



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erythromycin Inresa i.v. 1 g
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält: Erythromycinlactobionat 1.488,2 mg (entsprechend 1.000 mg Erythromycin)

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie von akuten und chronischen Infektionen, die durch erythromycinempfindliche Krankheitserreger verursacht werden, wenn aufgrund des Schweregrads der Infektion hohe Serumkonzentrationen des Antibiotikums wünschenswert sind oder eine orale Behandlung nicht möglich ist:

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

können (z. B. Alternative bei Penicillinallergie)

- Syphilis (Lues) im primären Stadium, wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z. B. Alternative bei Penicillinallergie)
- Aktinomykose (*Actinomyces israeli*), wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z. B. Alternative bei Penicillinallergie).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Erythromycin Inresa i.v. 1 g zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der Empfindlichkeit der Erreger und der Schwere der Erkrankung. Soweit nicht anders verordnet gelten die folgenden Angaben dabei als Richtwerte.

Dosierung für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren

Die Tagesdosis für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren beträgt für die meisten Infektionen 15-20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1-2 g Erythromycin, beziehungsweise 1-2 Durchstechflaschen Erythromycin Inresa i.v. 1 g) verteilt auf 3-4 Einzelgaben. Indikationsabhängig kann die Dosis bis auf 4 g Erythromycin (4 Durchstechflaschen Erythromycin Inresa i.v. 1 g), verteilt auf 3-4 Einzelgaben, erhöht werden.

Säuglinge und Kinder bis 12 Jahre

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.

In der Pädiatrie wird alternativ eine Dosis von 300-600 mg Erythromycin/m² verwendet.

Spezielle Dosierungsempfehlungen:

Akute Gonorrhoe

Die Tagesdosis beträgt 2 g Erythromycinbase (entsprechend 2 Durchstechflaschen Erythromycin Inresa i.v. 1 g) pro Tag, aufgeteilt in 4 Einzelgaben, über 7 Tage. Der Erfolg einer Therapie gegen Gonokokken sollte durch eine bakteriologische Kontrolluntersuchung 3-4 Tage nach Therapieende überprüft werden.

Syphilis (Lues) im frühen Stadium

Mittel der Wahl zur Behandlung aller Stadien der Syphilis ist Penicillin. Resistenzentwicklungen wurden bisher nicht beobachtet. Erythromycin wird als Mittel nur dann eingesetzt, wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z. B. Alternative bei Penicillinallergie).

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

Die Tagesdosis beträgt 2 g Erythromycinbase (entsprechend 2 Durchstechflaschen Erythromycin Inresa i.v. 1 g) pro Tag, aufgeteilt in 2 Einzelgaben, über einen Zeitraum von 7 Tagen.

Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin-Konzentration über 180 µmol/l oder 2,0 mg/dl) bzw. Anurie beträgt die Tagesmaximaldosis für Jugendliche über 12 Jahren und Erwachsene 2 g Erythromycinbase, entsprechend 2 Durchstechflaschen Erythromycin Inresa i.v. 1 g pro Tag. Diese Tagesdosis sollte nicht überschritten werden.

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

Art der Anwendung

Erythromycin Inresa i.v. 1 g darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Die intraarterielle Injektion/Infusion ist streng kontraindiziert. Sie kann zu Gefäßspasmen mit Ischämie führen.

Auch die intramuskuläre Applikation ist kontraindiziert.

Die Tagesdosis sollte in mehrere Einzeldosen aufgeteilt werden, die jeweils über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert werden, da es bei zu rascher i.v.-Gabe häufig zu Venenschmerzen, einer Phlebitis oder Kreislaufreaktionen kommen kann.

Das entspricht bei 100 ml i.v.-Infusionslösung ca. 35 Tropfen/min (bei 250 ml: 85-90 Tropfen/min, bei 500 ml 170-180 Tropfen/min).

Zubereitung der Stammlösung (5 %ig):

In die Durchstechflasche (Erythromycin Inresa i.v. 1 g) sind 20 ml Wasser für Injektionszwecke einzubringen (Erythromycin-Konzentration 50 mg/ml = 5 %). Diese Stammlösung darf unter keinen Umständen als Bolusinjektion appliziert werden.

Zubereitung der i.v.-Infusionslösung:

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

Hinweis für Diabetiker: Bei Verwendung von Glucose sind je nach Menge der verwendeten Glucose dem Patienten die entsprechenden Broteinheiten mitzuteilen.

Um venöse Reizerscheinungen zu vermeiden, sollten Konzentrationen von über 1 % Erythromycinlactobionat nicht verwendet werden. Zubereitung der i.v.-Infusionslösung, siehe Tabelle 1



Tabelle 1

Beispiel für die Zubereitung der i.v.-Infusionslösung:				
Wirkstoffmenge	Stammlösung 5 %ig	0,9 %ige NaCl-Lösung	i.v.-Infusionslösung	Wirkstoff- konzentration
1.000 mg	20 ml Wasser	230 ml	250 ml	0,4 %
1.000 mg	20 ml Wasser	480 ml	500 ml	0,2 %

Aus mikrobiologischer Sicht sollten sowohl die Stammlösung (5 %ig) als auch die gebrauchsfertige Infusionslösung unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden! Restmenge verwerten!

Dauer der Anwendung

Bei bakteriellen Infektionskrankheiten richtet sich die Therapiedauer nach dem Verlauf der Infektion. Normalerweise ist eine Therapiedauer von 7 – 8 Tagen ausreichend. Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte auch nach Abklingen der Krankheitssymptome die Therapie mit Erythromycin Inresa i.v. 1 g, bzw. einem oralen Erythromycin, unbedingt noch 2 – 3 Tage weitergeführt werden.

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

Eine länger dauernde Therapie mit Erythromycin oder Wiederholungstherapien sollten nur nach strenger Indikationsstellung und unter fortlaufender Überwachung erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Erythromycin Inresa i.v. 1 g darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Makrolid-Antibiotika.
- Erythromycin ist kontraindiziert bei Patienten, die Lomitapid, Astemizol, Terfenadin, Domperidon, Cisaprid, oder Pimozid einnehmen (s. Abschnitt 4.5).
- Erythromycin sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die bereits eine QT-Verlängerung (angeborene, familiär vorkommende oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder ventrikuläre 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 QT-Intervalls).
- schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).
- gleichzeitiger Einnahme von Ergotamin oder Dihydroergotamin.
- klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen (z. B. ventrikulären Arrhythmien)

oder bei schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV) (siehe Abschnitt 4.4).

- 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, da ein erhöhtes Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, besteht (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Ereignisse

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 gemeldet.

Erythromycin sollte in folgenden Fällen mit Vorsicht angewendet werden bei:

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

Ältere Patienten können empfindlicher auf medikamentenassoziierte Wirkungen auf das QT-Intervall reagieren (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.

Allergische Reaktionen

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.

Muskulatur und Nervensystem

Bei Patienten mit Myasthenia gravis kann Erythromycin zu einer Exazerbation der Myasthenia gravis führen (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall muss Erythromycin sofort abgesetzt werden.

Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern

Es gibt Berichte über infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS) bei Säuglingen nach Behandlung mit Erythromycin. 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 Erkrankungen bei Säuglingen mit wesentlicher Mortalität und Morbidität (wie etwa Keuchhusten oder Chlamydien) angewendet wird, muss der Vorteil der Behandlung mit Erythromycin gegen das mögliche Risiko der Entstehung von IHPS abgewogen werden. Eltern sollten darüber informiert werden, dass sie sich an ihren Arzt wenden müssen, wenn es bei der Ernährung von Säuglingen zu Erbrechen oder Reizbarkeit kommt.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind die entsprechenden Hinweise zur Dosierung (s. Abschnitt „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“) zu beachten.

Langzeitanwendung oder Verwendung hoher Dosen

Bei einer Therapiedauer länger als 3 Wochen oder einer Wiederholungstherapie wird eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, der Leber- und Nierenfunktionswerte empfohlen.



Eine längerfristige und/oder wiederholte Anwendung von Erythromycin Inresa i.v. 1 g kann zu einer Neu- oder Zweitinfektion mit erythromycinresistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen. Auf Zeichen einer möglichen Folgeinfektion mit solchen Erregern ist zu achten. Folgeinfektionen müssen entsprechend behandelt werden.

Erythromycin Inresa i.v. 1 g kann die Katecholamin-Bestimmung im Urin verfälschen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Erythromycin Inresa i.v. 1 g sollte nicht mit **Chloramphenicol, Clindamycin** oder **Lincomycin** kombiniert werden, da ein antagonistischer Effekt möglich ist. Das gleiche trifft für die Kombination von Erythromycin Inresa i.v. 1 g mit **Streptomycin, Tetracyclinen** sowie **Colistin** zu. Zwischen Erythromycin und Lincomycin bzw. Erythromycin und Clindamycin besteht eine partielle Kreuzresistenz der Erreger.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin Inresa i.v. 1 g und **Theophyllin** können die Theophyllin-Konzentrationen im Blut erhöht sein, so dass Nebenwirkungen durch Theophyllin auftreten können. Dasselbe trifft auch für die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin Inresa i.v. 1 g und **Carbamazepin, Clozapin** bzw. **Phenytoin** oder **Valproinsäure** zu. In entsprechenden Fällen sollten daher die Theophyllin- bzw. Carbamazepin-, Clozapin-, Phenytoin- oder Valproinsäure-Konzentrationen kontrolliert und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Erythromycin Inresa i.v. 1 g kann die nephrotoxischen Wirkungen von **Ciclosporin A** – vor allem bei Niereninsuffizienz – verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin Inresa i.v. 1 g und Antihistaminika wie **Terfenadin** sowie **Astemizol** oder auch Wirkstoffen wie **Cisaprid** oder **Pimozid** kann es in Einzelfällen zu QT-Zeit-Verlängerungen im EKG und unter Umständen zu lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien (Torsade de pointes) kommen. Daher dürfen Medikamente mit diesen Wirkstoffen während einer Therapie mit Erythromycin nicht angewendet werden.

Tabelle 2

Wechselwirkungen von Erythromycin mit anderen Mitteln	
anderes Medikament	Folge der Wechselwirkung
Alfentanil Bromocriptin Carbamazepin Chinidin Ciclosporin Clozapin Disopyramid Felodipin Methylprednisolon Midazolam Orale Gerinnungshemmer (z. B. Warfarin, Rivaroxaban) Phenytoin Tacrolimus (FK 506) Theophyllin Triazolam Valproinsäure Zopiclon	Wirkungsverstärkung bzw. Auftreten toxischer Effekte als Folge einer verminderten Elimination
Astemizol Cisaprid Pimozid Terfenadin	kardiale Reizleitungsstörungen und bestimmte Formen von Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes)
Pentamidin (i.v.) / Erythromycin (i.v.) Antiarrhythmika der Klasse I und III (vor allem Amiodaron und Disopyramid)	Auftreten von Torsade de pointes (Einzelfälle)
Digoxin	Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Digoxins
Cimetidin	Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Erythromycins
Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)	Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Erythromycins
Omeprazol	Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Erythromycin und Omeprazol
Ergotamin-Präparate	Verstärktes Risiko einer ischämischen Reaktion (selten)
Lovastatin	Verstärkung der Rhabdomyolyse, die durch Lovastatin ausgelöst werden kann
Orale Antikonceptiva („Pille“)	in Einzelfällen kann die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung in Frage gestellt sein

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

Die Elimination folgender Arzneistoffe kann durch die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin Inresa i.v. 1 g verzögert werden, so dass es zu einer Wirkungsverstärkung dieser Medikamente kommen kann: **Alfentanil, Bromocriptin, Chinidin** und **Disopyramid, Felodipin, Methylprednisolon, Midazolam** bzw. **Triazolam, Tacrolimus (FK 506), Zopiclon**. Es gibt Berichte über erhöhte gerinnungshemmende Wirkungen, wenn Erythromycin und **orale Gerinnungshemmer** (z. B. Warfarin, Rivaroxaban) gleichzeitig angewendet werden.

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

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

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

In Einzelfällen kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin und **Dihydroergotamin** oder einem **nichthydrieren Mutterkornalkaloid** zu einer verstärkten Vasokonstriktion und als Folge davon zu Ischämie kommen.

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



In Einzelfällen kann die Rhabdomyolyse, die unter **Lovastatin**-Therapie beobachtet worden ist, durch die gleichzeitige Gabe von Erythromycin möglicherweise verstärkt werden.

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

In Verbindung mit Antiarrhythmika vom „Chinidin-Typ“ (vor allem **Amiodaron** und **Disopyramid**) wurde in Einzelfällen über die Gefahr einer übermäßigen QT-Verlängerung, verbunden mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Kammerarrhythmien, einschließlich „Torsade de pointes“ berichtet, weshalb diese Kombinationen kontraindiziert sind.

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.

Eine gleichzeitige Anwendung von Erythromycin und **Lomitapid** ist aufgrund der Gefahr stark erhöhter Transaminasen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkungen, **siehe Tabelle 2**

Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Einnahme hormonaler Kontrazeptiva („Pille“).

In seltenen Fällen kann unter der Therapie mit Erythromycin und seinen Derivaten die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkungen von oralen hormonalen Kontrazeptiva („Pille“) in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nichthormonale empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 wurden kardiovaskuläre Fehlbildungen nach Anwendung von Arzneimitteln, die Erythromycin enthalten, in der frühen Schwangerschaft berichtet.

Von Erythromycin wurde gemeldet, dass es die Plazentaschranke in Menschen überwinden kann. Die fötalen Plasmapegel bleiben jedoch allgemein gering.

Es wurde gemeldet, dass die Anwendung von Makrolid-Antibiotika durch die Mutter innerhalb von 10 Wochen vor der Entbindung mit einem höheren Risiko infanter hypertropher pylorischer Stenose (IHPS) verbunden sein kann.

Erythromycin sollte in der Schwangerschaft nur bei klarer Notwendigkeit angewendet werden.

Stillzeit

Der Wirkstoff geht zu etwa 50 % in die Muttermilch über und kann beim Säugling Magen-Darm-Störungen, aber möglicherweise auch die Ausbildung einer Pylorusstenose verursachen. Weiterhin ist eine Sensibilisierung oder eine Sprosspilzbesiedelung möglich.

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

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

Nach den bisherigen Erfahrungen hat Erythromycin Inresa i.v. 1 g keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit.

Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$)

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

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

Allergische Reaktionen:

Allergische Hautreaktionen wie Hautrötung und urtikarielles Exanthem sind gelegentlich beobachtet worden. Selten treten Quincke-Ödem, Gelenkschwellungen und Arzneimittelfieber auf.

Sehr selten kann es zu einem anaphylaktischen Schock kommen, der entsprechende Notfallmaßnahmen erfordert. Diese Reaktionen treten teilweise schon bei Erstanwendung auf.

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit einer Erythromycin-Therapie über schwere Hauterscheinungen (Erythema exsudativum multiforme) mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen bis hin zu einem Stevens-Johnson-Syndrom (vor allem bei Kindern aller Altersstufen) berichtet worden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

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

Sehr selten kann es nach Gabe von Erythromycin Inresa i.v. 1 g bei Kindern zu einer spastisch-hypertrophischen Pylorusstenose kommen.

Treten während oder in den ersten Wochen nach Behandlung mit Erythromycin Inresa i.v. 1 g schwere, anhaltende Durchfälle auf, so ist an eine pseudomembranöse Kolitis, meist ausgelöst durch *Clostridium difficile*, zu denken.

Wirkungen auf das Leber-Gallesystem

Die Anwendung von Erythromycin Inresa i.v. 1 g führt gelegentlich zu einem Anstieg bestimmter Leberenzyme (GPT, GOT, LDH, AP, γ -GT) als Ausdruck einer leichten Leberzellschädigung. Sehr selten wurden Hepatitis, Hepatomegalie und Leberversagen beschrieben.

Die längerdauernde Therapie (2-3 Wochen) mit Erythromycin Inresa i.v. 1 g kann selten infolge einer Sensibilisierung zu einer intrahepatischen Cholestase bzw. zu einem cholestatischen Ikterus mit z.T. kolikartigen Leibscherzen, besonders bei schon vorher bestehender Leberschädigung, bei Wiederholungsbehandlungen und bei Allergikern, führen. Begleitsymptome einer Cholestase können u.a. Brechreiz, Erbrechen, Urtikaria, Eosinophilie, Fieber und Bauchkrämpfe sein.

Diese Reaktionen können schon bei Erstanwendung mit Erythromycin Inresa i.v. 1 g auftreten. Die Gefahr des Auftretens steigt durch eine wiederholte Anwendung bzw. bei einer länger als 10 Tage andauernden Therapie.

Wirkungen auf das Pankreas

Im Zusammenhang mit einer Erythromycinethylsuccinat-Therapie ist sehr selten eine Pankreatitis beobachtet worden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Ototoxische Reaktionen

Sehr selten wurde über Tinnitus und vorübergehende Hörverluste bzw. Taubheit nach Gabe von Erythromycin berichtet. Diese Störungen sind konzentrationsabhängig und treten eher bei Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion oder bei hoher Dosierung (4 g Erythromycin pro Tag und mehr) auf.



Herzerkrankungen

Herzstillstand, Kammerflimmern (Häufigkeit nicht bekannt)

Weitere Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen treten bei einer Therapie mit Erythromycin Inresa i.v. 1 g sehr selten auf:

1. Interstitielle Nephritis
2. Demaskierung bzw. Verschlimmerung des Krankheitsgeschehens bei Myasthenia gravis.

Folgende sehr seltene Nebenwirkungen (nähere Erläuterungen zu diesen Nebenwirkungen siehe oben) können unter Umständen akut lebensbedrohlich sein:

Pseudomembranöse Kolitis

Hier muss eine Beendigung der Therapie mit Erythromycin Inresa i.v. 1 g in Abhängigkeit von dem Grund der Arzneimittelanwendung (Indikation) erwogen und ggf. sofort eine angemessene Therapie (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist) eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Darmperistaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie)

Hier muss die Therapie mit Erythromycin Inresa i.v. 1 g sofort abgebrochen werden und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

Sonstige Nebenwirkungen

Insbesondere die längere Anwendung von Antibiotika kann das Wachstum von Pilzen und von gegen das eingesetzte Arzneimittel resistenten Bakterien begünstigen. Der Patient sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Falls eine Folgeinfektion auftritt, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung, Therapie bei Überdosierung

Bei einer geringen Überdosierung von Erythromycin Inresa i.v. 1 g ist kaum mit Vergiftungserscheinungen zu rechnen (s.

aber bzgl. der Möglichkeit der Ototoxizität Abschnitt Toxikologische Eigenschaften). Es können Magen-Darm-Störungen in Form von Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, weichen Stühlen oder Durchfall auftreten.

Berichte über Vergiftungsfälle mit Erythromycin liegen bisher nicht vor.

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung

ATC-Code: J01FA01

Erythromycin gehört zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika. Makrolid-Antibiotika sind durch einen makrozyklischen Laktoring charakterisiert. Erythromycin A, das der Hauptbestandteil der üblichen Handelspräparate ist, besteht aus einem 14-gliedrigen Laktoring und 2 Zuckern, einem neutralen Zucker (Cladinose) und einem Aminozucker (Desosamin). Erythromycin ist eine schwache Base. Mittels seiner Dimethylaminogruppe kann es mit Säuren Salze bilden. Die alkoholische Hydroxylgruppe in 2'-Stellung des Desosamins kann verestert werden wie z. B. Erythromycinethylsuccinat und Erythromycinestolat.

Therapeutisch verwendet werden die Erythromycinbase, die Erythromycin-Ester Erythromycinethylsuccinat und Erythromycinpropionat (letzterer als Salz mit Laurylsulfonsäure unter dem Namen Ery-

thromycinestolat), das in Wasser unlösliche Salz Erythromycinstearat (für die orale Anwendung) sowie die in Wasser löslichen Salze Erythromycinolactobionat und Erythromycinlactobionat (beide für die parenterale Applikation).

Bakteriologisch wirksam ist nur die freie Erythromycinbase. Sie hemmt die Proteinsynthese empfindlicher Keime durch Bindung an die bakterielle 50-S-Ribosomenuntereinheit dieser Keime und inhibiert dabei die Translokation der Aminoacyl-t-RNS.

Häufigster Resistenztyp

Die plasmidvermittelte Fähigkeit des Erregers, die ribosomale RNA durch Methylierung zu verändern, ist der am häufigsten zu beobachtende Resistenztyp. Er führt zu einer Abnahme der Bindungsstellen von Erythromycin am bakteriellen Ribosom und damit zu einer partiellen Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika (s. u.) und wird sehr häufig bei Staphylokokken, weniger bei Streptokokken aber auch bei *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae*, Listeria- und Legionella-Spezies beobachtet. Es besteht zwischen Erythromycin und Lincomycin bzw. Clindamycin eine partielle Kreuzresistenz der Erreger.

Zweithäufigster Resistenztyp

Diese Resistenz beruht auf einer Mutation, die zu einer Strukturveränderung an der bakteriellen 50-S-Ribosomeneinheit führt. Diese durch strukturelle Adaptation erworbene Resistenz (sekundäre Mutation) bedingt einen hohen Grad an Resistenz gegenüber Erythromycin. Nachgewiesen wurde

Tabelle 3a

Aktuelle Resistenz gegen Erythromycin bei indikationsrelevanten Erregern		
Sensible Spezies	Beobachteter Resistenz-Bereich	Bemerkungen
Aerobe Gram-positive Bakterien		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,0 % – 7,9 %	
<i>Streptococcus</i> spp	0,0 % – < 10 %	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin sensibel)	1,3 % – 17,7 %	
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,0 %	
Aerobe Gram-negative Bakterien		
<i>Bordetella pertussis</i>	0,0 %	
<i>Bordetella parapertussis</i>	0,0 %	
<i>Campylobacter jejuni</i>	< 10 %	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,0 %	
Anaerobe Bakterien		
<i>Prevotella</i> spp.	7,2 % – 9,1 %	
<i>Clostridium</i> spp.	3,4 % – 8,3 %	
Andere Bakterien		
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0,0 %	Keine Standard-Testmethode!

(Gutachterliche Stellungnahme zur aktuellen Resistenz relevanter Erreger gegen Erythromycin erfolgte im Jahr 2000).



Tabelle 3b

Aktuelle Resistenz gegen Erythromycin bei indikationsrelevanten Erregern		
	Beobachteter Resistenz-Bereich	Bemerkungen
Wechselnd empfindliche Bakterien		
Aerobe Gram-positive Bakterien		
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin sensibel)	4,0 % – 25,8 %	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin intermediär)	11,5 % – 25,8 %	
Andere <i>Streptococcus</i> spp.	0,0 % – < 50 %	
Anaerobe Bakterien		
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	> 10 % – < 50,0 %	
<i>Bacteroides fragilis</i>	27,4 %	
<i>Bacteroides ovatus</i>	40,0 %	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	47,1 %	
<i>Bacteroides vulgatus</i>	13,8 %	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	33,3 % – 52,0 %	
Resistente Spezies		
Aerobe Gram-positive Bakterien		
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	62,6 % – 92,9 %	
<i>Staphylococcus</i> , coagulase-negativ	24,4 % – 86,7 %	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin resistent)	29,1 % – 51,2 %	
<i>Streptococcus viridans</i> (Penicillin resistent)	> 50 %	
<i>Enterococcus faecalis</i>	26,9 % – 98,3 %	
<i>Enterococcus faecium</i>	40,0 % – 97,5 %	
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	> 50 %	
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	> 50 %	
Aerobe Gram-negative Bakterien		
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,5 % – 74,4 %	
<i>Escherichia coli</i> und alle anderen Enterobacteriaceae	99,9 % – 100,0 %	
Anaerobe Bakterien		
<i>Bacteroides fragilis</i> Gruppe	70,2 %	
<i>Bacteroides caccae</i>	63,6 %	
<i>Bacteroides distasonis</i>	75,0 %	
<i>Fusobacterium</i> spp.	64,7 %	
Sonstige Mikroorganismen		
<i>Mycoplasma hominis</i>	100,0 %	

(Gutachterliche Stellungnahme zur aktuellen Resistenz relevanter Erreger gegen Erythromycin erfolgte im Jahr 2000)

dieser Resistenztyp bei *Escherichia coli* sowie bei einigen *Streptococcus pyogenes*-Stämmen. Er tritt möglicherweise auch bei *Staphylococcus aureus*-Stämmen auf.

Seltener Resistenztyp

Zur Inaktivierung des Erythromycins bzw. zur Reduzierung der Penetrationsfähigkeit in die Bakterienzelle (entsprechend der natürlichen Resistenz bei Enterobacteriaceen) kann es durch eine Erythromycin-Esterase kommen (plasmidcodierter Resistenztyp).

Hinweis

Eine breitgestreute Anwendung von Erythromycin bei Staphylokokken-Infektionen sollte aufgrund der raschen Resistenzentwicklung unterbleiben.

Die Anwendung von Erythromycin schon bei Verdacht auf Staphylokokken-Infektionen sollte wegen der relativ hohen Resistenzquoten (20 - 40 %) nur nach Überprüfung der Sensitivität (Antibiogramm) erfolgen.

Wirkungsspektrum von Erythromycin

Bei dem nachfolgend aufgeführten Wirkungsspektrum von Erythromycin handelt es sich ausschließlich um in vitro Daten. Eine Aussage über die klinische Wirksamkeit des Wirkstoffes gegenüber den als sensitiv, intermediär bzw. resistent beurteilten Erregern ist damit nicht notwendigerweise verbunden.

Sensitivität

Es werden für die Erythromycinbase die nachfolgend aufgeführten vorläufigen minimalen inhibitorischen Konzentrationen (MIC) vorgeschlagen:

für sensitive Keime ≤ 1 mg/l, für Keime mit mittlerer Empfindlichkeit 2 – 4 mg/l und für resistente Keime ≥ 8 mg/l [Grenzwerte (Breakpoints) nach DIN 58 940].

Das Vorkommen erworbener Resistenzen kann bei bestimmten Spezies geographisch schwanken und sich mit der Zeit verändern, weshalb lokale Resistenzdaten beachtet werden sollten.

Die unten stehende Tabelle kann nur einen Anhalt für die Wahrscheinlichkeit geben, ob die Mikroorganismen sensibel sind oder nicht.

Resistenzen, siehe Tabellen 3a und 3b

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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

Sind hohe Erythromycin-Plasmakonzentrationen erforderlich, stehen mit dem Lactobionat und Glucoheptonat wasserlösliche Salze für die intravenöse Applikation zur Verfügung.

Proteinbindung

Die Bindung der Erythromycinbase 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 der Erythromycinbase 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-Konzentrationen im Vollblut sind daher höher als die Plasmakonzentrationen. 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.

Metabolismus

Lebermikrosomen (Multienzymsystem P450 3A4) vermögen die N-Methylgruppen oxidativ abzuspalten. Genaue Untersuchungen am Menschen liegen nicht vor, doch ist anzunehmen, dass ein Teil (bis zu 50 %) des Erythromycins demethyliert wird. N-Desmethyl-Erythromycin besitzt weniger als 20 % der antimikrobiellen Wirkung der Muttersubstanz. Bei zahlreichen anderen Substanzen verhindert Erythromycin die durch das Multienzymsystem P450 3A katalysierte Oxidation.

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 Metaboliten liegen nicht vor. Die Halbwertszeit der Erythromycinbase 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 sei, wird unterschiedlich beantwortet, obwohl die Halbwertszeit bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert ist. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei solchen Patienten eine Tagesdosis von 2 g Erythromycin nicht zu überschreiten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute und chronische orale Toxizität von Erythromycin ist gering.

Präklinische Untersuchungen zur Mutagenität und eine Langzeituntersuchung zur Erfassung des tumorerzeugenden Potentials waren negativ.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Die gemeinsame Anwendung von Erythromycin Inresa i.v. 1 g mit Betalaktamantibiotika, Aminoglykosiden, Tetrazyklinen, Chloramphenicol, Colistin, Aminophyllin, Barbituraten, Diphenylhydantoin, Heparin, Phenothiazinen, Riboflavin, Vitamin B6 und Vitamin C darf nicht in der Mischspritze, sondern muss getrennt erfolgen. Kochsalzlösungen oder andere Lösungen, die anorganische Salze enthalten, dürfen nicht zur Herstellung der parenteralen Stammlösungen verwendet werden, da es zu einer Ausfällung kommen kann. Es ist zu beachten, dass Erythromycin-Lösungen nur kurze Zeit (vor Licht und Wärme geschützt) haltbar sind.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- Im unversehrten Behältnis: 3 Jahre
- Nach Zubereitung: unmittelbar nach Zubereitung verwenden! Restmenge verwerfen!

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 1.488,2 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (N1).

Packung mit 10 Durchstechflaschen mit 1.488,2 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (N3).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Inresa Arzneimittel GmbH
 Obere Hardtstraße 18
 79114 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

6940743.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

04/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



**Inresa
 Arzneimittel
 GmbH**