

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BRINAVESS 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat enthält 20 mg Vernakalanhydrochlorid entsprechend 18,1 mg Vernakalant.

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Vernakalanhydrochlorid entsprechend 181 mg Vernakalant.

Jede 25-ml-Durchstechflasche enthält 500 mg Vernakalanhydrochlorid entsprechend 452,5 mg Vernakalant.

Nach Verdünnung beträgt die Konzentration der Lösung 4 mg/ml Vernakalanhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 200-mg-Durchstechflasche enthält ca. 1,4 mmol (32 mg) Natrium.

Jede 500-mg-Durchstechflasche enthält ca. 3,5 mmol (80 mg) Natrium.

Jeder ml der verdünnten Lösung enthält ca. 3,5 mg Natrium (9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung), 0,64 mg Natrium (5 % Glucose-Injektionslösung) oder 3,2 mg Natrium (Ringer-Laktat-Injektionslösung).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare und farblose bis hellgelbe Lösung mit einem pH-Wert von ca. 5,5.

Die Osmolarität des Arzneimittels liegt zwischen 270–320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brinavess wird bei Erwachsenen angewendet zur raschen Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus

- Bei nicht-chirurgischen Patienten: Dauer des Vorhofflimmerns \leq 7 Tage
- Bei Patienten nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen: Dauer des Vorhofflimmerns \leq 3 Tage

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung von Vernakalant muss in einem kontrollierten klinischen Umfeld erfolgen, das sich für eine Kardioversion eignet. Ausschließlich entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal sollte dieses Arzneimittel anwenden.

Dosierung

Die Höhe der Vernakalant-Dosis ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig, wobei die Maximaldosis auf der Basis von 113 kg errechnet wird.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 3 mg/kg, angewendet als Infusion über einen 10-minütigen Zeitraum mit einer maximalen Initialdosis von 339 mg (84,7 ml der 4-mg/ml-Lösung). Findet innerhalb von 15 Minuten

nach Ende der ersten Infusion keine Konversion in den Sinusrhythmus statt, kann eine zweite Infusion mit 2 mg/kg über 10 Minuten angewendet werden (maximale Dosis der zweiten Infusion von 226 mg (56,5 ml der 4-mg/ml-Lösung)). Die innerhalb von 24 Stunden angewendete Gesamtdosis darf 5 mg/kg nicht überschreiten.

Die Initialdosis beträgt 3 mg/kg über 10 Minuten. Während dieser Zeit sollte der Patient engmaschig auf jegliche Anzeichen oder Symptome eines raschen Blutdruck- oder Herzfrequenzabfalls überwacht werden. Bei Auftreten entsprechender Anzeichen, mit symptomatischer oder ohne symptomatische Hypotonie oder Bradykardie, sollte die Infusion sofort beendet werden.

Wenn der Sinusrhythmus nicht wiederhergestellt wurde, sind Vitalzeichen und Herzrhythmus des Patienten weitere 15 Minuten zu überwachen.

Wenn der Sinusrhythmus während der ersten Infusion oder des folgenden 15-minütigen Überwachungszeitraums nicht wiederhergestellt wurde, sollte eine zweite Infusion mit 2 mg/kg über 10 Minuten angewendet werden.

Wenn die Konversion in den Sinusrhythmus während der ersten oder der zweiten Infusion erfolgt, sollte die jeweilige Infusion vollständig angewendet werden. Wird nach der ersten Infusion hämodynamisch stabiles Vorhofflattern beobachtet, kann die zweite Infusion angewendet werden, da die Konversion in den Sinusrhythmus noch erfolgen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Patienten mit einem Körpergewicht > 113 kg

Bei Patienten über 113 kg, wird Vernakalant in einer fixen Dosis angewendet. Die Initialdosis beträgt 339 mg (84,7 ml der 4 mg/ml Lösung). Wenn der Sinusrhythmus nicht innerhalb von 15 Minuten nach Ende der ersten Infusion wiederhergestellt wurde, sollte eine zweite Infusion über 10 Minuten von 226 mg (56,5 ml der 4 mg/ml Lösung) angewendet werden. Gesamtdosen über 565 mg wurden nicht untersucht.

Nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen

Keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (\geq 65 Jahre)

Keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Vernakalant für die rasche Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren; daher sollte Vernakalant für diese Altersklasse nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Vernakalant sollte nicht als intravenöse Push- bzw. Bolusinjektion angewendet werden.

Die Durchstechflaschen eignen sich nur zur einmaligen Anwendung und ihr Inhalt muss vor der Anwendung verdünnt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, Patienten mit systolischem Blutdruck < 100 mm Hg und Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III und NYHA-Stadium IV
- Patienten mit QT Verlängerung (unkorrigiert > 440 ms) zu Behandlungsbeginn oder schwerer Bradykardie, Sinusknoten-erkrankung oder AV-Block zweiten und dritten Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Intravenöse Anwendung von Antiarrhythmika zur Rhythmuskontrolle (Klasse I und Klasse III) innerhalb von 4 Stunden vor sowie innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant
- Akutes Koronarsyndrom (einschließlich Myokardinfarkt) innerhalb der vergangenen 30 Tage

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patientenüberwachung

Es wurden Fälle schwerer Hypotonie sowohl während der Infusion mit Vernakalant als auch kurze Zeit danach berichtet. Die Patienten sollten im gesamten Verlauf sowie bis mindestens 15 Minuten nach Beendigung der Infusion durch Erhebung ihrer Vitalzeichen und kontinuierliches Herzrhythmus-Monitoring engmaschig überwacht werden.

Bei Auftreten folgender Anzeichen oder Symptome ist die Infusion mit Vernakalant sofort zu beenden, und diese Patienten sind entsprechend medizinisch zu versorgen:

- plötzlicher Blutdruck – oder Herzfrequenzabfall, mit symptomatischer oder ohne symptomatische Hypotonie oder Bradykardie,
- Hypotonie,
- Bradykardie,
- EKG-Veränderungen (wie z.B. klinisch bedeutsame Sinuspause, kompletter AV-Block, neuer Schenkelblock, signifikante Verlängerung des QRS- oder QT-Intervalls, Veränderungen, die auf eine Ischämie oder einen Infarkt hindeuten, und ventrikuläre Arrhythmien).

Treten diese Ereignisse während der ersten Infusion von Vernakalant auf, sollte keine zweite Dosis angewendet werden.

Der Patient sollte nach Beginn der Infusion weiterhin für 2 Stunden, und bis die klinischen Zeichen und EKG-Parameter stabil sind, überwacht werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor Beginn der Infusion

Vor einer medikamentösen Kardioversion sollte der Patient ausreichend mit Flüssigkeit

versorgt und hämodynamisch optimal eingestellt und, falls erforderlich, gemäß den Behandlungsrichtlinien antikoaguliert werden. Bei Patienten mit nicht korrigierter Hypokaliämie (Serumkalium-Spiegel unter 3,5 mmol/l) sollte der Kaliumspiegel vor der Anwendung von Vernakalant korrigiert werden.

Eine „Checkliste vor Infusionsbeginn“ ist dem Arzneimittel beigelegt. Vor der Anwendung sollte der verordnende Arzt anhand dieser Checkliste abklären, ob die Therapie für den Patienten geeignet ist. Diese Checkliste sollte auf dem Infusionsbehälter aufgebracht und von dem medizinischen Fachpersonal gelesen werden, das dieses Arzneimittel anwendet.

Hypotonie

Bei einer geringen Anzahl von Patienten kann eine Hypotonie auftreten (Vernakalant 5,7 % versus Placebo 5,5 % in den ersten beiden Stunden nach der Anwendung). Diese tritt typischerweise zu einem frühen Zeitpunkt auf, entweder während der Infusion oder kurz nach der Infusion, und lässt sich in der Regel durch Standard-Supportivmaßnahmen behandeln. Gelegentlich wurden auch Fälle schwerer Hypotonie beobachtet. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) wurden als eine Population mit einem erhöhten Hypotonie-Risiko identifiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind im gesamten Verlauf und bis mindestens 15 Minuten nach Beendigung der Infusion engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines plötzlichen Blutdruck- oder Herzfrequenzabfalls zu überwachen.

Chronische Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz war die Gesamtinzidenz hypotensiver Ereignisse während der ersten beiden Stunden nach der Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten höher (13,4 % versus 4,7 %). Bei 1,8 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz trat nach der Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu 0,3 % unter Placebo eine Hypotonie auf, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde oder zu einem Abbruch der Therapie mit dem Arzneimittel führte.

Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz in der Krankengeschichte war die Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien in den ersten beiden Stunden nach der Anwendung höher als unter Placebo (Vernakalant 6,4 % versus Placebo 1,6 %). In den meisten Fällen traten asymptomatische, monomorphe, nicht anhaltende (im Durchschnitt 3–4 Schläge), ventrikuläre Tachykardien auf.

Aufgrund der höheren Inzidenz der unerwünschten Nebenwirkungen Hypotonie und ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz sollte die Anwendung von Vernakalant bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien I bis II mit Vorsicht erfolgen. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Vernakalant bei Patienten mit zuvor dokumentierter LVEF (linksventrikulärer Ejektions-

fraktion) $\leq 35\%$ sind begrenzt; daher wird die Anwendung von Vernakalant für diese Patienten nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III oder IV) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Herzklappenerkrankung

Bei Patienten mit einer Herzklappenerkrankung kam es innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant häufiger zu ventrikulären Arrhythmien. Bei 6,4 % der mit Vernakalant behandelten Patienten traten innerhalb der ersten beiden Stunden ventrikuläre Arrhythmien auf, nach Anwendung von Placebo traten keine auf. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Vorhofflattern

Die Wirksamkeit von Vernakalant zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei typischem primärem Vorhofflattern konnte nicht nachgewiesen werden. Bei Patienten, die Vernakalant erhielten, wurde häufiger eine Konversion zu einem Vorhofflattern in den ersten 2 Stunden nach der Anwendung beobachtet. Dieses Risiko ist für Patienten unter Antiarrhythmika der Klasse I erhöht (siehe Abschnitt 4.8). Wenn das Vorhofflattern jedoch im Zuge der Behandlung auftritt, kann eine Fortsetzung der Infusion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach der Markteinführung wurden seltene Fälle von Vorhofflattern mit 1:1 AV-Überleitung beobachtet.

Weitere Krankheiten und nicht untersuchte Krankheitszustände

Vernakalant wurde an Patienten mit einer unkorrigierten QT-Zeit < 440 ms ohne ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Torsade de pointes angewendet.

Weiterhin wurde die Anwendung von Vernakalant bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzklappenstenose, hypertrophobstruktiver Kardiomyopathie, restriktiver Kardiomyopathie oder restriktiver Perikarditis nicht untersucht und kann in diesen Fällen nicht empfohlen werden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Vernakalant bei Patienten mit Herzschrittmachern vor.

Da die Erfahrungen aus klinischen Studien zu Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionseinschränkung begrenzt sind, wird die Anwendung von Vernakalant bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es liegen keine klinischen Daten über weitere Applikationen nach den ersten beiden Infusionen vor.

Elektrische Kardioversion

Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, kann eine elektrische Kardioversion in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit einer elektrischen Kardioversion unter 2 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant vor.

Anwendung von Antiarrhythmika (AADs) vor oder nach Vernakalant

Aufgrund unzureichender Daten kann Vernakalant bei Patienten, bei denen 4–24 Stunden vor Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III)

angewendet wurden, nicht empfohlen werden. Vernakalant darf bei Patienten, die innerhalb von 4 Stunden vor der Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) erhielten, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vernakalant soll bei Patienten unter oralen AADs (Klasse I und III) aufgrund begrenzter Erfahrungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten unter Klasse-I-AADs kann das Risiko für Vorhofflattern erhöht sein (siehe oben).

Die Erfahrungen mit der Anwendung intravenöser AADs (Klasse I und III) zur Rhythmuskontrolle in den ersten 4 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant sind begrenzt. Daher dürfen diese Arzneimittel zur Rhythmuskontrolle innerhalb dieser Zeitspanne nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Fortführung oder Einleitung einer oralen Erhaltungstherapie mit Antiarrhythmika kann 2 Stunden nach der Infusion von Vernakalant in Betracht gezogen werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 32 mg Natrium pro 200-mg-Durchstechflasche entsprechend 1,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 80 mg Natrium pro 500-mg-Durchstechflasche, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vernakalant darf bei Patienten, die innerhalb von 4 Stunden vor der Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) erhielten, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurde die orale Erhaltungstherapie mit Antiarrhythmika für mindestens 2 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant unterbrochen. Eine Wiederaufnahme oder Einleitung der oralen Erhaltungstherapie mit Antiarrhythmika kann nach dieser Zeitspanne in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Obwohl Vernakalant ein CYP2D6-Substrat ist, wurden in populationsbezogenen pharmakokinetischen (PK-)Analysen keine wesentlichen Unterschiede in der akuten Exposition mit Vernakalant (C_{max} und $AUC_{0-90 \text{ min}}$) beobachtet, wenn einen Tag vor der Vernakalant-Infusion schwache oder potente CYP2D6-Hemmer gegeben wurden, verglichen mit Patienten, die keine Begleittherapie mit CYP2D6-Hemmern erhielten. Des Weiteren weist die akute Exposition von Vernakalant bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 nur minimale Unterschiede im Vergleich zu der von schnellen Metabolisierern auf. Eine Dosis-

anpassung von Vernakalant ist auf der Basis des CYP2D6-Metabolisiererstatus sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Vernakalant mit 2D6-Hemmern nicht erforderlich.

Vernakalant ist ein moderater, kompetitiver CYP2D6-Hemmer. Jedoch ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Vernakalant und der damit verbundenen, nur vorübergehenden CYP2D6-Hemmung nicht davon auszugehen, dass die akute intravenöse Anwendung von Vernakalant die Pharmakokinetik chronisch angewendeter CYP2D6-Substrate stark beeinflusst. Es wird nicht erwartet, dass eine Infusion mit Vernakalant zu relevanten Arzneimittelinteraktionen führt, da es sich durch schnelle Verteilung, vorübergehende Exposition und geringe Proteinbindung auszeichnet, und da es weder andere untersuchte CYP-P450-Enzyme (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 oder 2E1) noch den P-Glycoprotein vermittelten Digoxintransport hemmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Vernakalanthydrochlorid bei schwangeren Frauen vor.

In Tierstudien kam es zu Missbildungen nach wiederholter oraler Exposition (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Vernakalant während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vernakalant oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es liegen diesbezüglich keine tierexperimentellen Daten vor. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Vorsicht ist bei einer Anwendung während der Stillzeit geboten.

Fertilität

In Tierstudien hatte Vernakalant keinen Einfluss auf die Fertilität.

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

Vernakalant hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In den ersten 2 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant wurde Schwindel berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 5%), die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant auftraten, waren Dysgeusie (Störung des Geschmacksempfindens) (17,9%), Niesen (12,5%) und Parästhesien (6,9%). Diese Nebenwirkungen traten während oder kurz nach der Infusion auf, waren vorübergehend und führten nur selten zu einer Einschränkung der Therapie.

Tabelle 1: Nebenwirkungen^a

Erkrankungen des Nervensystems	<i>Sehr häufig:</i> Dysgeusie <i>Häufig:</i> Parästhesie; Schwindel <i>Gelegentlich:</i> Hypoästhesie; Brennen; Parosmie; Synkopen; Schläfrigkeit
Augenerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Erhöhte Tränensekretion; Augenreizung; Sehverschlechterung
Herzerkrankungen	<i>Häufig:</i> Bradykardie ^b ; Vorhofflattern ^b <i>Gelegentlich:</i> Sinusarrest; ventrikuläre Tachykardie; Palpitationen; Linksschenkelblock; ventrikuläre Extrasystolen; AV-Block I. Grades; AV-Block komplett; Rechtsschenkelblock; Sinusbradykardie; verbreiteter QRS-Komplex im EKG; kardiogener Schock; diastolischer Blutdruck erhöht <i>Selten:</i> Vorhofflattern mit 1:1 AV-Überleitung ^{b,c}
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig:</i> Hypotonie <i>Gelegentlich:</i> Flush; Hitzewallungen; Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr häufig:</i> Niesen <i>Häufig:</i> Husten; nasale Beschwerden <i>Gelegentlich:</i> Dyspnö; Halsreizung; oropharyngeale Schmerzen; verstopfte Nase; Erstickungsgefühl; Gefühl der Aspiration; Rhinorrhö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Übelkeit; orale Parästhesie; Erbrechen <i>Gelegentlich:</i> Mundtrockenheit; Diarrhö; orale Hypoästhesie; Stuhl drang
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Häufig:</i> Pruritus; Hyperhidrose <i>Gelegentlich:</i> generalisierter Pruritus; Kaltschweißigkeit
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig:</i> Schmerzen an der Infusionsstelle; Hitzegefühl; Parästhesie an der Infusionsstelle <i>Gelegentlich:</i> Müdigkeit; Reizung an der Infusionsstelle; Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle; Pruritus an der Infusionsstelle, Unwohlsein

- ^a Die Nebenwirkungen dieser Tabelle traten innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant auf (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2), mit einer Inzidenz von > 0,1 % bei den mit Vernakalant behandelten Patienten und höher als unter Placebo
- ^b Siehe Unterüberschriften „Vorhofflattern“ und „Bradykardie“ weiter unten
- ^c Identifiziert aufgrund von Post-Marketing-Erfahrungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse gepoolter klinischer Studien, einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung und auf Spontanmeldungen. Definition der Häufigkeiten: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/100); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zu den in klinischen Studien beobachteten klinisch signifikanten Nebenwirkungen zählten z.B. Hypotonie und ventrikuläre Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4).

Bradykardie

Eine Bradykardie wurde überwiegend zum Zeitpunkt der Konversion in den Sinusrhythmus beobachtet. Die mit Vernakalant behandelten Patienten wiesen eine signifikant höhere Konversionsrate auf, wobei die Inzidenz bradykarder Ereignisse innerhalb

der ersten beiden Stunden bei den mit Vernakalant behandelten Patienten höher war als unter Placebo (1,6 % versus 0 %). Bei den Patienten, bei denen keine Konversion in den Sinusrhythmus erfolgte, war die Inzidenz bradykarder Ereignisse in den ersten beiden Stunden nach der Applikation in Placebo- und Vernakalantgruppe vergleichbar (4,0 % versus 3,8 %). Im Allgemeinen sprach die Bradykardie gut auf das Absetzen der Therapie und/oder die Anwendung von Atropin an.

Vorhofflattern

Patienten mit Vorhofflattern, die Vernakalant erhalten, weisen eine höhere Inzidenz von Vorhofflattern in den ersten beiden Stunden nach Applikation von BRINAVESS auf (1,2 % versus 0 %) als Patienten unter Placebo. Wird die Infusion wie oben empfohlen weiter fortgesetzt, findet bei der Mehrheit dieser Patienten eine Konversion in den Sinusrhythmus statt. Bei den restlichen Patienten kann eine Elektrokardioversion empfohlen werden. In klinischen Studien kam es bei Patienten, die nach der

Behandlung mit Vernakalant Vorhofflattern entwickelten, bisher nicht zu einer 1:1-AV-Überleitung. Jedoch nach der Markteinführung wurden seltene Fälle von Vorhofflattern mit 1:1 AV-Überleitung beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Patient, der eine Infusion mit 3 mg/kg Vernakalant über 5 Minuten erhielt (statt der empfohlenen 10 Minuten), entwickelte eine hämodynamisch stabile Breitkomplex-tachykardie, die ohne Folgen abklang.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, andere Antiarrhythmika, Klasse I und III, ATC-Code: C01BG11

Wirkmechanismus

Vernakalant ist ein Antiarrhythmikum, das in erster Linie am Vorhof wirkt. Es verlängert die atriale Refraktärzeit und verzögert die Überleitungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Frequenz. Es wird angenommen, dass diese antiarrhythmischen Effekte auf Refraktärzeit und Weiterleitung der elektrischen Impulse den Reentry verhindern, und dass sich diese am Vorhof während des Vorhofflatterns potenzieren. Die relative Selektivität von Vernakalant auf die atriale Refraktärzeit im Vergleich zur ventrikulären Refraktärzeit beruht wahrscheinlich auf der Blockade von durch Ionenkanäle regulierten Strömen, die in den Vorhöfen, jedoch nicht in den Ventrikeln vorkommen, sowie auf den besonderen elektrophysiologischen Bedingungen in den Vorhöfen während des Flimmerns. Die Blockade kationischer Ströme, einschließlich der hERG-Kanäle und der kardialen spannungsabhängigen Natriumkanäle, die auch in den Ventrikeln vertreten sind, wurde dokumentiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Vernakalant elektrische Ströme in allen Phasen des atrialen Aktionspotenzials blockiert, einschließlich der Kaliumströme, die nur im Vorhof vorkommen (z. B. den *ultra-rapid delayed rectifier current* und den Acetylcholin-abhängigen Kaliumstrom). Während des Vorhofflatterns fokussiert die Wirkung des Arzneimittels durch die frequenz- und spannungsabhängige Blockade der Natriumkanäle auf das schnell aktivierende und teilweise depolarisierte Vorhofgewebe, und nicht auf den normal polarisierten Ventrikel, der mit einer niedrigeren Herzfrequenz schlägt. Außerdem an-

tagonisiert die Blockade der späten Phase des Natrium-Stroms durch Vernakalant die Wirkungen auf die ventrikuläre Repolarisation, die durch Blockade von Kaliumströmen der Ventrikel hervorgerufen werden. Die gezielten Wirkungen auf das Vorhofgewebe gepaart mit der Blockade der späten Natriumströme lassen vermuten, dass Vernakalant ein niedriges proarrhythmisches Potenzial besitzt. Insgesamt führt der Einfluss von Vernakalant auf die kardialen Natrium- und Kaliumströme zu einer umfangreichen antiarrhythmischen Wirkung, die hauptsächlich im Vorhof stattfindet.

In einer elektrophysiologischen Studie an Patienten führte Vernakalant zu einer signifikanten, dosisabhängigen Verlängerung der effektiven atrialen Refraktärzeit, die nicht mit einer signifikanten Verlängerung der effektiven ventrikulären Refraktärzeit assoziiert war. Bei den Patienten der Phase-III-Studien zeigte sich bei den mit Vernakalant behandelten Patienten eine Zunahme der frequenzkorrigierten QT-Zeit (nach der Fridericia-Formel korrigiert, QTcF) im Gegensatz zur Placebogruppe (22,1 ms bzw. 18,8 ms placebo-korrigierte Peaks nach der ersten bzw. nach der zweiten Infusion). 90 Minuten nach Beginn der Infusion hatte sich diese Differenz auf 8,1 ms reduziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studiendesign: Die klinische Wirksamkeit von Vernakalant zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflattern wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien (ACT I, ACT II und ACT III) sowie in einer aktiv kontrollierten Studie verglichen mit intravenösem Amiodaron (AVRO) untersucht. An den Studien ACT II und ACT III nahmen einige Patienten mit typischem Vorhofflattern teil. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Vernakalant bei Vorhofflattern eine Konversion herbeiführt. Die Notwendigkeit, die Patienten vor der Anwendung von Vernakalant zu antikoagulieren, wurde in klinischen Studien entsprechend der klinischen Praxis des behandelnden Arztes untersucht. Bei Vorhofflattern, das weniger als 48 Stunden anhielt, war eine unmittelbare Kardioversion erlaubt. Bei länger als 48 Stunden anhaltendem Vorhofflattern war eine Antikoagulation entsprechend der Behandlungsrichtlinien erforderlich.

In den Studien ACT I und ACT III wurde die Wirksamkeit von Vernakalant zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflattern, das länger als 3 Stunden, jedoch nicht länger als 45 Tage anhielt, untersucht. Im Rahmen der Studie ACT II wurde die Wirksamkeit von Vernakalant bei Patienten untersucht, die sich kurz zuvor einem Koronararterienbypass und/oder einer Herzklappenopera-

tion unterzogen und ein nicht länger als 3 Tage bestehendes Vorhofflattern entwickelt hatten (das Vorhofflattern trat mindestens einen Tag, jedoch nicht später als 7 Tage nach der Operation auf). Im Rahmen der Studie AVRO wurde die Wirksamkeit von Vernakalant im Vergleich zu intravenösem Amiodaron bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem Vorhofflattern (3 bis 48 Std.) untersucht. In den genannten Studien erhielten die Patienten eine 10-minütige Infusion mit 3,0 mg/kg BRINAVESS (oder eine entsprechende Placebo-Infusion), worauf eine 15-minütige Überwachungsphase folgte. Wenn der Patient am Ende der 15-minütigen Überwachungsphase Vorhofflattern oder Vorhofflattern aufwies, wurde eine zweite 10-minütige Infusion mit 2,0 mg/kg BRINAVESS (oder eine entsprechende Placebo-Infusion) angewendet. Als Behandlungserfolg (Responder) wurde die Konversion von Vorhofflattern in den Sinusrhythmus innerhalb von 90 Minuten definiert. Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen, erhielten eine Standardtherapie.

Wirksamkeit bei Patienten mit anhaltendem Vorhofflattern (ACT I und ACT III)

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit kurz anhaltendem Vorhofflattern (3 Std. bis 7 Tage), bei denen eine behandlungsinduzierte Wiederherstellung des Sinusrhythmus von mindestens einer Minute innerhalb von 90 Minuten nach der ersten Exposition mit dem Studienmedikament auftrat. Die Wirksamkeit wurde an insgesamt 390 hämodynamisch stabilen Erwachsenen mit kurz anhaltendem Vorhofflattern, einschließlich Patienten mit Hypertonie (40,5%), ischämischer Herzerkrankung (12,8%), Herzklappenerkrankung (9,2%) und chronischer Herzinsuffizienz (10,8%) untersucht. In diesen Studien führte die Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu Placebo wirksam zu einer Konversion von Vorhofflattern in den Sinusrhythmus (siehe Tabelle 2). Die Konversion erfolgte rasch (die mediane Dauer bis zur Konversion bei Patienten mit Ansprechen lag bei 10 Minuten ab Beginn der ersten Infusion), und der Sinusrhythmus wurde für 24 Stunden aufrechterhalten (97%). Die Dosierungsempfehlung für Vernakalant ist eine Titrationstherapie mit 2 möglichen Behandlungsschritten. Anhand der hier durchgeführten klinischen Studien kann eine additive Wirkung der zweiten Dosis an der Gesamtwirkung, sollte sie überhaupt gegeben sein, nicht ermittelt werden.

Vernakalant führte nachweislich zu einer Reduktion der Symptomatik bei Vorhofflattern, was einer Konversion in den Sinusrhythmus entspricht.

Tabelle 2: Konversion von Vorhofflattern in den Sinusrhythmus in den Studien ACT I und ACT III

Dauer des Vorhofflatterns	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	P-Wert†	BRINAVESS	Placebo	P-Wert†
> 3 Stunden bis ≤ 7 Tage	74/145 (51,0%)	3/75 (4,0%)	< 0,0001	44/86 (51,2%)	3/84 (3,6%)	< 0,0001

† Cochran-Mantel-Haenszel-Test

In Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Einnahme von Arzneimitteln zur Kontrolle der Herzfrequenz, der Einnahme von Antiarrhythmika, der Einnahme von Warfarin, einer ischämischen Herzerkrankung in der Vorgeschichte, einer eingeschränkten Nierenfunktion oder der Expression des Enzyms Cytochrom P450 2D6 beobachtet.

Die Behandlung mit Vernakalant hatte keine Auswirkung auf die Ansprechrate bei der Elektrokardioversion (einschließlich der für eine erfolgreiche Kardioversion erforderlichen medianen Anzahl an Schocks und der Energieabgabe in Joule), sofern diese innerhalb von 2 bis 24 Stunden nach Anwendung der Studienmedikation erfolgte.

Eine Konversion des Vorhofflimmerns wurde an 185 Patienten mit lang anhaltendem Vorhofflimmern (> 7 Tage und ≤ 45 Tage) als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt untersucht und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vernakalant und Placebo.

Wirksamkeit bei Patienten, bei denen es nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen zu Vorhofflimmern kam (ACT II)

Im Rahmen der ACT-II-Studie, einer doppelblinden, placebokontrollierten, Parallelgruppenstudie der Phase III, wurde die Wirksamkeit an 150 Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern (3 bis 72 Stunden Dauer) untersucht, das zwischen 24 Stunden und 7 Tagen nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen (Koronararterienbypass und/oder Herzklappenoperation) auftrat. Die Behandlung mit Vernakalant führte zu einer wirksamen Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus (47,0 % Vernakalant, 14,0 % Placebo; p-Wert = 0,0001). Die Konversion erfolgte rasch (die mediane Dauer bis zur Konversion lag bei 12 Minuten ab Infusionsbeginn).

Wirksamkeit gegenüber Amiodaron (AVRO)

Vernakalant wurde an 116 Patienten mit Vorhofflimmern (3 bis 48 Stunden Dauer), einschließlich Patienten mit Hypertonie (74,1 %), ischämischer Herzerkrankung (19 %), Herzklappenerkrankung (3,4 %) und chronischer Herzinsuffizienz (17,2 %) untersucht. In diese Studie wurden keine Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III/IV) eingeschlossen. In der AVRO-Studie wurde Amiodaron über 2 Stunden infundiert (d. h. eine Initialdosis von 5 mg/kg über eine Stunde, gefolgt von einer einstuündigen Erhaltungsdosis von 50 mg). Als primärer Endpunkt galt der Anteil der Patienten, bei denen der Sinusrhythmus (SR) innerhalb von 90 Minuten nach Einleitung der Behandlung wiederhergestellt werden konnte, was die Schlussfolgerungen auf die Wirkungen in diesem Zeitfenster begrenzt. Die Behandlung mit Vernakalant führte bei 51,7 % der Patienten innerhalb von 90 Minuten zur Konversion in den Sinusrhythmus im Vergleich zu 5,2 % unter Amiodaron, wobei es innerhalb der ersten 90 Minuten zu einer signifikant rascheren Konversionsrate des Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus kam (p-Wert [Log-Rank] < 0,0001).

Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit von BRINAVESS

In der nach der Zulassung durchgeführten Sicherheitsstudie SPECTRUM an 1.778 Patienten mit 2.009 BRINAVESS Behandlungsepisoden wurde die Wirksamkeit als Anteil der Patienten bestimmt, bei denen der Sinusrhythmus innerhalb von 90 Minuten nach Beginn der Infusion mindestens eine (1) Minute lang wiederhergestellt werden konnte. Patienten, die innerhalb des 90-Minuten-Fensters eine elektrische Kardioversion oder intravenöse Antiarrhythmika der Klasse I/III zur Kardioversion erhielten, wurden dabei nicht berücksichtigt. Insgesamt war BRINAVESS bei 70,2 % (1.359/1.936) der Patienten wirksam. Das mediane Zeitintervall bis zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus betrug 12 Minuten unter Berücksichtigung aller Patienten, in denen der Sinusrhythmus vom Prüfarzt bestätigt wurde. In den meisten Behandlungsepisoden (60,4 %) wurde nur eine Infusion verabreicht. Die höhere Kardioversionsrate in SPECTRUM im Vergleich zu klinischen Phase-3-Studien (70,2 % verglichen mit 47 % bis 51 %) korreliert mit einer kürzeren Dauer der Vorhofflimmer-Episoden (mittlere Dauer von 11,1 Stunden in SPECTRUM verglichen mit 17,7 bis 28,2 Stunden in klinischen Studien).

Stuft man Patienten als Therapieversagen ein, die innerhalb von 90 Minuten nach Beginn der Infusion eine elektrische Kardioversion, intravenöse Antiarrhythmika oder orales Propafenon/Flecainid erhielten (zusätzlich zu den Patienten, bei denen der Sinusrhythmus nicht innerhalb von 90 Minuten ab Beginn der Infusion eine Minute lang wiederhergestellt werden konnte), betrug die Konversionsrate in den 2.009 Patienten, die BRINAVESS erhielten, 67,3 % (1.352/2.009). Wurde nach therapeutischer Indikation (d. h. nach Patienten ohne Operation bzw. Patienten nach Herzoperation) stratifiziert, ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vernakalant eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation kürzlich aufgetretenes Vorhofflimmern freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die durchschnittliche Höchstkonzentration von Vernakalant im Plasma lag bei Patienten nach einer 10-minütigen Infusion von 3 mg/kg Vernakalanthydrochlorid bei 3,9 µg/ml und bei 4,3 µg/ml nach einer zweiten Infusion von 2 mg/kg mit einem 15-minütigen Intervall zwischen den Anwendungen.

Verteilung

Die Verteilung von Vernakalant im Körper erfolgt extensiv und schnell (Verteilungsvolumen ca. 2 l/kg). C_{max} und AUC lagen dosisproportional zwischen 0,5 mg/kg und 5 mg/kg. Die typische Gesamtkörperclearance von Vernakalant wurde bei Patienten

auf 0,41 l/h/kg geschätzt. Der freie Anteil von Vernakalant in Humanserum beträgt 53–63 % bei einem Konzentrationsbereich von 1–5 µg/ml.

Elimination

Vernakalant wird hauptsächlich über die CYP2D6-abhängige O-Demethylierung bei schnellen CYP2D6-Metabolisierern eliminiert. Die Glucuronidierung und die Ausscheidung über die Nieren sind die hauptsächlichsten Eliminierungsmechanismen bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern. Die mittlere Eliminierungshalbwertszeit von Vernakalant betrug bei schnellen CYP2D6-Metabolisierern ca. 3 Stunden und bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern ca. 5,5 Stunden. Nach 24 Stunden scheint der Vernakalant-Spiegel unerheblich zu sein.

Spezielle Patientengruppen

Die akute Pharmakokinetik von Vernakalant wird nicht signifikant durch das Geschlecht, eine chronische Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte, eine eingeschränkte Nierenfunktion oder eine gleichzeitige Gabe von Betablockern und anderen Arzneimitteln wie Warfarin, Metoprolol, Furosemid und Digoxin beeinflusst. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war die Exposition um 9–25 % erhöht. In diesen Fällen ist keine Dosisanpassung erforderlich, auch nicht aufgrund von Alter, Serumkreatininspiegel oder CYP2D6-Metabolisierersstatus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach einmaliger und wiederholter Gabe und Genotoxizität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

Es wurden keine Wirkungen nach intravenöser Gabe von Vernakalant mit Expositionsspiegeln (AUC) ähnlich oder niedriger als den humantherapeutischen Expositionsspiegeln (AUC) bei Gabe einer Einzeldosis Vernakalant auf die Fortpflanzung, Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung beobachtet. In Studien zur embryofetalen Entwicklung kam es unter zweimal täglicher oraler Gabe von Vernakalant und daraus resultierenden Expositionsspiegeln, die im Allgemeinen höher waren als die humantherapeutischen nach einer intravenösen Einzeldosis Vernakalant, zu Missbildungen bei Ratten (deforimierte/fehlende/verwachsene Schädelknochen einschließlich Gaumenspalte, verbogene Speiche, verbogenes/deformiertes Schulterblatt, verengte Luftröhre, fehlende Schilddrüse, Hodenretention). Bei Kaninchen kam es unter den höchsten getesteten Dosen zu einer erhöhten embryofetalen Letalität sowie einer erhöhten Anzahl von Feten mit verwachsenen und/oder zusätzlichen Brustbeinknochen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure (E330)
 Natriumchlorid
 Wasser für Injektionszwecke
 Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Wert-Einstellung)

BRINA VESS 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

5 Jahre.

Das verdünnte, sterile Konzentrat ist chemisch und physikalisch 12 Stunden lang bei Temperaturen bis 25 °C stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasdurchstechflaschen (Typ 1) zur einmaligen Anwendung mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumkappe.

Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche zu entweder 10 ml oder zu 25 ml Konzentrat.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung sind alle Schritte genau durchzulesen.

Vorzugsweise ist eine Infusionspumpe zu verwenden. Es kann jedoch auch eine Infusionsspritze verwendet werden, wenn sichergestellt ist, dass die errechnete Menge genau über die vorgegebene Zeitspanne infundiert werden kann.

Vorbereitung von BRINA VESS für die Infusion

Schritt 1:

Durchstechflaschen mit BRINA VESS sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Durchstechflaschen, die Partikel oder Verfärbungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden. Hinweis: BRINA VESS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist farblos bis hellgelb. Farbveränderungen innerhalb dieses Bereichs beeinträchtigen die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht.

Schritt 2: Verdünnung des Konzentrats

Zu Beginn der Therapie sollte eine ausreichende Menge BRINA VESS 20 mg/ml vorbereitet werden, um sowohl die erste auch als die zweite Infusion anwenden zu können.

Bereiten Sie eine Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml gemäß folgenden Angaben zu:

Patienten ≤ 100 kg: 25 ml BRINA VESS 20 mg/ml entnehmen und in 100 ml Verdünnungsmittel geben.

Patienten > 100 kg: 30 ml BRINA VESS 20 mg/ml entnehmen und in 120 ml Verdünnungsmittel geben.

Als Verdünnungsmittel werden 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-, Ringer-Laktat- oder eine 5% Glucose-Injektionslösung empfohlen.

Schritt 3: Visuelle Überprüfung der Lösung

Die verdünnte, sterile Lösung muss klar und farblos bis hellgelb sein. Die Lösung ist vor der Anwendung noch einmal visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9, D09 V504
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/10/645/001
EU/1/10/645/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. September 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
02. Juni 2020

10. STAND DER INFORMATION

19.12.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

