Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1,5 g Aztreonam und 0,5 g Avibactam (als Avibactam-Natrium).

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 131,2 mg Aztreonam und 43,7 mg Avibactam (siehe Abschnitt 6.6).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Emblaveo enthält ca. 44,6 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißer bis schwach gelber lyophilisierter Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Emblaveo ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Emblaveo ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Emblaveo für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten anzuwenden.

Dosierung

Dosierung bei Erwachsenen mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min
Tabelle 1 zeigt die empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) >50 ml/min. Auf eine einmalige Aufsättigungsdosis folgen Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall beginnen.

Tabelle 1. Empfohlene intravenöse Dosis nach Art der Infektion bei erwachsenen Patienten mit CrCl[a] > 50 ml/min

Art der Infektion	Dosis Aztreonam/ Avibactam		Infusionsdauer	Dosierungsintervall	Dauer der Behandlung
	Aufsättigung	Erhaltung			
cIAI[b]	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	5 – 10 Tage
HAP, einschließlich VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	7 – 14 Tage
cUTI, einschließlich Pyelonephritis	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	5 – 10 Tage
Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	Die Dauer hängt vom Infektionsort ab und kann bis zu 14 Tage fortgesetzt werden

a Mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnet.
b Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl > 50 bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tabelle 2 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen für Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min. Auf eine einmalige Aufsättigungsdosis folgen Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall beginnen.

Tabelle 2. Empfohlene Dosis für Patienten mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min

Geschätzte CrCl (ml/min)[a]	Dosis Aztreonam/ Avibactam[b]		Infusionsdauer	Dosierungsintervall
	Aufsättigung	Erhaltung		
> 30 bis ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden
> 15 bis ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 Stunden	Alle 8 Stunden
≤ 15 ml/min, unter intermittierender Hämodialyse[c,d]	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 Stunden	Alle 12 Stunden

a Mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnet.
b Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischer Modellierung und Simulation.
c Sowohl Aztreonam als auch Avibactam werden durch Hämodialyse entfernt. An Hämodialyse-Tagen sollte Emblaveo nach Beendigung der Hämodialyse verabreicht werden.
d Aztreonam/ Avibactam sollte nicht bei Patienten mit einer CrCl ≤ 15 ml/min angewendet werden, es sei denn, es wird eine Hämodialyse oder eine andere Form der Nierenersatztherapie eingeleitet.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird eine engmaschige Überwachung der geschätzten Kreatinin-Clearance empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Empfehlungen zur Dosisanpassung für Patienten zu geben, die sich einer anderen Nierenersatztherapie als einer Hämodialyse unterziehen (z. B. kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration oder Peritonealdialyse). Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT) erhalten, benötigen eine höhere Dosis als Patienten unter Hämodialyse. Bei Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhalten, sollte die Dosis in Abhängigkeit von der CRRT-Clearance (CLCRRT in ml/min) angepasst werden.

Leberfunktionseinschränkung
Bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emblaveo bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Emblaveo wird als intravenöse Infusion über 3 Stunden verabreicht.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Gruppe von Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor Therapiebeginn sollte festgestellt werden, ob der Patient Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Aztreonam oder andere Beta-Lactam-Antibiotika in der Anamnese aufweist. Emblaveo ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen in der Anamnese schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Beta-Lactam-Antibiotika aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3). Zudem sollte Aztreonam/ Avibactam bei Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen jeglicher Art gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle des Auftretens von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Emblaveo unverzüglich beendet werden und es sind geeignete Notfallmaßnahmen einzuleiten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird während der Behandlung mit Emblaveo eine engmaschige Überwachung empfohlen. Aztreonam und Avibactam werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, daher sollte die Dosis entsprechend dem Grad der Nierenfunktionsstörung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach der Anwendung von Aztreonam wurden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und im Zusammenhang mit einer Beta-Lactam-Überdosierung gelegentlich neurologische Folgeerkrankungen (z. B. Enzephalopathie, Verwirrtheit, Epilepsie, Bewusstseinsstörung, Bewegungsstörungen) berichtet (siehe Abschnitt 4.9).

Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (z. B. Aminoglykosiden) kann die Nierenfunktion nachteilig beeinflussen. Bei Patienten mit einer sich verändernden Nierenfunktion sollte die CrCl überwacht und die Dosis von Emblaveo entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionseinschränkung

Bei der Anwendung von Emblaveo wurden erhöhte Leberenzyme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung wird während der Behandlung mit Emblaveo eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Limitationen der klinischen Daten

Die Anwendung von Aztreonam/ Avibactam zur Behandlung von Patienten mit cIAI, HAP, einschließlich VAP, und cUTI, einschließlich Pyelonephritis, basiert auf Erfahrungen mit Aztreonam allein, pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen von Aztreonam/ Avibactam und auf begrenzten Daten aus der randomisierten klinischen Studie an 422 Erwachsenen mit cIAI oder HAP/VAP.

Die Anwendung von Aztreonam/ Avibactam zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen basiert auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen von Aztreonam/ Avibactam und auf begrenzten Daten aus der randomisierten klinischen Studie an 422 Erwachsenen mit cIAI oder HAP/VAP (darunter 17 Patienten mit Carbapenem-resistenten [Meropenem-resistenten] Erregern, die mit Emblaveo behandelt wurden) sowie auf der randomisierten klinischen Studie an 15 Erwachsenen (darunter 12 Patienten, die mit Emblaveo behandelt wurden) mit schweren Infektionen aufgrund Metallo-Beta-Lactamase(MBL)-produzierender Gram-negativer Bakterien (siehe Abschnitt 5.1).

Wirkspektrum von Aztreonam/ Avibactam

Aztreonam hat eine geringe oder keine Wirkung gegen die meisten *Acinetobacter* spp., Gram-positiven Erreger und Anaerobier (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Zusätzliche antibakterielle Wirkstoffe sollten angewendet werden, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.

Das inhibitorische Spektrum von Avibactam beinhaltet viele der Enzyme, die Aztreonam inaktivieren, einschließlich Beta-Lactamasen der Ambler-Klassen A und C. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen) und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren. Aztreonam ist im Allgemeinen stabil gegenüber einer Hydrolyse durch Enzyme der Klasse B (siehe Abschnitt 5.1).

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Im Zusammenhang mit Aztreonam wurde über *Clostridioides (C.) difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) und pseudomembranöse Kolitis berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine Diarrhö während oder nach der Anwendung von Emblaveo auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte ein Abbruch der Behandlung mit Emblaveo und die Einleitung einer spezifischen Therapie gegen *C. difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht verabreicht werden.

Nicht-empfindliche Erreger

Die Anwendung von Emblaveo kann ein übermäßiges Wachstum nicht-empfindlicher Erreger zur Folge haben, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erforderlich machen kann.

Verlängerung der Prothrombinzeit/erhöhte Wirkung oraler Antikoagulanzien

Bei Patienten, die Aztreonam erhalten, wurde eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei der gleichzeitigen Verschreibung oraler Antikoagulanzien ist eine geeignete Überwachung durchzuführen und die Dosis bei Bedarf anzupassen, um den gewünschten Grad an Antikoagulation aufrecht zu erhalten.

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Während der Behandlung mit Aztreonam kann es zur Entwicklung eines positiven direkten oder indirekten Coombs-Tests (direkter oder indirekter Antiglobulintest) kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält ca. 44,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Emblaveo kann mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6). Dies sollte im Hinblick auf die Gesamt-Natriummenge aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aztreonam und Avibactam sind *in-vitro* Substrate der organischen Anionentransporter OAT1 und OAT3 was zur aktiven Aufnahme aus dem Blutkompartiment beitragen und damit die Ausscheidung

über die Nieren beeinflussen kann. Probenecid (ein potenter OAT-Inhibitor) inhibiert die Aufnahme von Avibactam *in-vitro* um 56 % bis 70 % und hat daher bei gleichzeitiger Gabe das Potenzial, die Eliminierung von Avibactam zu verändern. Da keine klinische Studie zu Wechselwirkungen von Aztreonam/ Avibactam und Probenecid durchgeführt wurde, wird die gleichzeitige Anwendung zusammen mit Probenecid nicht empfohlen.

Aztreonam wird nicht über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. *In-vitro* zeigte Avibactam innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereichs keine signifikante Inhibition von Cytochrom-P450-Enzymen und keine Cytochrom-P450-Induktion. *In-vitro* bewirkt Avibactam innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereichs keine Inhibition der wichtigsten renalen oder hepatischen Transporter; daher wird das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen durch diese Mechanismen als gering betrachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Aztreonam oder Avibactam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Aztreonam ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien mit Avibactam haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt ohne den Nachweis teratogener Auswirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Aztreonam/ Avibactam sollte während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden und wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind überwiegt.

Stillzeit

Aztreonam wird in Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden, die unter 1 % der gleichzeitig bei der Mutter festgestellten Serumspiegel liegen. Es ist nicht bekannt, ob Avibactam in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Aztreonam/ Avibactam verzichtet werden soll / die Behandlung mit Aztreonam/ Avibactam zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Aztreonam/ Avibactam auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien mit Aztreonam oder Avibactam geben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es können Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl) auftreten, die möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Aztreonam/ Avibactam (ATM-AVI) behandelten Patienten auftraten, waren Anämie (6,9 %), Diarrhö (6,2 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) (6,2 %) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) (5,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Monotherapie mit Aztreonam berichtet und/oder während der klinischen Studien der Phasen 2 und 3 mit Emblaveo festgestellt (n = 305).

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und der Häufigkeit ihres Auftretens nach folgender Konvention geordnet: 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). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend geordnet.

Tabelle 3. Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Vulvovaginale Candidose Vaginale Infektion	Superinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Thrombozytose Thrombozytopenie	Erhöhte Eosinophilenzahl Leukozytose	Panzytopenie Neutropenie Verlängerte Prothrombinzeit Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit Positiver Coombs-Test Positiver direkter Coombs-Test Positiver indirekter Coombs-Test	
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische Reaktion		

Tabelle 3. Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
		Arzneimittelüberempfindlichkeit		
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheitszustand	Schlaflosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Enzephalopathie Kopfschmerzen Orale Hypoästhesie Dysgeusie	Krampfanfall Parästhesie	
Augenerkrankungen			Diplopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo Tinnitus	
Herzerkrankungen		Extrasystolen		
Gefäßerkrankungen		Blutung Hypotonie Flush		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus	Dyspnoe Giemen Niesen Nasenverstopfung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Erbrechen Abdominalschmerz	*Clostridium difficile*-Kolitis Gastrointestinal-blutung Mundulzeration	Pseudomembranöse Kolitis Mundgeruch	
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte	Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase-Werte	Hepatitis Ikterus	

Tabelle 3. Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
	Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte Erhöhte Transaminasen-Werte	Erhöhte alkalische Phosphatase-Werte im Blut		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Angioödem Toxische epidermale Nekrolyse Dermatitis exfoliativa Erythema multiforme Purpura Urtikaria Petechien Pruritus Hyperhidrose		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Erhöhte Kreatinin-Werte im Blut		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Brustspannen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis Thrombophlebitis Extravasat an der Infusionsstelle	Beschwerden in der Brust Asthenie	Unwohlsein	

Tabelle 3. Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000, < 1/100	Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	Schmerzen an der Injektionsstelle Fieber			

Kounis-Syndrom

Bei Anwendung mit anderen Beta-Lactam-Antibiotika wurde über ein akutes Koronarsyndrom zusammen mit einer allergischen Reaktion (Kounis-Syndrom) berichtet.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
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

Eine Überdosierung kann Enzephalopathie, Verwirrtheit, Epilepsie, Bewusstseinsstörungen und Bewegungsstörungen verursachen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Falls notwendig, können Aztreonam und Avibactam teilweise durch Hämodialyse entfernt werden.

Während einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung wird die Aztreonam-Dosis zu 38 % und die Avibactam-Dosis zu 55 % entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Beta-Lactam-Antibiotika, Monobactame ATC-Code: J01DF51

Wirkmechanismus

Aztreonam inhibiert die bakterielle Peptidoglycan-Zellwandsynthese nach der Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs), was zur bakteriellen Zelllyse und zum Tod führt. Aztreonam ist im Allgemeinen stabil gegenüber der Hydrolyse durch Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen).

Avibactam ist ein Nicht-Beta-Lactam/ Beta-Lactamase-Inhibitor, der durch die Bildung eines kovalenten Addukts mit dem Enzym wirkt, das hydrolysestabil ist. Avibactam inhibiert sowohl ß-Lactamasen der Ambler-Klassen A und C und einige Enzyme der Klasse D, einschließlich der Extended-Spectrum-ß-Lactamasen (ESBLs), *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase (KPC) und OXA-48-Carbapenemasen, als auch AmpC-Enzyme. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren.

Resistenz

Zu den bakteriellen Resistenzmechanismen, die Aztreonam/ Avibactam potenziell beeinträchtigen könnten, zählen Beta-Lactamase-Enzyme, die refraktär gegenüber der Inhibition durch Avibactam sind und Aztreonam hydrolysieren können, mutante oder erworbene PBPs, eine herabgesetzte Permeabilität der äußeren Membran gegenüber beiden Wirkstoffen sowie ein aktiver Efflux beider Wirkstoffe.

Antibakterielle Wirkung in Kombination mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen

In *in-vitro*-Arzneimittel-Kombinationsstudien wurde weder eine Synergie noch ein Antagonismus zwischen Aztreonam/ Avibactam und Amikacin, Ciprofloxacin, Colistin, Daptomycin, Gentamicin, Levofloxacin, Linezolid, Metronidazol, Tigecyclin, Tobramycin und Vancomycin gezeigt.

Grenzwerte zur Empfindlichkeitstestung

Die MHK (minimalen Hemmkonzentration)- Werte als Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Aztreonam/ Avibactam festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurde gezeigt, dass die antimikrobielle Wirkung von Aztreonam gegenüber spezifischen Erregern am besten mit dem prozentualen Zeitraum der freien Arzneimittelkonzentration korreliert, die über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Aztreonam/ Avibactam liegt, bezogen auf das Dosierungsintervall (%*f*T > MHK von Aztreonam/ Avibactam). Für Avibactam ist der pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK-PD)-Index der prozentuale Zeitraum der freien Arzneimittelkonzentration, die die Grenzwertkonzentration überschreitet, bezogen auf das Dosierungsintervall (%*f*T > C_T).

Antibakterielle Wirkung gegen spezifische Pathogene

In-Vitro-Studien lassen darauf schließen, dass die folgenden Erreger bei fehlenden erworbenen Resistenzmechanismen empfindlich gegenüber Aztreonam/ Avibactam sein könnten:

Aerobe Gram-negative Erreger
- *Citrobacter freundii*-Komplex
- *Citrobacter koseri*

- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae*-Komplex
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Raoultella ornithinolytica*
- *Serratia* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

In-vitro-Studien zeigen, dass die folgenden Spezies nicht empfindlich gegenüber Aztreonam/ Avibactam sind:

- *Acinetobacter* spp.
- Aerobe Gram-positive Erreger
- Anaerobier

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Emblaveo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Bakterien bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

Nach mehrfachen 3-stündigen Infusionen von 1,5 g Aztreonam/0,5 g Avibactam alle 6 Stunden bei Phase 3-Patienten mit normaler Nierenfunktion (n = 127) betrugen der geometrische Mittelwert (CK%) der maximalen Plasmakonzentration ($C_{max,ss}$) von Aztreonam und Avibactam im *Steady State* und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über 24 Stunden ($AUC_{24,ss}$) 54,2 mg/l (40,8) und 11,0 mg/l (44,9) bzw. 833 mg*h/l (45,8) und 161 mg*h/l (47,5). Die pharmakokinetischen Parameter von Aztreonam und Avibactam nach kombinierter Anwendung einer Einzeldosis sowie nach mehreren Dosen Aztreonam/ Avibactam waren ähnlich denen, die bei alleiniger Verabreichung von Aztreonam und Avibactam festgestellt wurden.

Verteilung

Die humane Proteinbindung von Avibactam und Aztreonam ist unabhängig von der Konzentration und gering (ca. 8 % bzw. 38 %). Die Verteilungsvolumina von Aztreonam und Avibactam im *Steady State* waren ähnlich und betrugen nach Mehrfachdosierung von 1,5 g/0,5 g Aztreonam/ Avibactam als 3-stündige Infusion alle 6 Stunden ca. 20 l bzw. 24 l bei Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen.

Aztreonam überwindet die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Der Übertritt von Aztreonam in den Flüssigkeitsfilm des Lungenepithels (epithelial lining fluid, ELF) wurde nicht klinisch untersucht; ein mittleres Verhältnis der Konzentration im Bronchialsekret gegenüber der Konzentration im Serum von 21 % gegenüber 60 % wurde bei intubierten Patienten 2 bis 8 Stunden nach einer einzelnen intravenösen Dosis Aztreonam von 2 g berichtet.

Avibactam tritt in Konzentrationen in den humanen bronchialen ELF über, die ca. 30 % derer im Plasma entsprechen. Die Konzentrations-Zeit-Profile von ELF und Plasma sind ähnlich. Avibactam tritt bei Hautinfektionen an der Infektionsstelle in das subkutane Gewebe über, wobei die Konzentrationen im Gewebe in etwa den freien Arzneimittelkonzentrationen im Plasma entsprechen.

Aztreonam überwindet die intakte Blut-Hirn-Schranke nur geringfügig, was ohne Vorliegen einer Entzündung zu geringen Aztreonam-Konzentrationen im Liquor führt. Bei entzündeten Meningen sind die Konzentrationen im Liquor jedoch erhöht.

Biotransformation

Aztreonam wird in geringem Maße metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist inaktiv und wird durch Öffnung des Beta-Lactam-Ringes infolge von Hydrolyse gebildet. Wiederfindungsdaten zeigen, dass etwa 10 % der Dosis in Form dieses Metaboliten ausgeschieden werden. Es wurde kein Metabolismus von Avibactam in humanen Leberpräparationen beobachtet (Mikrosome und Hepatozyten). Unverändertes Avibactam war die größte arzneimittelbezogene Komponente in humanem Plasma und Urin nach der Gabe von [^{14}C]-Avibactam.

Elimination

Die terminalen Halbwertszeiten ($t_{½}$) von Aztreonam und Avibactam betragen nach intravenöser Anwendung jeweils ca. 2 bis 3 Stunden.

Aztreonam wird durch aktive tubuläre Sekretion und glomeruläre Filtration in den Urin ausgeschieden. Ca. 75 % bis 80 % einer intravenösen oder intramuskulären Dosis finden sich im Urin wieder. Die Komponenten mit Radioaktivität im Urin waren unverändertes Aztreonam (etwa 65 % innerhalb von 8 Stunden wiedergefunden), das inaktive Beta-Lactam-Ring-Hydrolyse-Produkt von Aztreonam (etwa 7 %) und unbekannte Metaboliten (etwa 3 %). Etwa 12 % des Aztreonams werden mit den Fäzes ausgeschieden.

Avibactam wird unverändert in den Urin ausgeschieden, mit einer renalen Clearance von ca. 158 ml/min, was auf eine aktive tubuläre Sekretion zusätzlich zur glomerulären Filtration hindeutet. Der Prozentsatz von unverändertem, in den Urin ausgeschiedenem Arzneimittel war unabhängig von der verabreichten Dosis und machte 83,8 % bis 100 % der Avibactam-Dosis im *Steady State* aus. Weniger als 0,25 % des Avibactams werden mit den Fäzes ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Aztreonam und Avibactam sind innerhalb des untersuchten Dosisbereichs (1 500 mg bis 2 000 mg Aztreonam; 375 mg bis 600 mg Avibactam) nahezu linear. Nach mehrfachen intravenösen Infusionen von 1 500 mg/500 mg Aztreonam/ Avibactam, angewendet alle 6 Stunden über einen Zeitraum von bis zu 11 Tagen bei gesunden Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion, wurde keine nennenswerte Akkumulation von Aztreonam oder Avibactam beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Die Elimination von Aztreonam und Avibactam ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung herabgesetzt. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (hier definiert als CrCl > 80 ml/min) ist die Avibactam-AUC bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (hier definiert als CrCl 50 bis 79 ml/min), mittlerer Nierenfunktionsstörung (hier definiert als CrCl 30 bis 49 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (hier definiert als CrCl < 30 ml/min, ohne Dialysebedarf) bzw. terminaler Niereninsuffizienz im Durchschnitt 2,6-fach, 3,8-fach, 7-fach bzw. 19,5-fach erhöht. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min ist eine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 4.2.

Leberfunktionseinschränkung
Die Pharmakokinetik von Avibactam bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung jeglichen Grades wurde nicht untersucht. Da Aztreonam und Avibactam offenbar keinen signifikanten hepatischen Metabolismus durchlaufen, ist nicht zu erwarten, dass die systemische Clearance beider Wirkstoffe durch eine Leberfunktionseinschränkung signifikant verändert wird.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit sowohl von Aztreonam als auch Avibactam ist bei älteren Patienten erhöht und die Plasma-Clearance erniedrigt. Diese Daten stimmen mit der altersbedingten Verringerung der renalen Clearance von Aztreonam und Avibactam überein.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Aztreonam/ Avibactam bei pädiatrischen Patienten wurde nicht untersucht.

Geschlecht, ethnische Herkunft und Körpergewicht
Die Pharmakokinetik von Aztreonam/ Avibactam wird durch Geschlecht oder ethnische Herkunft nicht signifikant beeinflusst. In einer populationspharmakokinetischen Analyse zu Aztreonam/ Avibactam wurden bei erwachsenen Patienten mit einem Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m^2 im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit einem BMI < 30 kg/m^2 keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Expositionen festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aztreonam

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten zu Aztreonam keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Aztreonam bei intravenöser Verabreichung durchgeführt.

Avibactam

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten zu Avibactam keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Avibactam durchgeführt.

Toxizität bei Kombination von Aztreonam und Avibactam

In einer 28-tägigen Kombinationsstudie zur Toxikologie in Ratten zeigte sich, dass Avibactam das Sicherheitsprofil von Aztreonam bei kombinierter Gabe nicht veränderte.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Studien mit Aztreonam lassen nicht auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Bezug auf Fertilität, Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen.

Die Anwendung von Avibactam in Dosierungen von 300 und 1 000 mg/kg/Tag bei trächtigen Kaninchen führte zu einem dosisabhängigen niedrigeren fetalen Gewicht und einer verzögerten Knochenbildung, möglicherweise infolge maternaler Toxizität. Die Expositionshöhen im Plasma bei der maternalen und fetalen Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (*no observed adverse effect level*, NOAEL) (100 mg/kg/Tag) deuten auf einen mittleren bis geringen Sicherheitsabstand hin.

Bei Ratten wurden keine schädigenden Wirkungen im Hinblick auf die embryonale Entwicklung oder Fertilität beobachtet. Nach der Verabreichung von Avibactam an Ratten während der Trächtigkeit und Laktation wurde keine Wirkung auf das Überleben, Wachstum oder die Entwicklung der Jungtiere festgestellt. Bei maternalen Expositionen, die ca. das 2,8-Fache oder mehr der humantherapeutischen Exposition betrugen, trat bei weniger als 10 % der Rattenjungtiere eine Häufung einer Dilatation des Nierenbeckens und der Harnleiter auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver

3 Jahre.

Nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche sollte innerhalb von 30 Minuten für die Vorbereitung des Infusionsbeutels oder als Stammlösung für die geeignete ATM-AVI-Dosis für die intravenöse Infusion verwendet werden.

Nach Verdünnung

Infusionsbeutel
Bei Zubereitung der intravenösen Lösung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Lösung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen, gefolgt von bis zu 12 Stunden bei bis zu 30 °C.

Bei Zubereitung der intravenösen Lösung mit Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen, gefolgt von bis zu 6 Stunden bei bis zu 30 °C.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Diese dürfen die oben angegebenen Werte nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ I), verschlossen mit einem Stopfen (Chlorbutylgummi) und einer Aluminiumversiegelung mit Flip-off-Kappe.

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Das entstandene Konzentrat muss daraufhin unmittelbar vor der Anwendung verdünnt werden. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose bis gelbe Lösung ohne sichtbare Partikel.

Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung sind die Standards für aseptische Techniken zu berücksichtigen. Die Dosen müssen in einem Infusionsbeutel mit geeigneter Größe zubereitet werden.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu überprüfen.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Die Gesamtzeit zwischen dem Beginn der Rekonstitution und der Fertigstellung der intravenösen Infusion sollte 30 Minuten nicht überschreiten.

Emblaveo (Aztreonam/ Avibactam) ist ein Kombinationsarzneimittel. Jede Durchstechflasche enthält 1,5 g Aztreonam und 0,5 g Avibactam in einem festen Mischungsverhältnis von 3:1.

<u>Anweisungen für die Zubereitung von Dosen für Erwachsene in einem INFUSIONSBEUTEL:</u>

HINWEIS: Das folgende Verfahren beschreibt die Schritte zur Zubereitung einer Infusionslösung mit einer Endkonzentration von 1,5 – 40 mg/ml **Aztreonam** und 0,50 – 13,3 mg/ml **Avibactam**. Alle Berechnungen sollten vor Beginn dieser Schritte abgeschlossen sein.

1. Bereiten Sie die **rekonstituierte Lösung** (**131,2 mg/ml** Aztreonam und **43,7 mg/ml** Avibactam) zu:
   a) Führen Sie die Kanüle durch den Stopfen der Durchstechflasche ein und injizieren Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke.

b) Entfernen Sie die Kanüle und schütteln Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um eine klare, farblose bis gelbe Lösung ohne sichtbare Partikel zu erhalten.

2. Bereiten Sie die **endgültige Infusionslösung** zu (die Endkonzentration muss **1,5 – 40 mg/ml** Aztreonam und **0,50 – 13,3 mg/ml** Avibactam betragen):
   Infusionsbeutel: Verdünnen Sie die rekonstituierte Lösung weiter, indem Sie ein korrekt berechnetes Volumen der rekonstituierten Lösung in einen Infusionsbeutel überführen, der eines der folgenden Verdünnungsmittel enthält: Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung , Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Lösung.

Siehe Tabelle 4 unten.

Tabelle 4. Zubereitung von Emblaveo-Dosen für Erwachsene in einem INFUSIONSBEUTEL

Gesamtdosis (Aztreonam/ Avibactam)	**Aus der/den Durchstechflasche(n) mit rekonstituierter Lösung zu entnehmendes Volumen**	**Endgültiges Volumen nach Verdünnung im Infusionsbeutel[a,b]**
2 000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml bis 250 ml
1 500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml bis 250 ml
1 350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml bis 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml bis 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml bis 250 ml
Alle anderen Dosen	Berechnung des Volumens (in ml) basierend auf der erforderlichen Dosis: **Dosis (mg Aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml Aztreonam** **oder** **Dosis (mg Avibactam) ÷ 43,7 mg/ml Avibactam**	Das Volumen (ml) variiert basierend auf der verfügbaren Infusionsbeutelgröße und der angestrebten Endkonzentration (muss 1,5 – 40 mg/ml Aztreonam und 0,50 – 13,3 mg/ml Avibactam betragen).

a Auf die Endkonzentration von 1,5 – 40 mg/ml Aztreonam verdünnen (Endkonzentration für Avibactam von 0,50 – 13,3 mg/ml), um eine gebrauchsfertige Zubereitung mit einer Stabilität von bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C zu erhalten, gefolgt von bis zu 12 Stunden bei bis zu 30 °C in Infusionsbeuteln, die Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Lösung enthalten.

b Auf die Endkonzentration von 1,5 – 40 mg/ml Aztreonam verdünnen (Endkonzentration für Avibactam von 0,50 – 13,3 mg/ml), um eine gebrauchsfertige Zubereitung mit einer Stabilität von bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C zu erhalten, gefolgt von bis zu 6 Stunden bei bis zu 30 °C in Infusionsbeuteln, die Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung enthalten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1808/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
10 Durchstechflaschen

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
10 Durchstechflaschen

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0