

Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosierbeutel mit 4 g Granulat zur Herstellung einer Einzeldosiersuspension enthält 1.176 mg Erythromycinethylsuccinat, entspr. 1.000 mg Erythromycin.

Jeder Dosierbeutel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1.000 mg Erythromycin (als Erythromycinethylsuccinat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Natriumverbindungen, Isomalt und Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißes Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

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

- Infektionen der tiefen Atemwege:
 - Akute bakterielle Exacerbation der chronischen Bronchitis
 - Pneumonien, insbesondere durch atypische Erreger wie Legionellen und Mykoplasmen (siehe Abschnitt 4.4)
 - Keuchhusten und Keuchhustenprophylaxe
- Infektionen des Hals-, Nasen- und Ohrenbereichs: Akute bakterielle Otitis media (adäquat diagnostiziert), akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert), Pharyngitis (als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillinallergie), Tonsillitis (als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillinallergie)
- Schwere Formen der Akne vulgaris
- Erysipel, als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillinallergie
- Scharlach, als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillinallergie
- Einschlusskörperchen-Konjunktivitis und Trachom, verursacht durch *Chlamydia trachomatis*
- Diphtherie (auch zur Sanierung von Diphtheriebakterienträgern oder -ausscheidern).
- Urethritis, verursacht durch *Chlamydia trachomatis* oder *Ureaplasma urealyticum*
- Syphilis (Lues) im primären Stadium, wenn andere, besser wirksame Antibiotika nicht gegeben werden können (z. B. Alternative bei Penicillinallergie) (siehe Abschnitt 4.4).

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach der Empfindlichkeit der Erreger und der Schwere der Erkrankung. Die folgenden Angaben dienen dabei als Richtwerte.

Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB

ratiopharm

Soweit nicht anders verordnet gelten nachfolgende Dosierungen:

Kinder bis zum 8. Lebensjahr:

Die Tagesdosis beträgt für Säuglinge und Kinder bis zu 8 Jahren (bis 30 kg Körpergewicht) 30 (- 50) mg Erythromycin pro kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt in 3 - 4 Einzelgaben.

Kinder ab dem 8. bis zum 14. Lebensjahr:

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

Für die zuvor genannten Altersgruppen stehen niedriger dosierte Darreichungsformen zur Verfügung.

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

Die Tagesdosis beträgt 1,5 - 2 g Erythromycin pro Tag, aufgeteilt in 3 oder 4 Einzelgaben.

Auch für diese Dosierungen stehen niedriger dosierte Darreichungsformen zur Verfügung.

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

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

Spezielle Dosierungsempfehlungen:

– *Syphilis (Lues) im primären Stadium*

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

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

Die Tagesdosis beträgt 2,5 - 3 g Erythromycin, entsprechend aufgeteilt in 3 Einzelgaben, über einen Zeitraum von 7 Tagen.

Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

Art der Anwendung

Den Beutelinhalt in genügend Wasser oder Tee schütten, gut umrühren und sofort trinken.

Angaben zum Resorptionsverhalten

Die Einnahme während der Mahlzeiten beeinträchtigt die Resorption des Erythromycins. Deshalb sollte *Erythromycin-ratiopharm[®]* möglichst 1 bis 2 Stunden vor oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wegen der möglichen besseren Einnahmeakzeptanz erscheint es gerechtfertigt, dass Kinder Erythromycin auch während der Mahlzeiten einnehmen.

Dauer der Anwendung

Bei bakteriellen Infektionskrankheiten richtet sich die Therapiedauer nach dem Verlauf und Schwere der Infektion. Normalerweise ist eine Therapiedauer von 7-8 Tagen ausreichend. Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte auch nach Abklingen der Krankheitssymptome *Erythromycin-ratiopharm[®]* unbedingt 2 - 3 Tage länger eingenommen werden.

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

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

4.3. Gegenanzeigen

Erythromycin-ratiopharm[®] darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen andere Makrolid-Antibiotika.
- schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).
- gleichzeitiger Einnahme von Ergotamin oder Dihydroergotamin.
- angeborener oder erworbener QT-Intervallverlängerung (siehe Abschnitt 4.4).
- Störungen des Elektrolythaushaltes (besonders bei einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) (siehe Abschnitt 4.4).
- klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen (z. B. ventrikulären Arrhythmien) oder bei schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV) (siehe Abschnitt 4.4).
- gleichzeitiger Einnahme mit bestimmten Antihistaminika wie Terfenadin sowie Astemizol oder auch Wirkstoffen wie Cisaprid oder Pimozid, da es zu QT-Intervallverlängerungen im EKG und unter Umständen zu lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien (Torsade de pointes) kommen kann.
- gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die ebenfalls zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, wie z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, bestimmte Neuroleptika, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Arsentrioxid, Methadon und Budipin, bestimmte Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel sowie Pentamidin i.v. (siehe Abschnitt 4.5).
- gleichzeitiger Einnahme von Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln muss während der Einnahme von Erythromycin unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herzrhythmusstörungen

Sowohl in präklinischen Untersuchungen als auch beim Menschen wurden nach Erythromycin-Exposition Veränderungen der Herz-Elektrophysiologie in Form einer QT-Intervallverlängerung beobachtet. Deshalb ist eine therapeutische Anwendung von Erythromycin aus Gründen der Arzneimittelsicherheit kontraindiziert bei Patienten mit hohen Risikofaktoren für kardialen Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.3).

Treten unter Therapie mit Erythromycin Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auf, die Zeichen von Arrhythmien sein können, ist umgehend eine Untersuchung des Patienten einschließlich EKG und Bestimmung des QT-Intervalls einzuleiten.

Bei Risikofaktoren für Elektrolytstörungen wie Diuretika-/Laxantienmedikation, Erbrechen, Durchfall, Anwendung von Insulin in Notfallsituationen, Nierenerkrankungen oder anorektischen Zuständen sind adäquate Laborkontrollen und ggf. ein entsprechender Elektrolytausgleich durchzuführen, da Elektrolytstörungen die Wahrscheinlichkeit von Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Muskulatur und Nervensystem

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

Rhabdomyolyse mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde in schwer kranken Patienten beobachtet, die Erythromycin und gleichzeitig Simvastatin, Lovastatin oder Atrovastatin eingenommen haben (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Einnahme von Erythromycin mit Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die gleichzeitig andere Statine einnehmen, sollten vom Arzt darauf hingewiesen werden auf Anzeichen einer Myopathie zu achten (z. B. unerklärliche Muskelschmerzen oder Schwäche oder dunkel gefärbter Urin). Wenn eine Myopathie auftritt, muss die Einnahme des Statins sofort beendet werden.

Allergische Reaktionen

Ebenso wie für andere Makrolide wurden seltene schwerwiegende allergische Reaktionen, zum Beispiel schwere Hauterscheinungen wie Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (insbesondere bei Kindern aller Altersstufen) oder akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), sowie angioneurotisches Ödem oder Anaphylaxie, 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.

Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB

ratiopharm

Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen

Sehr selten kann während oder bis zu 10 Wochen nach der Therapie mit Erythromycin eine pseudomembranöse Enterokolitis 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 cholestaten Ikterus z. T. mit kolikartigen Bauchschmerzen, Brechreiz, Erbrechen, Urticaria, Eosinophilie und Fieber, besonders bei schon vorher bestehender Leberschädigung, bei Wiederholungsbehandlungen und bei Allergikern, führen (siehe Abschnitt 4.8).

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Zur Anwendung und Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion, siehe Abschnitt 4.2.

Pneumonie

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

Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern

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

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

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 Fröhsyphilis behandelt worden sind, sollten einer angemessenen Penicillin-Therapie unterzogen werden.

Erbrechen und Durchfall

Dieses Arzneimittel kann zu Erbrechen und Durchfall führen (siehe Abschnitt 4.8).

In diesem Fall kann die Wirksamkeit dieses und/oder anderer gleichzeitig eingenommener Arzneimittel (wie z. B. oraler Kontrazeptiva) beeinträchtigt werden.

Verfälschung von Laborbestimmungen

Erythromycin kann die Katecholamin-Bestimmung im Urin verfälschen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 151,48 mg Natrium pro Dosierbeutel, entsprechend 7,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz oder der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Erythromycin-ratiopharm[®]* nicht einnehmen.

Erythromycin-ratiopharm® 1000 mg DB

ratiopharm

Hinweis für Diabetiker:

1 Dosierbeutel enthält 2.092 mg Isomalt und 24 mg Glucose.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tabelle: Wechselwirkungen von Erythromycin mit anderen Arzneimitteln

anderes Arzneimittel	Folge der Wechselwirkung
Arzneimittel, die nicht gleichzeitig eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt 4.3)	
Antiarrhythmika der Klasse Ia und III, Neuroleptika, Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Antibiotika (bestimmte Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel), einige Zytostatika (z. B. Arsentrioxid), einige nichtsedierende Antihistaminika (z. B. Astemizol, Terfenadin, Ebastin), sonstige (z. B. Methadon, Budipin, Cisaprid, Pimozid), Pentamidin (i.v.)/ Erythromycin (i.v.)	kardiale Reizleitungsstörungen und bestimmte Formen von schweren Herzrhythmusstörungen wie Torsade de pointes und Herzstillstand, Tod Arzneimittel, die das QT-Intervall signifikant verlängern, stellen eine Kontraindikation für eine Behandlung mit <i>Erythromycin-ratiopharm 1000 DB</i> dar (siehe Abschnitt 4.3).
Ergotamin-Präparate	Erhöhtes Risiko eines Vasospasmus und von Ischämien in den Extremitäten, anderen Geweben und des ZNS-Gewebes. Die gleichzeitige Einnahme von Erythromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin	Erythromycin hemmt den Abbau von Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin über CYP3A4. Hierdurch werden Nebenwirkungen dieser Statine (insbes. Rhabdomyolyse) verstärkt. Die gleichzeitige Einnahme ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Arzneimittel, bei deren gleichzeitiger Anwendung ggf. eine Dosisanpassung oder Überwachung von Laborwerten erforderlich ist	
Alfentanil, Alprazolam, Bromocriptin, Carbamazepin, Chinidin, Ciclosporin, Cilostazol, Clozapin, Colchicin, Cumarinderivate, (z. B. Warfarin), Digoxin,	Wirkungsverstärkung bzw. Auftreten toxischer Effekte (z. B. Nephrotoxizität von Ciclosporin A - vor allem bei Niereninsuffizienz) als Folge einer verminderten Elimination der anderen Arzneimittel. Gegebenenfalls sollte die Konzentration im Blut kontrolliert und eine Dosisanpassung vorgenommen werden; dies gilt insbesondere für Carbamazepin, Clozapin, Phenytoin oder Valproinsäure . Die Wechselwirkungen von Erythromycin mit anderen Arzneistoffen basieren hauptsächlich auf einer Beeinflussung des Metabolismus in der Leber. Häufiger

Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB

ratiopharm

Disopyramid, Felodipin, Methylprednisolon, Midazolam, Phenytoin, Sildenafil, Sirolimus, Tacrolimus, Tadalafil, Triazolam, Valproinsäure, Vardenafil, Verapamil, Vinblastin, Zopiclon	Mechanismus ist hierbei die Blockierung des Multienzymsystems P-450 (insbesondere von CYP3A) durch die Bildung eines stabilen Komplexes von Erythromycin mit diesem Enzymsystem. Hierdurch kommt es zu einer Verstärkung der Wirkung und Nebenwirkungen der anderen durch CYP3A verstoffwechselten Arzneimittel.
Theophyllin	Wirkungsverstärkung bzw. Auftreten toxischer Effekte als Folge einer verminderten Elimination des Theophyllins und Erniedrigung der Erythromycin-Blutspiegel in den subtherapeutischen Bereich (Gegebenenfalls sollte die Theophyllin-Konzentration im Blut kontrolliert und eine Dosisanpassung vorgenommen werden).
Statine	Die gleichzeitige Einnahme von Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Auch bei anderen Statinen können Nebenwirkungen (insbes. Myopathien) verstärkt werden.
Andere Wechselwirkungen	
Cimetidin, Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)	Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Erythromycins verbunden mit größerem Risiko für Nebenwirkungen
Omeprazol	Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Erythromycin und Omeprazol und damit Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien zeigte Erythromycin keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine adäquaten kontrollierten Studien an Schwangeren. Nach Beobachtungsstudien am Menschen wurde jedoch über kardiovaskuläre Fehlbildungen berichtet, wenn die Schwangeren während der Frühschwangerschaft Erythromycin-haltigen Arzneimitteln ausgesetzt waren.

Erythromycin passiert die Plazenta; die Plazentagängigkeit ist jedoch gering und die fetalen Plasmaspiegel sind üblicherweise niedrig. Im Nabelschnurblut werden Konzentrationen bis zu 20 % der entsprechenden mütterlichen Serumkonzentrationen erreicht.

Bei Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Erythromycin sollte bei Schwangeren nur dann angewendet werden, wenn es unbedingt notwendig ist.

Stillzeit

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

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

Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB

ratiopharm

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

Erythromycin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch kann das Auftreten von Nebenwirkungen die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen.

4.8. Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Häufig ($\geq 1/100$, - $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, - $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, - $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
	durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen z. B. orale und vaginale Candidose			
Erkrankungen des Immunsystems				
	allergische Reaktionen	allergisches Ödem/ Angio- ödem (siehe Abschnitt 4.4)	anaphylaktische Reaktion inkl. anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems				
				vorübergehende zentralnervöse Störungen wie Verwirrtheits- zustände, Krampfanfälle, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schwindelgefühl
Augenerkrankungen				
				Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen
Erkrankungen des Herzes				

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

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

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

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Bei einer geringen Überdosierung von Erythromycin 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.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Erythromycin in Abhängigkeit von der Symptomatik unterbrochen oder abgebrochen werden. Die Durchführung einer Magenspülung sowie eine symptomatische Behandlung ist in schweren Fällen in Betracht zu ziehen. Erythromycin kann nicht durch Peritoneal- oder Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Erythromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum mit einem 14-gliedrigen Laktongring

ATC-Code: J01FA01

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Erythromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.

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

Eine Resistenz gegenüber Erythromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz 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).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

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

Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

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

Erythromycin-ratiopharm® 1000 mg DB

ratiopharm

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Erythromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Erythromycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Corynebacterium minutissimum</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Bordetella pertussis</i> °
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> ° §
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Ω
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> §
Andere Mikroorganismen
<i>Treponema pallidum</i> §
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Andere Mikroorganismen*Mycoplasma hominis*

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

[§] Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

[†] In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

^Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %.

5.2. Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Erythromycin / Erythromycinethylsuccinat werden nur unvollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert (ca. 25 bis ca. 50 % einer oralen Dosis), wobei die Resorption überwiegend im Duodenum stattfindet. Die Resorptionsquote ist sowohl abhängig von den Erythromycin-Derivaten (Base, Ester, Salz) als auch von der Darreichungsform und dem Füllungszustand des Magen-Darm-Traktes. Die Resorption von Erythromycin-Derivaten unterliegt erheblichen interindividuellen Schwankungen. Vereinzelt ist eine Resorption nicht ("poor absorber") oder verspätet ("late absorber") nachzuweisen.

Nach oraler Applikation wird Erythromycin in unterschiedlichem Ausmaß von der Magensäure zerstört.

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

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

Nach einmaliger oraler Gabe von Erythromycinethylsuccinat (1.000 mg Base-Äquivalent) werden Serumkonzentrationen von 0,8 µg/ml Erythromycinethylsuccinat (Prodrug) bzw. 0,2 mg/l Erythromycin erreicht. Höhere Spitzenkonzentrationen (2 mg/l) als nach einer Einzeldosis werden nach mehrmaliger Applikation erreicht.

Proteinbindung

Die Bindung der Erythromycine an Plasmaproteine beträgt im therapeutischen Bereich etwa 60 % bis 70 %. Bei therapeutischen Konzentrationen ist die Erythromycin-Bindung an Albumin nicht sättigbar. Eine Besonderheit des Erythromycins liegt in der Bindung an saure Alpha-1-Glykoproteine.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen des Erythromycins beträgt 0,55 bis 0,77 l/kg und entspricht damit dem Gesamtkörperwasser. Erythromycin zeichnet sich durch eine gute Gewebegängigkeit aus. Hohe Konzentrationen werden in Leber und Pankreas sowie in Pleura-, Peritoneal- und Synovialflüssigkeit, in Prostatasekret und -gewebe sowie in nahezu allen Körpergeweben mit Ausnahme des Gehirns und der Cerebrospinalflüssigkeit erreicht. Erythromycin wird in verschiedenen Zellen angereichert, z. B. in Erythrozyten, Makrophagen und Leukozyten. Die Erythromycin-Konzentration im Vollblut ist daher höher als die Plasmakonzentration. Erythromycin passiert die Plazenta. Die Angaben über die Serumkonzentrationen im foetalen Blut sind sehr unterschiedlich und reichen von 2 bis 20 % derjenigen im mütterlichen Blut. Erythromycin erreicht in der Muttermilch Konzentrationen bis über 5 mg/l.

Biotransformation

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

Elimination

Erythromycin wird in der Leber angereichert und über die Galle ausgeschieden. Ein beträchtlicher Prozentsatz (mehr als 50 % einer oral verabreichten Dosis) wird so mit den Faeces ausgeschieden. Dieses betrifft sowohl die biliäre Exkretion als auch den nichtresorbierten Wirkstoff. Von der aktiven Form werden etwa 2,5 % einer oralen und 12 - 15 % einer intravenösen Dosis über die Niere durch glomeruläre Filtration ausgeschieden, während die Ausscheidungsquote des unveränderten Esters über die Niere etwa 5 - 10 % beträgt. Daten zur Ausscheidung der Metabolite liegen nicht vor. Die Halbwertszeit von Erythromycin im Serum beträgt etwa 1 bis 2 Stunden. Bei schweren Leberschäden und bei starker Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit verlängert. Die Frage, ob bei stark eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich ist, wird unterschiedlich beantwortet, obwohl die Halbwertszeit bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert ist. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei solchen Patienten eine Tagesdosis von 2 g Erythromycin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

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 Tierespezies mit Erythromycin und seinen verschiedenen Salzen ergaben keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder Embryo-/Fetotoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Isomalt (Ph.Eur.), Natriumcitrat (Ph.Eur.), Grenadine-Aroma (enthält u.a. Glucose), Saccharin-Natrium, Macrogolstearat 2000 Typ I (Ph.Eur.).

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 12 Dosierbeuteln mit 4 g Granulat

Packung mit 20 Dosierbeuteln mit 4 g Granulat

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

5340.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Juli 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2017

Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB

ratiopharm

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB

ratiopharm

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB

Für Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB wurde im Jahr 1999 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 36 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Erythromycinethylsuccinat nach Einmalgabe von 1 Dosierbeutel Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB bzw. Referenzpräparat:

	Erythromycin-ratiopharm [®] 1000 mg DB (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	1272,11 ± 811,92	1227,51 ± 794,59
t _{max} [h]	0,81 ± 0,31	0,66 ± 0,29
AUC _{0-t} [h x ng/ml]	3384,93 ± 2014,90	3517,22 ± 2097,60

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

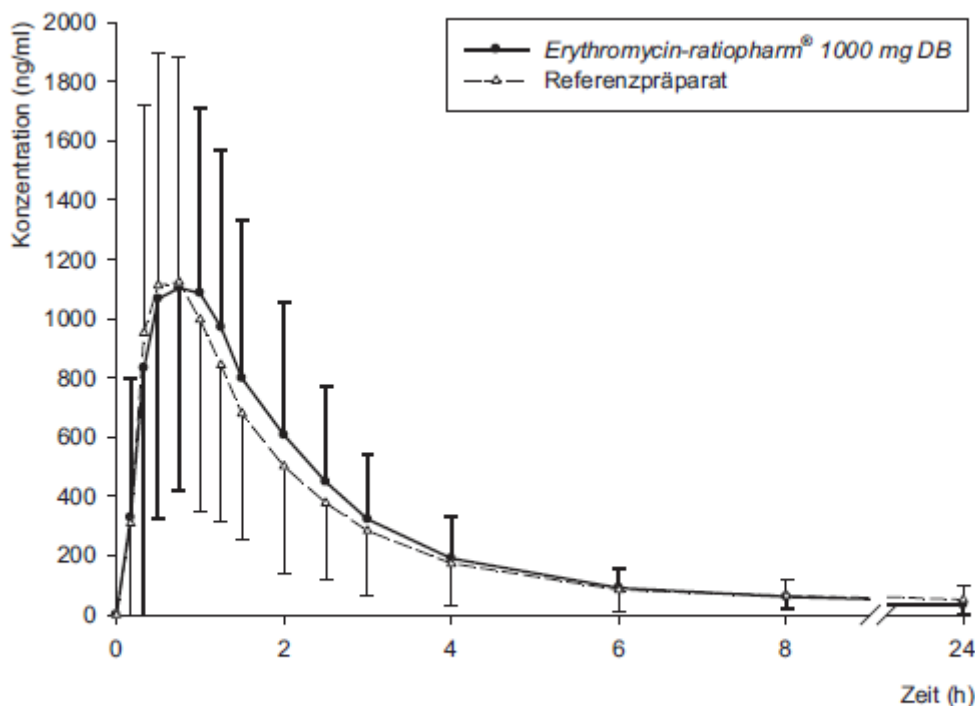


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Erythromycinethylsuccinat nach Einmalgabe von 1 Dosierbeutel Erythromycin-ratiopharm[®] 1000 mg DB bzw. Referenzpräparat.

Erythromycin-ratiopharm® 1000 mg DB

ratiopharm

Pharmakokinetische Parameter von Erythromycinbase nach Einmalgabe von 1 Dosierbeutel *Erythromycin-ratiopharm® 1000 mg DB* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Erythromycin-ratiopharm® 1000 mg DB</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	313,83 ± 132,69	303,07 ± 147,14
t _{max} [h]	1,78 ± 1,00	2,13 ± 2,74
AUC _{0-t} [h x ng/ml]	2048,27 ± 1002,01	2068,16 ± 1106,47

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

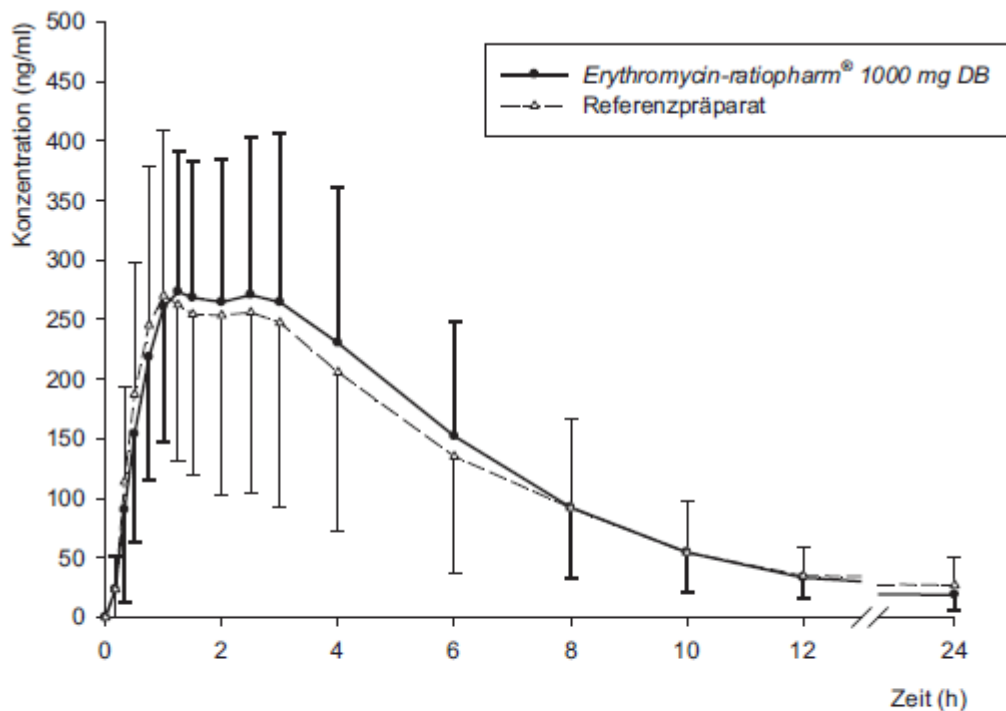


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Erythromycinbase nach Einmalgabe von 1 Dosierbeutel *Erythromycin-ratiopharm® 1000 mg DB* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Erythromycin-ratiopharm® 1000 mg DB* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Erythromycinethylsuccinat 96,23 % und für Erythromycinbase 99,03 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.