



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Konaktion<sup>®</sup> MM 2 mg**  
Lösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle (0,2 ml) Konaktion MM 2 mg enthält 2 mg Phytomenadion (synthetisches Vitamin K<sub>1</sub>) in einer klaren Lösung (Füllvolumen 0,3 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Konaktion MM 2 mg wird angewendet bei Neugeborenen zur Prophylaxe und Therapie der Vitamin-K-Mangelblutung.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

#### Prophylaxe

*Gesunde Neugeborene ab der 36. Gestationswoche*

Entweder:

1 mg als intramuskuläre Injektion bei der Geburt oder kurz nach der Geburt oder

2 mg oral bei der Geburt oder kurz nach der Geburt. Der oralen Dosis soll im Alter von 4–7 Tagen eine weitere Dosis von 2 mg folgen. 1 Monat nach der Geburt soll eine weitere orale Dosis von 2 mg gegeben werden. Bei Säuglingen, die ausschließlich mit künstlicher Säuglingsnahrung ernährt werden, kann die dritte Dosis weggelassen werden.

In Fällen, in denen eine zweite orale Gabe oder bei gestillten Säuglingen eine dritte orale Gabe nicht gewährleistet werden kann, wird die einmalige intramuskuläre Gabe von 1 mg (0,1 ml) empfohlen.

*Frühgeborene vor der 36. Gestationswoche, die 2,5 kg oder mehr wiegen, und Neugeborene mit speziellen Risiken (z. B. Prämaturnität, Geburtsasphyxie, obstruktive Gelbsucht, Schluckstörung, Anwendung von Antikoagulanzen oder Antiepileptika mütterlicherseits)*

1 mg intramuskulär oder intravenös bei der Geburt oder kurz nach der Geburt. Die Dosishöhe und die Häufigkeit weiterer Dosen sollen sich nach dem Koagulationsstatus richten.

*Frühgeborene vor der 36. Gestationswoche, die weniger als 2,5 kg wiegen*

0,4 mg/kg (äquivalent zu 0,04 ml/kg) intramuskulär oder intravenös bei der Geburt oder kurz nach der Geburt. Diese parenterale Dosis soll nicht überschritten werden. Die Dosishöhe und die Häufigkeit weiterer Dosen sollen sich nach dem Koagulationsstatus richten.

Es gibt Hinweise dafür, dass eine orale Prophylaxe bei Patienten mit zugrunde liegender cholestatischer Lebererkrankung

und Malabsorption nicht ausreicht. Bei diesen Patienten ist die orale Verabreichung von Vitamin K nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

**ACHTUNG:** Vorsicht ist geboten, wenn die Dosis in Relation zum Gewicht des Säuglings berechnet und abgemessen wird (Dosierungsfehler um eine Zehnerpotenz sind häufig).

Siehe untenstehende Tabelle

Weitere orale Dosen wurden bei gestillten Säuglingen empfohlen, jedoch sind die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für diese zusätzlichen Dosen begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

### Therapie

Initialdosis: 1 mg Phytomenadion (entsprechend 0,1 ml Lösung) bei Reifgeborenen bzw. 0,4 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 0,04 ml/kg Körpergewicht) bei Frühgeborenen intravenös; bei Bedarf weitere Gaben in Abhängigkeit des klinischen Bildes und des Gerinnungsstatus. Die Behandlung mit Konaktion MM 2 mg muss gegebenenfalls unterstützend von ergänzenden Maßnahmen wie z. B. der Transfusion von Vollblut oder Gerinnungsfaktoren begleitet werden, um schwere Blutverluste sowie das verzögerte Ansprechen auf Vitamin K<sub>1</sub> zu kompensieren.

### Art der Anwendung

Lösung zum Eintropfen in den Mund oder zur intramuskulären oder intravenösen Anwendung.

### Orale Verabreichung:

Die Lösung wird mittels der Dispenser gegeben, welche der Packung beiliegen:

- Nach dem Aufbrechen der Ampulle einen Dispenser senkrecht in die Ampulle stellen.
- Die Lösung bis zum Anschlag aufziehen (0,2 ml, entsprechend 2 mg Vitamin K<sub>1</sub>).
- Den Inhalt des Dispensers direkt in den Mund des Säuglings geben.

Sollte kein Dispenser verfügbar sein, kann alternativ eine Spritze auf folgende Weise eingesetzt werden:

- Die erforderliche Menge ist mittels einer Spritze mit aufgesetzter Kanüle der Ampulle zu entnehmen.
- Dann die Kanüle von der Spritze abnehmen und den Inhalt der Spritze direkt in den Mund des Säuglings geben.

### Parenterale Verabreichung:

Konaktion MM 2 mg sollte nicht verdünnt oder mit anderen parenteral zu applizierenden Arzneimitteln vermischt werden.

Die i. v. Applikation von Konaktion MM 2 mg hat besonders langsam zu erfolgen, um eine möglichst starke Verdünnung der Injektionslösung mit dem Blutstrom zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.3).

### Dauer der Anwendung

Siehe Dosierung.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sofern möglich sollte die Lösung zur Prophylaxe bei Neugeborenen mit besonderem Risiko i. m. appliziert werden, da die i. v.-Gabe mit einer vorübergehenden Erniedrigung der Albumin-Bindungskapazität für Bilirubin verbunden ist. Dieses nicht mehr an Albumin gebundene Bilirubin ist fettlöslich und kann zum Kernikterus führen. Generell soll bei Notwendigkeit einer i. v.-Gabe aufgrund des potenziellen Risikos der Entstehung eines Kernikterus die Dosis von 0,4 mg Phytomenadion pro kg Körpergewicht (entsprechend 0,04 ml Lösung pro kg Körpergewicht) nicht überschritten werden und eine Überwachung der Plasmaspiegel von indirekt reagierendem Bilirubin bei ikterischen Neugeborenen erfolgen. Bei Frühgeborenen, die weniger als 2,5 kg wiegen, kann die parenterale Verabreichung mit einem erhöhten Risiko für einen Kernikterus verbunden sein.

Konaktion MM 2 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Lösung.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cumarinderivate hemmen, ebenso wie Cephalosporine mit einer N-Methyl-Thiotetrazolgruppe, die Epoxidreduktase im Vitamin-K-Zyklus und damit die Kofaktorfunktion des Vitamin K<sub>1</sub> bei der Carboxylierungsreaktion.

Acetylsalicylsäure und andere Salizylate reduzieren ebenfalls die Vitamin-K<sub>1</sub>-Wirkung durch Hemmung des Carboxylase-Reduktase-Systems.

Antikonvulsiva wie Phenobarbital und Diphenylhydantoin, sowie die Tuberkulostatika INH und Rifampicin, können bei Neugeborenen, deren Mütter diese Arzneimittel während der Schwangerschaft eingenommen

## Dosierungsinformation auf Basis des Körpergewichts für gesunde Neugeborene und Frühgeborene bei der Geburt, zur Prophylaxe einer Vitamin K-Mangelblutung (VKMB)

Körpergewicht	Vitamin-K-Dosis bei Geburt (i. m. oder i. v.)	Injektionsvolumen
1 kg	0,4 mg	0,04 ml
1,5 kg	0,6 mg	0,06 ml
2 kg	0,8 mg	0,08 ml
2,5 kg	1 mg	0,1 ml
über 2,5 kg	1 mg	0,1 ml

men haben, am ersten Lebenstag Vitamin-K-Mangelblutungen verursachen. Der genaue Mechanismus ist noch ungeklärt.

Bei Antikoagulanzenbehandlung mit Cumarinderivaten verhindert Vitamin K<sub>1</sub> deren therapeutische Wirkung und bedingt somit eine Thrombosegefahr.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

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

Konaktion MM 2 mg hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen ist eine Überempfindlichkeit (anaphylaktoide Reaktion) gegen Vitamin K<sub>1</sub> beobachtet worden.

Generell kann es bei parenteraler Gabe zu Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B. Schmerzen, Entzündungen oder Hämatomen, kommen.

(3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es sind keine klinischen Symptome einer Vitamin-K<sub>1</sub>-Hypervitaminose bekannt.

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Überdosis Konaktion MM 2 mg bei Neugeborenen und Säuglingen beobachtet: Gelbsucht, Hyperbilirubinämie, erhöhte GOT- und GPT-Werte, Bauchschmerzen, Verstopfung, weicher Stuhl, Unwohlsein, Agitation und Hautexanthem. Die Kausalität konnte nicht festgestellt werden. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen wurde als nicht schwerwiegend eingestuft und verschwand ohne weitere Behandlung.

