

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

axidronat 3 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 mg Dinatriumpamidronat entsprechend 2,527 mg Pamidronsäure.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 15 mg Dinatriumpamidronat.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 30 mg Dinatriumpamidronat.

Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 60 mg Dinatriumpamidronat.

Eine Durchstechflasche mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 90 mg Dinatriumpamidronat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare und farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität einhergehen:

- Tumorinduzierte Hyperkalzämie
- Osteolytische Läsionen bei Patienten mit Knochenmetastasen infolge eines chemotherapeutisch behandelten Mammakarzinom
- Multiples Myelom Stadium III

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

An Patienten, die mit axidronat behandelt werden, sollen die Packungsbeilage und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine ausreichenden klinischen Erfahrungen für die Anwendung von Dinatriumpamidronat bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Erwachsenen und älteren Patienten

Tumorinduzierte Hyperkalzämie

Vor oder/und während der Behandlung wird die Rehydratation der Patienten mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Gesamtdosis eines Behandlungszyklus mit Dinatriumpamidronat richtet sich nach dem anfänglichen Kalziumspiegel im Serum des Patienten. Die folgenden Richtwerte werden aus klinischen Daten unkorrigierter Kalziumwerte abgeleitet. Innerhalb des angegebenen Bereiches gelten die Dosierungen jedoch auch für rehydratisierte Patienten, deren Kalziumwerte bezüglich Serumprotein oder Albumin korrigiert wurden.

Initialer Plasma-Kalziumspiegel		Empfohlene Gesamtdosis von Dinatriumpamidronat	Konzentration der Infusionslösung	Maximale Infusionsgeschwindigkeit
(mmol/l)	(mg %) (mg/100 ml)	(mg)	(mg/ml)	(mg/h)
< 3,0	bis zu 12,0	15 - 30	30/125	22,5
3,0 - 3,5	12,0 - 14,0	30 - 60	<u>30/125</u> 60/250	22,5
3,5 - 4,0	14,0 - 16,0	60 - 90	<u>60/250</u> 90/500	22,5
> 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

Die Gesamtdosis an Dinatriumpamidronat kann entweder als Einzelinfusion oder auf mehrere Infusionen aufgeteilt über 2 - 4 aufeinander folgende Tage gegeben werden. Sowohl bei der Initialbehandlung als auch bei jeder Wiederholung der Behandlung beträgt die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus maximal 90 mg.

Mit höheren Dosierungen wird das klinische Ergebnis nicht verbessert.

Eine signifikante Senkung des Serumkalziums wird im Allgemeinen 24 - 48 Stunden nach Gabe von Dinatriumpamidronat festgestellt und eine Normalisierung in den meisten Fällen innerhalb von 3 - 7 Tagen erreicht. Falls in dieser Zeit keine Normokalzämie erreicht wird, kann eine weitere Dosis gegeben werden. Die Wirkung kann von Patient zu Patient unterschiedlich lange anhalten. Wenn erneut eine Hyperkalzämie auftritt, kann die Behandlung jederzeit wiederholt werden. Bisherige klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Dinatriumpamidronat mit zunehmender Zahl der Behandlungen nachlassen kann.

Osteolytische Läsionen bei Multiplem Myelom

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg alle 4 Wochen.

Osteolytische Läsionen bei Patienten mit Knochenmetastasen infolge eines Mammakarzinoms

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg alle 4 Wochen. Falls die zeitliche Abstimmung mit einer Chemotherapie gewünscht ist, kann diese Dosis auch in einem 3-wöchentlichen Zyklus gegeben werden.

Die Therapie sollte fortgesetzt werden, bis Anzeichen einer wesentlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten auftreten.

Indikation	Behandlungsschema	Infusions-	Infusionsge-
------------	-------------------	------------	--------------

		lösung (mg/ml)	schwindigkeit (mg/h)
Knochenmetastasen	90 mg/2 h alle 4 Wochen	90/250	45
Multiples Myelom (Stadium III)	90 mg/4 h alle 4 Wochen	90/500	22,5

Niereninsuffizienz

axidronat darf Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht appliziert werden, es sei denn, es liegt eine lebensbedrohliche tumorinduzierte Hyperkalzämie vor, bei welcher der Nutzen der Behandlung das potentielle Risiko überwiegt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wie bei anderen intravenös gegebenen Bisphosphonaten wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, beispielsweise die Bestimmung des Serum-Kreatinins vor jeder Gabe von Dinatriumpamidronat. Bei Patienten, welche Dinatriumpamidronat zur Behandlung von Knochenmetastasen erhalten und darunter Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion entwickeln, sollte die Behandlung mit Dinatriumpamidronat eingestellt werden, bis die Nierenfunktion nicht mehr als 10 % vom Ausgangswert abweicht. Diese Empfehlung beruht auf einer klinischen Studie, in der eine Verschlechterung der Nierenfunktion wie folgt definiert wurde:

- Bei Patienten mit normalem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ein Anstieg um 0,5 mg/dl.
- Bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ein Anstieg um 1,0 mg/dl.

Eine Pharmakokinetikstudie an Tumorpatienten mit normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion zeigte, dass bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 61 - 90 ml/min) bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei Patienten mit leichter und mäßiger Niereninsuffizienz sollte die Infusionsgeschwindigkeit jedoch 20 - 22 mg/Stunde nicht überschreiten (z. B. 90 mg in 4 Stunden).

Leberinsuffizienz

In einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig abnormalen Leberfunktionswerten keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2, Absatz „Leberinsuffizienz“). Die Anwendung von axidronat bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte axidronat nur mit Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet werden.

Art der Anwendung

axidronat darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Infusionsgeschwindigkeit darf niemals 60 mg/Stunde (1 mg/min) überschreiten und die Konzentration von Dinatriumpamidronat in der Infusionslösung sollte 90 mg/250 ml nicht überschreiten. Eine Dosis von 90 mg gelöst in 250 ml Infusionslösung sollte üblicherweise über einen Zeitraum von 2 Stunden appliziert werden. Bei Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie oder multiplem Myelom wird empfohlen, eine Infusionsgeschwindigkeit von 90 mg in 500 ml Infusionslösung über 4 Stunden nicht zu überschreiten.

Um lokale Reaktionen an der Infusionsstelle möglichst gering zu halten, sollte die Kanüle vorsichtig in eine relativ große Vene eingeführt werden.

Dinatriumpamidronat soll unter Aufsicht eines Arztes gegeben werden, welcher die Möglichkeiten hat, klinische und biochemische Parameter zu kontrollieren. axidronat 3 mg/ml ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und muss daher immer vor der Anwendung in kalziumfreier Infusionslösung (0,9 %ige Natriumchloridlösung oder 5 %ige Glukoselösung) verdünnt werden. Die gebrauchsfertige Infusionslösung muss langsam infundiert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Nur frisch hergestellte und klare Lösungen verwenden!

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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dinatriumpamidronat ist bei Kindern und Jugendlichen nicht bewiesen.

Allgemein

axidronat 3 mg/ml ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und muss daher vor Anwendung immer verdünnt und im Anschluss als langsame, intravenöse Infusion gegeben werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

axidronat darf nur als intravenöse Infusion gegeben werden.

axidronat darf nie als Bolusinjektion verabreicht werden.

Grundsätzlich ist darauf zu achten, dass sich die Patienten unmittelbar vor der Infusion von axidronat in einem ausreichend hydrierten Zustand befinden. Falls erforderlich, müssen die Patienten vor der Infusion rehydriert werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten unter Diuretika-Therapie.

Eine regelmäßige Bestimmung der Hyperkalzämie-relevanten metabolischen Standardparameter einschließlich Kalzium, Phosphat, Magnesium und Kalium im Serum sollte nach Beginn der Therapie mit axidronat erfolgen. Bei Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff an der Schilddrüse durchgeführt worden ist, besteht ein erhöhtes Risiko, eine Hypokalzämie aufgrund eines sekundären Hypoparathyreoidismus zu entwickeln.

Bei einigen Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie sind Krampfanfälle infolge von Elektrolytveränderungen, die im Zusammenhang mit der Hyperkalzämie selbst als auch mit ihrer effektiven Behandlung stehen, aufgetreten.

Bei Patienten mit einer Herzkrankheit, besonders bei älteren Menschen, kann die zusätzliche Zufuhr von Natriumchlorid (Kochsalzlösung) eine Herzinsuffizienz auslösen (Linksherzinsuffizienz oder Stauungsinsuffizienz). Deshalb ist vor allem bei Patienten mit Risiko für ein Herzversagen eine zu starke Hydratation zu vermeiden. Fieber (grippeähnliche Symptomatik) könnte bei diesen Patienten ebenfalls zu einer Verschlechterung eines derartigen Zustandes führen.

Patienten mit Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie sollten regelmäßig hämatologisch untersucht werden.

axidronat enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 90 mg.

Niereninsuffizienz

Bisphosphonate, einschließlich axidronat, wurden mit Nierentoxizität in Verbindung gebracht, die sich als Verschlechterung der Nierenfunktion und potenziell als Nierenversagen manifestierte. Über eine Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen und als Folge davon eine Dialyse wurde bei Patienten nach der Initialbehandlung oder nach einer Einzelanwendung von axidronat berichtet. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich Nierenversagen) wurde nach Langzeitbehandlung mit axidronat auch bei Patienten mit Multiplem Myelom berichtet.

axidronat wird vorwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist das Risiko von renalen Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion möglicherweise erhöht.

Wegen des Risikos einer klinisch signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen dürfen die Einzeldosen 90 mg nicht überschreiten und die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ist zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen Bisphosphonaten, die intravenös verabreicht werden, wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z. B. durch Messung des Serum-Kreatinins vor jeder Gabe von axidronat.

Bei Patienten, die wiederholt Infusionen von axidronat über einen längeren Zeitraum erhalten, insbesondere bei solchen mit einer vorbestehenden Nierenerkrankung oder einer Prädisposition für eine Nierenfunktionsstörung (z. B. Patienten mit Multiplem Myelom und/oder tumorinduzierter Hyperkalzämie), sollte vor jeder Gabe von axidronat eine Bestimmung der Standard-Laborparameter und der klinischen Parameter der Nierenfunktion erfolgen.

Bei Patienten, die wegen Knochenmetastasen oder Multiplem Myelom mit axidronat behandelt werden, sollte die Behandlung mit axidronat abgebrochen werden, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert hat (siehe Abschnitt 4.2).

axidronat darf nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten verabreicht werden, da Kombinationseffekte nicht untersucht worden sind. Wenn andere, den Blutkalziumspiegel senkende, Arzneimittel in Kombination mit Dinatriumpamidronat angewendet werden, kann dies eine signifikante Hypokalzämie zur Folge haben.

Leberinsuffizienz

Da bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz keine klinischen Daten vorliegen, können keine speziellen Empfehlungen für diese Patientenpopulation gegeben werden. (siehe Abschnitt 4.2). axidronat sollte aber mit Vorsicht bei diesen Patienten angewendet werden.

Zusatz von Kalzium und Vitamin D

Sofern keine Hyperkalzämie vorliegt, sollten Patienten mit vorwiegend lytischen Knochenmetastasen oder Multiplem Myelom, bei denen die Gefahr eines Mangels an Kalzium oder Vitamin D besteht, und Patienten mit Morbus Paget des Knochens zusätzlich oral Kalzium und Vitamin D erhalten, um das Risiko einer Hypokalzämie möglichst gering zu halten.

Osteonekrose des Kiefers

Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit Pamidronsäure behandelt wurden.

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund, außer in medizinischen Notfallsituationen, verschoben werden.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung werden vor der Behandlung mit Bisphosphonaten bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

Die folgenden Risikofaktoren sollten in Betracht gezogen werden, wenn das individuelle Risiko für das Auftreten einer ONJ beurteilt wird:

- Potenz des Bisphosphonats (höheres Risiko bei hochpotenten Substanzen), Art der Anwendung (höheres Risiko bei parenteraler Anwendung) und kumulative Bisphosphonat-Dosis
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen
- Begleitende Therapien: Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5), Strahlentherapie an Hals und Kopf, Kortikosteroide
- Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, mangelhafte Mundhygiene, periodontale Erkrankungen, invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen) und schlecht sitzende Zahnprothese

Während der Behandlung mit axidronat sollten alle Patienten ermutigt werden, auf eine gute Mundhygiene zu achten, routinemäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen und sofort jegliche Symptome im Mund, wie z. B. Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht verheilende Wunden oder Sekretaustritt im Mund oder Kieferbereich zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt und in zeitlicher Nähe zur Verabreichung von Pamidronat vermieden werden.

Für Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kieferbereichs auftritt, kann ein dentalchirurgischer Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen zahnärztliche Eingriffe erforderlich sind liegen keine Daten vor, die darauf hinweisen, dass ein Absetzen der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers verringert.

Der Behandlungsplan für Patienten, die eine ONJ entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise bei der Behandlung von Kieferosteonekrosen erstellt werden.

Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Pamidronat sollte in Erwägung gezogen werden, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren soweit wie möglich begrenzt werden können.

Knochennekrose des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Knochen- und Muskelschmerzen

Im Rahmen der Spontanerfassung wurde über schwere und gelegentlich behindernde Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen bei Patienten, die Bisphosphonate (einschließlich Dinatriumpamidronat zur Infusion) erhalten haben, berichtet. Die Zeit bis zum ersten Auftreten

der Symptome schwankt zwischen einem Tag und mehreren Monaten nach Behandlungsbeginn. Nach Behandlungsabbruch ließen die Symptome bei den meisten Patienten nach. Die Symptome traten erneut bei der Behandlung mit demselben Arzneimittel oder anderen Bisphosphonaten auf.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dinatriumpamidronat wurde gleichzeitig mit den häufig angewendeten antitumorösen Arzneimitteln eingesetzt, ohne dass signifikante Wechselwirkungen beobachtet wurden.

Vorsicht ist geboten wenn Pamidronat zusammen mit anti-angiogenetischen Arzneimitteln angewendet wird, da eine erhöhte Inzidenz von ONJ bei Patienten beobachtet wurde, die gleichzeitig mit solchen Arzneimitteln behandelt wurden.

Dinatriumpamidronat wurde zusammen mit Calcitonin bei Patienten mit schwerer Hyperkalzämie angewandt. Hierbei wurde eine synergistische Wirkung beobachtet, die sich in einem schnelleren Abfall des Serumkalziums zeigte.

axidronat darf nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten, wenn Dinatriumpamidronat zusammen mit weiteren, potenziell nierenschädigenden Arzneimitteln angewendet wird.

Bei Patienten mit Multiplem Myelom kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht sein, wenn Dinatriumpamidronat in Kombination mit Thalidomid gegeben wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Dinatriumpamidronat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine eindeutigen Hinweise auf Teratogenität. Pamidronat kann aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung auf die Kalzium-Homöostase ein Risiko für den Fötus und das Neugeborene darstellen. Bei Verabreichung an Tiere während der gesamten Trächtigkeitsdauer kann Pamidronat Störungen der

Knochenmineralisation, insbesondere der langen Röhrenknochen mit daraus resultierender knöcherner Verkrümmung verursachen.

Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb darf Dinatriumpamidronat - außer in Fällen einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie - während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Die äußerst geringen Erfahrungen weisen auf Pamidronat-Spiegel in der Muttermilch hin, die unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Darüber hinaus ist die orale Bioverfügbarkeit schlecht, sodass die Aufnahme von Pamidronat bei einem gestillten Säugling unwahrscheinlich ist. Wegen der äußerst geringen Erfahrungen und der Möglichkeit, dass Pamidronat einen wichtigen Einfluss auf die Knochenmineralisation hat, wird jedoch das Stillen während der Behandlung nicht empfohlen.

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

Dinatriumpamidronat hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass in seltenen Fällen nach einer Dinatriumpamidronat-Infusion Schläfrigkeit und/oder Schwindelgefühl auftreten können. In diesem Fall sollten die Patienten kein Fahrzeug führen, keine potenziell gefährlichen Maschinen bedienen oder sonstige Tätigkeiten ausführen, welche aufgrund eines herabgesetzten Reaktionsvermögens gefährlich sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Dinatriumpamidronat sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Die häufigsten Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Infusion auftreten, sind asymptomatische Hypokalzämie und Fieber (Zunahme der Körpertemperatur um 1 bis 2 °C). Das Fieber verschwindet im Allgemeinen spontan und bedarf keiner Behandlung.

Die Nebenwirkungen sind nach Ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>	<u>Nicht bekannt</u>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Thrombozytopenie, Lymphozytopenie			Leukopenie	
Erkrankungen des			Hypersensitivität		Anaphylaktischer	

	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>	<u>Nicht bekannt</u>
Immunsystem			einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Bronchospasmus/ Dyspnoe, Quincke (angioneurotisches) Ödem		Schock	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokalzämie, Hypophosphatämie	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie			Hyperkaliämie, Hybernatriämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Symptomatische Hypokalzämie (Tetanie, Parästhesie), Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Somnolenz	Krampfanfälle, Agitiertheit, Schwindel, Lethargie		Verwirrtheit, visuelle Halluzinationen	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis	Uveitis (Iritis, Iridozyklitis)	Skleritis, Episkleritis, Xanthopsie		Augenhöhlenentzündung
Herzerkrankungen					Linksventrikuläre Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Lungenödem), Stauungsinsuffizienz (Ödem) durch Hyperhydratation	Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie			
Erkrankungen der					Respiratorisches	

	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>	<u>Nicht bekannt</u>
Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Distress Syndrom bei Erwachsenen (ARDS), interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Abdominalschmerz, Diarrhö, Obstipation, Gastritis	Dyspepsie			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem	Pruritus			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Vorübergehende Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, generalisierte Schmerzen	Muskelkrämpfe, Osteonekrosen		Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)	Osteonekrose des Kieferknochens
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Akutes Nierenversagen	Fokal-segmentale Glomerulose einschließlich kollabieren der Variante, nephrotisches Syndrom	Verschlechterung einer vorbestehenden Nierenerkrankung, Hämaturie, Nierentubulopathie, tubulointerstitielle Nephritis, Glomerulonephropathie	
Allgemeine Erkrankung	Fieber und Influenza-	Reaktionen an der				

	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>	<u>Nicht bekannt</u>
en und Beschwerden am Verabreichungsort	ähnliche Symptome manchmal begleitet von Unwohlsein, Schüttelfrost, Müdigkeit und Hitzewallungen	Infusionsstellen, wie Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung und Phlebitis und Thrombophlebitis				
Untersuchungen		Erhöhte Kreatinin-Konzentration im Serum	abnorme Leberfunktionswerte, erhöhte Harnstoffwerte im Serum			

Viele der aufgeführten Nebenwirkungen können im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Klasseneffekt)

Vorhofflimmern

Bei einem Vergleich der Wirkungen von Zoledronsäure (4 mg) und Pamidronat (90 mg) war in einer klinischen Studie die Anzahl des unerwünschten Ereignisses Vorhofflimmern in der Pamidronat-Gruppe höher (12/556; 2,2 %) als in der Zoledronsäure-Gruppe (3/563; 0,5 %). In einer vorher durchgeführten klinischen Studie bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose wurde beobachtet, dass unter Zoledronsäure (5 mg) im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Rate an Vorhofflimmern als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftrat (1,3 % im Vergleich zu 0,6 %). Der Mechanismus, auf dem die erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern unter Zoledronsäure und Pamidronat beruht, ist nicht bekannt.

Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen (im Kieferbereich) wurde in erster Linie bei Krebspatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, welche die Knochenresorption hemmen, wie z. B. axidronat, behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und wiesen Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis auf. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Krebspatienten nach Zahnextraktion oder anderen zahnchirurgischen Eingriffen. Es gibt zahlreiche, gut dokumentierte Risikofaktoren für Osteonekrosen der Kieferknochen einschließlich einer Tumordiagnose, verschiedener Begleittherapien (z. B. Chemo- oder Radiotherapie, Behandlung mit Kortikosteroiden) sowie gleichzeitig bestehender Erkrankungen (z. B. Anämien, Koagulopathien, Infektionen, vorbestehende Erkrankungen im Mundbereich). Obwohl keine Kausalität festgestellt werden kann, sollten bei Patienten, die mit Pamidronat behandelt werden, vorsichtshalber dentale Eingriffe vermieden werden, da es zu einer verzögerten lokalen Heilung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Die Daten sprechen für ein häufigeres Auftreten von Osteonekrosen im Kieferbereich bei bestimmten Tumorarten (fortgeschrittenes Mammakarzinom, Multiples Myelom).

Atypische Femurfrakturen

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

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

Patienten, welche eine höhere als die empfohlene Dosis erhalten haben, sollten sorgfältig beobachtet werden. Tritt eine klinisch signifikante Hypokalzämie mit Parästhesien, Tetanie und Hypotonie auf, kann diese durch Infusion von Kalziumgluconat aufgehoben werden. Eine akute Hypokalzämie ist nach Anwendung von Pamidronat nicht zu erwarten, da die Kalziumwerte im Plasma über mehrere Tage nach der Behandlung kontinuierlich abfallen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisierung, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA03

Dinatriumpamidronat, der Wirkstoff von axidronat, ist ein potenter Inhibitor der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption. Dinatriumpamidronat geht eine starke Bindung mit Hydroxylapatitkristallen ein und hemmt *in vitro* die Bildung und Auflösung dieser Kristalle. *In vivo* kann die Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption mindestens teilweise auf die Bindung des Arzneimittels an mineralisierte Knochen zurückgeführt werden.

Pamidronat hindert die Vorstufen der Osteoklasten daran, an den Knochen zu gelangen und unterdrückt die Umwandlung zu reifen, knochenresorbierenden Osteoklasten. Die lokale und direkte antiresorptive Wirkung des knochen gebundenen Bisphosphonats ist jedoch offenbar der Hauptwirkungsmechanismus *in vitro* und *in vivo*.

In experimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Pamidronat die tumorinduzierte Osteolyse hemmt, wenn es vor oder zum Zeitpunkt der Inokulation oder Transplantation von Tumorzellen gegeben wird. Veränderungen biochemischer Parameter, die den hemmenden Effekt von Dinatriumpamidronat auf die tumorinduzierte Hyperkalzämie widerspiegeln, sind die Senkung des Serumkalziums und –phosphats und sekundär die Abnahme der Ausscheidung von Kalzium, Phosphat und Hydroxyprolin im Urin. Mit einer Dosis von 90 mg Pamidronat wird eine Normokalzämie bei mehr als 90 % der Patienten erreicht.

Die Normalisierung des Plasma-Kalziumwertes kann auch den Plasma-Parathormon-Wert bei ausreichend rehydratisierten Patienten normalisieren.

Die Serumspiegel des Parathormon-related Protein (PTHrP) korrelieren umgekehrt proportional mit der Wirkung von Pamidronat. Arzneimittel, welche die tubuläre Rückresorption von Kalzium oder die PTHrP-Sekretion hemmen, können bei Patienten eingesetzt werden, welche nicht auf eine Pamidronat-Therapie ansprechen.

Eine Hyperkalzämie kann zu einer Reduktion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens führen und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) herabsetzen. Durch Kontrolle der Hyperkalzämie verbessert Dinatriumpamidronat bei den meisten Patienten die GFR und reduziert erhöhte Kreatininspiegel im Serum.

Bei Anwendung in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie reduziert Pamidronat skelettale Komplikationen nicht-vertebraler Frakturen sowie die Notwendigkeit strahlentherapeutischer/chirurgischer Maßnahmen wegen Knochenkomplikationen und steigert die Zeitspanne bis zum Auftreten eines ersten skelettalen Ereignisses.

Bei ca. 50 % der Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs und klinisch erkennbaren Knochenmetastasen kann Pamidronat auch Knochenschmerzen vermindern. Bei Frauen mit verändertem Knochenszintigramm, jedoch normalem Röntgenbild, sollte der Schmerz Leitsymptom für die Behandlungsplanung sein.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom zeigte Pamidronat eine Verminderung des Schmerzes, eine Reduktion der Anzahl pathologischer Frakturen sowie der Notwendigkeit einer Bestrahlung, eine Korrektur der Hyperkalzämie und eine Verbesserung der Lebensqualität. Im Rahmen einer Metaanalyse von mehr als 1.100 Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, wurde ein NNT-Wert (Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen) von 10 festgestellt, um eine Wirbelsäulenfraktur zu verhindern, bzw. von 11 Patienten, um einen Patienten zusätzlich vor Schmerz zu bewahren. Die besten Effekte wurden hierbei mit Pamidronat und Clodronat beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Merkmale

Pamidronat besitzt eine starke Affinität für kalzifizierte Gewebe. Eine vollständige Eliminierung von Pamidronat aus dem Körper ist innerhalb des zeitlichen Rahmens experimenteller Studien nicht zu beobachten. Kalzifizierte Gewebe werden daher als Ort der „scheinbaren Elimination“ betrachtet.

Resorption

Dinatriumpamidronat wird als intravenöse Infusion appliziert und ist somit per definitionem vollständig resorbiert, wenn die Infusion beendet ist.

Verteilung

Zu Beginn einer Infusion steigen die Plasmakonzentrationen von Pamidronat rasch an und sinken nach Beendigung der Infusion rasch wieder ab. Die scheinbare Verteilungs-Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 0,8 Stunden. Scheinbare Steady State-Konzentrationen werden mit Infusionen von mehr als 2- bis 3-stündiger Dauer erreicht.

Bei intravenöser Infusion von 60 mg innerhalb einer Stunde werden maximale Pamidronat-Plasmakonzentrationen von etwa 10 nmol/ml erreicht.

Unabhängig von der Infusionszeit (4 oder 24 Stunden) verbleiben nach Anwendung unterschiedlicher Dosen von Dinatriumpamidronat (30 - 90 mg) vergleichbare prozentuale Anteile (in etwa 50 %) der Dosis im Körper. Die Akkumulation von Pamidronat im Knochen wird daher nicht durch die Bindungskapazität begrenzt, sondern hängt ausschließlich von der

verabreichten kumulativen Gesamtdosis ab. Der Anteil des an Plasmaproteine gebundenen, zirkulierenden Pamidronats ist relativ gering (weniger als 50 %) und nimmt zu, wenn die Kalziumkonzentration pathologisch erhöht ist.

Elimination

Pamidronat wird offenbar nicht durch Biotransformation ausgeschieden. Nach einer intravenösen Infusion werden innerhalb von 72 Stunden etwa 20 - 55 % der Dosis als unverändertes Pamidronat im Urin wiedergefunden.

Innerhalb des zeitlichen Rahmens experimenteller Untersuchungen verblieb der Rest der Dosis im Körper.

Die renale Eliminierung von Pamidronat erfolgt biexponentiell mit scheinbaren Halbwertszeiten von etwa 1,6 und 27 Stunden. Die totale Plasma- und renale Clearance beträgt 88 - 254 ml/min bzw. 38 - 60 ml/min. Die scheinbare Plasmaclearance beträgt etwa 180 ml/min. Die scheinbare renale Clearance beträgt etwa 54 ml/min, und tendenziell korreliert die renale Clearance mit der Kreatinin-Clearance.

Spezielle Populationen

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Pamidronat wurde bei männlichen Tumorpatienten mit einem Risiko für Knochenmetastasen untersucht. Es handelte sich um 6 Patienten mit normaler Leberfunktion und 9 Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung. Jeder Patient erhielt eine Einmalinfusion von 90 mg Pamidronat über 4 Stunden. Obwohl es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Pharmakokinetik von Patienten mit normaler und beeinträchtigter Leberfunktion gab, wurde dieser als klinisch nicht relevant bewertet. Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion zeigten höhere mittlere AUC- und C_{max} -Werte (39,7 % bzw. 28,6 %). Dennoch wurde Pamidronat immer noch rasch aus dem Plasma eliminiert. 12 bis 36 Stunden nach der Infusion konnte bei den Patienten kein Wirkstoff im Plasma mehr festgestellt werden. Da Pamidronat monatlich angewendet wird, ist keine Akkumulation des Arzneimittels zu erwarten. Daher wird bei Patienten mit ungewöhnlichen Leberfunktionswerten leichten bis mäßigen Schweregrades keine Dosisveränderung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Eine Pharmakokinetikstudie mit Tumorpatienten zeigte keine Unterschiede bei den AUC-Werten im Plasma zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war der AUC-Wert von Pamidronat etwa 3-mal höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 90 ml/min). Daher darf Pamidronat bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz darf die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An trächtigen Ratten zeigte sich, dass Pamidronat die Plazenta passiert und sich im fetalen Knochen in ähnlicher Weise anreichert wie im Knochen erwachsener Tiere. Nach täglicher oraler Gabe von 60 mg/kg Dinatriumpamidronat (in etwa äquivalent zu einer intravenösen Dosis von 1,2 mg/kg) und darüber (entspricht dem 0,7-fachen der höchsten empfohlenen Dosis für eine einmalige intravenöse Infusion beim Menschen) wurde bei Ratten eine verlängerte Tragzeit und ein verlängerter Geburtsvorgang, mit der Folge einer erhöhten Sterblichkeit der Neugeborenen beobachtet.

Für eine Teratogenität von intravenös appliziertem Dinatriumpamidronat bei trächtigen Ratten existieren in tierexperimentellen Studien keine eindeutigen Hinweise, obwohl hohe Dosen (12 und 15 mg/kg/Tag) mit maternaler Toxizität und Entwicklungsstörungen des Föten (fötale Ödeme und Verkürzung der Knochen) und Dosen von 6 mg/kg/Tag und darüber mit reduzierter Verknöcherung verbunden waren.

Geringere Dosen von intravenös appliziertem Dinatriumpamidronat (1 - 6 mg/kg/Tag) beeinflussten den normalen Geburtsvorgang bei Ratten (vorgeburtliche Beeinträchtigung und Fetotoxizität).

Diese Effekte - fötale Entwicklungsstörungen, verlängerte Geburtsdauer und reduzierte Überlebensrate der Jungtiere - wurden vermutlich durch eine Verminderung der mütterlichen Serum-Kalziumspiegel verursacht.

An trächtigen Kaninchen wurden aufgrund maternaler Toxizität nur geringe intravenöse Dosierungen getestet, aber die höchste untersuchte Dosis (1,5 mg/kg/Tag) führte zu einer erhöhten Resorptionsrate und einer verminderten Verknöcherung. Jedoch konnten keine Anzeichen für eine Teratogenität beobachtet werden.

Die Toxizität von Pamidronat ist durch direkte (zytotoxische) Effekte auf Organe mit reichlicher Blutversorgung wie Magen, Lunge und Nieren charakterisiert. In tierexperimentellen Studien mit intravenöser Verabreichung waren tubuläre Nierenschäden die auffallenden und steten unerwünschten Effekte einer Behandlung mit Pamidronat.

Karzinogenität und Mutagenität

Dinatriumpamidronat erwies sich bei täglicher oraler Gabe über einen Zeitraum von 80 oder 104 Wochen in einer Studie an Mäusen als nicht karzinogen.

In Standardtests für Genmutationen und Chromosomenschädigungen zeigte Dinatriumpamidronat keine genotoxische Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Pamidronat bildet Komplexe mit zweiwertigen Kationen und darf daher nicht mit kalziumhaltigen Lösungen zur intravenösen Anwendung gemischt werden.

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

Lösungen von Dinatriumpamidronat sind in lipophilen Nährlösungen, z. B. Sojabohnenöl, nicht löslich.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der ungeöffneten Durchstechflasche: 48 Monate

Haltbarkeit nach Verdünnung mit 5 %iger Glukose- oder 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung:

Eine chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 96 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 - 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glas-Durchstechflaschen zu je 5 ml, 10 ml, 20 ml und 30 ml (Typ I, Ph.Eur.) und Brombutylgummi-Stopfen (Ph.Eur.).

Packungsgrößen:

- 1, 4 und 10 Durchstechflaschen mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
- 1, 4 und 10 Durchstechflaschen mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
- 1, 4 und 10 Durchstechflaschen mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
- 1, 4 und 10 Durchstechflaschen mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

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 mit 5 %iger Glukose- oder 0,9 %iger Natriumchloridlösung verdünnen. Die Konzentration an Dinatriumpamidronat in der gebrauchsfertigen Infusionslösung soll 90 mg/250 ml nicht überschreiten.

Lösungen, die Partikel enthalten, nicht verwenden.

Nicht verwendete Restmengen nach der Anwendung sind zu verwerfen.

axidronat 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung muss vor Verwendung visuell geprüft werden. Nur klare Lösungen, die praktisch frei von Partikeln sind, dürfen verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AxioNovo GmbH
Kammerichstraße 39
33647 Bielefeld
Tel.: 0521 98835 - 0
Fax: 0521 98835 - 18
E-Mail: info@axionovo.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

72734.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. August 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig