

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INFECTOMYCIN® 100 Saft
100mg/5ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

INFECTOMYCIN® 200 Saft
200mg/5ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

INFECTOMYCIN® 400 Saft
400mg/5ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

INFECTOMYCIN® 600 Saft
600mg/5ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Erythromycin (als Estolat)

INFECTOMYCIN 100 Saft:
5 ml zubereitete Suspension (1 Messlöffel) enthalten 144 mg Erythromycinstolat, entsprechend 100 mg Erythromycin.

INFECTOMYCIN 200 Saft:
5 ml zubereitete Suspension (1 Messlöffel) enthalten 288 mg Erythromycinstolat, entsprechend 200 mg Erythromycin.

INFECTOMYCIN 400 Saft:
5 ml zubereitete Suspension (1 Messlöffel) enthalten 576 mg Erythromycinstolat, entsprechend 400 mg Erythromycin.

INFECTOMYCIN 600 Saft:
5 ml zubereitete Suspension (1 Messlöffel) enthalten 864 mg Erythromycinstolat, entsprechend 600 mg Erythromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Ponceau 4R und Sucrose (Zucker).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis schwach rosafarbenes Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

INFECTOMYCIN wird angewendet 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 Exazerbation der chronischen Bronchitis
 - Pneumonien (siehe Abschnitt 4.4), insbesondere durch atypische Erreger wie Legionellen, Mykoplasmen, *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia pneumoniae*

- 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)

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von INFECTOMYCIN zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Gesamtdosis kann auf zwei Einzelgaben (morgens und abends) verteilt werden.

Dosierung

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

Zur Dosierung sollte der beiliegende Messlöffel verwendet werden. Der Messlöffel enthält Markierungen bei 1,25 ml (= ¼ Messlöffel), 2,5 ml (= ½ Messlöffel) und 5,0 ml (= 1 Messlöffel). Zur Dosierung von 3,75 ml können nacheinander 2,5 ml (½ Messlöffel) und 1,25 ml (¼ Messlöffel) gegeben werden.

Soweit nicht anders verordnet gelten nachfolgende Dosierungen:

INFECTOMYCIN 100 Saft:

Säuglinge (bis 3,5 kg KG):	2 x täglich 2,5 ml (½ Messlöffel)
Säuglinge (3,5–6 kg KG):	2 x täglich 5 ml (1 Messlöffel)
Säuglinge (6–9 kg KG):	2 x täglich 7,5 ml (1 ½ Messlöffel)
Kleinkinder (9–12 kg KG):	2 x täglich 10 ml (2 Messlöffel)

INFECTOMYCIN 200 Saft:

Säuglinge (bis 7,5 kg KG):	2 x täglich 2,5 ml (½ Messlöffel)
Säuglinge und Kleinkinder (7,5–12,5 kg KG):	2 x täglich 5 ml (1 Messlöffel)
Kinder (12,5–17,5 kg KG):	2 x täglich 7,5 ml (1 ½ Messlöffel)
Kinder (17,5–25 kg KG):	2 x täglich 10 ml (2 Messlöffel)

Kinder (25–35 kg KG):	2 x täglich 15 ml (3 Messlöffel)
Jugendliche (über 35 kg KG) und Erwachsene:	2 x täglich 20 ml (4 Messlöffel)

INFECTOMYCIN 400 Saft:

Säuglinge und Kleinkinder (7,5–12,5 kg KG):	2 x täglich 2,5 ml (½ Messlöffel)
Kinder (12,5–17,5 kg KG):	2 x täglich 3,75 ml (½ + ¼ Messlöffel)
Kinder (17,5–25 kg KG):	2 x täglich 5 ml (1 Messlöffel)
Kinder (25–35 kg KG):	2 x täglich 7,5 ml (1 ½ Messlöffel)
Jugendliche (über 35 kg KG) und Erwachsene:	2 x täglich 10 ml (2 Messlöffel)

INFECTOMYCIN 600 Saft:

Kinder (12,5–17,5 kg KG):	2 x täglich 2,5 ml (½ Messlöffel)
Kinder (17,5–25 kg KG):	2 x täglich 3,75 ml (½ + ¼ Messlöffel)
Kinder (25–35 kg KG):	2 x täglich 5 ml (1 Messlöffel)
Jugendliche (über 35 kg KG) und Erwachsene:	2 x täglich 7,5 ml (1 ½ Messlöffel)

Die maximale Tagesdosis für Jugendliche über 14 Jahre und Erwachsene beträgt 4 g Erythromycin.

Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

Art der Anwendung

Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Suspension

Einnahme nur nach Zubereitung der Suspension. Hierzu wird das Pulver vor dem Öffnen der Flasche kurz aufgeschüttelt, dann die Flasche bis zum Markierungsring mit frischem, kühlem Leitungswasser gefüllt und kräftig geschüttelt. Nach Absetzen der Flüssigkeit wird die Flasche dann erneut bis zum Markierungsring aufgefüllt.

Vor jedem Gebrauch ist die Flasche kräftig zu schütteln.

Das Pulver darf nicht mit anderen Flüssigkeiten als Wasser gemischt werden. Dies gilt insbesondere auch für Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5).

Angaben zum Resorptionsverhalten

INFECTOMYCIN kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

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

Bei der Therapie von Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* ist eine Mindesttherapiedauer von 10 Tagen angezeigt, um Spät-komplikationen (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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Erythromycin, Ponceau 4R (E 124), Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen andere Makrolid-Antibiotika oder verwandte Substanzen wie z.B. Ketolide (Kreuzallergie)
- schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- gleichzeitige Einnahme von Ergotamin oder Dihydroergotamin (siehe Abschnitt 4.5)
- angeborene oder erworbene QT-Intervallverlängerung (siehe Abschnitt 4.4)
- Störungen des Elektrolythaushaltes (besonders bei einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) (siehe Abschnitt 4.4)
- klinisch relevante Herzrhythmusstörungen (z.B. ventrikuläre Arrhythmien) oder schwere dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA IV) (siehe Abschnitt 4.4)
- gleichzeitige Einnahme mit bestimmten Antihistaminika wie Terfenadin, Ebastin, Diphenhydramin 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 (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige 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, Budipin und Diltiazem, bestimmte Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel sowie Pentamidin i.v./Erythromycin i.v. (siehe

Abschnitt 4.5).

- gleichzeitige 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 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 (insbesondere eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) 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 bei schwer kranken Patienten beobachtet, die Erythromycin und gleichzeitig Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin 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

Unter Erythromycinanwendung können schwere, lebensbedrohliche allergische Reaktionen auftreten, zum Beispiel schwere Hauterscheinungen wie Erythema exsudati-

vum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder Toxische Epidermale Nekrolyse (insbesondere bei Kindern aller Altersstufen) sowie angioneurotisches Ödem oder Anaphylaxie. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Erythromycin sofort abgebrochen werden und die der Symptomatik entsprechenden erforderlichen Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

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

Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen

Sehr selten kann während oder bis zu 10 Wochen nach der Therapie mit Erythromycin eine pseudomembranöse Enterokolitis auftreten.

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 länger dauernde 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, Urtikaria, Eosinophilie und Fieber, besonders bei schon vorher bestehender Leberschädigung, bei Wiederholungsbehandlungen und bei Allergikern, führen (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Reaktionen können schon bei Erst-anwendung 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. Eine Keuchhustenprophylaxe sollte daher in den ersten Lebenswochen vermieden werden. Eine Keuchhustentherapie sollte nur unter ärztlicher Überwachung auf die Ausbildung einer Pylorusstenose erfolgen. 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 von INFECTOMYCIN kann zu einer Neu- oder Zweitinfektion mit Erythromycin-resistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen (siehe Abschnitt 4.8). Auf Zeichen einer möglichen Folgeinfektion mit solchen Erregern ist zu achten. Folgeinfektionen müssen entsprechend behandelt 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.

Wichtige Hinweise über bestimmte Bestandteile von INFECTOMYCIN

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose (Zucker). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten INFECTOMYCIN nicht einnehmen.

1 Messlöffel (= 5 ml) enthält ca. 1,4 g Sucrose (Zucker), entsprechend ca. 0,12 Broteinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

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 Klassen Ia und III Neuroleptika Tri- und tetrazyklische Antidepressiva antimikrobielle Substanzen (bestimmte Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel) einige Zytostatika (z. B. Arsentrioxid) einige Antihistaminika (z. B. Astemizol, Terfenadin, Ebastin, Diphenhydramin) sonstige (z. B. Methadon, Budipin, Cisaprid, Diltiazem, 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 INFECTOMYCIN 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 Abschnitt 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, Disopyramid, Felodipin, Methylprednisolon, Midazolam, Phenytoin, Rifabutin, Sildenafil, Sirolimus, Tacrolimus, Tadalafil, Triazolam, Valproinsäure, Vardenafil, Verapamil, Vinblastin, Zopiclon	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 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 verstoffwechsellten Arzneimittel.

Anderes Arzneimittel	Folge der Wechselwirkung
Arzneimittel, bei deren gleichzeitiger Anwendung ggf. eine Dosisanpassung oder Überwachung von Laborwerten erforderlich ist	
Theophyllin	Wirkungsverstärkung bzw. Auftreten toxischer Effekte als Folge einer verminderten Elimination von Theophyllin 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 Abschnitt 4.3 und 4.4). Auch bei anderen Statinen können Nebenwirkungen (insbesondere 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
Orale Antikonzeptiva ("Pille")	Bei Erbrechen oder Durchfall kann die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung in Frage gestellt sein (vgl. Abschnitt 4.4)

Hinweis

Während der Anwendung von INFECTOMYCIN sollten grapefruihaltige Speisen und Getränke gemieden werden. Grapefruit kann den Plasmaspiegel von Erythromycin erhöhen.

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 Erythromycinhaltigen 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 verursa-

chen. Weiterhin ist eine Sensibilisierung oder eine Sprosspilz-Besiedlung möglich.

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Gelegentlich	Superinfektion mit resistenten Keimen oder Pilzen z.B. orale und vaginale Candidose (s. auch Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Gelegentlich	Allergische Reaktionen
	Selten	Allergisches Ödem/Angioödem (siehe Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion inkl. anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems</i>	Sehr selten	Demaskierung bzw. Verschlimmerung einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
	Häufigkeit nicht bekannt	Vorübergehende zentralnervöse Störungen wie Verwirrheitszustände, Krampfanfälle, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schwindelgefühl
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufigkeit nicht bekannt	Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Sehr selten	Tinnitus und meist vorübergehende Hörverluste bzw. Taubheit.*
<i>Herzkrankungen</i>	Häufigkeit nicht bekannt	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)

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

Fertilität

Die bisherigen umfangreichen klinischen Erfahrungen ergaben keine Hinweise auf fertilitätshemmende Effekte. Systematische Daten zum möglichen Einfluss von Erythromycin auf die Fertilität des Menschen liegen jedoch nicht vor.

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 Angaben beruhen auf Studienergebnissen sowie auf Einzelfallberichten aus Spontanmeldungen und der Literatur. Die unerwünschten Wirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: (≥ 1/10)
- Häufig: (≥ 1/100 – < 1/10)
- Gelegentlich: (≥ 1/1.000 – < 1/100)
- Selten: (≥ 1/10.000 – < 1/1.000)
- Sehr selten: (< 1/10.000)
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufigkeit nicht bekannt	Dyspnoe (inklusive asthmatischer Zustände)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Magen-Darm-Störungen meist leichter Natur in Form von Anorexie, Brechreiz, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, Krämpfen, weichen Stühlen oder Durchfall
	Sehr selten	Spastisch-hypertrophische Pylorusstenose bei Kindern, Pankreatitis, Verfärbung der Zähne, die durch intensive Reinigung wieder entfernt werden kann
	Häufigkeit nicht bekannt	Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Anstieg bestimmter Leberenzyme (GPT, GOT, LDH, AP, γ -GT)
	Selten	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)
	Sehr selten	Hepatitis, Hepatomegalie und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautrötung und urtikarielles Exanthem, Pruritus
	Sehr selten	Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (vor allem bei Kindern aller Altersstufen) (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Selten	Gelenkschwellungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Arzneimittelfieber

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_8) 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</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (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

Ponceau 4R (E 124) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer geringen Überdosierung von INFECTOMYCIN ist kaum mit Vergiftungserscheinungen zu rechnen (siehe Abschnitt 5.3). Es können Magen-Darm-Störungen in Form von Übelkeit, Erbrechen, Bauch-

schmerzen, 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 sind 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 Laktoneinring.

ATC-Code
J01FA01

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: Dezember 2013):

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>Campylobacter jejuni</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> °S
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Legionella pneumophila</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>Haemophilus influenzae</i> °S
Andere Mikroorganismen
<i>Treponema pallidum</i> °S

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Andere Mikroorganismen

Mycoplasma hominis

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- ° Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.
- Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Erythromycin und seine Salze bzw. Ester 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.

Erythromycinestolat wird von den verfügbaren Derivaten am besten resorbiert. Diese Verbindung ist als Prodrug anzusehen, aus dem durch Hydrolyse das antibakteriell wirksame Erythromycin freigesetzt wird.

Nach einmaliger oraler Gabe von Erythromycinestolat (500mg Base-Äquivalent) werden Serumkonzentrationen von 4 µg/ml erreicht. Diese Werte beinhalten die Summe des Esters und der freien (bakteriostatisch wirksamen) Base, die 20–35 % des Gesamten ausmacht. Höhere Spitzenkonzentrationen 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 0,77l/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 fötalen 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. Dies 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. 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 2g Erythromycin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Siehe Abschnitt 5.1.

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 tumorerezeugenden 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

Carmellose-Natrium
Macrogol 6000
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumcyclamat
Sucrose
Ponceau 4R (E 124)
Grenadine-Aroma
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

INFECTOMYCIN darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Die zubereitete Suspension ist bei Aufbewahrung im Kühlschrank (2–8 °C) 14 Tage verwendbar.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Pulver sollte nicht bei Temperaturen von über 25 °C aufbewahrt und vor Feuchtigkeit geschützt werden. Die fertige Suspension ist im Kühlschrank aufzubewahren (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit kindergesichertem Verschluss.

INFECTOMYCIN 100 Saft:
Packung zu 100 ml

INFECTOMYCIN 200 Saft:
Packungen zu 50 ml und 100 ml

INFECTOMYCIN 400 Saft:
Packungen zu 50 ml, 75 ml, 2 x 75 ml und 150 ml

INFECTOMYCIN 600 Saft:
Packung zu 75 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim

Telefon 0 62 52/95 7000
Telefax 0 62 52/95 8844

Internet: www.infectopharm.com
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

3002131.00.00
3002131.01.00
3002131.02.00
3002131.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.12.2004

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.