PANPHARMA

Erythromycin Panpharma 1000 mg
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erythromycin Panpharma 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Erythromycin 1 g
(als Erythromycinlactobionat)
Für 1 Durchstechflasche

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bzw. leicht gelbliches, hygroskopisches Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erythromycin Panpharma 1000 mg ist für die Behandlung der folgenden angemessen diagnostizierten bakteriellen Infektionen, die durch empfindliche Erregerstämme (siehe Abschnitt 5.1) verursacht werden, bei Erwachsenen und Kindern indiziert, wenn eine orale Gabe nicht möglich oder unzureichend ist.
- Bindehautentzündung,
- Lungenentzündung, verursacht durch atypische Erreger,
- Keuchhusten,
- urogenitale Infektionen,
- schwere Gastroenteritis,
- Diphtherie,
- Lymphogranuloma venereum.

Erythromycin ist darüber hinaus für die Behandlung der folgenden Infektionen bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Beta-Laktamen indiziert bzw. in den Fällen, in denen Beta-Laktame aus anderen Gründen nicht geeignet sind:
- Otitis media in schweren Fällen,
- ambulant erworbene Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4),
- Haut- und Weichgewebeinfektionen,
- akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis.

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Verwendung von antimikrobiellen Mitteln sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren bzw. mit einem Gewicht > 40 kg

Die übliche Dosis beträgt 1 bis 2 g pro Tag entsprechend 25 mg/kg/Tag in aufgeteilten Dosen (im Allgemeinen 3 – 4 Einzeldosen)

Schwere Infektionen
Die Dosierung kann bei schweren Infektionen auf bis zu 4 g pro Tag entsprechend 50 mg/kg/Tag erhöht werden.
Die maximale Tagesdosis beträgt 4 g.

Kinder bis 12 Jahre bzw. mit einem Gewicht ≤ 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 auf 3 – 4 Einzeldosen aufgeteilt. Diese Dosis kann bei entsprechender Indikation verdoppelt werden.

Reife Neugeborene (Geburt bis 1 Monat alt)

10 – 15 mg/kg/Tag auf 3 Einzeldosen verteilt

Nierenfunktionsstörung/Leberfunktionsstörung

Patienten mit einer beeinträchtigten 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 unbekannt ist, sollte bei der Verordnung des Antibiotikums in solchen Fällen Vorsicht geboten sein, insbesondere wenn Patienten mit einer akuten Leberinsuffizienz hohe Dosen Erythromycin erhalten. In diesem Fall ist eine Überwachung der Serumspiegel und eine Reduzierung der Dosierung erforderlich.

Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion
Der geringe Anteil der Ausscheidung über die Nieren würde nahelegen, dass eine Dosierungsmodifizierung bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (leicht bzw. mittelschwer beeinträchtigte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance > 10 ml/min) nicht erforderlich sein könnte.

Bei Patienten mit moderaten bis schweren Nierenfunktionsstörungen wurde jedoch eine Toxizität berichtet; eine Anpassung der Dosierung kann in diesen Fällen geboten sein:
- Die Verabreichung von Dosen ≥ 4 g/Tag kann die Gefahr eines Erythromycin-verursachten Hörverlustes bei älteren Patienten, insbesondere bei Patienten mit einer reduzierten Nieren- bzw. Leberfunktion, erhöhen.
- Bei einer mittelschweren bis starken Beeinträchtigung der Nierenfunktion (mit einem Serum-Kreatinin von 2,0 mg/dl, Nierenversagen mit Anurie) beträgt die maximale Tagesdosis für Heranwachsende ab 14 Jahren sowie Erwachsene (mit einem Körpergewicht > 50 kg) 2 g Erythromycin pro Tag.
- Bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss die Erythromycin-Dosis auf 50 % bis 75 % der normalen Dosis reduziert werden, die entsprechend den üblichen Behandlungsschemata zu verabreichen ist. Die maximale Tagesdosis darf 2 g nicht überschreiten.

Erythromycin wird nicht durch Hämo- bzw. Peritonealdialyse ausgeschieden. Bei Patienten, die eine regelmäßige Dialysebehandlung erhalten, wird eine zusätzliche Dosis daher nicht empfohlen.

Ältere Menschen

Die Dosierung für Erwachsene ist mit Vorsicht zu verwenden. Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit einer reduzierten Nieren- bzw. Leberfunktion, kann eine erhöhte Gefahr der Entwicklung eines Erythromycin-verursachten Hörverlustes bei einer Gabe von Erythromycin-Dosen ab 4 g/Tag bestehen.

Art der Anwendung

Vorsichtshinweise zur Handhabung bzw. Gabe des Arzneimittels
Anweisungen 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 größere Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von lokalen Reizwirkungen sowie einer Verlängerung des QT-Intervalls, Arrhythmien oder Hypotonie besteht. Bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren bzw. vorherigen Anzeichen von Herzrhythmusstörungen sollte eine längere Infusionsdauer angestrebt werden. Es sollten nicht weniger als 200 ml Verdünnungsmittel für die Zubereitung von intermittierenden i. v. Lösungen verwendet werden, um eine venöse 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 verabreicht werden. Eine interarterielle Injektion ist strengstens kontraindiziert. Sie kann zu Angiospasmen mit Ischämie führen. Eine intramuskuläre Gabe sowie 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 nachhaltig erfolgreichen Behandlung sollte Erythromycin für weitere 2 bis 3 Tage nach Abklingen der Symptome angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Erythromycin, andere Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Begleittherapie 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 sollte 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 Abschnitt 4.4 und 4.5).
Erythromycin sollte nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen angewendet werden (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie aufgrund des Risikos der Verlängerung des QT-Intervalls).
Gleichzeitige Anwendung mit Medikamenten, die gleichermaßen 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 sowie 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, welche die Wirkungen auf die Repolarisation des Herzens widerspiegelt und ein Risiko von kardialen Arrhythmien und Torsade de Pointes mit sich bringt, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Makroliden einschließlich Erythromycin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3, 4.5 und 4.8).
Es wurden Todesfälle gemeldet.

Erythromycin sollte in folgenden Fällen mit Vorsicht angewendet werden:
Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer QT-Verlängerung assoziiert sind (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).
Ältere Patienten können empfindlicher auf medikamentenbedingte Wirkungen auf das QT-Intervall reagieren (siehe Abschnitt 4.8).
Epidemiologische Studien, die das Risiko von kardiovaskulären Nebenwirkungen bei Makroliden untersucht haben, haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Einige Beobachtungsstudien haben ein seltenes, kurzfristiges Risiko von Arrhythmien, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Mortalität in Verbindung mit Makroliden einschließlich Erythromycin identifiziert. Bei der Verschreibung 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. Gabe von Diuretika oder Laxanzien, Erbrechen, Durchfall, Insulineinsatz in Notfallsituationen, Nierenerkrankungen oder Anorexie, da Elektrolytstörungen die Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien steigern.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Während der Behandlung mit Erythromycin können schwerwiegende, lebensbedrohliche allergische Reaktionen wie z. B. schwere Hauterkrankungen wie Nesselausschlag, Erythema multiforme exsudativum, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (insbesondere bei Kindern jeden Alters), Angioödeme 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 Gabe parenteraler Flüssigkeiten, insbesondere solcher, die Natriumionen enthalten, an Patienten, die Kortikosteroide oder Kortikotropine erhalten, ist besondere 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 jedwedem Anzeichen von Atemnot sollten angemessene Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Pneumonie
Im Falle einer Pneumonie aufgrund von *Streptococcus pneumoniae* sollte Erythromycin nur bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Beta-Laktamen bzw. in den Fällen, in denen Beta-Laktame aus anderen Gründen nicht geeignet sind, angewendet werden. Sonst kann Erythromycin als Primärtherapie nur bei Pneumonie eingesetzt werden, die durch atypische Erreger verursacht wurde.

***Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD)/ pseudomembranöse Kolitis**
Wie bei anderen Breitbandantibiotika wurden auch für Erythromycin selten Fälle von pseudomembranöser Kolitis mit unterschiedlichen Schweregraden von leichtem Durchfall bis hin zu einer lebensbedrohlichen Kolitis berichtet.
Praktisch sämtliche Antibiotika, einschließlich Erythromycin, stehen im Zusammenhang mit ***Clostridioides*** *difficile*-assoziierter 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 eine Beendigung der Behandlung, abhängig von der Indikation, in Erwägung gezogen und, falls erforderlich, eine geeignete Behandlung begonnen werden (z. B. Gabe spezieller Antibiotika/chemotherapeutischer Mittel, 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 (Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis, IHPS) bei Säuglingen nach Behandlung mit Erythromycin. Epidemiologische Studien, die Daten aus Metaanalysen enthalten, deuten auf eine 2- bis 3-fache Erhöhung des Risikos von IHPS nach Erythromycin-Exposition in der frühesten 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 Risiko von IHPS in der Gesamtbevölkerung liegt bei 0,1 – 0,2 %. Da Erythromycin zur Behandlung von Erkrankungen bei Säuglingen mit erheblicher Mortalität und Morbidität (wie etwa Infektionen mit Keuchhusten oder *Chlamydia trachomatis*) angewendet wird, muss der Vorteil der Behandlung mit Erythromycin gegen das mögliche Risiko der Entstehung von IHPS abgewogen werden. Patienten oder ihre Eltern sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn es bei der Ernährung zu Erbrechen oder Reizbarkeit kommt.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Erythromycin auf andere Arzneimittel

Erythromycin ist ein CYP3A4-Hemmer sowie 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 verwendet 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 während einer zeitgleichen Behandlung. In seltenen Fällen wurden schwere, möglicherweise tödliche kardiovaskuläre Ereignisse wie z. B. Herzstillstand, Torsade de Pointes und andere ventrikuläre Arrhythmien beobachtet, daher ist eine zeitgleiche Gabe dieser Arzneimittel kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten, die Erythromycin und Cisaprid zeitgleich erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu einer QT-Verlängerung sowie Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei gleichzeitiger Gabe von Disopyramid und Erythromycin beobachtet und sind auch bei Patienten zu erwarten, die Astemizol oder Pimozid einnehmen. Eine gleichzeitige Gabe 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 Freiwilligen führte. Es liegen Fallberichte über erhöhte Plasmakonzentrationen und Torsade de Pointes vor. Im Falle einer zeitgleichen

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 Eythromycin 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 daher die pharmakologische Wirkung dieser Arzneimittel steigert. Bei gesunden Freiwilligen, 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 zeitgleiche Behandlung mit Erythromycin und hohen Dosen von Theophyllin kann zu erhöhten Theophyllin-Plasmaspiegeln und einer potenziellen Theophyllin-Toxizität, wahrscheinlich aufgrund der Metabolismus-Hemmung, führen. Im Falle einer zeitgleichen 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 gegeben wird, was möglicherweise zu subtherapeutischen Erythromycin-Spiegeln führt.

Orale Antikoagulanzien
Es gibt Berichte über erhöhte gerinnungshemmende Wirkungen, wenn Erythromycin und orale Antikoagulanzien (z. B. Warfarin, Rivaroxaban) gleichzeitig angewendet werden.

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

Statine
Erythromycin hemmt den Metabolismus verschiedener HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen kann. Erythromycin erhöht ferner die Plasmakonzentrationen von Simvastatin-Säure (5-fach). Selten wurden Fälle von Rhabdomyolyse in Verbindung mit erhöhten Plasmaspiegeln während einer zeitgleichen Behandlung mit Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin berichtet. Erythromycin darf nicht zeitgleich 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 zeitgleichen Behandlung mit Makrolidantibiotika gekennzeichnet ist. Die Kombination ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Digoxin
Eine zeitgleiche 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, wodurch sich in der Folge erhöhte Plasmaspiegel ergeben.

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 Wirkungsreduzierung 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 verwendet werden.

Cimetidin kann den Erythromycin-Metabolismus hemmen, wodurch sich in der Folge erhöhte Plasmaspiegel ergeben.

Während einer zeitgleichen 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 Effekten 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 Ungeborenen kardiovaskuläre Fehlbildungen und ein Absterben des Embryos durch Induktion von Arrhythmien verursachen können.
Hinreichend kontrollierte Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Erythromycin sollte bei Schwangeren nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen 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 geklärt.

Stillzeit

Erythromycin sollte in der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen 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 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.

Fertilität

Es sind keine Daten zu den Auswirkungen von Erythromycin auf die Fertilität beim Menschen vorhanden. Tierversuche zeigten, dass Erythromycin keine fruchtschädigenden 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 nach dem Inverkehrbringen gemachten Erfahrungen. Bei den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen handelte es sich um meist nur leicht ausgeprägte Magen-Darm-Erkrankungen in Form von Anorexie, Würgen, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Unwohlsein, Krämpfen, weichem Stuhlgang oder Durchfall.

Tabellarische Zusammenfassung 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 (≥ 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).

Siehe Tabelle auf Seite 4

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitsangabe				
	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. Verschlimmern einer Myasthenia gravis	Vorübergehende Erkrankungen des ZNS, wie z. B. Verwirrtheitszustand, 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) sowie ventrikuläre Tachykardien insbesondere bei Patienten, bei denen sich bereits beim EKG verlängerte QT-Intervalle gezeigt haben bzw. die zeitgleich potenziell pro-arrhythmische oder QT-Intervall beeinflussende Stoffe anwenden, Herzstillstand, Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen		Thrombophlebitis			Hypotonie

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitsangabe				
	Häufig	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Dyspnoe (einschließlich asthmatischer Zustände)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Meist nur leicht ausgeprägte gastrointestinale Erkrankungen in Form von Anorexie, Würgen, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Unwohlsein, Krämpfen, weichem Stuhlgang oder Durchfall		Infantile hypertrophe Pylorusstenose (Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis/IHPS), Pankreatitis		
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestase und cholestatischer Ikterus, insbesondere bei Langzeitbehandlung (2–3 Wochen) sowie 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 Knochenerkrankungen			Gelenkschwellungen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Interstitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen und/oder Reizung der Injektionsstelle	Arzneimittelfieber		Schmerzen im Brustbereich, Fieber, Unwohlsein
Untersuchungen		Anstieg bei bestimmten Leberenzymen (Transaminasen (ALT und AST)), LDH, alkalischer Phosphatase, γ-GT und Bilirubin			

Kinder und Jugendliche

Erbrechen bzw. Reizbarkeit in Verbindung mit Mahlzeiten bei Kleinkindern. Nach der Behandlung von Kleinkindern mit Erythromycin sind Fälle von infantiler hypertropher Pylorusstenose (Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis/IHPS) aufgetreten.

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 unterbrochen wird. Abgesehen von allgemeinen unterstützenden Maßnahmen wird keine spezifische Behandlung vorgeschlagen. Im

Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Erythromycin je nach Symptomen ausgesetzt oder abgebrochen werden. Erythromycin lässt sich nicht durch Hämo- bzw. Peritonealdialyse ausleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG, ATC-Code: J01FA01
Erythromycin ist ein semi-synthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Laktonring.

Wirkmechanismus

Erythromycin übt seine antimikrobielle Wirkung aus, indem es an die 50S ribosomale 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 in Abhängigkeit von seiner Konzentration und der Art des Erregers bakteriostatisch und 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.

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

Resistenz:

Bekannte 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 lässt sich durch die Methylierung der 23S-rRNS reduzieren, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Streptograminen 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 MLSs-Phänotyp besteht eine zusätzliche Kreuzresistenz gegenüber Clindamycin und Streptogramin B. Es besteht eine partielle Kreuzresistenz gegenüber dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin.

Grenzwerte für Empfindlichkeitstests:

Erythromycin wird mittels der üblichen Verdünnungsreihen für Erythromycin getestet. Als Ergebnis wurden minimale hemmende Konzentrationen (MHK) für empfindliche und resistente Bakterien identifiziert. Die empfohlenen EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MHK-Grenzwerte für Erythromycin werden in der nachfolgenden Tabelle für MHK-Tests (mg/l) dargestellt:

Siehe Tabelle

Die Verbreitung einer erworbenen Resistenz kann geografisch und mit der Zeit bei ausgewählten Spezies variieren, während lokale Informationen zur Resistenz wünschenswert sind, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Falls erforderlich, sollte eine fachliche Beratung eingeholt werden, wenn die lokale Verbreitung der Resistenz bekannt und die Wirksamkeit des Mittels bei zumindest einigen Infektionsarten fraglich ist.

Üblicherweise empfindliche Spezies:

Aerobe grampositive Bakterien
Corynebacterium diphtheriae
Corynebacterium minutissimum
Streptococcus pyogenes

Aerobe gramnegative Bakterien
Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
Moraxella catarrhalis

Andere Bakterien
Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein könnte:

Aerobe grampositive Bakterien
Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich)
Streptococcus pneumoniae

Aerobe gramnegative Bakterien
Haemophilus influenzae

Andere Bakterien
Treponema pallidum

Von Natur aus resistente Spezies:

Aerobe gramnegative Bakterien
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Aerobe grampositive 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 Gewebedurchdringung von Erythromycin überein.
Erythromycin breitet sich leicht in den meisten Körperflüssigkeiten, mit Ausnahme der Rückenmarksflüssigkeit, aus. Allerdings treten im Fall einer Hirnhautentzündung höhere Konzentrationen auf.

Biotransformation

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

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 unbekannt.
Zwischen 12 % und 15 % des intravenös verabreichten Erythromycins werden in aktiver Form über den Urin ausgeschieden. Das Arzneimittel wird ebenfalls 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

EUCAST klinische MHK-Grenzwerte für Erythromycin (Version 9.0, gültig ab 1.1.2019):

Krankheitserreger	Empfindlich (mg/l)	Resistent (mg/l)
Staphylococcus spp.	≤ 1	> 2
Streptococcus (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25	> 0,5
Haemophilus influenzae	Hinweis[1]	Hinweis[1]
Moraxella catarrhalis	≤ 0,25	> 0,5
Campylobacter jejuni	≤ 4	> 4
Campylobacter coli	≤ 8	> 8
Nicht speziesbezogene Grenzwerte	IE*	IE*

1) Die klinische Wirksamkeit von Makroliden bei Haemophilus influenzae-Infektionen der oberen Atemwege ist aufgrund der hohen Spontanheilungsraten 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.

* *„IE“ gibt an, dass es keinen ausreichenden Nachweis (insufficient evidence) dafür gibt, dass die fragliche Spezies ein gutes Ziel für die Therapie mit dem Arzneimittel ist. Eine MHK mit einer Anmerkung, jedoch ohne eine begleitende Kategorisierung als S, I oder R kann angegeben werden.*

Wirkungen auf die Fortpflanzung bei weiblichen Ratten, welchen Erythromycin-Base 350 mg/kg/Tag (siebenfache humane Dosis) vor und während der Paarung, während der Tragzeit und während der Entwöhnung über Magensonde verabreicht wurde.
Keine Hinweise auf Teratogenität oder Embryotoxizität wurden beobachtet, 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-Base über Magensonde verabreicht wurde.
Eine leichte Reduktion des Geburtsgewichts wurde festgestellt, wenn weiblichen Ratten vor und während der Paarung sowie während der Trag- und Säugezeit hohe orale Dosen von 700 mg/kg/Tag Erythromycin-Base 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 Verabreichung von 700 mg/kg/Tag (14-fache humane Dosis) während der späten Tragzeit und Säugezeit statt, so hatte die Verabreichung keine unerwünschten Effekte 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-Base über Magensonde erhielten, keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Fruchtbarkeit.

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 vermischt sich, hauptsächlich aufgrund der pH-Verschiebungen, nicht mit β-Lactam-Antibiotika, Aminoglykosiden, Tetracyclinen, Chloramphenicol, Colistin, Aminophyllin, Barbituraten, Diphenylhydantoin, Heparin, Phenothiazin, Riboflavin (Vitamin B_2), Vitamin B_6 und Vitamin C. Daher darf Erythromycin nicht mit den genannten Arzneimitteln in einer Infusionslösung gemischt werden.

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

Achtung: Natriumchlorid-Lösungen bzw. andere Lösungen, die anorganische Salze enthalten, dürfen nicht für die Zubereitung der Stammlösung genutzt werden (siehe Abschnitt 6.6), da dies zu einer Ausfällung führen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate
Für die rekonstituierte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden im Kühlschrank (2 – 8 °C) nachgewiesen.
Für die verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden im Kühlschrank (2 – 8 °C) nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das gebrauchsfertige Arzneimittel sofort verwendet werden.
Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden im Kühlschrank nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerungsbedingungen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3 und 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflaschen aus Klarglas Typ III. Packungsgrößen: 1, 5, 10 oder 25 Durchstechflaschen aus Glas.

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 Verabreichung:

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

1. Rekonstitution: Für diesen Schritt darf keine isotone Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) verwendet werden.

a. Schütteln Sie die Durchstechflasche vor der Rekonstitution vorsichtig, damit sich das Pulver lockert und anschließend besser löst.
b. Stellen Sie zunächst durch Zusatz von 20 ml Wasser für Injektionszwecke zum Inhalt der Durchstechflasche Erythromycin Panpharma 1000 mg eine Stammlösung mit 50 mg/ml Erythromycin-Base her. Achten Sie beim Zugeben des Lösungsmittels darauf, dass es die Wand der Durchstechflasche überall benetzt (z. B. indem Sie die Durchstechflasche waagerecht 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 NaCl 0,9 % oder Glucose 5 % Lösung verwendet werden.

– Zur intermittierenden Infusion: Mischen Sie den Inhalt einer rekonstituierten Durchstechflasche Erythromycin Panpharma 1000 mg (20 ml) mit 200 ml oder 500 ml einer der Verdünnungslösungen. Dies ergibt eine Endkonzentration von 5 mg/ml bzw. 2 mg/ml in der verdünnten Infusionslösung.

– Zur kontinuierlichen Infusion: Mischen Sie den Inhalt einer rekonstituierten Durchstechflasche Erythromycin Panpharma 1000 mg (20 ml) mit 500 ml oder 1000 ml einer der Verdünnungslösungen. Dies ergibt eine Endkonzentration von 2 mg/ml bzw. 1 mg/ml in der verdünnten Infusionslösung.

Die gebrauchsfertige Lösung kann für eine Dauer von 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden. Die gebrauchsfertige Lösung ist ohne Zusatz eines wie auch immer gearteten Stoffes zu verabreichen.
Bei Kindern ist die Menge der Anfangslösung für die Verdünnung sowie das Infusionsvolumen der gewählten Dosierung entsprechend dem Gewicht des Kindes anzupassen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Panpharma
Z. I. du Clairay
35133 LUITRÉ-DOMPIERRE
Frankreich

Mitvertrieb
PANPHARMA GmbH
Bunsenstraße 4
22946 Trittau
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

89740.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. September 2014
Datum der Verlängerung der Zulassung:
04. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt