

BA	<u>Anlage</u> zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 68119.00.00
BB	<u>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</u>
BC 1.	Bezeichnung des Arzneimittels Aridol Pulver zur Inhalation
BD 2.	Qualitative und quantitative Zusammensetzung 1 Kapsel enthält 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg Mannitol Die abgegebene Dosis aus einer Kapsel mit 5, 10, 20 bzw. 40 mg beträgt etwa 3,4 mg, 7,7 mg, 16,5 mg bzw. 34,1 mg. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.
BE 3.	Darreichungsform Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation. Das Pulver ist weiß oder fast weiß. Die leere Kapsel ist klar. Die 5 mg enthaltende Kapsel ist halb weiß, halb farblos und trägt die Aufschrift 5 mg. Die 10 mg enthaltende Kapsel ist halb gelb, halb farblos und trägt die Aufschrift 10 mg. Die 20 mg enthaltende Kapsel ist halb rosa, halb farblos und trägt die Aufschrift 20 mg. Die 40 mg enthaltenden Kapseln sind halb rot, halb farblos und tragen die Aufschrift 40 mg.
BG 4.	Klinische Angaben
BH 4.1	Anwendungsgebiete Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Aridol ist zur Erkennung von bronchialer Hyperreaktivität bei Patienten mit einem FEV ₁ -Wert von 70% oder mehr des prädiktiven Wertes indiziert.

Erwachsene

Die Kapseln werden in Form eines Kits angeboten, das eine ausreichende Anzahl von Kapseln zur Durchführung eines Challenge-Tests mit maximaler Dosis und einen Inhalator enthält.

Das Ansprechen der Atemwege auf Aridol wird anhand des forcierten Expirations-Sekundenvolumens (FEV₁) gemessen.

Vor dem Challenge-Test muss eine Spirometrie durchgeführt und die Reproduzierbarkeit des Basis-FEV₁-Wertes gesichert worden sein.

Der Patient sollte bequem sitzen und zur Beibehaltung einer guten Haltung aufgefordert werden, um eine wirksame Abgabe von Aridol in die Lungen zu unterstützen. Der Test sollte wie folgt durchgeführt werden:

1. Dem Patienten eine Nasenklammer anlegen. Der Patient sollte angewiesen werden, durch den Mund zu atmen.
2. Die 0 mg Kapsel in das Inhalationsgerät legen. Vorsichtig auf die Knöpfe an den Seiten des Geräts drücken, um die Kapsel zu durchstechen. Nur einmal drücken (durch einen zweiten Druck könnten die Kapseln zersplittern).
3. Der Patient muss vollständig ausatmen, bevor er in einer kontrollierten, schnellen und tiefen Inhalation aus dem Gerät einatmet.
4. Am Ende der tiefen Einatmung einen 60-Sekunden-Kurzzeitmesser starten. Der Patient muss 5 Sekunden lang den Atem anhalten und durch den Mund ausatmen, bevor die Nasenklammer entfernt wird.
5. Nach Ablauf der 60 Sekunden den FEV₁-Wert mindestens doppelt messen, um zwei reproduzierbare Messungen zu erhalten. Die höchste Ablesung wird als Basis-FEV₁-Wert genommen. Der FEV₁-Zielwert wird durch Multiplikation des Basis-FEV₁-Werts mit 0,85 berechnet.
6. Die 5 mg Kapsel in das Inhalationsgerät legen und wie oben beschrieben vorgehen.
7. Die Schritte 1-5 wiederholen. Dabei die Dosierungsschritte wie in der untenstehenden Tabelle angegeben befolgen, bis der Patient eine positive Antwort zeigt oder 635 mg angewendet worden sind.

DOSIERUNGSSCHRITTE FÜR DEN ARIDOL-CHALLENGE-TEST			
Dosis-Nr.	Dosis in mg	Kumulierte Dosis in mg	Kapseln pro Dosis
1	0	0	1
2	5	5	1
3	10	15	1
4	20	35	1
6	80	155	2 x 40 mg
7	160	315	4 x 40 mg
8	160	475	4 x 40 mg
9	160	635	4 x 40 mg

Eine positive Antwort ist erreicht, wenn der Patient eines der folgenden Ergebnisse zeigt:

- 15% Abfallen des FEV₁ gegenüber dem prädiagnostischen Ausgangswert (0 mg Dosis)
- oder
- 10% inkrementelles Abfallen des FEV₁ zwischen den Dosierungen

Beispiele für positive Tests:

1. Abfallen des FEV₁ nach Dosisschritt 2: 3%
Abfallen des FEV₁ nach Dosisschritt 3: 8%
Abfallen des FEV₁ nach Dosisschritt 4: 16%
- da der Gesamtrückgang 16% ($\geq 15\%$) beträgt, ist der Test positiv.
2. Abfallen des FEV₁ nach Dosisschritt 2: 3%
Abfallen des FEV₁ nach Dosisschritt 3: 14%
- trotz eines Gesamtrückgangs $< 15\%$ ist der Test positiv, da der inkrementelle Rückgang 11% ($\geq 10\%$) beträgt.

