

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VIBATIV 750 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 750 mg Telavancin (als Hydrochlorid). Nach Rekonstitution enthält jeder ml 15 mg Telavancin.

Sonstige Bestandteile:
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Ein weißes bis blassrosafarbenes, teilweise verbackenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VIBATIV ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nosokomialer Pneumonie (NP) einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie die bekanntlich oder vermutlich durch Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) verursacht wird.

VIBATIV ist nur dann anzuwenden, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass andere Alternativen nicht angemessen sind (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sind zu beachten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Das empfohlene Dosierungsschema ist 10 mg/kg einmal täglich alle 24 Stunden für 7 bis 21 Tage.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von VIBATIV bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten eine Anfangsdosis gemäß der errechneten oder gemessenen Werte für die Kreatinin-Clearance, wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erhalten. Während der Behandlung sollten bei Pa-

tienten mit klinisch relevanten Veränderungen der Nierenfunktion Dosisanpassungen gemäß der Tabelle basierend auf den errechneten oder gemessenen Werten für die Kreatinin-Clearance vorgenommen werden.

Kreatinin-Clearance* (ml/min)	Dosierungsschema
> 50	10 mg/kg alle 24 Stunden
30–50	7,5 mg/kg alle 24 Stunden

*berechnet gemäß der Cockcroft-Gault-Formel

Die Anwendung bei Patienten mit akutem Nierenversagen oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 30 ml/min, einschließlich hämodialysepflichtiger Patienten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Klasse B nach Child-Pugh) (siehe Abschnitt 5.2) kam es zu keinen nennenswerten Veränderungen der Pharmakokinetik von Telavancin. Daher ist bei Personen mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Personen mit schwerer Leberinsuffizienz (Klasse C nach Child-Pugh) liegen keine Daten vor. Deshalb ist Vorsicht geboten wenn Telavancin bei Personen mit schwerer Leberinsuffizienz angewandt wird.

Adipöse Patienten

Adipöse Patienten sollten eine Telavancin-Dosis gemäß dem Körpergewicht und der Nierenfunktion erhalten (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten

Ältere Patienten sollten eine Telavancin-Dosis gemäß dem Körpergewicht und der Nierenfunktion erhalten (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Art der Anwendung

VIBATIV muss zunächst rekonstituiert und weiter verdünnt werden, bevor eine intravenöse Infusion durch einen separaten Zugang oder einen 3-Wege-Hahn über eine Dauer von 60 Minuten verabreicht wird. Bolus-Injektionen dürfen nicht verabreicht werden. Anleitungen zur Rekonstitution und Verdünnung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, d.h. einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 30 ml/min, einschließlich hämodialysepflichtiger Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit einem bereits bestehenden akuten Nierenversagen, die in klinischen Studien Telavancin erhielten, hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Die Gesamtsterblichkeit betrug 32/73 (44 %) in der Telavancin -Gruppe und 16/64 (25 %) in der Vancomycin-Gruppe, während sie bei Patienten ohne ein bereits bestehendes akutes Nierenversagen bei Therapiebeginn 118/687 (17 %) bzw. 124/688 (18 %) betrug. Deshalb ist Telavancin bei Patienten mit einem bereits bestehenden akuten Nierenversagen und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Renale Nebenwirkungen

In den zusammengefasst ausgewerteten klinischen Studien (NP und komplizierte Haut- und Weichgewebe-Infektionen (cSSTI)) wurden renale Nebenwirkungen im Vergleich zu Vancomycin häufiger bei Patienten beobachtet, die VIBATIV erhielten (entsprechend 3,8 % vs. 2,2 %). Bei allen Patienten, die VIBATIV erhalten, sollte die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin und die Urinmenge zur Erfassung von Oligurie/Anurie) zumindest während der ersten 3 bis 5 Tage der Therapie täglich und danach alle 48 bis 72 Stunden überprüft werden. Die Anfangsdosis und Dosisanpassungen während der Therapie sollten basierend auf den errechneten oder gemessenen Werten für die Kreatinin-Clearance gemäß dem Dosierungsschema in Abschnitt 4.2 gewählt werden. Wenn die Nierenfunktion während der Therapie merklich abfällt, sollte der Nutzen einer Fortsetzung der Therapie mit VIBATIV überprüft werden.

Andere Faktoren, die das Nephrotoxizitätsrisiko erhöhen können

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von VIBATIV bei Patienten, die nephrotoxische Begleitmedikamente erhalten, solchen mit einer bereits bestehenden Nieren-erkrankung oder mit Begleiterkrankungen von denen bekannt ist, dass sie prädisponierend für Nierenfunktionsstörungen sind (z. B. Diabetes mellitus, kongestive Herzinsuffizienz, Bluthochdruck).

Infusionsreaktionen

Die rasche intravenöse Infusion von antimikrobiellen Substanzen aus der Klasse der Glykopeptide wird mit „Red-man-Syndrom“ ähnlichen Reaktionen in Zusammenhang gebracht, einschließlich Hautrötungen am Oberkörper, Urtikaria, Juckreiz oder Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.8). Durch Abbruch der Infusion oder Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit können diese Reaktionen möglicherweise abklingen. Die infusionsbedingten Reaktionen können reduziert werden, wenn die Tagesdosis über den Zeitraum von einer Stunde verabreicht wird.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, sind bei

der Verwendung von antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Telavancin, beschrieben worden. Diese können lebensbedrohlich sein. Wenn eine allergische Reaktion auf Telavancin auftritt, muss das Medikament abgesetzt werden und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Kreuzallergien, einschließlich anaphylaktischen Reaktionen, sind bei Patienten beschrieben worden, bei denen in der Vorgeschichte allergische Reaktionen auf Vancomycin aufgetreten sind. Die Verschreibung von Telavancin an Patienten mit bekannter Vancomycin-Allergie sollte unter besonderer Vorsicht erfolgen. Wenn eine allergische Reaktion auf Telavancin auftritt, muss das Medikament abgesetzt werden und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

QTc-Verlängerung

Eine klinische QTc Vergleichsstudie zwischen Telavancin-Dosen von 7,5 und 15 mg/kg mit Vehikel und einer aktiven Vergleichssubstanz (400 mg Moxifloxacin), zeigte nach jeweils einmal täglicher Gabe für 3 Tage eine mittlere Vehikel-korrigierte Erhöhung des QTcF um 4,1 bzw. 4,5 ms in der Telavancin-Gruppe, verglichen mit einem Anstieg um 9,2 ms für die Vergleichssubstanz.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Telavancin bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern. Darüber hinaus ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Telavancin bei Patienten mit angeborenem verlängertem QT-Syndrom, einer nachgewiesenen Verlängerung des QTc-Intervalls, einer dekompensierten Herzinsuffizienz oder einer schweren Linksherzhypertrophie. Solche Patienten wurden nicht in die klinischen Studien mit Telavancin eingeschlossen.

Ototoxizität

Wie bei anderen Glykopeptiden wurde über Ototoxizität (Taubheit und Tinnitus) bei Patienten unter Telavancin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Verschlechterung der Hörfunktion oder Störungen im Innenohrbereich während der Behandlung mit Telavancin entwickeln, sollten sorgfältig beurteilt und beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die Telavancin zusammen oder nachfolgend mit anderen Medikamenten mit einem bekannten ototoxischen Potential erhalten, sind sorgfältig zu überwachen und der Nutzen von Telavancin sollte überprüft werden, wenn sich das Hörvermögen verschlechtert.

Superinfektion

Die Anwendung von Antibiotika kann eine Überwachung mit unempfindlichen Mikroorganismen fördern. Beim Auftreten einer Superinfektion während der Therapie sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis

Über Fälle von Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis wurde bei Anwendung fast aller antibakteriell wirksa-

Tabelle 1

Gerinnungstests, die von Telavancin beeinflusst werden	Gerinnungstests, die nicht von Telavancin beeinflusst werden
International Normalised Ratio (INR)	Vollblut-Gerinnungszeit (Lee-White)
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (a PTT)	Ex-vivo Thrombozytenaggregationszeit
Aktivierte Gerinnungszeit (ACT)	Chromogener Faktor-Xa-Test
Faktor Xa aktivierte ACT	Funktionelle (chromogene) Faktor X Bestimmung
	Blutungszeit
	D-Dimer
	Fibrin-Spaltprodukte

men Substanzen, einschließlich Telavancin, berichtet (siehe Abschnitt 4.8), wobei der Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder kurz nach der Behandlung an Durchfall leiden.

Begleitende antibiotische Erfassung

Telavancin ist nur gegen grampositive Bakterien wirksam (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen über das antimikrobielle Wirkspektrum). Bei Mischinfektionen, in denen gramnegative Bakterien und/oder bestimmte Arten anaerober Bakterien vermutet werden, ist VIBATIV gemeinsam mit (einem) geeigneten antibakteriellen Wirkstoff(en) anzuwenden.

Spezielle Patientengruppen

Die Studien zur nosokomialen Pneumonie (NP) schlossen bekannte oder vermutete Lungenerkrankungen aus, wie granulomatöse Erkrankungen, Lungenkarzinome oder andere bösartige Tumoren mit Lungenmetastasen; zystische Fibrose oder aktive Tuberkulose; *Legionella pneumophila* Pneumonie; Meningitis, Endokarditis oder Osteomyelitis; refraktärer Schock, definiert als im Liegen gemessener systolischer Blutdruck < 90 mm Hg für mehr als 2 Stunden mit Anzeichen einer Hypoperfusion oder Bedarf an hoch dosierten Sympathomimetika. Ausgeschlossen wurden auch Patienten mit einem QTc > 500 ms vor Behandlungsbeginn, angeborenem verlängertem QT Syndrom, einer dekompensierten Herzinsuffizienz oder abweichenden, nicht einstellbaren Kalium- oder Magnesiumblutwerten, schwerer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) oder zu erwartender schwerer Neutropenie als Folge einer vorangegangenen oder geplanten Chemotherapie oder HIV-Patienten mit < 100 CD4-Zellen/mm³ während der letzten 6 Monate.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Studien an gesunden Probanden wurde die Pharmakokinetik von Telavancin durch die gleichzeitige Gabe von Aztreonam oder Piperacillin/Tazobactam nicht signifikant verändert. Auch die Pharmakokinetik von Aztreonam oder Piperacillin/Tazobactam wurde durch Telavancin nicht verändert. Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften sind auch keine Wechselwirkungen mit anderen Betalaktamen, Clindamycin,

Metronidazol und Fluorchinolonen zu erwarten.

In einer klinischen Studie mit intravenös verabreichtem Midazolam konnte nachgewiesen werden, dass die mehrmalige Gabe von Telavancin keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Midazolam, einem sensitiven Substrat für CYP3A4 hat. *In-vitro* Experimente zeigen, dass Telavancin keine Auswirkung auf die Clearance von Arzneimitteln, die über die CYP-Isoformen 1A2, 2C9, 2C19 und 2D6 metabolisiert werden, hat. Da Telavancin primär als unveränderte Substanz über die Nieren ausgeschieden wird und außerdem durch eine Vielzahl von CYP-Enzymen metabolisiert werden kann, ist nicht zu erwarten, dass es zu nennenswerten Wechselwirkungen mit Inhibitoren oder Induktoren des CYP450-Systems kommt.

Obwohl Telavancin keinen Einfluss auf die Blutgerinnung hat, beeinflusste es bestimmte, zur Überwachung der Blutgerinnung verwendete Labortests (siehe Tabelle 1 auf Seite 2), wenn die Testdurchführung mit Proben erfolgte, die 0 bis 18 Stunden nach Telavancin-Gabe bei Patienten abgenommen wurden, die alle 24 Stunden behandelt wurden. Blutproben zur Überwachung der Blutgerinnung sind möglichst unmittelbar vor Verabreichung der nächsten Telavancin-Dosis zu entnehmen oder es sollte in Betracht gezogen werden, eine Testmethode zu verwenden, die nicht von VIBATIV beeinflusst wird.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen mit Telavancin gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Blutungsrisiko. Telavancin hat keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation. Auch Anzeichen einer erhöhten Gerinnungsfähigkeit konnten nicht festgestellt werden, da Probanden, die Telavancin erhalten, normale Spiegel an D-Dimer und Fibrin-Spaltprodukten aufweisen.

Telavancin beeinflusst die qualitative Eiweißbestimmungen im Harn mittels Teststreifen, sowie quantitative Farbttests (z. B. Pyrogallol-Rot-Molybdat). Auf nephelometrischem (Trübung) Immunoassay basierende Mikroalbuminbestimmungen werden nicht beeinträchtigt und können zur Überwachung der Eiweißausscheidung im Harn während der Behandlung mit Telavancin eingesetzt werden. Zur routinemäßigen Überwachung der Nierenfunktion empfiehlt sich die Bestimmung der Kreatininspiegel im Serum oder die Verwendung der

geschätzten Werte für die Kreatinin-Clearance.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

VIBATIV ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von VIBATIV bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien wurden reproduktionstoxische Effekte gesehen (siehe Abschnitt 5.3).

Vor der Behandlung mit VIBATIV muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus festgestellt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Telavancin in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Telavancin über die Muttermilch wurde in Tierstudien nicht untersucht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Telavancin zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es konnte gezeigt werden, dass Telavancin Auswirkungen auf die Quantität und Qualität des Spermas männlicher Ratten hat (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde jedoch kein Einfluss auf die Fertilität, das Kopulationsverhalten oder die frühe Embryogenese festgestellt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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. Schwindel, Somnolenz, Verwirrtheit und verschwommenes Sehen können auftreten und die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

In den klinischen Studien der Phase 3, die 1680 Patienten (751 NP bzw. 929 cSSTI) umfassten, die Telavancin in einer täglichen Dosis von 10 mg/kg erhielten, wurden Nebenwirkungen bei 47,3% der Patienten beschrieben. Bei 5,0% der Patienten, die Telavancin erhielten, wurde die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (die bei > 1% der Patienten auftraten) waren: Pilzinfektion, Schlaflosigkeit, Geschmacksstörung, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Obstipation, Durchfall, Erbrechen, Anstieg der Alaninaminotransferase, Anstieg der Aspartataminotransferase, Juckreiz, Hautausschlag, akutes Nierenver-

sagen, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Urinveränderungen (schaumiger Urin), Müdigkeit und Schüttelfrost.

Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen ist wie folgt definiert: „sehr häufig“ (≥ 1/10); „häufig“ (≥ 1/100 bis < 1/10); „gelegentlich“ (≥ 1/1000 bis < 1/100); „selten“ (≥ 1/10000 bis < 1/1000); „sehr selten“ (≤ 1/10000), „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmender Schwere gelistet:

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

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:

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

4.9 Überdosierung

Bei Verabreichung einer Telavancin-Dosis von 15 mg/kg wurde bei gesunden Probanden eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet: Geschmacksstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Erythem an der Injektionsstelle, Kopfschmerz, fleckiger Ausschlag und „Redman-Syndrom“.

Im Falle einer Überdosierung sollte Telavancin abgesetzt werden und unterstützende Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration und eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion werden empfohlen. Nach einer Einmalgabe von 7,5 mg/kg an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz konnten 5,9% der verabreichten Telavancin-Dosis im 4-Stunden Dialysat nach Hämodialyse nachgewiesen werden. Daten über die Anwendung der Hämodialyse bei Überdosis liegen jedoch nicht vor.

Die Clearance von Telavancin wurde in einer *in vitro* Untersuchung durch kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) beurteilt. Telavancin wird durch CVVH eliminiert und die Clearance von Telavancin steigt mit zunehmender Ultrafiltrationsrate an. Der Einfluss der CVVH auf die Clearance von Telavancin wurde jedoch nicht im Rahmen einer klinischen Studie evaluiert, so dass die klinische Relevanz der CVVH zur Behandlung einer Überdosis noch nicht bekannt ist.

Tabelle 2

<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	
Häufig: Gelegentlich:	Pilzinfektion <i>Clostridium difficile</i> assoziierte Kolitis, Harnwegsinfektion
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	
Gelegentlich:	Anämie, Leukopenie, Thrombozythämie, Thrombozytopenie, erhöhte Anzahl der Eosinophilen, erhöhte Anzahl der Neutrophilen
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	
Gelegentlich: Nicht bekannt*:	Überempfindlichkeit Anaphylaxie
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	
Gelegentlich:	Appetitlosigkeit, Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypoglykämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	
Häufig: Gelegentlich:	Schlaflosigkeit Erregtheit, Ängstlichkeit, Verwirrtheit, Depression
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
Sehr häufig: Häufig: Gelegentlich:	Geschmacksstörung Kopfschmerz, Schwindel Verlust des Geschmackssinns, Migräne, Parästhesie, Geruchstäuschung, Somnolenz, Tremor
<u>Augenerkrankungen</u>	
Gelegentlich:	Augenreizung, verschwommenes Sehen
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>	
Gelegentlich: Selten:	Tinnitus Taubheit

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 2

<u>Herzerkrankungen</u>	
Gelegentlich:	Angina pectoris, Vorhofflimmern, Bradykardie, kongestive Herzinsuffizienz, Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls im Elektrokardiogramm, Palpitationen, Sinustachykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen
<u>Gefäßkrankungen</u>	
Gelegentlich:	Hitzewallungen, Hypertonie, Hypotonie, Phlebitis
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	
Gelegentlich:	Dyspnoe, Schluckauf, nasale Obstruktion, pharyngolaryngealer Schmerz
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Obstipation, Durchfall, Erbrechen
Gelegentlich:	Abdominaler Schmerz, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, orale Hypoästhesie
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	
Häufig:	Anstieg der Alaninaminotransferase, Anstieg der Aspartataminotransferase
Gelegentlich:	Hepatitis
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	
Häufig:	Juckreiz, Ausschlag
Gelegentlich:	Erythem, Gesichtssödem, Hyperhydrose, Urtikaria
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>	
Gelegentlich:	Arthralgie, Rückenschmerz, Muskelkrampf, Myalgie
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	
Häufig:	Akutes Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte im Blut, schaumiger Urin (LLT)
Gelegentlich:	Erhöhter Blutharnstoff, Dysurie, Hämaturie, Mikroalbuminurie, Oligurie, Pollakiurie, Verschlechterung der Nierenfunktion, veränderter Uringeruch
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	
Häufig:	Müdigkeit, Schüttelfrost
Gelegentlich:	Asthenie, Reaktionen an der Infusionsstelle, Krankheitsgefühl, nichtkardialer Brustschmerz, periphere Ödeme, Schmerz, Pyrexie, „Red-man-Syndrom“
<u>Untersuchungen</u>	
Gelegentlich:	Anstieg der International Normalised Ratio

* Auf der Basis von Berichten nach Markteinführung. Da diese Reaktionen freiwillig von einer Gruppe unbekannter Größe berichtet wurden, ist es nicht möglich, deren Häufigkeit zuverlässig zu bestimmen. Die Häufigkeit wurde daher als „Nicht bekannt“ eingestuft.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, antibakteriell wirksame Glykopeptide, ATC-Code: J01 XA03

Wirkmechanismus

Telavancin entfaltet eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung auf empfindliche grampositive Bakterien. Die Biosynthese der Zellwand wird durch Bindung von Telavancin an Peptidoglykan-Vorläufer, einschließlich Lipid II, in der Spätphase der Synthese gehemmt, wobei die Polymerisation der Vorläufer zum Peptidoglykan und

die nachfolgende Quervernetzung verhindert werden. Durch Bindung an Bakterienmembranen verursacht Telavancin eine Depolarisation des Membranpotenzials und eine Zunahme der Membranpermeabilität, was zu einer Hemmung der Synthese von Protein, RNS und von Lipiden führt.

Resistenzmechanismus

S. aureus Stämme, die ein hohes Maß an Resistenz gegen antibakterielle Wirkstoffe der Klasse der Glykopeptide (GRSA) aufweisen, sind nicht empfindlich gegen Telavancin. Eine Kreuzresistenz zwischen Telavancin und anderen Antibiotikaklassen, die keine Glykopeptide sind, ist nicht bekannt.

Grenzwerte (Breakpoints)

Der Grenzwert der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) ist wie folgt:

Pathogen	MHK ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. aureus</i> (einschließlich Methicillin-resistenter Stämme)	$\leq 0,12$

Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenzen kann für ausgewählte Spezies geographisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen zur Resistenzsituation sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Wenn die lokale Prävalenz der Resistenz dafür spricht, dass der Nutzen des Wirkstoffs bei zumindest einigen Infektionstypen fraglich ist, sollte erforderlichenfalls qualifizierte Beratung in Anspruch genommen werden.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit:

In zwei randomisierten, kontrollierten Studien, die 751 Patienten umfassten, die Telavancin erhielten, konnte die Wirksamkeit von Telavancin gegenüber MSSA und MRSA bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie gezeigt werden. Trotz *in vitro* Empfindlichkeit reichen die klinischen Daten nicht aus, um das Ausmaß der Wirksamkeit von Telavancin bei Infektionen durch hGISA/GISA einzuschätzen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat VIBATIV von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in nosokomialen Pneumonien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei täglicher Verabreichung von Dosen bis zu 15 mg/kg als 60-minütige intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 7 Tagen an gesunde Probanden zeigte Telavancin eine lineare Pharmakokinetik. Die mittlere (SD) maximale Telavancin Konzentration (C_{max}) beträgt 108 (26) $\mu\text{g/ml}$ im Steady-State bei einer einmal täglichen Dosis von 10 mg/kg, infundiert über eine Zeitspanne von einer Stunde (t_{max}) und fällt dann auf einen Talspiegel von 8,55 (2,84) $\mu\text{g/ml}$ ($C_{24\text{h}}$). Die mittlere (SD) AUC_{0-24} beträgt 780 (125) $\mu\text{g h/ml}$. Telavancin hat ein kleines Verteilungsvolumen. Bei einer Dosis von 10 mg/kg beträgt das durchschnittliche V_{ss} 133 (SD 24) ml/kg nach Mehrfachdosierung, was einem Wert von etwa 10 l für eine Person mit 75 kg entspricht. Diese Daten zeigen, dass Telavancin nicht in hohem Maße verteilt wird. Telavancin ist ein Wirkstoff mit einer niedrigen Clearance. Die mittlere (SD) CL beträgt 13,1 (2,0) ml/h/kg bei Personen mit normaler Nierenfunktion, entsprechend einer Gesamt-CL von etwa 1 l/h bei einer Person mit 75 kg. In Verbindung mit dem kleinen V_{ss} führt dies zu einer $t_{1/2}$ von etwa 8 h.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Telavancin im Steady-State betrug bei gesunden Probanden ca. 133 ml/kg.

Die Bindung an humanes Plasmaprotein, hauptsächlich an Serumalbumin, beträgt ca. 90 %.

Nach Gabe von 10 mg/kg an 3 aufeinander folgenden Tagen lag das Konzentrationsverhältnis von Telavancin in Lungenepithelflüssigkeit/Plasma bei gesunden Probanden, die sich einer bronchoalveolären Lavage unterzogen, 4–24 Stunden nach Beginn der Infusion zwischen 0,050 und 0,121. In alveolären Makrophagen wurden höhere Konzentrationen nachgewiesen, mit einem Konzentrationsverhältnis zwischen 0,360 (nach 4 Stunden) und 6,67 (nach 24 Stunden). *In vitro* Studien haben gezeigt, dass die Wirksamkeit von Telavancin in Anwesenheit von Lungen-Surfactant voll erhalten bleibt.

Metabolismus

In *in-vitro* Studien konnte nachgewiesen werden, dass CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 und 4F12 Telavancin über Hydroxylierungen an den Positionen 7, 8 und 9 der 2-(Decylamino)ethyl-Seitenkette abbauen können.

Mit Hilfe von radioaktiv markiertem Telavancin konnten in einer Massenbilanzstudie an männlichen Probanden drei hydroxylierte Telavancin-Metabolite identifiziert werden, wobei auf den Hauptmetaboliten (THRX-651540) weniger als 10 % der im Urin und < 2 % der im Plasma gemessenen Radioaktivität entfielen.

Bei gesunden jungen Erwachsenen wurden nach Infusion von Telavancin 3 hydroxylierte Metaboliten nachgewiesen. Auf die AUC des Hauptmetaboliten entfielen etwa 2–3 % der AUC von Telavancin.

Elimination

Beim Menschen wird Telavancin hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bezogen auf die Gesamtradioaktivität fanden sich bei gesunden jungen Erwachsenen nach Infusion von radioaktiv markiertem Telavancin ca. 76 % der verabreichten Dosis im Urin und < 1 % im Stuhl (gesammelt in bis zu 9 Tagen). Telavancin wird vor allem als unveränderte Substanz ausgeschieden, wobei ca. 82 % der Gesamtmenge über einen Zeitraum von 48 Stunden im Urin nachgewiesen werden kann. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion liegt die Eliminations-Halbwertszeit bei etwa 8 Stunden.

Da Telavancin primär über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30–50 ml/min eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Hinsichtlich der Pharmakokinetik von Telavancin waren zwischen gesunden älteren

und gesunden jüngeren Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zu erkennen. Die Analyse der pharmakokinetischen Daten aus Patientenpopulationen zeigte keinen relevanten Effekt des Alters auf die Pharmakokinetik. Daher ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich, außer die Kreatinin-Clearance beträgt 30–50 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Telavancin wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Hinsichtlich der Pharmakokinetik von Telavancin wurden keine geschlechtsbedingten klinisch bedeutsamen Unterschiede beobachtet. Eine Dosisanpassung auf Grundlage des Geschlechts ist daher nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Pharmakokinetische Parameter (Mittelwerte (SD)), die nach Einmalgabe von 7,5 mg/kg Telavancin an Probanden mit unterschiedlicher Nierenfunktion ermittelt wurden, sind der Tabelle 3 auf Seite 5 zu entnehmen:

Die Auswirkungen einer Einschränkung der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Telavancin wurde in zwei klinischen pharmakologischen Studien an gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion und Personen mit leichter bis schwergradiger Nierenfunktionseinschränkung untersucht. Beide Studien zeigten übereinstimmend, dass die Fläche unter der Kurve (AUC) von Telavancin, nicht aber die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) mit abnehmender Nierenfunktion ansteigt. Klinisch relevante Veränderungen der AUC treten nur bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger Einschränkung der Nierenfunktion auf. Patienten mit normaler Nierenfunktion und leichter Einschränkung der Nierenfunktion können daher die gleiche Dosis von 10 mg/kg/24 h erhalten. Um eine vergleichbare Exposition bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger Einschränkung der Nierenfunktion zu gewährleisten, ist die Dosis auf 7,5 mg/kg/24 h zu reduzieren.

Tabelle 3

	Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung				
	Normal	Leicht	Mäßig	Stark	ESRD ^a
CrCl (ml/min) ^b	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	NA
C_{max} (µg/ml)	70,6 (11,2)	65,9 (2,7)	65,8 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
AUC _{inf} (µg·h/ml)	560 (93)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1010 (341)
$t_{1/2}$ (h)	6,90 (0,60)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,5 (1,3)	11,8 (2,8)
CL (ml/h/kg)	13,7 (2,1)	12,1 (1,9)	11,1 (3,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

^a ESRD = hämodialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz

^b Mittlere Kreatinin-Clearance vor Behandlungsbeginn nach Cockcroft Gault

Empfehlungen für die Anpassung der Telavancin-Dosis sind Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Nach einer Einmalgabe von 10 mg/kg Telavancin zeigten Personen mit mittelgradiger eingeschränkter Leberfunktion (Klasse B nach Child-Pugh) eine ähnliche Pharmakokinetik wie Personen mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion ist daher keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Daten zur Pharmakokinetik von Telavancin bei stark eingeschränkter Leberfunktion (Klasse C nach Child-Pugh) wurden nicht erhoben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Arzneimittel Telavancin, welches den Hilfsstoff Hydroxypropylbetadex (HP-β-CD) enthält, verursachte in Tiermodellen bei Plasmakonzentrationen, die den klinischen Plasmaspiegeln entsprachen, unerwünschte Wirkungen mit möglicher Relevanz für die klinische Anwendung.

Leber, Niere, Hoden und Makrophagen waren Zielorgane für toxische Effekte in Tieren. In der Leber von Ratten und Hunden wurden nach einer Behandlung von 13 Wochen oder länger reversible Degenerationen und Nekrosen der Hepatozyten bei gleichzeitiger Erhöhung von Serum AST und ALT beobachtet.

Nach einer Behandlungsdauer von mindestens vier Wochen zeigten sich toxische Effekte an den Nieren, wie Schäden an den Tubuli und Vakuolisierung des tubulären Epithels. Die tubuläre Schädigung war durch Degenerationen und Nekrose der proximalen Tubuluszellen charakterisiert und ging mit Erhöhungen von BUN und Kreatinin einher, die nach Behandlung mit der höchsten Dosis maximal das 2-fache der Kontrollwerte erreichten. Die Tubulusschädigungen waren nicht bei allen Tieren vollständig reversibel 4 Wochen nach Ende der Behandlung.

Eine Vakuolisierung des tubulären Epithels zeigte sich in Tieren, die mit Telavancin oder dem Hilfsstoff (HP-β-CD) behandelt wurden häufig. Bei höheren Dosierungen

oder längerer Behandlungsdauer trat auch eine Vakuolisierung des Harnblasenurothels auf. Die Vakuolisierung war nicht mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion assoziiert, war jedoch nach 4-wöchiger Behandlungspause nicht reversibel. Es wird angenommen, dass die Vakuolisierung ein zytoprotektiver Vorgang ist und dass sie mit derselben Halbwertszeit regeneriert, mit der die Erneuerung der proximalen Tubuluszellen stattfindet. Die Zugabe von Hydroxypropylbetadex in der Formulierung in einem Verhältnis von 1:10 verringert die Häufigkeit und Schwere der toxischen Effekte durch Telavancin und schwächt die Glykopeptid-ähnliche Toxizität von Telavancin ab.

Bei Ratten und Hunden traten Hypertrophien und Hyperplasien systemischer Makrophagen in vielen Organsystemen auf, die normalerweise Makrophagen beherbergen. In den Makrophagen wurden Telavancin und HP- β -CD nachgewiesen.

Die Genotoxizität wurde in einer Testreihe von Standard-Tests *in vitro* und *in vivo* untersucht. Die Studien ergaben keine Anhaltspunkte auf ein mögliches genotoxisches Potenzial von Telavancin.

Nach einer Behandlungsdauer von 13 Wochen wurde eine reversible Degeneration der Tubuli seminiferi der Rattenhoden beobachtet. In Fertilitätsstudien an männlichen Ratten konnten nach 10 Wochen intravenöser Verabreichung von Telavancin eine Verminderung der Spermienbeweglichkeit und der Spermienzahlen im Nebenhoden sowie eine Erhöhung der Frequenz von Spermienanomalien nachgewiesen werden. Die männliche Fertilität war nicht beeinträchtigt. In einer zweiten Studie wurden nach 6-wöchiger Behandlung nekrotische testikuläre Keimzellen in den Nebenhoden gefunden, die auf testikuläre Schäden schließen lassen und Effekte auf Qualität und Quantität der Spermien wurden beobachtet. Diese Effekte waren nach einer Erholungsphase von 8 Wochen reversibel. Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.6).

In Ratten und Hunden wurde zusätzlich eine Vakuolisierung der tubulären Epithelzellen der Nebenhoden beobachtet, die auch nach einer vierwöchigen Erholungsphase nicht reversibel war. Die Vakuolisierung wird als zytoprotektiver Vorgang erachtet, der nicht mit einer funktionalen Einschränkung einhergeht.

In Studien zur embryo-fetalen Entwicklung an Ratten, Kaninchen und Minischweinen wurden Deformationen/Fehlentwicklungen der Zehen und Gliedmaßen festgestellt. In einer Studie zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten wurde in der Gruppe der hoch dosierten Tiere eine Erweiterung der lateralen Hirnventrikel beobachtet. In prä- und postnatalen Studien war eine erhöhte Anzahl von Totgeburten bei Welpen zu verzeichnen (siehe Abschnitt 4.3).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex; das Verhältnis von Telavancin zu Hydroxypropylbetadex beträgt 1:10 (w/w).

Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) (E524)

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) (E507)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Substanzen gemischt werden, außer den in Abschnitt 6.6 erwähnten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des original verpackten Pulvers:
4 Jahre

Haltbarkeit des rekonstituierten Konzentrates: Das rekonstituierte Konzentrat ist unmittelbar nach Zubereitung zu verdünnen.

Haltbarkeit des verdünnten Produktes: Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der rekonstituierten Lösung und der verdünnten Lösung im Infusionsbeutel ist für eine Dauer von 24 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C) belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Andernfalls liegt die Aufbewahrungsdauer der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders und sollte 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Original verpacktes Pulver

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C). Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten oder verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Klarglas vom Typ I mit Gummistopfen und Schnappdeckel aus Aluminium/Kunststoff.

Packungsgrößen:

1 50 ml-Durchstechflasche mit 750 mg Telavancin

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss das Pulver rekonstituiert werden und das entstehende Konzentrat muss dann unmittelbar weiter verdünnt werden.

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Zubereitung des rekonstituierten Konzentrates (VIBATIV-750-mg Durchstechflasche)

Um eine Konzentration von ca. 15 mg/ml (Gesamtvolumen ca. 50 ml) herzustellen, ist der Inhalt der Durchstechflasche mit 750 mg Telavancin mit 45 ml Dextrose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %), Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu rekonstituieren.

Mit der folgenden Formel kann das zur Dosisherstellung benötigte Volumen des rekonstituierten VIBATIV-Konzentrates berechnet werden:

Telavancin Dosis (mg) = 10 mg/kg (oder 7,5 mg/kg) \times Körpergewicht des Patienten (in kg)

Volumen des rekonstituierten Konzentrates (ml) = Telavancin-Dosis (mg)/15 (mg/ml)

Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn das Vakuum in der Durchstechflasche die Verdünnungslösung nicht einsaugt.

Die Rekonstitution von VIBATIV muss mittels einer aseptischen Technik erfolgen. Nach Zugabe von Dextrose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %), Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) wird der Inhalt der Durchstechflasche zur Förderung der Rekonstitution durch leichtes Schwenken gemischt.

Die Rekonstitutionszeit beträgt bei der Durchstechflasche mit 750 mg nicht mehr als 10 Minuten.

Es wird gemischt, bis der Inhalt der Durchstechflasche vollständig in Lösung gegangen und bei einer Sichtprüfung partikelfrei ist.

Aussehen des rekonstituierten Konzentrates

Das rekonstituierte VIBATIV-Konzentrat ist klar und farblos bis blassrosafarben. Bei der Rekonstitution kann es zur Schaumbildung kommen, die aber beim Stehen verschwindet.

Zubereitung der gebrauchsfertigen verdünnten Lösung zur Infusion

Das rekonstituierte Konzentrat muss vor der Anwendung weiter verdünnt werden.

Für Dosierungen zwischen 150 und 800 mg muss das entsprechende Volumen des rekonstituierten Konzentrates vor Infusion in 100 bis 250 ml geeigneter Infusionslösung weiter verdünnt werden. Dosen, die geringer als 150 mg oder größer als 800 mg sind, sollten soweit verdünnt werden, dass eine Lösung mit einer Endkonzentration von 0,6 bis 8 mg/ml entsteht. Als Infusionslösung eignen sich Dextrose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Ringer-Laktat-Injektionslösung. Die Verdünnung hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen.

Die Lösung ist vor Anwendung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbung zu unterziehen. Sie soll nur dann verwendet werden wenn sie klar und partikelfrei ist.

Entsorgung

Nicht genutzte Lösung verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Clinigen Healthcare Ltd
Pitcairn House,
Crown Square,
First Avenue
Burton-on-Trent
Staffordshire
DE14 2WW
Großbritannien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/705/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

2. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

25/09/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt