gesunden Probanden zu einer Erhöhung der C_{max} um 40 % führte. Es gibt Berichte über erhöhte Plasmakonzentrationen und Torsade de Pointes. Im Falle der gleichzeitigen Behandlung mit Erythromycin sollten die Plasmaspiegel von Chinidin kontrolliert werden.

Bei Verabreichung von Erythromycin an Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Sildenafil

Die Daten lassen vermuten, dass Erythromycin den Abbau von Sildenafil hemmt. Eine Anfangsdosis von 25 mg Sildenafil sollte erwogen werden.

Benzodiazepine

Von Erythromycin wurde berichtet, dass es die Clearance von Triazolam, Alprazolam, Clozapin und verwandten Benzodiazepinen verringert und damit die pharmakologische Wirkung dieser Arzneimittel erhöht. Bei gesunden Probanden, die mit Erythromycin vorbehandelt wurden, ist die Resorption von Zopiclon beschleunigt, was zu höheren Plasmakonzentrationen und einer ausgeprägteren hypnotischen Wirkung im Vergleich zu Kontrollpersonen führte.

Theophyllin

Die gleichzeitige Behandlung mit Erythromycin und hohen Dosen Theophyllin kann, wahrscheinlich aufgrund einer Hemmung des Abbaus, zu erhöhten Plasmaspiegeln von Theophyllin und zu potenzieller Theophyllin-Toxizität führen. Im Fall einer gleichzeitigen Behandlung sollten die Plasmaspiegel von Theophyllin kontrolliert werden, um toxische Plasmaspiegel zu vermeiden (Dosisreduktion). Wenn oral verabreichtes Erythromycin zusammen mit Theophyllin verwendet wird, können die Erythromycin-Plasmakonzentrationen verringert werden, was möglicherweise zu subtherapeutischen Erythromycin-Konzentrationen führen kann.

Warfarin

Erythromycin kann den Abbau von Warfarin hemmen, was zu einer verstärkten gerinnungshemmenden Wirkung führen kann.

Fexofenadin

Im Falle der gleichzeitigen Behandlung mit Erythromycin und Fexofenadin nehmen die Plasmakonzentrationen von Fexofenadin wahrscheinlich durch eine erhöhte Resorption um das 2–3fache zu.

Statine

Erythromycin hemmt den Abbau einiger HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen kann. Erythromycin erhöht auch die Plasmakonzentrationen von Simvastatinsäure (um das 5fache). Bei gleichzeitiger Behandlung mit Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin wurden im Zusammenhang mit erhöhten Plasmaspiegeln seltene Fälle von Rhabdomyolyse berichtet. Erythromycin darf nicht gleichzeitig mit Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin verwendet werden. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln muss während der Behandlung mit Erythromycin abgesetzt werden.

Mutterkorn-Alkaloide (z. B. Ergotamin und Dihydroergotamin)

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Makrolid-Antibiotika gibt es Fallberichte von klinischem Ergotismus mit Vasospasmus und Ischämien im ZNS, in den Extremitäten und anderen Geweben, aufgrund erhöhter Plasmaspiegel von Mutterkorn-Alkaloiden. Die Kombination ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Digoxin

Die gleichzeitige Behandlung mit Erythromycin und Digoxin kann zu erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln führen. Während der Einleitung und Beendigung der Erythromycin-Behandlung sollte die Kontrolle der Plasmaspiegel in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Erythromycin

Erythromycin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Somit können starke Inhibitoren dieses Enzyms den Stoffwechsel von Erythromycin hemmen, was zu erhöhten Plasmaspiegeln führt.

Arzneimittel, die CYP3A4 (wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) induzieren, können den Abbau von Erythromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Konzentrationen von Erythromycin führen und dadurch die Wirkung verringern. Die Induktion nimmt schrittweise über einen Zeitraum von 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren ab. Erythromycin sollte während der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren und bis 2 Wochen nach Absetzen der Therapie nicht verwendet werden.

Cimetidin kann den Abbau von Erythromycin hemmen, was zu erhöhten Plasmaspiegeln führen kann.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Erythromycin und Proteaseinhibitoren wurde eine Hemmung des Erythromycin-Stoffwechsels beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Tierstudien zur Reproduktionstoxizität mit Erythromycin, aber in Studien mit anderen Makroliden, die ähnlich wie Erythromycin potente hERG-Kanalblocker sind, wurden Embryoletalität und Missbildungen (wie kardiovaskuläre Fehlbildungen und Gaumenspalte) berichtet. Mechanistische Studien zeigten, dass Substanzen, die den hERG-Kanal blockieren, durch Induktion von fetalen Arrhythmien, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Embryoletalität verursachen.

Es liegen keine gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Erythromycin sollte nicht an schwangere Frauen verabreicht werden, es sei denn, die Vorteile überwiegen die möglichen Risiken. In Beobachtungsstudien beim Menschen wurde über kardiovaskuläre Missbildungen berichtet, wenn schwangere Frauen während der frühen Schwangerschaft erythromycin-haltige Arzneimittel einnahmen. Erythromycin passiert die Plazenta und führt zu fetalen Plasmaspiegeln, die etwa 5–20 %

der mütterlichen Grenzwerte erreichen. Allerdings wurden die mit diesem Phänomen verbundenen Risiken bisher nicht eindeutig identifiziert.

Stillzeit

Erythromycin wird für stillende Mütter nicht empfohlen, es sei denn, die erwarteten Vorteile überwiegen die möglichen Risiken. Bei stillenden Frauen wird Erythromycin in Mengen zwischen 0,5 und 6,2 Mikrogramm/ml in die Muttermilch ausgeschieden. Diese Mengen werden nicht als schädlich eingestuft. Der Wirkstoff geht zu etwa 50 % in die Muttermilch über und kann beim Säugling Magen-Darm-Störungen, möglicherweise aber auch die Ausbildung einer Pylorusstenose verursachen. Weiterhin ist eine Sensibilisierung oder eine Sprosspilzbesiedlung möglich.

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

Fertilität

Humandaten über den Effekt von Erythromycin auf die Fertilität liegen nicht vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Erythromycin keine teratogenen Effekte.

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

Durch Erythromycin verursachte Nebenwirkungen können die Fahrtüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass Erythromycin einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen meist leichter Natur in Form von Appetitlosigkeit, Brechreiz, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, leichte Schmerzen, Krämpfe, weiche Stühle oder Durchfall.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus der Zeit seit der Zulassung sind in der folgenden Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($>1/10$), 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).

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit				
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Superinfektionen durch resistente Bakterien oder Pilze, z. B. orale und vaginale Candidiasis	Pseudomembranöse Colitis		

		s			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen	Allergisches Ödem/Angioödem , anaphylaktische Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock, Anaphylaxie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen					Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems				Demaskierung oder Verschlechterung von Myasthenia gravis	vorübergehende zentralnervöse Störungen, wie Verwirrheitszustände, epileptische Anfälle, Krämpfe, Halluzinationen , Kopfschmerzen , Schläfrigkeit und Schwindel.
Augenerkrankungen					Sehstörungen, einschließlich Doppelbilder und verschwommenem Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Tinnitus und meist vorübergehender Hörverlust oder Taubheit, vor allem bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen oder Patienten, die mit hohen Dosen behandelt werden	

Herzerkrankungen					Palpitationen und Herzrhythmusstörungen, AV-Block, QT-Intervall-Verlängerung, ventrikuläre Extrasystole, ventrikuläre Rhythmusstörungen (Torsade des Pointes) und ventrikuläre Tachykardien, insbesondere bei Patienten, bei denen bereits ein verlängertes QT-Intervall im EKG nachgewiesen wurde oder die gleichzeitig möglicherweise proarrhythmische oder das QT-Intervall beeinflussende Substanzen verwenden.
Gefäßerkrankungen		Thrombophlebitis			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Dyspnoe (einschließlich asthmatische Zustände)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Störungen meist leichter Natur in Form von Anorexie, Brechreiz, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen,		Infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS); Pankreatitis		

	leichte Schmerzen, Krämpfe, weiche Stühle oder Durchfall.				
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestase und cholestatischer Ikterus, vor allem bei Langzeitbehandlung (2–3 Wochen) und vor allem bei bereits bestehenden Leberschäden, bei Wiederholungsbehandlungen und bei Patienten mit Allergien	Cholestatische Hepatitis oder Hepatitis-ähnliche Symptome, Hepatomegalie, Leberversagen, Leberfunktionstörungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperämie und Urtikaria, Exanthem, Juckreiz, Hautausschläge		Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom, insbesondere bei Kindern aller Altersstufen)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Geschwollene Gelenke		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Interstitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen und/oder Reizung an der Injektionsstelle	Arzneimittelfieber		Brustschmerzen, Fieber, Unwohlsein
Untersuchungen		Anstieg bestimmter Leberenzyme			

		me (Transamin asen (ALT und AST), LDH, alkalische Phosphatas e, gamma- GT und Bilirubin			
--	--	--	--	--	--

Kinder und Jugendliche

Erbrechen oder Reizbarkeit in Verbindung mit Mahlzeiten bei Säuglingen. Bei Säuglingen wurden nach der Behandlung mit Erythromycin Fälle von infantiler hypertropher Pylorusstenose (IHPS) berichtet.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Toxizität ist gering. Eine Überdosierung kann Ototoxizität, Hörverlust, Cholestase, ventrikuläre Arrhythmien, schwere Übelkeit, Erbrechen und Durchfall verursachen. Die Symptome sind in der Regel reversibel und verschwinden, wenn die Behandlung mit Erythromycin abgesetzt wird. Für die Behandlung werden nur allgemeine unterstützende Maßnahmen vorgeschlagen. Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Erythromycin, abhängig von den Symptomen, unterbrochen oder beendet werden. Erythromycin kann durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse nicht entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, ATC-Code: J01FA01
Erythromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Laktonring.

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Erythromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms.

Erythromycin bindet nicht an die Zytoplasmamembran der Wirtszellen. Dies ist eine mögliche Erklärung für seine geringe Toxizität und seine Sicherheit.

Erythromycin wirkt je nach Konzentration und der Art des Keims bakteriostatisch und bakterizid. Es hemmt die Proteinsynthese durch Bindung an die ribosomalen Untereinheiten, wodurch die

Translokation der Aminocyl-Transfer-RNA und die Synthese der Polypeptide gehemmt werden, ohne dass der Nukleinsäure-Zyklus beeinträchtigt wird.

Erythromycin wirkt in der Regel gegen die meisten Stämme der folgenden Organismen in vitro und bei klinischen Infektionen:

Resistenz:

Bekannte Resistenzmechanismen bei indikationsrelevanten Krankheitserregern:

- 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-rRNA kann die Affinität zur Zielstruktur erniedrigt sein, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (SB) kommt (sog. „MLSB“-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 MLSB-Phänotyp besteht zusätzlich eine Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine teilweise Kreuzresistenz.

Empfindlichkeitstestung – Grenzwerte:

Die Testung von Erythromycin erfolgt unter Verwendung der üblichen Verdünnungsreihe für Erythromycin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen (MHK) für sensible und resistente Keime wurden festgelegt. Die empfohlene EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MHK-Grenzwerte für Erythromycin sind unten in der Tabelle für die MHK-Bestimmung (mg/l) aufgeführt:

EUCAST klinische MHK-Grenzwerte für Erythromycin (Version 2.0, gültig ab 01.01.2014):

Erreger	Sensibel (mg/l)	Resistent (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1	>2
<i>Streptokokken der Gruppen A, B, C, G</i>	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,5	>16
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	>0,5
<i>Campylobacter jejuni</i>	4	4
<i>Campylobacter coli</i>	8	8
<i>Nicht speziesspezifische Grenzwerte</i>	IE*	IE*

*„IE“: Es gibt keine ausreichenden Beweise, dass die fragliche Spezies ein gutes Ziel für die Therapie mit dem Arzneimittel ist. Möglicherweise wird ein MHK mit einem Kommentar, aber ohne entsprechende S-, I- oder R-Klassifizierung berichtet.

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei ausgewählten Arten geografisch und zeitlich variieren und lokale Informationen zur Resistenz sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen. Erforderlichenfalls ist Expertenrat einzuholen, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz bekannt ist, und somit die Nützlichkeit des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

Üblicherweise empfindliche Spezies:

Aerobe Gram-positive Bakterien

Corynebacterium diphtheriae
Corynebacterium minutissimum
Streptococcus pyogenes

Aerobe Gram-negative Bakterien

Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
Moraxella catarrhalis

Andere Bakterien

Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumonia
Chlamydia psittaci
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein können:

Aerobe Gram-positive Bakterien

Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich)
Streptococcus pneumoniae

Aerobe Gram-negative Bakterien

Haemophilus influenzae

Andere Bakterien

Treponema pallidum

Von Natur aus resistente Spezies:

Aerobe Gram-negative Bakterien

Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Aerobe Gram-positive Bakterien

Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)+

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Erythromycin beträgt bei gesunden Personen ca. 45 % des Körpergewichts. Dieses große Verteilungsvolumen erklärt die extensive Gewebepenetration von Erythromycin.

Erythromycin diffundiert leicht in die meisten Körperflüssigkeiten mit Ausnahme des Liquors. Bei meningealen Entzündungen werden allerdings höhere Konzentrationen gefunden.

Biotransformation

In Studien an Kaninchen-Mikrosomen konnte gezeigt werden, dass Erythromycin N-Methyl-Erythromycin und Formaldehyd demethyliert werden.

Elimination

Bei normaler Leberfunktion wird Erythromycin in der Leber konzentriert und über die Galle ausgeschieden; die Auswirkung von Leberfunktionsstörungen auf die Ausscheidung von Erythromycin über die Leber ist nicht bekannt.

12 % bis 15 % des intravenös verabreichten Erythromycins wird in aktiver Form über den Urin ausgeschieden.

Das Arzneimittel wird auch mit den Fäkalien ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei Personen mit normaler Nierenfunktion beträgt die Plasma-Eliminationshalbwertszeit ca. 2 Stunden. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen kann die Halbwertszeit auf 4 bis 7 Stunden verlängert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute und chronische orale Toxizität von Erythromycin ist gering.

Bei Verabreichung an weibliche Ratten, die vor oder während der Paarung, Schwangerschaft und während dem Abstillen oral Erythromycin 350 mg/kg/Tag (7fache Humandosis) erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung oder andere Reproduktionsstörungen.

Es wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder Embryotoxizität beobachtet, wenn Erythromycin trächtigen Ratten und Mäusen in einer oralen Dosis von 700 mg/kg/Tag (14fache Humandosis) und trächtigen weiblichen Kaninchen in einer Dosis von 125 mg/kg/Tag (2,5fache Humandosis) verabreicht wurde.

Ein leichter Rückgang des Geburtsgewichts wurde festgestellt, wenn weibliche Ratten vor der Paarung, während der Paarung, Tragezeit und Stillzeit mit einer hohen oralen Dosis Erythromycin von 700 mg/kg/Tag behandelt wurden; die Gewichte der Würfe waren zum Zeitpunkt des Abstillens vergleichbar mit denen der Kontrollen. Bei dieser Dosis wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder Auswirkungen auf die Reproduktion beobachtet. Wenn es während der letzten Phase der Schwangerschaft und Stillzeit verabreicht wurde, führte die Dosis von 700 mg/kg/Tag (14fache Humandosis) zu keinen negativen Auswirkungen auf das Geburtsgewicht, Wachstum oder Überleben des Wurfes.

Kanzerogenität, Mutagenität, Auswirkungen auf die Fertilität

Langzeitstudien (2 Jahre) mit der oralen Formulierung Erythromycinstearat bei Ratten mit bis zu fast 400 mg/kg/Tag und bei Mäusen mit bis zu fast 500 mg/kg/Tag ergaben keine Hinweise auf Tumorigenität.

Die durchgeführten Mutagenitätsstudien ergaben kein genotoxisches Potenzial und keine offensichtlichen Effekte auf die Fruchtbarkeit bei den oral mit 700 mg/kg/Tag Erythromycin behandelten männlichen und weiblichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Für die rekonstituierte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde im Kühlschrank (2 bis 8 °C) für 24 Stunden nachgewiesen.

Für die verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde im Kühlschrank (2 bis 8 °C) für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden im Kühlschrank aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 und Abschnitt 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Durchstechflaschen aus farblosem Typ-III-Glas. Packungen mit 1, 10 oder 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist ausschließlich zum Einmalgebrauch bestimmt.

Erythromycin wird vor der Infusion rekonstituiert und dann weiter verdünnt.

Zubereitung der Infusionslösung:

Es sind zwei Schritte erforderlich, die Rekonstitution und die Verdünnung.

1. Rekonstitution: Für diesen Schritt darf keine isotone Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) verwendet werden.
 - a) Schütteln Sie die Durchstechflasche vor der Rekonstitution vorsichtig, damit sich das Pulver lockert und anschließend besser löst.
 - b) Stellen Sie zunächst durch Zusatz von 20 ml Wasser für Injektionszwecke zum Inhalt der Durchstechflasche Erythromycin Panpharma 1 g eine Stammlösung mit 50 mg/ml Erythromycin-Base her. Achten Sie beim Zugeben des Lösungsmittels darauf, dass es die Wand der Durchstechflasche überall benetzt (z. B. indem Sie die Durchstechflasche waagrecht halten).
 - c) Schütteln Sie die Durchstechflasche kräftig, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat. Die Auflösung kann mehrere Minuten dauern.

Die rekonstituierte Lösung kann im Kühlschrank für 24 Stunden aufbewahrt werden.

2. Verdünnung: Für diesen Schritt darf nur NaCl 0,9% oder Glucose 5% Lösung verwendet werden.
- Zur intermittierenden Infusion: Mischen Sie den Inhalt einer rekonstituierten Durchstechflasche Erythromycin Panpharma 1 g (20 ml) mit 200 ml oder 500 ml einer der Verdünnungslösungen. Dies ergibt eine Endkonzentration von 5 mg/ml bzw. 2 mg/ml in der verdünnten Infusionslösung.
 - Zur kontinuierlichen Infusion: Mischen Sie den Inhalt einer rekonstituierten Durchstechflasche Erythromycin Panpharma 1 g (20 ml) mit 500 ml oder 1000 ml einer der Verdünnungslösungen. Dies ergibt eine Endkonzentration von 2 mg/ml bzw. 1 mg/ml in der verdünnten Infusionslösung.

Die verdünnte Lösung kann im Kühlschrank für 24 Stunden aufbewahrt werden. Die verdünnte Lösung wird ohne Zusatz anderer Substanzen verabreicht.

Bei Kindern muss die Menge an Stammlösung für die Verdünnung und das Infusionsvolumen an die für das Gewicht des Kindes gewählte Dosierung angepasst werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PANPHARMA

ZI DU CLAIRAY

35133 LUITRE

FRANKREICH

Tel.: 00 33 2 99 97 92 12

Telefax: 00 33 2 99 97 91 27

<http://www.panpharma.fr.eu/>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

135770

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19/09/2014

10. STAND DER INFORMATION

06/2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.