Die Behandlung einer vermuteten Überdosierung sollte auf die Erleichterung der Symptome abzielen.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika (Vitamine),  
ATC-Code: B02BA01

#### Wirkmechanismus

Vitamin K<sub>1</sub> (Phytomenadion), der Wirkstoff von Konaktion MM, ist ein gerinnungsfördernder Faktor. Als Komponente eines Carboxylasesystems der Leber ist Phytomenadion an der Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X und der Gerinnungsinhibitoren Protein C und Protein S in der postribosomalen Phase beteiligt.

Ein Mangel an Vitamin K<sub>1</sub> hat eine erhöhte Neigung zur hämorrhagischen Diathese des Neugeborenen (Morbus haemorrhagicus neonatorum) zur Folge.

#### Vorkommen und Bedarfsdeckung:

Vitamin K<sub>1</sub> findet sich vorwiegend in grünen Blättern verschiedener Kohllarten, Brennnesseln, Luzerne und Spinat, ebenso in Früchten wie Tomaten, Erdbeeren und Hagebutten, in Muskelfleisch und Leber, Milch und Eiern.

Der tägliche Mindestbedarf liegt bei etwa 1 bis 2 µg/kg Körpergewicht beim Erwachsenen und älteren Kind, beim Säugling bei etwa 10 bis 20 µg. Er wird durch die tägliche Nahrung reichlich gedeckt. Beispielsweise enthalten jeweils pro 100 g Tomaten bis zu 400 µg, Kopfsalat 700 µg, Leber 600 µg Vitamin K<sub>1</sub>. Marginal ist die exogene Vitamin-K-Zufuhr bei vollgestillten Säuglingen.

#### Mangelerscheinungen:

Neugeborene haben generell einen tiefen Vitamin-K-Spiegel. Die Plazentagängigkeit von Vitamin K<sub>1</sub> sowie dessen Übertritt in die Muttermilch sind gering. Außerdem können Vitamin-K-Mangelerscheinungen entweder durch einen echten Mangel an Vitamin K (z. B. alimentär oder resorptiv) oder bei der therapeutischen Anwendung von Cumarinderivaten oder durch verschiedene Inhibitoren der Vitamin-K<sub>1</sub>-Epoxidreduktase hervorgerufen werden. Sie äußern sich klinisch durch Blutungssymptome wie Hämatome, Melaena, Hämaturie und Blutungen in das ZNS.

Laboranalytisch ist ein Vitamin-K-Mangel anzunehmen, wenn die INR deutlich erhöht ist. Er ist wahrscheinlich, wenn die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X erniedrigt sind oder deren inaktive acarboxylierte Vorstufen (PIVKA) nachweisbar sind. Er ist bewiesen, wenn diese abnormalen Laborwerte nach Vitamin-K-Gabe sich normalisieren (Koller-Test).

#### Risikofaktoren:

Besondere Risikofaktoren für eine Vitamin-K-Mangelblutung sind:

##### Beim Neugeborenen und Säugling:

Einnahme von Antikonvulsiva, Tuberkulostatika und Cumarinderivaten der Mutter während Schwangerschaft und/oder Stillzeit.

Früh- und Mangelgeburt, komplizierte Geburt, später Fütterungsbeginn, ausschließliche Muttermilchernährung und unzureichende Fütterung.

##### Beim Säugling und älteren Kind:

Malabsorptions-Syndrome, parenterale Ernährung, Cholestase (Gallengangsatresie, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose, Cytomegalie-Virus-Infektion und andere Leberinfektionen, Verschlussikterus), Pankreas-erkrankungen, Abetalipoproteinämie, Thera-

pie mit Antibiotika, insbesondere mit Cephalosporinen, Sulfonamiden oder Salizylaten.

Die Verabreichung von Vitamin K<sub>1</sub>, das die Synthese der oben erwähnten Gerinnungsfaktoren in der Leber fördert, kann einen abnorm veränderten Gerinnungsstatus normalisieren sowie Blutungen infolge eines Vitamin-K<sub>1</sub>- Mangels beheben.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kinder und Jugendliche

##### Kinder mit cholestatischer Lebererkrankung

In eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie wurden 44 Säuglinge im Alter von 1–26 Wochen mit konjugierter Hyperbilirubinämie eingeschlossen (idiopathische Frühgeborenen-Hepatitis – 17 Patienten, biliäre Atresie – 13 Patienten, Cholestase bei totaler parenteraler Ernährung – 3 Patienten, Alagille-Syndrom – 2 Patienten, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – 2 Patienten, Gallenpfropf-Syndrom – 2 Patienten und 5 sonstige Diagnosen [Fructosämie, Galaktosämie, Choledochuszyste, nekrotisierende Enterokolitis, Cytomegalie-Virus-Hepatitis]). Dabei wurde die Pharmakokinetik und Wirksamkeit einer oralen (2 mg) vs. einer intravenösen (1 mg) Mischmizellen-Vitamin-K-Prophylaxe verglichen.

Die wesentlichen Ergebnis-Parameter waren die Serumkonzentrationen von Vitamin K<sub>1</sub> und unter-carboxyliertem Prothrombin (PIVKA-II), vor und bis zu 4 Tage nach einer Einzeldosis von Vitamin-K<sub>1</sub>-Mischmizellenlösung 1 mg intravenös oder 2 mg oral. Außerdem wurden die Vitamin-K<sub>1</sub>-Spiegel von Kindern mit cholestatischer Lebererkrankung 24 Stunden nach oraler Gabe von Vitamin K<sub>1</sub> mit den Spiegeln 14 gesunder Neugeborener, denen dieselbe Dosis verabreicht worden war, verglichen. Ergebnisse: Bei Aufnahme hatten 18 Kinder (41 %) erhöhte Serum-PIVKA-II-Spiegel und 8 Kinder (18 %) niedrige Vitamin-K<sub>1</sub>-Konzentrationen, die auf einen subklinischen Vitamin-K-Mangel hinwiesen. Die medianen Vitamin-K<sub>1</sub>-Ausgangskonzentrationen im Serum waren in den Gruppen mit oraler und intravenöser Anwendung vergleichbar (0,92 vs. 1,15 ng/ml) und stiegen 6 Stunden nach intravenöser Gabe von Vitamin-K<sub>1</sub> auf 139 ng/ml, jedoch auf nur 1,4 ng/ml nach oraler Gabe an. In letzterer Gruppe deuteten der niedrige mediane Wert (0,95 ng/ml) und die große Spanne der Vitamin-K<sub>1</sub>-Werte im Serum (< 0,15–111 ng/ml) im Vergleich zu den viel höheren Werten bei gesunden Säuglingen, die dieselbe orale Dosis erhalten hatten (Median 77, Spanne 11–263 ng/ml), auf eine eingeschränkte und fehlerhafte intestinale Resorption bei cholestatischen Säuglingen hin. Die Malabsorption war so schwer, dass nur 4/24 (17 %) Säuglingen einen wachsenden Anstieg der Vitamin-K<sub>1</sub>-Werte im Serum auf > 10 ng/ml erreichten. Die Daten einer retrospektiven Studie weisen darauf hin, dass eine wöchentliche orale Prophylaxe zur Prävention einer VKMB wirksam war. Während der Studienperiode von November 1992 bis Juni 2000 wurden insgesamt 507.850 Kinder lebend geboren. Von diesen Säuglingen erhielten 78 % eine orale und 22 % eine intramuskuläre Prophylaxe, d. h. 396.000 Neugeborene erhielten



eine orale Prophylaxe bei der Geburt. Eine wöchentliche orale Prophylaxe wurde für alle Säuglinge, unter der Voraussetzung, dass sie hauptsächlich gestillt wurden, empfohlen. Die orale Vitamin-K-Prophylaxe bei Geburt betrug 2 mg Phytomenadion, gefolgt von einer oralen, wöchentlichen Vitamin-K-Prophylaxe von 1 mg, die bis zum Alter von 3 Monaten von den Eltern verabreicht wurde. Es wurden keine Fälle von VKMB erkannt, d.h. die Inzidenz lag bei 0–0,9:100.000 (95 % K.I.).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der Mischmizellenlösung wird Vitamin K<sub>1</sub> mittels eines physiologischen kolloidalen Systems aus Lecithin und Gallensäure solubilisiert.

### Resorption

Vitamin K<sub>1</sub> wird aus dem Dünndarm resorbiert. Die Resorption ist sehr variabel. Bei Fehlen von Galle ist die Absorption eingeschränkt.

Bei Erwachsenen wurde nach oraler Applikation von 20 mg Vitamin K<sub>1</sub> der Plasmaspitzenwert nach 6 Stunden gemessen. Entsprechende Daten (wie t<sub>max</sub> und C<sub>max</sub>) bei Säuglingen liegen für die Mischmizellenlösung nicht vor.

### Verteilung

Vitamin K<sub>1</sub> wird vorwiegend in der Leber angereichert, in geringerem Maße auch in Nebennieren, Lunge, Knochenmark, Nieren und Lymphknoten. Im Blut wird Vitamin K<sub>1</sub> bis zu 90 % an Lipoproteine im Plasma, besonders an die „very low density lipoproteins“ (VLDL), gebunden und nur für kurze Zeit im Körper gespeichert.

### Passage der Plazentaschranke

Vitamin K<sub>1</sub> tritt nicht ohne Weiteres durch die Plazentaschranke von der Mutter zum Kind über und gelangt nur in geringen Mengen in die Muttermilch.

### Biotransformation

Vitamin K<sub>1</sub> wird in stärker polare Metaboliten wie Phytomenadion-2,3-Epoxid umgewandelt.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Vitamin K<sub>1</sub> im Plasma beträgt ca. 70 Stunden. Vitamin K<sub>1</sub> wird in Form von Glukuronid- und Sulfatkonjugaten in die Galle und den Urin ausgeschieden.

### Bioverfügbarkeit

Klinische Untersuchungsergebnisse geben Hinweise auf vergleichbare Vitamin-K<sub>1</sub>-Konzentrationen für Konaktion MM 2 mg in der Dosierung 2 mg oral und in der Dosierung 1 mg i.m. 24 Stunden nach der Verabreichung. Daten zur absoluten Bioverfügbarkeit der Mischmizellenformulierung (p. o.-vs. i.v.-Applikation) liegen für Säuglinge nicht vor.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Akute Toxizität:

Die LD<sub>50</sub> (i.v.) von Konaktion MM 10 mg (10 mg/1 ml) in Mäusen beträgt 12,1 bis 17,7 ml/kg KG. Bei der einmaligen oralen Gabe von Konaktion MM 10 mg in der Dosierung 300 mg/kg KG an 2 Wochen

alten Ratten wurden keine toxikologisch relevanten Befunde festgestellt.

Präklinische Untersuchungen zur Sicherheit ergaben, dass die intramuskuläre Anwendung von Konaktion MM mit dem Risiko der Muskelzell-Nekrose behaftet ist. Die Untersuchungen ergaben zusätzlich bei intravenöser Verabreichung ein Risiko für Hämolyse und endotheliale Schäden an der Injektionsstelle.

### Subchronische Toxizität:

Bei der wiederholten Verabreichung von Konaktion MM 10 mg oder des Mischmizellen-Vehikels allein an 2 Wochen alte Beagle-Welpen wurden keine toxikologisch relevanten Beobachtungen gemacht.

### Chronische Toxizität:

Chronisch-toxikologische Untersuchungen mit Konaktion MM 2 mg oder mit dem Mischmizellen-Vehikel allein wurden nicht durchgeführt, weil sowohl Vitamin K als auch die Hilfsstoffe Glycocholsäure und Lecithin im Körper bzw. in der Nahrung natürlich vorkommen.

### Mutagenität:

Mutagene Wirkungen von Vitamin K<sub>1</sub> sind in therapeutischen Dosierungen hinreichend sicher ausgeschlossen. Tests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen verliefen negativ.

### Kanzerogenität:

Breit abgestützte epidemiologische Studien haben ergeben, dass eine kanzerogene Wirkung von Vitamin K<sub>1</sub> mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycocholsäure; (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen); Natriumhydroxid; Salzsäure 37 %; Wasser für Injektionszwecke.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Konaktion MM 2 mg darf nicht verdünnt oder mit anderen parenteral zu applizierenden Arzneimitteln vermischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen zu je 0,2 ml Lösung N 1  
5 Dispenser

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Ampullenlösung muss bei der Verwendung klar sein. Bei nicht vorschriftsmäßiger Lagerung kann eine Trübung oder Phasentrennung auftreten. In solchen Fällen darf die Ampulle nicht mehr verwendet werden. Nach Anbruch der Ampulle verbleibende Reste an Lösung sind zu verwerfen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmate-

rial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Telefon (07624) 14-0  
Telefax (07624) 1019

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

42976.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
01.08.2003

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt