

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erythromycin Panpharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Erythromycin (als Erythromycinlactobionat).

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
weißes oder leicht gelbliches, hygroskopisches Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Bindehautentzündung,
- Lungenentzündung, verursacht durch atypische Erreger,
- Keuchhusten,
- urogenitale Infektionen,
- schwere Gastroenteritis,
- Diphtherie,
- Lymphogranuloma venereum.

Erythromycin wird auch angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika oder wenn Beta-Lactam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht geeignet sind:

- schwere Otitis media,
- ambulant erworbene Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4),
- Haut- und Weichgewebeinfektionen,
- akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis.

Die offiziellen Leitlinien für die angemessene Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die intravenöse Therapie muss zum geeigneten Zeitpunkt durch eine orale Anwendung ersetzt werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht > 40 kg

Die übliche Dosis beträgt 1 bis 2 g pro Tag entsprechend 25 mg/kg KG/Tag, verteilt auf 3–4 Einzelgaben.

Schwere Infektionen

Die Dosis kann bei schweren Infektionen auf bis zu 4 g pro Tag entsprechend 50 mg/kg KG/Tag erhöht werden.

Die maximale Tagesdosis beträgt 4 g.

Kinder bis 12 Jahre oder mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg

1 Monat bis 12 Jahre: Die Tagesdosis für Kleinkinder und Kinder bis 12 Jahre beträgt für die meisten Infektionen 15–20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht und wird

verteilt auf 3–4 Einzelgaben. Diese Dosis kann bei entsprechender Indikation verdoppelt werden.

Reife Neugeborene (Geburt bis 1 Monat alt)

10–15 mg/kg KG/Tag, verteilt auf 3 Einzelgaben

Nierenfunktionsstörung/Leberfunktionsstörung

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Vorliegen einer normalen Leberfunktion wird Erythromycin in der Leber konzentriert und über die Galle ausgeschieden. Auch wenn die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Erythromycin und seine Halbwertszeit bei solchen Patienten nicht bekannt sind, ist bei der Anwendung des Antibiotikums in diesen Fällen Vorsicht geboten, insbesondere wenn Patienten mit akuter Leberinsuffizienz hohe Dosen Erythromycin erhalten. In diesem Fall ist die Überwachung der Serumspiegel und eine Dosisreduktion erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Der geringe Anteil der Ausscheidung über die Nieren deutet darauf hin, dass eine Änderung der Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (leicht oder mittelschwer beeinträchtigte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance > 10 ml/min) möglicherweise nicht erforderlich ist.

Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen wurde jedoch über Toxizität berichtet; eine Anpassung der Dosierung kann in folgenden Fällen erforderlich sein:

- Die Anwendung von Dosen ≥ 4 g/Tag kann die Gefahr eines Erythromycin-verursachten Hörverlustes bei älteren Patienten, insbesondere bei Patienten mit reduzierter Nieren- oder Leberfunktion, erhöhen.
- Bei mittelschwer bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin von 2,0 mg/dl, Nierenversagen mit Anurie) beträgt die maximale Tagesdosis für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene (mit einem Körpergewicht > 50 kg) 2 g Erythromycin pro Tag.
- Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss die Erythromycin-Dosis auf 50 bis 75 % der normalen Dosis reduziert werden, die entsprechend den üblichen Behandlungsschemata anzuwenden ist. Die maximale Tagesdosis darf 2 g nicht überschreiten.

Erythromycin wird durch Häm- oder Peritonealdialyse nicht entfernt. Bei Patienten mit regelmäßiger Dialysebehandlung wird eine zusätzliche Dosis daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Die Dosierung für Erwachsene ist mit Vorsicht anzuwenden. Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit einer reduzierten Nieren- oder Leberfunktion, besteht bei einer Gabe von Erythromycin-Dosen ab 4 g/Tag ein erhöhtes Risiko der Entwicklung eines Erythromycin-verursachten Hörverlustes.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Erythromycin kann als kontinuierliche oder intermittierende Infusion verabreicht werden.

Die Infusion sollte über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden, da bei einer schnellen Infusion eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von lokalen Reizungen und einer Verlängerung des QT-Intervalls, Arrhythmien oder Hypotonie besteht. Bei Patienten mit Risikofaktoren oder vorherigen Anzeichen von Herzrhythmusstörungen sollte eine längere Infusionsdauer gewählt werden. Für die Zubereitung von intermittierenden i. v. Lösungen sollten mindestens 200 ml Verdünnungsmittel verwendet werden, um das Risiko einer venösen Reizung zu minimieren. Die Erythromycin-Konzentration sollte 5 mg pro ml nicht überschreiten; es wird eine Erythromycin-Konzentration von 1 mg/ml (0,1%ige Lösung) empfohlen.

Erythromycin darf nur intravenös angewendet werden.

Eine interarterielle Injektion ist strengstens kontraindiziert. Sie kann zu Angiospasmen mit Ischämie führen.

Eine intramuskuläre Anwendung und eine i. v. Bolusinjektion sind ebenfalls kontraindiziert.

Die intravenöse Therapie sollte nach 2 bis 7 Tagen durch eine orale Anwendung ersetzt werden. Im Interesse einer nachhaltigen erfolgreichen Behandlung sollte Erythromycin nach Abklingen der Symptome für weitere 2 bis 3 Tage angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Erythromycin oder andere Makrolid-Antibiotika.

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

Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung, oder Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV).

Erythromycin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die bereits eine QT-Verlängerung (angeborene oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erythromycin darf nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) angewendet werden, aufgrund des Risikos einer Verlängerung des QT-Intervalls.

Gleichzeitige Anwendung mit 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, das

Antimykotikum Imidazol und Malariamittel wie i. v. Pentamidin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Kombination von Erythromycin mit folgenden Arzneimitteln wird generell nicht empfohlen:

Alfuzosin, dopaminerge Roggen-Mutterkornalkaloide, Buspiron, Carbamazepin, Ciclosporin, Colchicin, Disopyramid, Ebastin, Halofantrin, Lumefantrin, Tacrolimus, Theophyllin, Tolterodin, Triazolam.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Eine Verlängerung des QT-Intervalls, die die Wirkungen auf die Repolarisation des Herzens widerspiegelt und ein Risiko von kardialen Arrhythmien und Torsade de Pointes darstellt, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Makroliden einschließlich Erythromycin behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8). Es wurden Todesfälle gemeldet.

Erythromycin sollte in folgenden Fällen mit Vorsicht angewendet werden:

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

Ältere Patienten können empfindlicher auf Arzneimittel-bedingte 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. In einigen Beobachtungsstudien wurde ein seltenes, kurzzeitiges Risiko von Arrhythmien, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Mortalität in Verbindung mit Makroliden einschließlich Erythromycin festgestellt. Bei der Verordnung von Erythromycin sollten diese Ergebnisse gegen die Behandlungsvorteile abgewogen werden.

Geeignete Laboruntersuchungen, einschließlich falls erforderlich, Elektrolytanalysen, sind durchzuführen, wenn Risikofaktoren für Elektrolytstörungen vorliegen, wie z. B. Anwendung von Diuretika oder Laxanzien, Erbrechen, Durchfall, Insulinanwendung in Notfallsituationen, Nierenerkrankungen oder Anorexie, da Elektrolytstörungen die Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien erhöhen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Während der Behandlung mit Erythromycin können schwerwiegende, lebensbedrohliche allergische Reaktionen, z. B. schwere Hauterkrankungen wie Nesselausschlag, Erythema multiforme exsudativum, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (insbesondere bei Kindern jeden Alters), Angioödem oder Anaphylaxie auftreten. Bei längerer Anwendung kann eine Superinfektion auftreten, die zu einer Überbesiedlung mit nicht empfindlichen Organismen führt.

Mit Kortikosteroiden oder Kortikotropinen behandelte Patienten

Bei der Anwendung parenteraler Flüssigkeiten, insbesondere solcher, die Natriumionen

enthalten, bei Patienten, die Kortikosteroide oder Kortikotropine erhalten, ist Vorsicht geboten.

Myasthenia gravis

Es wurde berichtet, dass Erythromycin die Symptome einer Myasthenia gravis verschlimmern kann, wodurch eine lebensbedrohliche Schwächung der Atmungsmuskulatur entstehen kann. Bei jeglichen Anzeichen von Atemnot sind angemessene Gegenmaßnahmen zu treffen (siehe Abschnitt 4.8).

Pneumonie

Im Falle einer Pneumonie aufgrund von *Streptococcus pneumoniae* sollte Erythromycin nur bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika oder wenn Beta-Lactam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht geeignet sind, angewendet werden. Ansonsten kann Erythromycin bei Pneumonie als Primärtherapie nur angewendet werden, wenn sie durch atypische Erreger verursacht wurde.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)/ pseudomembranöse Kolitis

Wie bei anderen Breitbandantibiotika wurden auch für Erythromycin selten Fälle von pseudomembranöser Kolitis verschiedener Schweregrade, von leichtem Durchfall bis hin zu einer lebensbedrohlichen Kolitis, berichtet.

Praktisch sämtliche Antibiotika, einschließlich Erythromycin, stehen in Verbindung mit *Clostridioides difficile*-assoziiierter Diarrhö (CDAD). CDAD kann bis zwei Monate nach einer Behandlung mit Erythromycin als leichte Diarrhö bis hin zu einer tödlich verlaufenden Kolitis auftreten. In diesem Fall sollte abhängig von der Indikation, ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen und gegebenenfalls eine geeignete Behandlung begonnen werden (z. B. Gabe spezieller Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch nachgewiesen wurde). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind im Fall von pseudomembranöser Kolitis kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Es gibt Berichte über infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS) bei Säuglingen nach Behandlung mit Erythromycin. Epidemiologische Studien, einschließlich Daten aus Metaanalysen, deuten auf eine 2- bis 3-fache Erhöhung des Risikos von IHPS nach Erythromycin-Exposition in der frühen Kindheit hin. Dieses Risiko ist am höchsten, wenn die Erythromycin-Exposition in den ersten 14 Lebenstagen stattfindet. Verfügbare Daten deuten auf ein Risiko von 2,6 % (95 %-KI: 1,5–4,2 %) nach Erythromycin-Exposition während dieses Zeitraums hin. Das IHPS-Risiko in der Gesamtbevölkerung liegt bei 0,1–0,2 %. Da Erythromycin bei Säuglingen zur Behandlung von Erkrankungen mit erheblicher Mortalität und Morbidität (wie etwa Infektionen mit *Bordetella pertussis* oder *Chlamydia trachomatis*) angewendet wird, muss der Vorteil der Behandlung mit Erythromycin gegen das mögliche Risiko der Entstehung einer IHPS abgewogen werden. Patienten oder ihre Eltern sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn es zu Erbrechen oder Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme kommt.

Wie bei anderen Makroliden wurden selten schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP), berichtet. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Erythromycin auf andere Arzneimittel

Erythromycin ist ein CYP3A4-Hemmer und ein Hemmer des Transportproteins P-Glykoprotein. Das Ausmaß der Hemmung bei unterschiedlichen CYP3A4-Substraten ist schwer vorherzusagen. Erythromycin sollte daher nicht während der Behandlung mit CYP3A4-Substraten angewendet werden, wenn nicht die Plasmakonzentrationen, Wirkungen und Nebenwirkungen des Substrats engmaschig überwacht werden können. Eine Dosisreduzierung anderer Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann erforderlich sein; eine Kombination mit Erythromycin sollte mit Vorsicht erfolgen (z. B. Acenocoumarol, Alfentanil, Bromocriptin, Cilostazol, Ciclosporin, Hexobarbital, Colchicin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, Tacrolimus, Valproat, Vinblastin, Antimykotika wie Fluconazol, Ketoconazol und Itraconazol). Alternativ sollte die Behandlung mit CYP3A4-Substraten während der Behandlung mit Erythromycin unterbrochen werden.

QT-Intervall verlängernde Arzneimittel

Erythromycin beeinflusst den Metabolismus von Terfenadin, Astemizol und Pimozid bei gleichzeitiger Anwendung. In seltenen Fällen wurden schwere, potenziell tödliche kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzstillstand, Torsade de Pointes und andere ventrikuläre Arrhythmien beobachtet, daher ist eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die Erythromycin und Cisaprid gleichzeitig erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-Spiegel beobachtet. Dies kann zu einer QT-Verlängerung sowie Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Disopyramid und Erythromycin beobachtet und sind auch bei Patienten zu erwarten, die Astemizol oder Pimozid einnehmen. Eine gleichzeitige Anwendung mit Astemizol, Cisaprid, Disopyramid und Pimozid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Erythromycin kann den Chinidin-Metabolismus hemmen, was zu einer 40%igen Steigerung der C_{max} bei gesunden Probanden führte. Es liegen Fallberichte über erhöhte Plasmakonzentrationen und Torsade de Pointes vor. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Erythromycin sollten die Chinidin-Plasmaspiegel kontrolliert werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Erythromycin bei Patienten angewendet wird, die mit anderen



Arzneimitteln behandelt werden, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.4).

Sildenafil

Vorhandene Daten legen nahe, dass Erythromycin den Sildenafil-Metabolismus hemmt. Es sollte eine Anfangsdosis von 25 mg Sildenafil in Erwägung gezogen werden.

Benzodiazepine

Es wurde berichtet, dass Erythromycin die Ausscheidung von Triazolam, Alprazolam, Clozapin und verwandten Benzodiazepinen verringert und dadurch die pharmakologische Wirkung dieser Arzneimittel steigert. Bei gesunden Probanden, die mit Erythromycin vorbehandelt wurden, erfolgt die Resorption von Zopiclon schneller, wodurch sich höhere Plasmakonzentrationen und eine stärker ausgeprägte hypnotische Wirkung im Vergleich zu den Kontrollgruppen ergeben.

Theophyllin

Eine gleichzeitige Behandlung mit Erythromycin und hohen Dosen Theophyllin kann zu erhöhten Theophyllin-Plasmaspiegeln und einer potenziellen Theophyllin-Toxizität, wahrscheinlich aufgrund einer Hemmung des Metabolismus, führen. Im Falle einer gleichzeitigen Behandlung sollten die Theophyllin-Plasmaspiegel kontrolliert werden, um toxische Plasmaspiegel zu vermeiden (Dosisreduzierung). Die Erythromycin-Plasmakonzentrationen können reduziert werden, wenn orales Erythromycin zusammen mit Theophyllin angewendet wird, was möglicherweise zu subtherapeutischen Erythromycin-Spiegeln führt.

Orale Antikoaganzien

Es liegen Berichte über erhöhte gerinnungshemmende Wirkungen vor, wenn Erythromycin und orale Antikoaganzien (z. B. Warfarin, Rivaroxaban) gleichzeitig angewendet wurden.

Fexofenadin

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Erythromycin und Fexofenadin steigen die Plasmakonzentrationen von Fexofenadin auf das 2- bis 3-fache, wahrscheinlich aufgrund einer erhöhten Resorption.

Statine

Erythromycin hemmt den Metabolismus verschiedener HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führt. Erythromycin erhöht auch die Plasmakonzentrationen von Simvastatin-Säure (5-fach). Selten wurden Fälle von Rhabdomyolyse in Verbindung mit erhöhten Plasmaspiegeln während einer gleichzeitigen Behandlung mit Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin berichtet. Erythromycin darf nicht gleichzeitig mit Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin angewendet werden. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln muss während der Behandlung mit Erythromycin unterbrochen werden.

Mutterkornalkaloide (z. B. Ergotamin und Dihydroergotamin)

Es gibt Fallberichte über klinischen Ergotismus, der durch Vasospasmen und Ischämie im ZNS, den Extremitäten und anderen Geweben aufgrund erhöhter Plasmaspiegel der Mutterkornalkaloide während einer gleichzeitigen Behandlung mit Makrolidantibiotika

gekennzeichnet ist. Die Kombination ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Digoxin

Eine gleichzeitige Behandlung mit Erythromycin und Digoxin kann zu erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln führen. Eine Kontrolle der Plasmaspiegel sollte zu Beginn und bei Beendigung einer Erythromycin-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit dem Calciumkanalblocker Verapamil behandelt wurden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Erythromycin

Erythromycin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Somit können starke Hemmer dieses Enzyms den Erythromycin-Metabolismus hemmen, was zu erhöhten Plasmaspiegeln führt.

CYP3A4 induzierende Arzneimittel (wie beispielsweise Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) können den Erythromycin-Metabolismus induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Erythromycin-Spiegeln und folglich zu einer Verringerung der Wirkung führen. Diese Induktion nimmt allmählich über einen Zeitraum von 2 Wochen nach Unterbrechung der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren ab. Erythromycin sollte nicht während einer Behandlung mit CYP3A4-Induktoren und in den 2 Wochen nach der Unterbrechung einer solchen Therapie angewendet werden.

Cimetidin kann den Erythromycin-Metabolismus hemmen was zu erhöhten Plasmaspiegeln führt.

Während einer gleichzeitigen Behandlung mit Erythromycin und Proteasehemmern wurde eine Hemmung des Erythromycin-Metabolismus beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine tierexperimentellen Studien zu reproduktionstoxischen Wirkungen von Erythromycin vor. Allerdings wurde in Untersuchungen zu anderen Makrolidantibiotika, die ähnlich wie Erythromycin potente hERG-Kanal-Blocker sind, ein Absterben des Embryos sowie Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen und Gaumenspalten, beobachtet. In Untersuchungen zu den zugrunde liegenden Mechanismen zeigte sich, dass hERG-Kanal-Blocker beim Ungerechten kardiovaskuläre Fehlbildungen und ein Absterben des Embryos durch Induktion von Arrhythmien verursachen können.

Es liegen keine hinreichend kontrollierten Studien zur Anwendung bei schwangeren Frauen vor. Erythromycin sollte bei schwangeren Frauen nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den potenziellen Risiken überwiegt. In Beobachtungsstudien am Menschen wurden kardiovaskuläre Veränderungen berichtet, wenn Schwangere während der Frühschwangerschaft erythromycinhaltige Arzneimittel einnahmen.

Erythromycin passiert die Plazenta; die fetalen Plasmaspiegel erreichen etwa 5–20 Prozent der mütterlichen Konzentrationen. Ob sich daraus Risiken ableiten, wurde bislang nicht eindeutig geklärt.

Stillzeit

Erythromycin sollte in der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Bei stillenden Frauen geht Erythromycin in Mengen von 0,5 bis 6,2 µg/ml in die Muttermilch über. Für diese Konzentrationen sind keine Gesundheitsschädigungen bekannt. Der Wirkstoff geht zu etwa 50 % in die Muttermilch über und kann beim Säugling gastrointestinale Störungen, aber möglicherweise auch die Ausbildung einer Pylorusstenose verursachen. Weiterhin ist eine Sensitivität für oder eine Infektion mit *Blastomycetes* möglich.

Vor einer Anwendung in der Stillzeit sind daher Nutzen und Risiko sorgfältig zu bedenken.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Erythromycin auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierversuche zeigten, dass Erythromycin keine teratogenen Wirkungen aufweist.

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

Das Auftreten von Nebenwirkungen von Erythromycin kann die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Die bisherigen Daten zeigen, dass Erythromycin einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das nachfolgend dargestellte Nebenwirkungsprofil basiert auf Erfahrungen nach der Markteinführung. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren meist nur leichte gastrointestinale Erkrankungen in Form von Anorexie, Würgen, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Unwohlsein, Krämpfen, weichem Stuhl oder Durchfall.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen sind in der nachfolgenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), 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).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Kinder und Jugendliche

Erbrechen oder Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme bei Kleinkindern. Nach der Behandlung von Kleinkindern mit Erythromycin sind Fälle von infantiler hypertropher Pylorusstenose (IHPS) aufgetreten.

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitsangaben				
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen, z. B. orale und vaginale Candida-Mykosen	Pseudomembranöse Kolitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen	Allergisches Ödem/Angioödem, anaphylaktische Reaktion einschließlich anaphylaktischer Schock, Anaphylaxie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen					Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems				Demaskierung bzw. Verschlimmerung einer Myasthenia gravis	Vorübergehende Erkrankungen des ZNS, wie z. B. Verwirrheitszustand, epileptische Anfälle, Krampfanfälle, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel
Augenerkrankungen					Sehstörungen, einschließlich Diplopie und verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Tinnitus und meist vorübergehender Hörverlust oder Taubheit, primär bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion bzw. Patienten, die mit hohen Dosen behandelt werden	
Herzerkrankungen					Palpitationen und Arrhythmien, atrioventrikulärer Block, Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Arrhythmien (Torsade de Pointes) und ventrikuläre Tachykardien insbesondere bei Patienten, bei denen bereits beim EKG verlängerte QT-Intervalle auftraten bzw. die gleichzeitig potenziell pro-arrhythmische oder QT-Intervall beeinflussende Wirkstoffe anwandten, Herzstillstand, Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen		Thrombophlebitis			Hypotonie

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitsangaben				
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Dyspnoe (einschließlich asthmatischer Zustände)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Meist nur leichte gastrointestinale Erkrankungen in Form von Anorexie, Würgen, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Unwohlsein, Krämpfen, weichem Stuhlgang oder Durchfall		Infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS), Pankreatitis		
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestase und cholestatischer Ikterus, insbesondere bei Langzeitbehandlung (2–3 Wochen), insbesondere bei vorbestehender Leberschädigung sowie bei Wiederholungsbehandlungen und bei Patienten mit Allergien	Cholestatische Hepatitis oder Hepatitis-artige Symptome, Hepatomegalie, Leberversagen, Leberfunktionsstörungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hyperämie und urtikarielles Exanthem, Juckreiz, Hautausschlag		Erythema multiforme exsudativum, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom, insbesondere bei Kindern aller Altersstufen)	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Gelenkschwellungen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Interstitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen und/oder Reizung an der Injektionsstelle	Arzneimittelfieber		Schmerzen im Brustbereich, Fieber, Unwohlsein
Untersuchungen		Anstieg bei bestimmten Leberenzymen (Transaminasen (ALT und AST)), LDH, alkalischer Phosphatase, γ -GT und Bilirubin			

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

Die Toxizität ist gering. Im Zusammenhang mit einer Überdosierung können Ototoxizität, Hörverlust, Cholestase, ventrikuläre Arrhythmien, starke Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auftreten. Diese Symptome sind üblicherweise reversibel und klingen wieder ab, sobald die Behandlung mit Erythromycin abgebrochen wird. Abgesehen von

allgemeinen unterstützenden Maßnahmen wird keine spezifische Behandlung vorgeschlagen. Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Erythromycin je nach den Symptomen ausgesetzt oder abgebrochen werden. Erythromycin lässt sich nicht durch Hämö- bzw. Peritonealdialyse entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide ATC-Code: J01FA01.

Erythromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Laktoring.

Wirkmechanismus

Erythromycin übt seine antimikrobielle Wirkung aus, indem es an die ribosomale 50S-Untereinheit empfindlicher Mikroorganismen bindet und die Proteinsynthese hemmt.

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

Erythromycin ist je nach seiner Konzentration und der Art des Erregers bakteriostatisch oder bakterizid. Es hemmt die Proteinsynthese durch die Bindung an die ribosomalen Untereinheiten, durch die Hemmung der Translokation der Aminoacyl-Transfer-RNA und die Hemmung der Polypeptid-Synthese, ohne eine Veränderung im Nukleinsäurezyklus zu verursachen.

Resistenz:

Bekanntete Resistenzmechanismen bei Krankheitserregern, die für die Indikationen relevant sind:

- Effluxmechanismen können zu einer Makrolidresistenz führen. Eine Erythromycin-Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl an Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich die 14- und 15-gliedrigen Makrolide (sogenannter „M“-Phänotyp) betroffen sind.
- Methylierung der ribosomalen Bindungsstellen. Die Affinität zur Zielstruktur kann durch die Methylierung der 23S-rRNS reduziert werden, wodurch es zur Resistenz gegen Makrolide (M), Lincosamide (L) und Streptogramine der Gruppe B (SB) (sogenannter „MLSB“-Phänotyp) kommt.
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von geringer klinischer Bedeutung.

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz beim „M“-Phänotyp von Erythromycin mit Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin. Für den „MLSB“-Phänotyp besteht eine zusätzliche Kreuzresistenz gegenüber Clindamycin und Streptogramin B. Es besteht eine partielle Kreuzresistenz gegenüber dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin.

Erythromycin ist gewöhnlich sowohl *in vitro* als auch bei klinischen Infektionen gegen die meisten Stämme der folgenden Bakterien wirksam.

Grenzwerte für Empfindlichkeitstests:

Erythromycin wird mittels der üblichen Verdünnungsreihen für Erythromycin getestet. Als Ergebnis wurden minimale Hemmkonzentrationen (MHK) für empfindliche und resistente Bakterien identifiziert. Die empfohlenen EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MHK-Grenzwerte für Erythromycin werden in der

nachstehenden Tabelle für MHK-Tests (mg/l) dargestellt:

Siehe Tabelle

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

Üblicherweise empfindliche Spezies:

Aerobe Gram-positive Bakterien

Corynebacterium diphtheriae
Corynebacterium minutissimum
Streptococcus pyogenes

Aerobe Gram-negative Bakterien

Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
Moraxella catarrhalis

Andere Bakterien

Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können:

Aerobe Gram-positive Bakterien

Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich)
Streptococcus pneumoniae

Aerobe Gram-negative Bakterien

Haemophilus influenzae

Andere Bakterien

Treponema pallidum

Von Natur aus resistente Spezies:

Aerobe Gram-negative Bakterien

Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Aerobe Gram-positive Bakterien

Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Erythromycin beträgt bei normalen Personen ca. 45 % des Körpergewichts. Dieses große Verteilungsvolumen stimmt mit der umfangreichen Gewebegängigkeit von Erythromycin überein.

Erythromycin verteilt sich leicht in den meisten Körperflüssigkeiten, mit Ausnahme der Rückenmarksflüssigkeit. Allerdings treten

EUCAST klinische MHK-Grenzwerte für Erythromycin (Version 13.0, gültig ab 1.1.2023):

Krankheitserreger	MHK-Grenzwerte (mg/l)	
	Empfindlich ≤	Resistent >
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 ¹	1 ¹
<i>Streptococcus</i> (Gruppen A, B, C, G)	0,25 ²	0,25 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 ³	0,25 ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	Hinweis ⁴	Hinweis ⁴
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,25
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	1
<i>Campylobacter jejuni</i>	4 ⁵	4 ⁵
<i>Campylobacter coli</i>	8 ⁵	8 ⁵
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> und <i>C. ulcerans</i>	0,06	0,06
<i>Kingella kingae</i>	0,5	0,5
<i>Bacillus</i> spp.	0,5	0,5

¹ Erythromycin kann zum Screening auf Makrolidresistenzen bei Staphylokokken angewendet werden. Isolate, die als empfindlich eingestuft werden, können als „empfindlich“ gegen Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin angegeben werden. Isolate, die beim Screening als resistent eingestuft wurden, sollten auf Empfindlichkeit gegen einzelne Wirkstoffe getestet werden oder als „resistent“ angegeben werden.

² Erythromycin kann zum Screening auf Makrolidresistenzen bei Streptokokken der Gruppen A, B, C und G angewendet werden. Isolate, die als empfindlich eingestuft werden, können als „empfindlich“ gegen Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin angegeben werden. Isolate, die beim Screening als resistent eingestuft wurden, sollten auf Empfindlichkeit gegen einzelne Wirkstoffe getestet werden oder als „resistent“ angegeben werden.

³ Erythromycin kann zum Screening auf Makrolidresistenzen bei *Streptococcus pneumoniae* angewendet werden. Isolate, die als empfindlich eingestuft werden, können als „empfindlich“ gegen Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin angegeben werden. Isolate, die beim Screening als resistent eingestuft wurden, sollten auf Empfindlichkeit gegen einzelne Wirkstoffe getestet werden oder als „resistent“ angegeben werden.

⁴ Die klinische Wirksamkeit von Makroliden bei *Haemophilus influenzae*-Infektionen der Atemwege ist aufgrund der hohen Spontanheilungsrate nicht eindeutig belegt. Sollte es notwendig sein, ein Makrolid gegen diese Spezies zu testen, sind die epidemiologischen Cut-Off-Werte (ECOFFs) zu verwenden, um Stämme mit erworbener Resistenz zu erkennen. Der ECOFF für Erythromycin beträgt 16 mg/l.

⁵ Die Empfindlichkeit gegen Azithromycin und Clarithromycin kann von Erythromycin abgeleitet werden.

im Fall einer Hirnhautentzündung höhere Konzentrationen auf.

Biotransformation

Bei Kaninchen-Mikrosomen-Studien wurde gezeigt, dass Erythromycin zu Des-N-methyl-Erythromycin und Formaldehyd demethyliert wird.

Elimination

Bei Vorliegen einer normalen Leberfunktion wird Erythromycin in der Leber konzentriert und über die Galle ausgeschieden; die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Erythromycin über die Leber sind nicht bekannt.

Zwischen 12% und 15% des intravenös verabreichten Erythromycins werden in aktiver Form über den Urin ausgeschieden. Der Wirkstoff wird auch über die Fäzes ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit normaler Nierenfunktion liegt bei ca. 2 Stunden. Bei einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion kann sich die Halbwertszeit auf 4 bis 7 Stunden verlängern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute und chronische orale Toxizität von Erythromycin ist gering.

Es gibt keine bestätigten Hinweise auf Teratogenität oder andere unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzung bei weiblichen Ratten, denen Erythromycin 350 mg/kg/Tag (siebenfache humane Dosis) vor und während der Paarung, während der Tragzeit und während der Entwöhnung über eine Magensonde verabreicht wurde.

Es wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder Embryotoxizität, wenn trächtigen Ratten und Mäusen 700 mg/kg/Tag (14-fache humane Dosis) und trächtigen Kaninchen 125 mg/kg/Tag (2,5-fache humane Dosis) Erythromycin über eine Magensonde verabreicht wurde.

Eine leichte Reduktion des Geburtsgewichts wurde festgestellt, wenn weibliche Ratten vor und während der Paarung sowie während der Trag- und Säugezeit hohe orale Dosen von 700 mg/kg/Tag Erythromycin erhielten. Das Gewicht der Nachkommen war zum Zeitpunkt der Entwöhnung jedoch wieder vergleichbar mit dem Gewicht der Nachkommen aus der Kontrollgruppe. Bei dieser Dosis konnten keine Hinweise auf Teratogenität oder unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzung beobachtet werden. Fand die Gabe von 700 mg/kg/Tag (14-fache humane Dosis) während der späten Tragzeit und Säugezeit statt, so hatte diese Anwendung keine unerwünschten Auswirkungen auf das Geburtsgewicht, das Wachstum und das Überleben der Nachkommen.

Karzinogenität, Mutagenität, Fertilitätsstörungen

In Langzeitstudien (Dauer 2 Jahre) mit Erythromycinstearat in oraler Darreichungsform, bei denen Ratten fast 400 mg/kg/Tag und Mäusen fast 500 mg/kg/Tag des Wirkstoffs verabreicht wurden, ergaben sich keine Hinweise auf Kanzerogenität.

In Mutagenitätsprüfungen fand sich kein Anhalt für ein genotoxisches Potential. Auch

ergaben sich bei männlichen und weiblichen Ratten, die 700 mg/kg/Tag Erythromycin über eine Magensonde erhielten, keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

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

Erythromycinlactobionat in einer Lösung verträgt sich, hauptsächlich aufgrund der pH-Verschiebungen, nicht mit β -Lactam-Antibiotika, Aminoglykosiden, Tetracyclinen, Chloramphenicol, Colistin, Theophyllin-Ethylendiamin, Barbituraten, Diphenylhydantoin, Heparin, Phenothiazin, Riboflavin (Vitamin B₂), Vitamin B₆ und Vitamin C. Daher darf Erythromycin nicht mit den genannten Arzneimitteln in einer Infusionslösung gemischt werden.

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

Achtung: Natriumchlorid-Lösungen oder andere Lösungen, die anorganische Salze enthalten, dürfen nicht zur Herstellung der Stammlösung verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6), da dies zu einer Ausfällung führen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Rekonstituierte Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C–8 °C) nachgewiesen.

Verdünnte Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C–8 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C (im Kühlschrank) aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitte 6.3 und 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Klarglas Typ III.
Packungsgrößen: 1, 10 oder 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Erythromycin wird rekonstituiert und dann vor der Infusion weiter verdünnt.

Vorbereitung der Lösung für die Anwendung:

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

1. Rekonstitution: Für diesen Schritt darf keine Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) verwendet werden.

a. Schütteln Sie die Durchstechflasche vor der Rekonstitution vorsichtig, damit sich das Pulver lockert und anschließend vollständig auflöst.

b. Stellen Sie durch Zusatz von 10 ml Wasser für Injektionszwecke zum Inhalt der Durchstechflasche eine Stammlösung mit 50 mg/ml Erythromycin her. Achten Sie beim Zugeben des Lösungsmittels darauf, dass es die Wand der Durchstechflasche überall benetzt (z. B. indem Sie die Durchstechflasche waagrecht halten).

c. Schütteln Sie die Durchstechflasche kräftig, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat. Die Auflösung kann schwierig sein und mehrere Minuten dauern.

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

2. Verdünnung

Für diesen Schritt darf nur Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) oder Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%) verwendet werden.

– Zur intermittierenden Infusion: Mischen Sie den rekonstituierten Inhalt einer Durchstechflasche (10 ml) mit 100 ml oder 250 ml einer der Verdünnungslösungen. Dies ergibt eine Endkonzentration von 5 mg/ml bzw. 2 mg/ml der verdünnten Infusionslösung.

– Zur kontinuierlichen Infusion: Mischen Sie den rekonstituierten Inhalt einer Durchstechflasche (10 ml) mit 250 ml oder 500 ml einer der Verdünnungslösungen. Dies ergibt eine Endkonzentration von 2 mg/ml bzw. 1 mg/ml der verdünnten Infusionslösung.

Die verdünnte Lösung kann im Kühlschrank für 24 Stunden aufbewahrt werden. Die verdünnte Lösung ist ohne Zusatz jeglicher anderer Substanzen zu verabreichen.

Bei Kindern ist die Menge der für die Verdünnung verwendeten Stammlösung sowie das Infusionsvolumen der entsprechend dem Gewicht des Kindes gewählten Dosierung anzupassen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PANPHARMA
Z. I. du Clairay Luitré
35133 LUITRÉ-DOMPIERRE
Frankreich

**Mitvertrieb**

PANPHARMA GmbH
Bunsenstr. 4
22946 Trittau
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7007405.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

14. März 2024

10. STAND DER INFORMATION

26.03.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt