CUROSURF® 120 mg-Suspension zur Instillation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Stechampulle mit 1,5 ml enthält 120 mg Phospholipidfraktion aus Schweinelungen.
CUROSURF ist ein natürliches Surfactant, das aus Schweinelungen gewonnen wird und fast ausschließlich polare Lipide, speziell Phosphatidylcholin (ca. 70% des Gesamtgehalts an Phospholipiden), enthält. Zusätzlich sind ca. 1% der spezifischen hydrophoben niedermolekularen Proteine SP-B und SP-C enthalten.
Zusammensetzung pro ml Suspension: Phospholipidfraktion aus der Schweinelunge 80 mg/ml, äquivalent ca. 74 mg/ml der Gesamtphospholipide und 0,9 mg/ml niedrigmolekulare hydrophobe Proteine.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Suspension zur endotracheopulmonalen Instillation.
Eine weiße bis gelbe sterile Suspension in Einzeldosis-Durchstechflaschen zur endotracheopulmonalen Anwendung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie des Respiratory Distress Syndroms (RDS) bei Frühgeborenen. Bei Kindern unter 600g Geburtsgewicht liegen keine Erfahrungen vor.
Zur prophylaktischen Anwendung bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 31 Wochen, bei denen das Risiko eines Atemnotsyndroms (RDS) besteht oder Anzeichen eines Surfactantmangels vorliegen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Interventionsbehandlung

Die empfohlene Initialdosis beträgt 100 – 200 mg/kg (1,25 bis 2,5 ml/kg) und wird sobald wie möglich nach RDS-Diagnose verabreicht.
Folgedosen von 100 mg/kg (1,25 ml/kg) können in Abständen von ca. 12 Stunden verabreicht werden, falls anzunehmen ist, dass ein RDS die Ursache eines unveränderten oder sich verschlechternden Zustand des Kindes ist (maximale Gesamtdosis 300 – 400 mg/kg).

Prophylaxe

Eine Einzeldosis mit 100 – 200 mg/kg sollte sobald wie möglich nach der Geburt (möglichst innerhalb von 15 Minuten) verabreicht werden. Folgedosen mit 100 mg/kg können bei Kindern, die anhaltende RDS-Symptome haben und weiterhin vom Respirator abhängig sind, 6 – 12 Stunden nach der ersten Dosis und danach im Abstand von 12 Stunden gegeben werden (maximale Gesamtdosis: 300 – 400 mg/kg).

Art der Anwendung

CUROSURF darf nur von Ärzten angewendet werden, die in der Betreuung, Wiederbelebung und Stabilisierung von Frühgeborenen ausgebildet und erfahren sind.
CUROSURF wird intratracheopulmonal verabreicht bei Kindern, deren Herzrate und arterielle Sauerstoffkonzentration oder Sauerstoffsättigung kontinuierlich überwacht wird, wie es in Neugeborenenabteilungen üblicherweise durchgeführt werden kann.
CUROSURF ist in Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch erhältlich, die im Kühlschrank bei +2 bis +8° C gelagert werden sollten. Die Durchstechflasche sollte vor Gebrauch auf Raumtemperatur erwärmt werden, zum Beispiel indem diese einige Minuten lang in der Hand gehalten und mehrmals leicht umgeschwenkt wird, ohne sie zu schütteln, um eine einheitliche Suspension zu erhalten.
Die Suspension sollte nach der in Abschnitt 6.6 beschriebenen Anleitung aus der Durchstechflasche mit einer sterilen Kanüle und Spritze entnommen werden.
CUROSURF kann verabreicht werden:

a. Durch Trennung des Kindes vom Respirator
   Nach kurzfristiger Trennung des Kindes vom Respirator werden 1,25 bis 2,5 ml/kg (100 – 200 mg/kg) Suspension als Einzelbolus direkt in die untere Trachea über die Trachealsonde instilliert. Nach ca. einminütiger manueller Beutelbeatmung wird das Kind wieder an den Respirator angeschlossen mit der gleichen Respirator-Einstellung wie vor der Verabreichung. Gegebenenfalls erforderliche weitere Dosen (1,25 ml/kg) können auf dieselbe Weise verabreicht werden.

oder

b. Ohne Trennung des Kindes vom Respirator
   Instillation von 1,25 bis 2,5 ml/kg (100 – 200 mg/kg) Suspension, als Einzelbolus, direkt in die untere Trachea durch Einführen eines Katheters durch den Absaugport und in die Trachealsonde.
   Gegebenenfalls erforderliche weitere Dosen (1,25 ml/kg) können auf dieselbe Weise verabreicht werden.
c. Es gibt eine dritte Möglichkeit der Verabreichung durch eine Trachealsonde im Kreißsaal vor Beginn der maschinellen Beatmung - in diesem Fall wird eine manuelle Beatmungsmethode angewendet; die Extubation mit nachfolgendem Übergang auf CPAP kann dabei entweder im Kreißsaal oder nach Ankunft in der Neugeborenenstation durchgeführt werden (INtubation SURfactant Extubation - INSURE).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Bis heute sind keine speziellen Gegenanzeigen bekannt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Behandlung mit CUROSURF sollte eine Stabilisierung des Allgemeinzustands des Kindes erreicht sein. Außerdem wird eine Korrektur von Azidose, Hypotonie, Anämie, Hypoglykämie und Hypothermie empfohlen.
Bei einem Reflux sollte die CUROSURF-Gabe abgebrochen und, falls erforderlich, der maximale Inspirationsdruck am Respirator solange erhöht werden, bis die Trachealsonde wieder frei ist.
Bei Kindern, bei denen es während oder kurz nach der Verabreichung zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Beatmung kommt, ist die Trachealsonde möglicherweise mit Schleim verstopft, insbesondere wenn bereits vor der Verabreichung auffallend viel Lungensekret vorhanden war. Das Absaugen von Kindern vor der Verabreichung kann die Wahrscheinlichkeit für Verstopfungen der Trachealsonde mit Schleimpfröpfen verringern. Wenn Verdacht auf eine Verstopfung der Trachealsonde besteht und das Absaugen die Verstopfung nicht beseitigen kann, sollte die Trachealsonde unverzüglich ersetzt werden.
Ein Absaugen der Trachealsekrete für die Dauer von mindestens 6 Stunden nach der Verabreichung wird nicht empfohlen, außer wenn ein lebensbedrohlicher Zustand vorliegt.
Beim Auftreten von Episoden mit Bradykardie, Hypotonie und verminderter Sauerstoffsättigung (siehe Abschnitt 4.8) sollte die CUROSURF-Gabe abgebrochen und geeignete Maßnahmen zur Normalisierung der Herzrate in Erwägung gezogen und gegebenenfalls ergriffen werden. Nach Stabilisierung kann die Behandlung unter geeigneter Überwachung der Vitalfunktionen fortgesetzt werden.
Nach der CUROSURF-Gabe können sich die Lungencompliance (Lungenausdehnung) und die Oxygenierung schnell verbessern, was eine sofortige Anpassung der Respirator-Einstellung erfordert.
Die Verbesserung des alveolären Gasaustauschs kann zu einem schnellen Anstieg der arteriellen Sauerstoffkonzentration führen: daher sollte eine rasche Anpassung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration vorgenommen werden, um eine Hyperoxie zu verhindern. Um angemessene Blutoxygenierungswerte aufrecht zu halten, ist neben regelmäßigen Blutgasanalysen auch eine kontinuierliche Kontrolle des transkutanen PaO_2 oder der Sauerstoffsättigung ratsam.
Zur Fortsetzung der Behandlung kann auch eine nCPAP (nasal continuous positive airway pressure)-Beatmung eingesetzt werden, allerdings nur auf Stationen, die für die Durchführung dieser Technik ausgerüstet sind.
Mit Surfactant behandelte Kinder sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Bei den frühesten Anzeichen einer Infektion sollte das Kind sofort eine geeignete Antibiotikumtherapie erhalten.
Bei unbefriedigendem Ansprechen auf die Behandlung mit CUROSURF oder einem schnellen Rückfall ist es ratsam, vor Verabreichung der nächsten Dosis an die Möglichkeit anderer Komplikationen der Unreife zu denken, wie offen gebliebener Ductus arteriosus Botalli oder andere Lungenerkrankungen wie Pneumonie.
Kinder, die nach erheblich verzögertem Blasensprung (länger als 3 Wochen) geboren wurden, haben möglicherweise zu einem gewissen Grad eine pulmonale Hypoplasie und sprechen daher nicht optimal auf exogenes Surfactant an.
Es ist zu erwarten, dass die Surfactant-Gabe die Schwere des RDS vermindert; es ist jedoch nicht zu erwarten, dass die Mortalität und Morbidität bei Frühgeburten vollständig reduziert wird, da Frühgeborene im Zusammenhang mit ihrer Unreife noch andere Komplikationen aufweisen. Einem Bericht zufolge kam es nach CUROSURF-Gabe zu einer vorübergehenden Depression der hirnelektrischen Aktivität von 2 bis 10 Minuten Dauer. Dies wurde jedoch nur in einer Studie beobachtet, und die Auswirkungen sind unklar.
Eine Prophylaxe mit Surfactant sollte nur in Kreißsälen mit adäquater Ausstattung und unter Beachtung der folgenden Empfehlungen durchgeführt werden:

- Eine Prophylaxe (innerhalb von 15 min nach der Geburt) sollten nahezu alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 27 Wochen erhalten
- Eine Prophylaxe ist bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter über 26 Wochen, aber unter 30 Wochen in Erwägung zu ziehen, wenn in der Geburtsabteilung eine Intubation erforderlich ist oder wenn die Mutter keine pränatalen Kortikosteroide erhalten hat
  - Wenn pränatale Kortikosteroide verabreicht wurden, sollte Surfactant nur gegeben werden, wenn sich ein RDS entwickelt
  - Eine Prophylaxe sollte auch in Erwägung gezogen werden, wenn einer der folgenden Risikofaktoren vorliegt: perinatale Asphyxie, maternaler Diabetes, Mehrfachschwangerschaft, männliches Geschlecht, RDS in der Familienanamnese und Kaiserschnitt;

Bei allen anderen Frühgeborenen wird empfohlen, Surfactant mittels Frühinterventions- oder selektiver Verfahren zu verabreichen .
Keine Informationen liegen zu anderen Initialdosen als 100 oder 200 mg/kg, zu Gaben in kürzeren Abständen als 12 Stunden oder zum Beginn der CUROSURF-Gabe mehr als 15 Stunden nach Diagnose des RDS vor.
Die CUROSURF-Gabe bei Frühgeborenen mit schwerer Hypotonie wurde nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Entfällt.

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

Entfällt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die während der Behandlung in klinischen Studien beobachtet und mit denjenigen zusammengeführt wurden, die nach der Markteinführung gesammelt wurden, sind in der unten stehenden Tabelle nach Systemorganklasse (Angabe anhand der bevorzugten Bezeichnungen des MedDRA) und mit folgender Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥1/100 und <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Intrakranielle Blutungen	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Bradykardie	Selten
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Selten
Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums	Bronchopulmonale Dysplasie	Selten
	Pneumothorax	Gelegentlich
	Lungenblutung	Selten
	Hyperoxie	Nicht bekannt
	Neonatale Zyanose	Nicht bekannt
	Apnoe	Nicht bekannt
Untersuchungen	Verminderung der Sauerstoffsättigung	Selten
	EEG-Veränderungen	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Komplikationen bei der intratrachealen Intubation	Nicht bekannt

Apnoe und Sepsis können Folge der Unreife der Kinder sein.

Das Auftreten von intrakraniellen Blutungen nach Instillation von CUROSURF wurde mit der Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks und frühen Peaks bei der arteriellen Oxygenierung (PaO_2) in Verbindung gebracht. Zur Vermeidung hoher PaO_2-Peaks wird eine Anpassung der Respirator-Einstellung unmittelbar nach der Instillation empfohlen.

In den bisher durchgeführten klinischen Studien wurde eine leichte Tendenz zu einer höheren Inzidenz eines offen gebliebenen Ductus arteriosus Botalli bei den mit CUROSURF behandelten Kindern (wie bei anderen Surfactants) beobachtet.

Es wurde eine Bildung von Antikörpern gegen die Proteinbestandteile von CUROSURF beobachtet; bisher gibt es jedoch keine Hinweise für die klinische Relevanz dieser Beobachtung.

Frühgeborene haben eine relativ hohe Inzidenz zerebraler Blutungen und zerebraler Ischämien (durch Berichte über periventrikuläre Leukomalazie belegt) und hämodynamischer Anomalien wie offen gebliebener Ductus arteriosus Botalli und persistierender Fetalkreislauf trotz Durchführung einer Intensivbehandlung. Frühgeborene haben auch ein hohes Risiko für die Entwicklung von Infektionen wie Pneumonie und Bakteriämie (oder Septikämie). Darüber hinaus können in der Perinatalphase Krampfanfälle auftreten. Außerdem entwickeln Frühgeborene häufig hämatologische Störungen und Elektrolytstörungen, die durch schwere Erkrankungen und maschinelle Beatmung verschlimmert werden können. Um das Bild der Komplikationen bei Frühgeborenen zu vervollständigen, werden die folgenden Störungen, die direkt mit der Schwere der Erkrankung und der Durchführung der zur Reoxygenierung erforderlichen maschinellen Beatmung zusammenhängen, aufgeführt: Pneumothorax, interstitielles Lungenemphysem und Lungenblutungen. Bei länger dauernder Anwendung hoher Sauerstoffkonzentrationen und maschineller Beatmung kam es zur Entwicklung von bronchopulmonaler Dysplasie und Frühgeborenen-Retinopathie.

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

Bisher liegen keine Berichte über eine Überdosierung nach CUROSURF-Gabe vor. Im unwahrscheinlichen Fall einer unabsichtlichen Überdosierung und nur wenn eindeutige klinische Wirkungen auf die Atmung, Beatmung oder Oxygenierung des Kindes vorliegen, sollte so viel Suspension wie möglich abgesaugt werden und das Kind eine unterstützende Behandlung erhalten; dabei ist besondere Aufmerksamkeit auf den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt zu richten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für den Respirationstrakt, Lungensurfactants.
ATC-Code: R07AA02.
Lungensurfactant ist ein Gemisch aus Substanzen, welches vorwiegend Phospholipide und spezifische Proteine enthält, die die innere Oberfläche der Alveolen auskleiden und die Oberflächenspannung in der Lunge reduzieren können.
Die die Oberflächenspannung mindernde Aktivität gewährleistet die Stabilisierung der Alveolen und verhindert ein Kollabieren der Alveolen am Ende der Exspirationsphase, sodass während des gesamten Atmungszyklus ein adäquater Gasaustausch sichergestellt wird.
In vitro - senkt CUROSURF die minimale Oberflächenspannung auf ≤4mN/m, gemessen mittels des Wilhelmy Balance Systems.
Ein Mangel an Lungensurfactant, egal aus welchem Grund, führt zu einer schweren Ateminsuffizienz, die bei Frühgeborenen als Atemnotsyndrom (RDS) oder hyaline Membranerkrankung (HMD) bekannt ist. Das RDS ist eine der Hauptursachen der akuten Frühgeborenen-Mortalität und -Morbidität und kann langfristig zu Atemwegs- und neurologischen Folgeschäden führen.
CUROSURF wurde entwickelt, um den Mangel an endogenem Lungensurfactant durch intratracheale Verabreichung von exogenem Surfactant zu beheben.
Die Oberflächeneigenschaften von CUROSURF begünstigen seine uniforme Verteilung in der Lunge und seine Ausbreitung an der Luft-Flüssigkeit-Grenzfläche in den Alveolen. Die physiologische und therapeutische Wirkung von CUROSURF bei Surfactant-Mangel wurde anhand verschiedener Tiermodelle ausführlich dokumentiert.
In vivo - verbesserte CUROSURF in mehreren pharmakodynamischen Studien bei frühgeborenen Kaninchen die Lungencompliance, den pulmonalen Gasaustausch oder das Überleben.
Bei unreifen Kaninchenföten, die während einer Hysterektomie erhalten und unmittelbar getötet wurden, bewirkte die CUROSURF-Gabe eine deutliche Verbesserung der Lungenentfaltung.
Bei frühgeborenen Kaninchen, die mit 100% Sauerstoff beatmet wurden, kam es nach CUROSURF-Gabe über eine Trachealkanüle im Vergleich zu den Kontrolltieren zu einer deutlichen Verbesserung des Atemzugvolumens und der Lungen-Thorax-Compliance.
Die Behandlung von frühgeborenen Kaninchen mit CUROSURF (bei Beibehaltung eines standardisierten Atemzugvolumens von ca. 10 ml/kg) erhöhte die Compliance des Lungen-Thorax-Systems auf ähnliche Werte wie bei reifen neugeborenen Tieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intratrachealer Verabreichung verbleibt CUROSURF bei neugeborenen Kaninchen hauptsächlich in der Lunge mit einer Halbwertzeit des ^{14}C-markierten Dipalmitoylphosphatidylcholins von 67 Stunden. 48 Stunden nach der Verabreichung können im Serum und in anderen Organen als der Lunge lediglich Spuren von Surfactant-Lipiden gefunden werden.
CUROSURF wird direkt in das Zielorgan, die Lunge, instilliert. Dadurch werden an der Oberfläche der Alveolen biophysikalische Effekte hervorgerufen.
Bei erwachsenen und neugeborenen Kaninchen wurden ca. 50% des radioaktiv markierten Anteils innerhalb der ersten drei Stunden nach intratrachealer Verabreichung einer Einzeldosis von ^{14}C-DPPC (di-Palmitoyl-phosphatidyl-cholin - CUROSURF) schnell aus den Alveolen entfernt. Im Zeitraum von 24 Stunden wurden ca. 45% des radioaktiv markierten DPPC aus der Lunge von erwachsenen Kaninchen entfernt, verglichen mit ca. 20% bei neugeborenen Kaninchen. Bei neugeborenen Kaninchen gelangte CUROSURF-^{14}C-DPPC aus dem Alveolarraum in das Lungenparenchym und wurde anschließend erneut in die Alveolen sezerniert; bei erwachsenen Kaninchen wurde der überwiegende Anteil des DPPC dagegen nicht rezykliert. Die Halbwertszeit in der Lunge betrug bei erwachsenen Kaninchen ca. 25 Stunden und bei neugeborenen Kaninchen 67 Stunden.
Die Konzentration von ^{14}C-DPPC in Alveolarmakrophagen war <2% von der Konzentration in den Lungen von neugeborenen und erwachsenen Kaninchen.
Die nach 48 Stunden im Serum, in der Leber, den Nieren und im Gehirn von neugeborenen Kaninchen gefundene Menge betrug 0,33% bis 0,52% des gesamten nachgewiesenen ^{14}C-DPPC.
Es liegen keine Informationen zur metabolischen Rate der in CUROSURF enthaltenen Surfactant-assoziierten Proteine vor.

Pharmakokinetische Studien zur Beschreibung der Absorption, Biotransformation oder Ausscheidung von CUROSURF wurden nicht durchgeführt. Es wurden nicht-klinische Studien zur Untersuchung der in CUROSURF vorhandenen Phospholipide durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Untersuchung zur endotrachealen Toxizität an Hunden, Kaninchen und Ratten (14 Tage) zeigte weder klinische Effekte oder hämatologische Veränderungen noch makroskopische Veränderungen im Zusammenhang mit der CUROSURF-Gabe.
Untersuchungen zur Antigenität bei Tieren haben gezeigt, dass CUROSURF nach wiederholter parenteraler oder intratrachealer Sensibilisierung keine akuten anaphylaktischen Reaktionen auslöst und die Bildung von spezifischen Antikörpern nach subkutaner Sensibilisierung nicht anregt.
Tierversuche zur Mutagenität zeigten kein mutagenes Potential von CUROSURF.
Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potenzial von CUROSURF wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.
Dies gilt für das ungeöffnete und korrekt gelagerte Produkt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2° C – 8° C) lagern. In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Ungeöffnete und ungebrauchte Durchstechflaschen mit Curosurf, die auf Raumtemperatur erwärmt wurden, können innerhalb von 24 Stunden erneut im Kühlschrank gelagert und später verwendet werden.
Nicht mehr als einmal auf Raumtemperatur aufwärmen und erneut im Kühlschrank lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosis-Durchstechflaschen aus durchsichtigem, farblosem Glas mit Verschluss aus Plastik und Aluminium und einem Chlorobutylgummistopfen.
Curosurf ist in Österreich in folgenden Packungsgrößen verfügbar:
1 x 1,5 ml (120 mg)
2 x 1,5ml (120 mg)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflasche sollte vor der Verwendung auf Raumtemperatur erwärmt und vorsichtig und ohne Schütteln geschwenkt werden, um eine homogene Suspension zu erhalten.
Die Suspension sollte mit einer sterilen Kanüle und Spritze aus der Durchstechflasche entnommen werden.
Zur Entnahme der Suspension sind die unten stehenden Anweisungen genau zu befolgen:
1) Haken (FLIP ☂ UP) an der farbigen Plastikkappe aufsuchen.
2) Haken anheben und nach oben ziehen
3) Plastikkappe mit dem Aluminiumanteil nach unten ziehen
4) und 5) Gesamten Ring durch Abziehen der Aluminium-Schutzhülle entfernen
6) und 7) Gummi-Aufsteckkappe entfernen und Inhalt entnehmen
Nur zur einmaligen Verwendung.
Nicht verbrauchte, in der Durchstechflasche verbliebene Suspension, entsorgen. Nicht verbrauchte Suspension nicht zur späteren Verabreichung aufbewahren.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Chiesi Pharmaceuticals GmbH,
1010 Wien

8. Zulassungsnummer

1–20914

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. Mai 1995 / 21. Februar 2013

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.