Imipenem/Cilastatin Hospira 500 mg/500 mg-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 530 mg Imipenem Monohydrat und 530 mg Cilastatin-Natrium entsprechend 500 mg Imipenem und 500 mg Cilastatin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 1,6 mmol (37,5 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Gebrochen weißes bis gelblich-weißes, hygroskopisches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Imipenem/Cilastatin Hospira ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Schwerwiegende Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie
- Intra und post partum Infektionen
- Komplizierte Infektionen der Harnwege
- Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteilgewebe

Imipenem/Cilastatin Hospira kann im Rahmen einer Behandlung von Patienten mit Neutropenie und Fieber eingesetzt werden, wenn eine bakterielle Infektion als Ursache vermutet wird.

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie in Zusammenhang mit oder bei Verdacht auf einen Zusammenhang mit einer der o. g. Infektionen.

Es sind die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika zu beachten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Imipenem/Cilastatin Hospira entspricht der zu verabreichenden Menge an Imipenem/ Cilastatin.

Die Tagesdosis von Imipenem/Cilastatin Hospira sollte sich nach der Art und dem Schweregrad der Infektion, dem/den bestimmten Erreger(n), der Nierenfunktion und dem Körpergewicht des Patienten richten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Erwachsene und Jugendliche

Für Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von >70 ml/min/1,73 m^2) werden folgende Dosierungen empfohlen:

500 mg/500 mg alle 6 Stunden ODER

1000 mg/1000 mg alle 8 Stunden ODER alle 6 Stunden

Bei Verdacht auf oder Nachweis von Infektionen durch weniger empfindliche Erreger (wie z. B. Pseudomonas aeruginosa) oder bei sehr schweren Infektionen (z. B. bei Patienten mit Neutropenie und Fieber) sollten 1000 mg/1000 mg alle 6 Stunden angewendet werden.

Eine Dosisreduktion ist in folgenden Fällen erforderlich:

- Kreatinin-Clearance von ≤70 ml/min/1,73 m^2 (siehe Tabelle 1) oder
- Körpergewicht <70 kg. Die Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht <70 kg wird mit folgender Formel errechnet:

$$\frac{\text{Tatsächliches Körpergewicht (kg) x Standarddosis}}{\text{70 (kg)}}$$

Die maximale Gesamttagesdosis von 4000 mg/4000 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ermittlung der reduzierten Dosis für Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion:

1. Die tägliche Gesamtdosis (d. h. 2.000/2.000, 3.000/3.000 oder 4.000 mg/4.000 mg), die bei normaler Nierenfunktion geeignet wäre, wird ausgewählt.
2. Die entsprechend verringerte Dosis aus Tabelle 1 wird auf der Basis des Kreatinin-Clearance-Werts des Patienten ausgewählt. (Für die Infusionsdauer siehe Art und Dauer der Anwendung.)

Tabelle 1 Reduzierte Dosis bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion und einem Körpergewicht von ≥ 70 kg*

Tägliche Gesamtdosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion (mg/Tag)	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m^2)		
	41 – 70	21 – 40	6 – 20
	Dosis in mg (Dosierungsintervall in Std.)		

2.000/2.000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3.000/3.000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4.000/4.000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

* Eine entsprechende proportionale Reduktion der anzuwendenden Dosis ist für Patienten mit einem Körpergewicht von <70 kg vorzunehmen. Die entsprechende Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht <70 kg wird errechnet, indem man das tatsächliche Körpergewicht des Patienten (in kg) durch 70 kg teilt und mit der in Tabelle 1 für die Indikation entsprechend empfohlenen Dosis multipliziert.

** Wenn Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 6 bis 20 ml/min/1,73 m^2 eine Dosis von 500 mg/500 mg erhalten, kann das Risiko für Krampfanfälle erhöht sein.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤5 ml/min/1,73 m^2

Diese Patienten sollten Imipenem/Cilastatin Hospira nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird.

Hämodialyse-Patienten

Bei dialysepflichtigen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤5 ml/min/1,73 m^2 gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 6 – 20 ml/min/1,73 m^2 (siehe Tabelle 1).

Sowohl Imipenem als auch Cilastatin werden während der Hämodialyse aus dem Kreislauf eliminiert. Imipenem/Cilastatin Hospira sollte im Anschluß an die Hämodialysesitzung verabreicht werden und danach in 12-stündigen Intervallen weiter gegeben werden. Dialysepatienten, insbesondere mit bekannter Erkrankung des ZNS, müssen sorgfältig überwacht werden. Imipenem/Cilastatin Hospira sollte bei Hämodialyse-Patienten nur eingesetzt werden, wenn der Nutzen größer ist als das potenzielle Risiko von Krampfanfällen (siehe Abschnitt 4.4).

Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Imipenem/Cilastatin Hospira bei Patienten unter Peritonealdialyse empfehlen zu können

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche ≥ 1 Jahr

Bei pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr liegt die empfohlene Dosis bei 15/15 oder 25/25 mg/kg/Dosis alle 6 Stunden.

Bei Verdacht auf oder Nachweis von Infektionen durch weniger empfindliche Erreger (wie z. B. Pseudomonas aeruginosa) oder bei sehr schweren Infektionen (z. B. bei Patienten mit Neutropenie und Fieber) sollten 25/25 mg/kg alle 6 Stunden angewendet werden.

Kinder <1 Jahr

Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um eine Dosis für Kinder unter 1 Jahr empfehlen zu können (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um eine Dosis für pädiatrische Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Serum-Kreatinin >2 mg/dl) empfehlen zu können (siehe Abschnitt 4.4).

Art und Dauer der Anwendung

Vor der Anwendung muss Imipenem/Cilastatin Hospira aufgelöst und verdünnt werden (siehe Abschnitte 6.2, 6.3 und 6.6). Bei Gabe von Dosen ≤500 mg/500 mg als intravenöse Infusion sollte die Applikationsdauer 20 bis 30 Minuten und bei Gabe von Dosen >500 mg/500 mg 40 bis 60 Minuten betragen. Tritt bei Patienten während der Infusion Übelkeit auf, kann langsamer infundiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die bzw. einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen irgendein anderes Antibiotikum vom Carbapenem-Typ.
- Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen irgendein anderes Beta-Laktam-Antibiotikum (z. B. Penicilline oder Cephalosporine).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

Die Entscheidung, einen Patienten mit Imipenem/Cilastatin zu behandeln, sollte individuell nach Erwägung der Angemessenheit eines Carbapenem-Antibiotikums erfolgen, wobei Faktoren wie der Schweregrad der Infektion, die Prävalenz von Resistenzen gegenüber anderen geeigneten Antibiotika und das Risiko Carbapenem-resistenter Erreger zu berücksichtigen sind.

Überempfindlichkeit

In Zusammenhang mit den meisten Beta-Laktam-Antibiotika wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie), gelegentlich auch mit Todesfolge berichtet. Diese Reaktionen können insbesondere

bei Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen zahlreiche Allergene auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin Hospira sollte sorgfältig geklärt werden, ob früher bereits Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicilline, Cephalosporine, andere Beta-Laktam-Antibiotika oder andere Allergene aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3). Bei Auftreten einer allergischen Reaktion auf Imipenem/Cilastatin Hospira ist die Therapie sofort abzubrechen. ***Bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen sind sofortige Notfallmaßnahmen zu ergreifen.***

Leberfunktion

Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin aufgrund des Risikos einer Lebertoxizität (wie Erhöhung der Transaminasen, Leberversagen und fulminante Hepatitis) eng überwacht werden.

Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankung: Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung sollten während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin hinsichtlich der Leberfunktion überwacht werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Blutuntersuchungen

Während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin kann der direkte oder indirekte Coombs-Test positiv ausfallen.

Antibakterielles Spektrum

Vor der Einleitung einer empirischen Therapie ist das antibakterielle Spektrum von Imipenem/Cilastatin besonders bei der Behandlung lebensbedrohlicher Zustände zu beachten. Darüberhinaus ist aufgrund der begrenzten Empfindlichkeit spezifischer Erreger gegenüber Imipenem/Cilastatin wie z. B. bei bakteriellen Haut- und Weichteilinfektionen besondere Vorsicht angezeigt. Imipenem/Cilastatin ist nicht für die Therapie solcher Infektionen geeignet, es sei denn, deren Erreger sind bereits nachgewiesen und bekanntermaßen empfindlich bzw. man kann mit hoher Wahrscheinlichkeit damit rechnen, dass der/die Erreger sich für die Behandlung eignen. Die gleichzeitige Anwendung eines geeigneten Antibiotikums gegen MRSA (Methicillin-resistente Staphylococcus aureus) kann angezeigt sein, wenn MRSA Infektionen vermutlich oder sicher innerhalb der zugelassenen Indikationen beteiligt sind. Die gleichzeitige Anwendung eines Aminoglykosids kann angezeigt sein, wenn Pseudomonas aeruginosa-Infektionen vermutlich oder sicher innerhalb der zugelassenen Indikationen beteiligt sind (siehe Abschnitt 4.1)

Wechselwirkung mit Valproinsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von Imipenem und Valproinsäure/Valproat-Seminatrium wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Clostridium difficile

Über antibiotikaassoziierte und pseudomembranöse Colitis wurde unter Imipenem/Cilastatin und praktisch fast allen anderen Antibiotika berichtet. Der Verlauf kann leicht bis lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, eine pseudomembranöse Colitis in Betracht zu ziehen, wenn bei Patienten Durchfälle während oder nach der Imipenem/Cilastatin-Therapie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Es ist zu erwägen, die Therapie mit Imipenem/Cilastatin abzusetzen und eine spezifische Clostridium difficile-Therapie einzuleiten. Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sollten nicht angewendet werden.

Meningitis

Imipenem/Cilastatin Hospira wird nicht zur Therapie einer Meningitis empfohlen.

Nierenfunktionsstörungen

Imipenem-Cilastatin akkumuliert bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Es können zentralnervöse Nebenwirkungen auftreten, wenn die Dosis nicht an die Nierenfunktion angepasst wird, siehe Abschnitt 4.2 und Unterpunkt "Zentrales Nervensystem" in diesem Abschnitt.

Zentral-Nervensystem (ZNS)

Über zentralnervöse Nebenwirkungen wie Myoklonus, Verwirrtheitszustände oder Krampfanfälle wurde berichtet, insbesondere wenn die auf Nierenfunktion und Körpergewicht basierende empfohlene Dosierung überschritten wurde. Über diese Nebenwirkungen wurde überwiegend bei Patienten mit Erkrankung des ZNS (z. B. bei Hirnverletzungen oder Anfallsanamnese) und/oder eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen eine Akkumulation der gegebenen Substanzen möglich ist, beobachtet. Es wird, besonders bei diesen Patienten, auf eine strenge Einhaltung der empfohlenen Dosierungen hingewiesen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit bekannten Anfallsleiden sollte die antikonvulsive Therapie fortgesetzt werden.

Neurologischen Symptomen oder Krämpfen bei Kindern sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, wenn Risikofaktoren für Krampfanfälle bekannt sind oder begleitend Arzneimittel angewendet werden, welche die Schwelle für Krampfanfälle senken.

Treten fokaler Tremor, Myoklonus oder Krampfanfälle auf, sollten die Patienten einer neurologischen Beurteilung unterzogen werden und eine antikonvulsive Therapie sollte eingeleitet bzw. fortgesetzt werden. Bestehen die ZNS-Symptome weiter, sollte eine Dosisreduktion erfolgen oder Imipenem/Cilastatin Hospira abgesetzt werden.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤5 ml/min/ 1,73 m^2 sollten Imipenem/Cilastatin Hospira nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird. Imipenem/Cilastatin Hospira sollte bei Hämodialyse-Patienten nur eingesetzt werden, wenn der Nutzen größer ist als das potenzielle Risiko von Krampfanfällen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Die vorliegenden klinischen Daten reichen nicht aus, um eine Anwendung von Imipenem/Cilastatin Hospira bei Kindern unter 1 Jahr oder bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatininspiegel >2 mg/dl) empfehlen zu können. Beachten Sie bitte auch die obenstehenden Hinweise unter Zentral-Nervensystem (ZNS).
Imipenem/Cilastatin Hospira 500 mg/500 mg enthält 37,6 mg Natrium (1,6 mmol). Dies ist bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Generalisierte Krampfanfälle wurden bei Patienten beobachtet, die Ganciclovir und Imipenem/Cilastatin Hospira erhielten. Diese Arzneimittel sollten deshalb nur dann zusammen verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen die damit verbundenen Risiken übersteigt.
Es wurde über Verminderungen der Valproinsäure-Konzentration im Serum berichtet, die unter den therapeutischen Bereich sinken kann, wenn Valproinsäure gleichzeitig mit Carbapenem-Antibiotika angewendet wurde. Die erniedrigte Serum-Konzentration von Valproinsäure kann zu einer unzureichenden Kontrolle von Krampfanfällen führen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Imipenem und Valproinsäure/Valproat-Seminatrium nicht empfohlen, und eine alternative antibiotische oder eine alternative antikonvulsive Therapie sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Orale Antikoagulanzien
Die gemeinsame Anwendung mit Antibiotika kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verstärken. Es wurde vielfach über die Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung oraler Antikoagulanzien einschließlich Warfarin bei Patienten unter gleichzeitiger Antibiotikatherapie berichtet. Das Risiko kann in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Infektion, dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten variieren, so dass der Beitrag des Antibiotikums zur Erhöhung der INR (International Normalized Ratio) schwer zu bestimmen ist. Es wird empfohlen, die INR während und im Anschluss an eine gemeinsame Anwendung eines Antibiotikums mit einem oralen Antikoagulans engmaschig zu überwachen.
Die gemeinsame Anwendung von Imipenem/Cilastatin Hospira und Probenecid führte zu einem leichten Anstieg der Plasmaspiegel und der Plasmahalbwertszeit von Imipenem. Die Wiederfindungsrate im Urin von aktivem (nicht metabolisiertem) Imipenem sank auf ca. 60% der Dosis nach Gabe von Imipenem/Cilastatin Hospira mit Probenecid. Die gemeinsame Gabe von Imipenem/Cilastatin Hospira und Probenecid führte zu einer Verdoppelung der Plasmaspiegel und der Plasmahalbwertszeit von Cilastatin, hatte aber keine Wirkung auf die Wiederfindungsrate im Urin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft:
Es liegen keine adäquaten Daten aus kontrollierten Studien zur Anwendung von Imipenem/Cilastatin bei Schwangeren vor.
In Studien an trächtigen Affen wurde Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.
Während der Schwangerschaft sollte Imipenem/Cilastatin Hospira nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.
Stillzeit:
Imipenem und Cilastatin gehen in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Beide Bestandteile werden nach oraler Einnahme kaum aufgenommen. Daher ist es unwahrscheinlich, dass der Säugling signifikanten Mengen ausgesetzt wird. Sollte die Gabe von Imipenem/Cilastatin Hospira unverzichtbar sein, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen ein potenzielles Risiko für das gestillte Kind abzuwägen.
Fertilität:
Es liegen keine Daten hinsichtlich der möglichen Wirkungen einer Behandlung mit Imipenem/Cilastatin auf die Fertilität von Frauen und Männern vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es treten jedoch in Verbindung mit diesem Arzneimittel einige Nebenwirkungen (wie z. B. Halluzinationen, Schwindel, Schläfrigkeit und Vertigo) auf, die sich auf die Verkehrstüchtigkeit des Patienten und auf dessen Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen
In klinischen Studien mit 1.723 Patienten unter intravenöser Imipenem/Cilastatin-Therapie waren die am häufigsten berichteten systemischen unerwünschten klinischen Ereignissen, die zumindest möglicherweise in Zusammenhang mit der Therapie standen, Übelkeit (2,0%), Durchfall (1,8%), Erbrechen (1,5%), Hautausschlag (0,9%), Fieber (0,5%), Hypotonie (0,4%), Krampfanfälle (0,4%) (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel (0,3%), Juckreiz (0,3%), Urtikaria (0,2%) und Schläfrigkeit (0,2%). Entsprechend waren die am häufigsten berichteten unerwünschten lokalen Reaktionen Phlebitis/Thrombophlebitis (3,1%), Schmerzen an der Einstichstelle (0,7%), Rötung an der Einstichstelle (0,4%) und Verhärtung der Vene (0,2%). Erhöhungen der Serum-Transaminasen und der alkalischen Phosphatase wurden ebenfalls häufig berichtet.

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet.
Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Die Nebenwirkungen innerhalb einer Häufigkeitsgruppe sind in absteigender Reihenfolge nach Schweregrad geordnet.

Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Selten	pseudomembranöse Colitis, Candidiasis
Sehr selten	Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Eosinophilie
Gelegentlich	Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Thrombozytose
Selten	Agranulozytose
Sehr selten	hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	anaphylaktische Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	psychische Störungen einschl. Halluzinationen und Verwirrtheitszustände
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Krampfanfälle, Myoklonus, Schwindel, Schläfrigkeit
Selten	Enzephalopathie, Parästhesie, fokaler Tremor, Veränderungen der Geschmackswahrnehmung
Sehr selten	Verschlechterung einer Myasthenia gravis, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Selten	Hörverlust
Sehr selten	Vertigo, Tinnitus
Herzerkrankungen	
Sehr selten	Zyanose, Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Thrombophlebitis
Gelegentlich	Hypotonie
Sehr selten	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten	Dyspnö, Hyperventilation, Schmerzen im Rachenraum
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit. Arzneimittelbezogene Übelkeit und/oder Erbrechen scheinen unter der Therapie mit Imipenem/ Cilastatin bei granulozytopenischen Patienten häufiger aufzutreten als bei nicht-granulozytopenischen Patienten.
Selten	Verfärbungen der Zähne und/oder Zunge
Sehr selten	hämorrhagische Colitis, Bauchschmerzen, Sodbrennen, Glossitis, Hypertrophie der Zungenpapillen, erhöhte Speichelbildung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Leberversagen, Hepatitis
Sehr selten	fulminante Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag (z. B. exanthematös)
Gelegentlich	Urtikaria, Juckreiz
Selten	toxische epidermale Nekrolyse, Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis
Sehr selten	Hyperhidrose, Veränderungen der Hautstruktur
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	
Sehr selten	Polyarthralgie, Schmerzen in der Brustwirbelsäule
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten	akutes Nierenversagen, Oligurie/Anurie, Polyurie, Urinverfärbung (harmlos, sollte nicht mit einer Hämaturie verwechselt werden). Die Rolle von Imipenem/Cilastatin bei Veränderungen der Nierenfunktion lässt sich nur schwer beurteilen, da in der Regel begünstigende Faktoren einer prärenalen Azotämie oder

	einer Nierenfunktionsstörung vorlagen.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten	Pruritus Vulvae
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Fieber, Schmerzen und Verhärtungen an der Einstichstelle, Rötung an der Einstichstelle
Sehr selten	Schmerzen im Brustraum, Asthenie/Schwächegefühl
Laborergebnisse	
Häufig	Erhöhung der Serumtransaminasen, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum
Gelegentlich	Positiver direkter Coombs-Test, verlängerte Prothrombinzeit, erniedrigtes Hämoglobin, Anstieg des Bilirubinspiegels im Serum, Anstieg des Serumkreatininspiegels, Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN)

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche (ab 3 Monaten):

In Studien mit 178 pädiatrischen Patienten ab 3 Monaten entsprachen die berichteten unerwünschten Reaktionen denen von Erwachsenen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die Symptome, die bei einer Überdosierung auftreten können, entsprechen dem Nebenwirkungsprofil; dazu können Krampfanfälle, Verwirrtheitszustände, Tremor, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie und Bradykardie zählen. Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Imipenem/Cilastatin Hospira. Imipenem-Cilastatin-Natrium ist hämodialysierbar. Es ist jedoch nicht bekannt, ob Hämodialyse bei Überdosierung einen Nutzen bringt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Carbapeneme,
ATC-Code: J01D H51

Wirkmechanismus

Imipenem/Cilastatin Hospira besteht aus zwei wirksamen Bestandteilen: Imipenem und Cilastatin-Natrium in einem Gewichtsverhältnis von 1:1.

Imipenem, auch bekannt als N-Formimidoyl-Thienamycin, ist ein halbsynthetisches Derivat der Ausgangsverbindung Thienamycin, die vom Fadenbakterium Streptomyces cattleya produziert wird.

Der bakterizide Wirkungsmechanismus von Imipenem beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch eine Bindung an Penicillin-Bindeproteine (PBPs) bei Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien.

Cilastatin-Natrium ist ein kompetitiver, reversibler und spezifischer Hemmer der renalen Dehydropeptidase-I, die Imipenem metabolisiert und inaktiviert. Es besitzt keine antibakterielle Aktivität und hat keine Auswirkung auf die antibakterielle Aktivität von Imipenem.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Ähnlich wie bei anderen Beta-Laktam-Antibiotika wurde nachgewiesen, dass die Zeitdauer, während der die Imipenem-Konzentrationen die MHK (T > MHK, minimale Hemmkonzentration) übersteigt, am besten mit der Wirksamkeit korreliert.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Imipenem kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Verminderte Permeabilität der äußeren Membran Gram-negativer Bakterien (aufgrund verminderter Produktion von Porinen)
- Imipenem kann durch Effluxpumpen aktiv aus der Zelle transportiert werden.
- Reduzierte Affinität der PBPs zu Imipenem.
- Imipenem ist stabil gegen Hydrolyse durch die meisten von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien produzierten Beta-Laktamasen wie Penicillinasen und Cephalosporinasen, nicht aber gegenüber den

eher seltenen Carbapeneme hydrolysierenden Beta-Laktamasen. Spezies, die gegenüber anderen Carbapenemen resistent sind, sind in der Regel auch gegenüber Imipenem resistent. Es besteht keine zielstruktur-assoziierte Kreuzresistenz zwischen Imipenem und Substanzen aus den Antibiotikaklassen der Chinolone, Aminoglykoside, Makrolidantibiotika und Tetracycline.

Grenzwerte

Die EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MHK-Grenzwerte für Imipenem zur Unterscheidung zwischen sensiblen (S) und resistenten (R) Erregern sind wie folgt definiert (v 1.1, 27.04.2010):

- Enterobacteriaceae[1]: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Pseudomonas spp.[2]: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- Acinetobacter spp.: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Staphylococcus spp.[3]: basierend auf der Cefoxitin-Empfindlichkeit
- Enterococcus spp.: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- Streptococcus A, B, C, G: Die Beta-Laktam-Empfindlichkeit der betahämolysierenden Spezies Gruppe A, B, C und G wird von derjenigen von Penicillin abgeleitet.
- Streptococcus pneumoniae[4]: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- Andere Streptokokken[4]: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- Haemophilus influenza[4]: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- Moraxalla catarrhalis[4]: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- Neisseria gonorrhoeae: Es ist nicht ausreichend belegt, dass Neisseria gonorrhoeae ein gutes Angriffsziel für eine Imipenemtherapie darstellt.
- Gram-positive Anaerobier: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Gram-negative Anaerobier: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Nicht speziesspezifische Grenzwerte[5]: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

1 Proteus- und Morganella-Spezies werden als schwache Angriffsziele für Imipenem angesehen.

2 Die Grenzwerte für Pseudomonas beziehen sich auf eine Hochdosistherapie mit häufiger Gabe (1 g alle 6 Stunden).

3 Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Carbapenemen wird von derjenigen gegenüber Cefoxitin abgeleitet.

4 Stämme mit MHK-Werten über dem Grenzwert für sensibel sind selten oder noch nicht berichtet. Die Identifizierung und die antimikrobiellen Sensibilitätstests solcher Isolate müssen wiederholt und die Isolate bei Bestätigung an ein Referenzlabor gesandt werden. Solange nicht Belege für ein klinisches Ansprechen von Isolaten mit MHK über dem derzeitigen Grenzwert vorliegen, sollten diese als resistent eingestuft werden.

5 Grenzwerte, die nicht auf Spezies bezogen sind, wurden hauptsächlich auf Grundlage pharmakodynamischer/pharmakokinetischer Daten bestimmt und sind unabhängig von der MHK-Bestimmung spezifischer Spezies. Sie gelten nur für Spezies, die nicht im Überblick speziesbezogener Grenzwerte oder Fußnoten erwähnt sind.

Mikrobiologische Sensibilität

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann geographisch und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind-insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen- lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich.

Üblicherweise empfindliche Spezies:
Gram-positive Aerobier:
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)*
Koagulase negative Staphylococcus Spezies (Methicillin-sensibel)*
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans Gruppe
Gram-negative Aerobier:
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis

Serratia marcescens
Gram-positive Anaerobier:
Clostridium perfringens**
Peptostreptococcus spp.**
Gram-negative Anaerobier:
Bacteroides fragilis
Bacteroides fragilis Gruppe
Fusobacterium spp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte:
Gram-negative Aerobier:
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Von Natur aus resistente Erreger:
Gram-positive Aerobier:
Enterococcus faecium
Gram-negative Aerobier:
Einige Stämme von Burkholderia cepacia (früher Pseudomonas cepacia)
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (früher Xanthomonas maltophilia, früher Pseudomonas maltophilia)
Andere:
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureoplasma urealyticum

* Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegenüber Imipenem resistent.
** Es gilt der speziesunabhängige Grenzwert von EUCAST.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Imipenem

Plasmakonzentration

Bei gesunden Probanden wurden nach 20-minütiger intravenöser Infusion von Imipenem/Cilastatin Plasmaspitzenspiegel von Imipenem zwischen 12 und 20 µg/ml nach der 250 mg/ 250-mg-Dosis, zwischen 21 und 58 µg/ml nach der 500 mg/ 500-mg-Dosis und zwischen 41 und 83 µg/ml nach der 1.000 mg/1.000-mg-Dosis erreicht. Die mittleren Plasmaspitzenspiegel von Imipenem nach Dosierungen von 250 mg/ 250 mg, 500 mg/500 mg und 1.000 mg/1.000 mg lagen bei 17, 39 und 66 µg/ml. Bei diesen Dosierungen sinken die Plasmaspiegel von Imipenem innerhalb von 4 – 6 Stunden unter 1 µg/ml.

Verteilung

Die Bindung von Imipenem an humane Serum-Proteine beträgt ca. 20%.

Biotransformation und Elimination

Imipenem wird nach Gabe als Monosubstanz in der Niere durch Dehydropeptidase-I metabolisiert. Die individuelle Wiederfindungsrate im Urin lag zwischen 5 und 40% mit einem Mittelwert von 15 – 20% bei verschiedenen Untersuchungen.

Cilastatin ist ein spezifischer Hemmer des Enzyms Dehydropeptidase-I und hemmt effektiv den Imipenem-Metabolismus, sodass die gleichzeitige Gabe von Imipenem und Cilastatin es ermöglicht, therapeutisch wirksame antibakterielle Imipenem-Spiegel sowohl im Urin als auch im Plasma zu erreichen.

Die Plasmahalbwertszeit von Imipenem beträgt eine Stunde. Ungefähr 70% des verabreichten Antibiotikums wurden innerhalb von 10 Stunden unverändert im Urin wieder gefunden, eine weitere Urinausscheidung von Imipenem war nicht feststellbar. Die Konzentration von Imipenem im Urin überstieg 10 µg/ml bis zu 8 Stunden nach einer 500 mg/500-mg-Dosis Imipenem/Cilastatin. Der Rest der verabreichten Dosis wurde im Urin in Form antibakteriell inaktiver Metaboliten aufgefunden, die fäkale Elimination von Imipenem ist zu vernachlässigen.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, denen Imipenem/Cilastatin in Intervallen von 6 Stunden gegeben wurde, war weder im Plasma noch im Urin eine Kumulation von Imipenem festzustellen.

Cilastatin

Plasmakonzentration

Die Plasmaspitzenspiegel von Cilastatin nach einer 20-minütigen intravenösen Infusion von Imipenem/Cilastatin lagen zwischen 21 und 26 µg/ml nach der 250 mg/250-mg-Dosis, zwischen 21 und 55 µg/ml nach der 500 mg/500-mg-Dosis und zwischen 56 und 88 µg/ml nach der 1.000 mg/1.000-mg-Dosis. Die

mittleren Plasmaspitzenspiegel von Cilastatin nach Dosierungen von 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg und 1.000 mg/1.000 mg lagen bei 22, 42 und 72 µg/ml.

Verteilung

Die Bindung von Cilastatin an humane Serum-Proteine beträgt ca. 40%.

Biotransformation und Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Cilastatin beträgt ca. 1 Stunde. Etwa 70 – 80% des verabreichten Cilastatins wurde innerhalb von 10 Stunden nach Gabe von Imipenem/Cilastatin unverändert im Urin wieder gefunden. Nach diesem Zeitpunkt wurde kein weiteres Cilastatin mehr im Urin festgestellt. Etwa 10% wurden als N-Acetyl-Metabolit nachgewiesen, der eine dem Cilastatin entsprechende hemmende Aktivität gegen die Dehydropeptidase besitzt. Die Aktivität der Dehydropeptidase-I in der Niere erreichte kurz nach der Elimination von Cilastatin aus dem Blut wieder die Normalwerte.

Niereninsuffizienz

Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 250 mg/ 250 mg Imipenem/Cilastatin stiegen die AUC(area under the curve)-Werte von Imipenem bei Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min/1,73 m^2), mäßiger (Kreatinin-Clearance 30-<50 ml/min/1,73 m^2) und schwerer (Kreatinin-Clearance <30 ml/min/1,73 m^2) Niereninsuffizienz im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance >80 ml/min/1,73 m^2) um das 1,1-Fache, 1,9-Fache und 2,7-Fache an. Die AUC-Werte von Cilastatin stiegen bei Probanden mit leichter, mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um das 1,6-Fache, 2,0-Fache und 6,2-Fache an. Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 250 mg/ 250 mg Imipenem/Cilastatin 24 Stunden nach der Hämodialyse stiegen die AUC-Werte von Imipenem und Cilastatin im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um das 3,7-Fache bzw. 16,4-Fache an. Nach einer intravenösen Verabreichung von Imipenem/Cilastatin nehmen mit zunehmend eingeschränkter Nierenfunktion die Wiederfindungsrate im Urin, die renale Clearance und die Plasma-Clearance von Imipenem und Cilastatin ab. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Imipenem bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Da der Abbau von Imipenem durch die Leber begrenzt ist, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Imipenem durch eine Leberfunktionsstörung beeinträchtigt wird. Deshalb wird für Patienten mit Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die durchschnittliche Clearance (CL) und das durchschnittliche Verteilungsvolumen (Vdss) von Imipenem waren bei pädiatrischen Patienten (3 Monate – 14 Jahre) ca. 45% höher bzw. größer als bei Erwachsenen. Nach Anwendung einer Imipenem/Cilastatin-Dosis von 15/15 mg/kg Körpergewicht war die AUC von Imipenem bei pädiatrischen Patienten ca. 30% größer als die Exposition bei Erwachsenen nach einer Imipenem/Cilastatin-Dosis von 500 mg/500 mg. Bei der höheren Imipenem/Cilastatin-Dosis war die Exposition nach Anwendung von 25/25 mg/kg bei Kindern 9% höher als die Exposition bei Erwachsenen nach einer Dosis von 1.000 mg/1.000 mg.

Ältere Patienten

Bei gesunden älteren Probanden (65 bis 75 Jahre alt mit normaler, dem Alter entsprechender Nierenfunktion) entsprach die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Imipenem/ Cilastatin 500 mg/500 mg, die über 20 Minuten intravenös verabreicht wurde, der erwarteten Pharmakokinetik bei Erwachsenen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion, für die eine Anpassung der Dosis als nicht erforderlich erachtet wird. Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Imipenem und Cilastatin betrug 91 ± 7,0 Minuten bzw. 69 ± 15 Minuten. Die Verabreichung mehrerer Dosen hat keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Imipenem oder Cilastatin, und es wurde keine Kumulation von Imipenem/Cilastatin beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für Menschen erkennen.

Tierstudien ergaben, dass die Toxizität von Imipenem als Einzelsubstanz auf die Niere beschränkt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Cilastatin mit Imipenem in einem Verhältnis von 1:1 verhinderte den nephrotoxischen Effekt von Imipenem bei Kaninchen und Affen. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass Cilastatin die nephrotoxische Wirkung verhindert, indem es die Aufnahme von Imipenem in die Tubuluszellen hemmt.

In einer Studie zur Teratogenität an trächtigen Meerkatzen (Cynomolgus) mit Imipenem/Cilastatin in einer Dosierung von 40/40 mg/kg/Tag (intravenöse Bolusinjektion) zeigten sich bei den Muttertieren toxische Effekte wie Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Diarrhö, Aborte und einige Todesfälle. Wurde Imipenem/Cilastatin (ca. 100/100 mg/kg/ Tag oder entsprechend etwa dem 3-fachen der normalerweise beim Menschen empfohlenen i.v.-Tagesdosis) trächtigen Meerkatzen (Cynomolgus) in einer beim Menschen vergleichbaren i.v.-Infusionsrate gegeben, gab es geringe Unverträglichkeiten bei den Muttertieren (gelegentliches Erbrechen). Es gab keine Todesfälle, keinen Nachweis einer Teratogenität, jedoch eine im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Abortrate (siehe Abschnitt 4.6).

Zur Bewertung des karzinogenen Potenzials von Imipenem/ Cilastatin wurden keine Langzeitstudien an Tie-

ren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Dieses Arzneimittel ist chemisch inkompatibel mit Lactat und darf daher nicht mit lactathaltigen Lösungsmitteln zubereitet werden. Es kann jedoch in ein Infusionssystem gegeben werden, durch das Lactat infundiert werden soll.
Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Antibiotika gemischt oder diesen hinzugefügt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nach Rekonstitution und Verdünnung:
Die rekonstituierte und verdünnte Lösung sollte sofort verwendet werden. Die Zeit zwischen Beginn der Rekonstitution und dem Ende der intravenösen Infusion sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Nach dem ersten Öffnen/Verdünnen (für den Gebrauch):
Nicht einfrieren.
Informationen zur Aufbewahrung des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- 20 ml Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Brombutyl Gummistopfen und roter Flip off Kappe.
  Packungsgröße:
  5 Durchstechflaschen pro Packung
- 100 ml Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Brombutyl Gummistopfen und königsblauer Flip off Kappe.
  Packungsgröße:
  1 Durchstechflasche pro Packung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Lösung zur intravenösen Infusion
Dieses Arzneimittel ist als trockenes, steriles Pulver in Durchstechflaschen mit 500 mg Imipenem und 500 mg Cilastatin erhältlich.
Dieses Arzneimittel enthält den Puffer Natriumhydrogencarbonat, um für die rekonstituierte Lösung pH-Werte zwischen 6,5 und 8,5 zu erhalten. Es sind keine signifikanten Änderungen des pH-Wertes zu erwarten, wenn die Lösungen wie angegeben hergestellt und verwendet werden. Dieses Arzneimittel enthält 37,5 mg Natrium (1,6 mmol).
Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.
Die Rekonstitution des Pulvers ist unter aseptischen Bedingungen und mit den nachfolgend aufgeführten Lösungsmitteln durchzuführen. Die Lösung muß vor der Verabreichung auf sichtbare Partikel und Verfärbung geprüft werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.
Die Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 0,9% Natriumchloridlösung zur Injektion und Wasser für Injektionszwecke nachgewiesen.
Rekonstitution der 100 ml Durchstechflasche
Das sterile Pulver muss nach den untenstehenden Anweisungen rekonstituiert werden. Zur Rekonstitution wird das Pulver 3 – 4 Minuten geschüttelt bis eine klare farblose Lösung entstanden ist. Die unterschiedlichen Färbungen, von farblos bis gelb, beeinflusst die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht.

Dosis (Imipenem in mg)	Volumen des zuzugebenden Lösungsmittels (ml)	Mittlere ungefähre Konzentration des Arzneimittels (mg/ml Imipenem)
500	100	5

Rekonstitution der 20 ml Durchstechflasche
Der Inhalt der Durchstechflasche muss suspendiert und in 100 ml einer geeigneten Infusionslösung. überführt werden. Es wird empfohlen etwa 10 ml einer geeigneten Infusionslösung in das Fläschchen zu geben, gut zu schütteln und die entstandene Suspension in den Infusionsbeutel zu überführen.
Achtung: Die Suspension ist nicht für die unmittelbare Infusion bestimmt.
Wiederholen Sie diesen Vorgang zusätzlich mit 10 ml Infusionslösung um eine vollständige Überführung des Inhalts des Fläschchens in die Infusionslösung sicherzustellen. Das entstandene Gemisch muss geschüttelt werden, bis es klar ist.
Nicht verwendete Arzneimittel und Abfallprodukte sind gemäß den nationalen Richtlinien zu entsorgen,

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., 1210 Wien

8. Zulassungsnummer

1–29803

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. Oktober 2010 / 28. Februar 2015

10. Stand der Information

Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.