

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erythrocin - Lactobionat 1,0 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 1488 mg Erythromycinlactobionat als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (entsprechend 1000 mg Erythromycin).

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weißes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

pH- Wert der rekonstituierten Lösung: pH 6 - 8

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1. Anwendungsgebiete

Erythrocin ist angezeigt zur Therapie folgender Infektionen, die durch Erythromycin-empfindliche Krankheitserreger verursacht werden, wenn aufgrund des Schweregrades der Infektion hohe Serumkonzentrationen des Antibiotikums wünschenswert sind oder eine orale Behandlung nicht möglich ist.

- Infektionen der tiefen Atemwege:
  - o Pneumonien, verursacht durch atypische Erreger, insbesondere *Chlamydia trachomatis-Pneumonie*, *Chlamydia pneumoniae-Pneumonie*, *Legionellen* und *Mykoplasmen* (siehe Abschnitt 4.4)
  - o 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 zu berücksichtigen.

## 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die Dosierung für Erythromycin beträgt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern 15 - 20 mg Erythromycin pro kg Körpergewicht täglich.

*Dosierung für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre bzw. > 40 kg*

Die Tagesdosis für Erwachsene und Jugendliche beträgt für die meisten Infektionen 15 - 20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht (im Allgemeinen 1 - 2 g Erythromycin), verteilt auf 3 - 4 Einzelgaben. Indikationsabhängig kann die Dosis bis auf 4 g Erythromycin gesteigert werden.

*Dosierung für Säuglinge und Kinder bis 12 Jahre bzw. < 40 kg*

Die Tagesdosis für Säuglinge und Kinder bis 12 Jahre beträgt für die meisten Infektionen 15 - 20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht, verteilt auf 3 - 4 Einzelgaben. Indikationsabhängig kann die Dosis bis auf das Doppelte gesteigert werden.

*Neugeborene (Geburt bis 1 Monat)*

10-15mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 Einzeldosen

In der Pädiatrie wird alternativ eine Dosis von täglich 300 - 600 mg Erythromycin/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, verteilt auf 3 - 4 Einzelgaben, verwendet.

### Spezielle Dosierungsempfehlungen:

*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.

*Leberfunktionsstörung*

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, sollten in solchen Fällen die Serumspiegel überwacht und gegebenenfalls die Dosis angepasst werden.

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

*Nierenfunktionsstörung*

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.

Die Verabreichung von Tagesdosen  $\geq 4$  g/Tag bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion kann das Risiko für das Entwickeln eines Erythromycin-induzierten Hörverlustes erhöhen.

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

### Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Bolusinjektion (IV Push) sowie die intramuskuläre Applikation sind kontraindiziert.

Vor der Anwendung ist eine Infusionslösung herzustellen, siehe Abschnitt 6.6 "Hinweise für die Handhabung".

Erythrocin darf nur intravenös verabreicht werden. Die intraarterielle Injektion ist streng kontraindiziert. Sie kann zu Gefäßspasmen mit Ischämie führen. Auch die intramuskuläre Applikation ist kontraindiziert.

Da es bei einer raschen Infusion eher zu Arrhythmien oder Hypotonie kommen kann, wird empfohlen, dass die Erythromycin Infusion mindestens 60 Minuten dauert. Länger dauernde Infusionen sollten bei Patienten mit Risikofaktoren oder einer Vorgeschichte von Arrhythmien verwendet werden.

Eine Einzeldosis sollte über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten infundiert werden. Dies entspricht bei 100 ml Infusionslösung ca. 35 Tropfen/Minute, bei 250 ml Infusionslösung 85 - 90 Tropfen/Minute und bei 500 ml Infusionslösung 170 - 180 Tropfen/Minute.

Die Erythromycin-Konzentration sollte 5 mg / ml nicht überschreiten.

#### Dauer der Behandlung

Im Allgemeinen kann der Patient nach 2- bis 7-tägiger intravenöser Behandlung auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte auch nach Abklingen der Krankheitssymptome die Therapie mit Erythromycin über weitere 2 - 3 Tage fortgesetzt werden.

Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung und dann in Abständen von 14 Tagen ein Antibiogramm durchführen zu lassen. Langfristig oder bei Wiederholungsbehandlungen sollte Erythrocin nur bei strenger Indikationsstellung und fortlaufender Überwachung durch den Arzt (zur frühzeitigen Erkennung eventueller Nebenwirkungen, wie z. B. Pilzinfektionen) verwendet 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).

#### **4.3. Gegenanzeigen**

Erythrocin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Makrolid-Antibiotika.
- schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).
- gleichzeitiger Einnahme von Ergotamin oder Dihydroergotamin.
- Erythromycin sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die bereits eine QT-Verlängerung (angeborene oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder ventri-kuläre Arrhythmie einschließlich Torsade de Pointes aufweisen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
- Erythromycin sollte nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen angewendet werden (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie aufgrund des Risikos der Verlängerung des QTIntervalls).
- 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, Arsenitrioxid, 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).

Bolusinjektion (IV Push) sowie die intramuskuläre Anwendung sind kontraindiziert.

Erythromycin Lactobionat darf nur mittels kontinuierlicher oder intermittierender intravenöser Infusion verabreicht werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Erythromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Kardiovaskuläre Ereignisse

Sowohl in präklinischen Untersuchungen als auch beim Menschen wurden nach Erythromycin-Exposition Veränderungen der Herz-Elektrophysiologie in Form einer QT-Intervallverlängerung beobachtet. Eine Verlängerung des QT-Intervalls, welche die Wirkungen auf die Repolarisation des Herzens widerspiegelt und ein Risiko von kardialen Arrhythmien und Torsade de Pointes mit sich bringt, wurden bei Patienten beobachtet, die mit Makroliden einschließlich Erythromycin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3, 4.5 und 4.8). Es wurden Todesfälle berichtet.

Erythromycin sollte in folgenden Fällen mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer QTVerlängerung assoziiert sind (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5)

Ältere Patienten können empfindlicher sein für arzneimittelabhängige Wirkungen auf das QT Intervall (siehe Abschnitt 4.8).

Epidemiologische Studien, die das Risiko von kardiovaskulären Nebenwirkungen bei Makroliden untersucht haben, haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Einige Beobachtungsstudien haben ein seltenes, kurzfristiges Risiko von Arrhythmie, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Mortalität in Verbindung mit Makroliden einschließlich Erythromycin identifiziert. Bei der Verschreibung von Erythromycin sollten diese Ergebnisse gegen die Behandlungsvorteile abgewogen werden.

Deshalb ist eine therapeutische Anwendung von Erythromycin aus Gründen der Arzneimittelsicherheit kontraindiziert bei Patienten mit hohen Risikofaktoren für kardiale 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 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.

Ebenso wie für andere Makrolide wurden seltene schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP), berichtet. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Mediziner sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

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 zu 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 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.

#### 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.

#### 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 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 beeinträchtigt werden.

### Verfälschung von Laborbestimmungen

Erythromycin kann die Katecholamin-Bestimmung im Urin verfälschen.

### 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.**

Epidemiologische Studien, die Daten aus Metaanalysen enthalten, deuten auf eine 2-3-fache Erhöhung des Risikos von IHPS nach Exposition mit Erythromycin in der frühesten Kindheit hin. Dieses Risiko ist am höchsten, wenn die Exposition mit Erythromycin in den ersten 14 Lebenstagen stattfindet. Verfügbare Daten deuten auf ein Risiko von 2,6 % (95 % CI: 1,5-4,2 %) nach Exposition mit Erythromycin während dieses Zeitraums hin. Das Risiko von IHPS in der allgemeinen Bevölkerung liegt bei 0,1-0,2 %. 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.

### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Tabelle: Wechselwirkungen von Erythromycin mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel, die nicht gleichzeitig eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt 4.3)

Anderes Arzneimittel	Folge der Wechselwirkung
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 500 mg - Filmtabletten 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 <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).
Lomitapid	Eine gleichzeitige Anwendung von Erythromycin und Lomitapid ist aufgrund der Gefahr stark erhöhter Transaminasen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel, bei deren gleichzeitiger Anwendung ggf. eine Dosisanpassung oder Überwachung von Laborwerten erforderlich ist

Anderes Arzneimittel	Folge der Wechselwirkung
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, Phenobar-bital, Johanniskraut), können den Metabolismus von Erythromycin induzieren. Das kann zu subtherapeutischen Spiegeln 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 Benzodiazepine 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, Rivaroxaban) gleichzeitig verwendet wurden.
Kortikosteroide	Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin mit systemischen und inhalativen Kortikosteroiden, die primär durch CYP3A metabolisiert werden, ist aufgrund der Möglichkeit einer erhöhten systemischen Exposition mit Kortikosteroiden Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung sollten Patienten engmaschig auf unerwünschte Nebenwirkungen des systemischen

	Kortikosteroids überwacht werden.
Hydroxychloroquin und Chloroquin	Erythromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, welche diese Arzneimittel erhalten, da von diesen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern und somit möglicherweise Herzrhythmusstörungen und schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen auslösen können.

#### 4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien zeigte Erythromycin keine teratogenen Effekte (siehe 5.3). Die verfügbaren epidemiologischen Studien zum Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen bei der Anwendung von Makroliden, einschließlich Erythromycin, während der Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse. In einigen Beobachtungsstudien am Menschen wurde 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, deshalb 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 ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ )

Sehr selten ( $< 1/10000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ):

durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen z. B. orale und vaginale Candidose

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Eosinophilie

##### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ):

Überempfindlichkeit

Selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ):

allergisches Ödem/ Angioödem (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten ( $< 1/10000$ ):

anaphylaktische Reaktion inkl. anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)

##### Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Halluzinationen

##### Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Vorübergehende zentralnervöse Störungen wie Verwirrheitszustände, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schwindelgefühl

#### Augenerkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten ( $< 1/10000$ ):

Tinnitus und meist vorübergehende Hörverluste bzw. Taubheit\*.

#### Herzerkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Elektrokardiogramm QT-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). Herzstillstand, Kammerflimmern.

#### Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Hypotonie

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Dyspnoe (inklusive asthmatischer Zustände)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ):

Magen-Darm-Störungen meist leichter Natur in Form von Anorexie, Brechreiz, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, Krämpfe, weiche Stühle oder Durchfall.

Sehr selten ( $< 1/10000$ ):

spastisch-hypertrophische Pylorusstenose bei Kindern, Pankreatitis

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4), Oberbauchbeschwerden

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ):

---

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

Selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ):

Cholestase und cholestatiche Gelbsucht\*\*

Sehr selten ( $< 1/10000$ ):

Hepatitis, Hepatomegalie und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ):

Hautrötung und urtikarielles Exanthem, Pruritus

Sehr selten ( $< 1/10000$ ):

Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (vor allem bei Kindern aller Altersstufen) (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ):

Gelenkschwellungen

Sehr selten ( $< 1/10000$ ):

Demaskierung bzw. Verschlimmerung einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Rhabdomyolyse

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten ( $< 1/10000$ ):

Interstitielle Nephritis

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ):

Arzneimittelfieber

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Brustschmerzen, Pyrexie, Unwohlsein, Kopfschmerz

#### Untersuchungen

---

\*\* insb. bei längerdauernder Therapie (2 - 3 Wochen) und besonders bei schon vorher bestehender Leberschädigung sowie bei Wiederholungsbehandlungen und bei Allergikern (siehe Abschnitt 4.4)

Anstieg bestimmter Leberenzyme (GPT, GOT, LDH, AP,  $\gamma$ -GT)

#### 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**

#### Symptome

Bei einer geringen Überdosierung von Erythrocin - Lactobionat 1,0 g 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.

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

#### Behandlung

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**

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

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

#### 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

Die Wirksamkeit 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<sub>B</sub>) kommt (sog. MLS<sub>B</sub>-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<sub>B</sub>-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 v 14.0

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	Hinweis <sup>2</sup>	Hinweis <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i> (Indikationen außer Meningitis)	≤ 1 mg/l	>1 mg/l
<i>Campylobacter jejuni</i> <sup>1</sup>	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Campylobacter coli</i> <sup>1</sup>	≤8 mg/l	>8 mg/l
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> and <i>C. ulcerans</i> <sup>1</sup>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Bacillus</i> spp. ausgenommen <i>B. anthracis</i>	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l

<sup>1</sup> Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin, Azithromycin und Roxithromycin verwendet werden.

<sup>2</sup> Die klinischen Nachweise für die Wirksamkeit von Makroliden bei Atemwegsinfektionen mit *H. influenzae* sind aufgrund der hohen Spontanheilungsraten widersprüchlich. Sollte die Notwendigkeit bestehen, Makrolide gegen diese Spezies zu testen, sollten die epidemiologischen Cut-offs (ECOFFs) verwendet werden, um Stämme mit erworbener Resistenz zu erkennen. Die ECOFFs für die einzelnen Wirkstoffe sind: Azithromycin 4 mg/l, Clarithromycin 32 mg/l, Erythromycin 16 mg/l und Telithromycin 8 mg/l. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen ECOFF-Wert für Roxithromycin festzulegen.

#### 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: Mai 2024):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Corynebacterium minutissimum</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> ≈
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Bordetella pertussis</i> °
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
<b><i>Anaerobe Mikroorganismen</i></b>
<i>Cutibacterium acnes</i> ° §
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydia pneumoniae</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °

<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>Ω</sup>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Treponema pallidum</i> <sup>§</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Mycoplasma hominis</i>

<sup>°</sup> Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>§</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt in der Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition).

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

<sup>Ω</sup> Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10%.

<sup>≈</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 10%.

## 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Salz Erythromycinlactobionat ist wasserlöslich und wird daher zur intravenösen Applikation verwendet. Im Blut erfolgt eine rasche Hydrolyse in die antimikrobiell wirksame Base Erythromycin und die Lactobionsäure.

Pharmakokinetische Zielgrößen nach konstanter 60-minütiger intravenöser Infusion von 1g Erythromycin in Form des Lactobionats:

$C_{\max}$ (maximale Konzentration)	33,3 µg/ml
$t_{1/2}$ , (Halbwertszeit)	2,0 h
AUC (Fläche unter der Kurve)	71,8 mg · h/l

### 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 (Multienzymssystem 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 Multienzymssystem 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

100%

### **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 adäquaten und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

Da Reproduktionsstudien an Tieren nicht immer prädiktiv für den menschlichen Response sind, sollte dieses Arzneimittel 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**

Keine

### **6.2. Inkompatibilitäten**

Erythromycinlactobionat in Lösung verträgt sich - hauptsächlich aufgrund von pH-Verschiebungen - nicht mit  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Aminoglykosiden, Tetrazyklinen, Chloramphenicol, Colistin, Aminophyllin, Barbituraten, Diphenylhydantoin, Heparin, Phenothiazinen, Riboflavin (Vitamin B2), Vitamin B6 und Vitamin C. Erythrocin darf daher nicht mit den genannten Wirkstoffen 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. "Hinweise für Anwendung") verwendet werden, da es zu einer Ausfällung kommen kann.

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

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

## 6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Jeder Überkarton enthält 1 Flasche mit Erythrocin – Lactobionat und eine Gebrauchsinformation. Die Flasche ist eine Durchstechflasche aus Glas Typ 1 mit Stopfen aus Chlorobutyl/Kautschuk, Kunststoffkappe und Alubördelkappe.

Verfügbare Packungsgrößen

1 Stück

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

Anleitung zur Herstellung einer Infusionslösung

*Zubereitung der Stammlösung (5%ig):*

In die Durchstechflasche sind 20 ml Wasser für Injektionszwecke (siehe auch unter 6.2 "Inkompatibilitäten") einzubringen (entspricht einer Erythromycin-Konzentration von 50 mg/ml = 5%).

**Diese Stammlösung darf unter keinen Umständen als Bolusinjektion appliziert werden.**

*Zubereitung der Infusionslösung:*

Zur weiteren Verdünnung wird isotonische Natriumchlorid-Lösung empfohlen. Um die Infusionslösung zuzubereiten, füllt man die Stammlösung mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung (siehe auch unter 6.2 "Inkompatibilitäten") auf 250 bzw. 500 ml auf. Dies entspricht einer Wirkstoffkonzentration von ca. 0,4 bzw. 0,2%. Zur Vermeidung venöser Reizerscheinungen sollten Konzentrationen von über 1% nicht verwendet werden.

*Aufbewahrungshinweis:*

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die 5%ige Stammlösung für bis zu 2 Wochen bei 5°C (Kühlschrank) sowie für bis zu 24 Stunden bei 25°C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Die chemische Stabilität wurde für die gebrauchsfertige Infusionslösung für bis zu 8 Stunden bei 25°C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten sowohl die 5%ige Stammlösung als auch die gebrauchsfertige Infusionslösung unmittelbar nach ihrer Herstellung verwendet werden. Wenn die Zubereitungen nicht sofort eingesetzt werden, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sofern die Herstellung der Zubereitungen nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, sollten die 5%ige Stammlösung nicht länger als 24 Stunden und die gebrauchsfertige Infusionslösung nicht länger als 6 Stunden bei jeweils 2 bis 8°C aufbewahrt werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Amdipharm Ltd., Dublin 4, Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

9741

## **9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.07.1957

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.07.2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2024

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

NR, apothekenpflichtig