Wichtige Hinweise:

1. Zwischen der FEV₁-Messung und der nächsten Dosis muss eine möglichst geringe Verzögerung liegen, so dass der osmotische Effekt in den Luftwegen kumulativ ist.
2. Nach jeder Dosis müssen mindestens 2 akzeptable FEV₁-Messwerte erhoben werden. Es können mehr als 2 Messungen erforderlich sein, zum Beispiel im Falle von Schwankungen zwischen den Ablesungen oder störenden Bewegungen während der Messung (wie etwa Auftreten von Husten).
3. Die 80 mg und 160 mg Dosen werden in Vielfachen von 40 mg Kapseln angewendet (d.h. 2 x 40 mg bzw. 4 x 40 mg). Die Kapseln für diese Dosierungen werden ohne dazwischenliegende Intervalle angewendet. Auf eine Kapsel muss sofort die nächste folgen, bis die Gesamtdosis inhaliert worden ist.
4. Nach der Inhalation der einzelnen Dosen muss jeweils geprüft werden, ob die Kapsel leer ist. Eine zweite Inhalation aus derselben Kapsel kann erforderlich sein, wenn die Dosis sich nicht vollständig aus der Kapsel verteilt hat.

Nach dem Challenge-Test erholen sich die meisten Patienten spontan. Patienten mit einem positiven Challenge-Test oder Patienten, deren Asthma sich verschlimmert, sollten eine Standarddosis eines Beta₂-Agonisten erhalten, um die Erholung zu beschleunigen. Die Patienten mit einem negativen Challenge-Test können ebenfalls eine Standarddosis eines Beta₂-Agonisten erhalten, um die Erholung zu beschleunigen. Nach der Anwendung eines Beta₂-Agonisten geht der FEV₁-Wert normalerweise innerhalb von 10-20 Minuten auf den prädiagnostischen Ausgangswert zurück. Die Patienten müssen überwacht werden, bis ihr FEV₁ auf einen Wert innerhalb von 5% des prädiagnostischen Niveaus zurückgegangen ist.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Der Aridol-Test darf nicht bei Patienten unter 6 Jahren angewendet werden, da diese keine reproduzierbaren spirometrischen Messungen liefern können (siehe Abschnitt 5.1).

Es gibt nur begrenzte Informationen über die Anwendung von Aridol bei Patienten im Alter von 6-18 Jahren. Daher wird Aridol für diese Population nicht empfohlen.

BI 4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Mannitol oder einen der sonstigen Bestandteile der Kapsel.

Aridol darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer Atemflussbehinderung (FEV_1 <50% des prädiktiven Werts oder <1,0 l) oder mit Beschwerden, die durch einen induzierten Bronchospasmus oder wiederholte Blasvorgänge verschlimmert werden könnten. Zu solchen Beschwerden gehören: Aortenaneurysma oder zerebrales Aneurysma, nicht kontrollierte Hypertonie, Myokardinfarkt oder ein zerebrovaskulärer Unfall in den vorangegangenen sechs Monaten.

BK 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aridol darf nur inhaliert werden. Inhaliertes Mannitol verursacht eine Bronchokonstriktion. Der Aridol-Inhalationstest darf nur in geeigneten Labors/Kliniken durchgeführt werden, und zwar unter der Aufsicht eines erfahrenen Arztes und durch einen Arzt oder eine medizinische Fachkraft, der/die angemessen geschult in der Durchführung von bronchialen Provokationstests und der Versorgung von akuten Bronchospasmen ist. Der verantwortliche Arzt, der für die Behandlung von akuten Bronchospasmen – einschließlich der korrekten Benutzung von Reanimationsgeräten – angemessen geschult ist, muss unmittelbar erreichbar sein, um im Notfall schnell reagieren zu können. Ein Stethoskop, ein Sphygmomanometer und ein Pulsoxymeter müssen verfügbar sein.

Die Patienten dürfen während des Vorgangs nicht unbeaufsichtigt bleiben, sobald mit der Anwendung von Aridol begonnen wurde.

Medikationen zur Behandlung von schweren Bronchospasmen müssen im Testbereich vorhanden sein. Dazu gehören Bronchodilatoren und Sauerstoff Adrenalin für die subkutane Injektion und Salbutamol oder andere Beta-Agonisten in Dosierungsinhalatoren. Sauerstoff muss verfügbar sein. Ein Vernebler mit kleinem Volumen muss für die Anwendung von Bronchodilatoren verfügbar sein.

Die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen bei der Durchführung von Spirometrie und bronchialen Provokationstests sind zu beachten. Dazu gehört Vorsicht bei Patienten mit: Ventilationsstörung (Basis- FEV_1 von weniger als 70% der prognostizierten Normalwerte oder ein absoluter Wert von 1,5 l oder weniger bei Erwachsenen), spirometrie-induzierter Bronchokonstriktion, Hämoptyse unbekannten Ursprungs, Pneumothorax, kürzlich erfolgten chirurgischen Eingriffen an Abdomen oder Thorax, kürzlich erfolgten intraokulären chirurgischen Eingriffen, instabiler Angina, Unfähigkeit zur Durchführung einer Spirometrie von akzeptabler Qualität oder einer Infektion des oberen oder unteren Respirationstrakts in den vorangegangenen 2 Wochen.

Wenn ein Patient spirometrie-induziertes Asthma hat oder der FEV_1 -Abfall bei fortgesetzter Anwendung nach der 0 mg Kapsel größer als 10% ist, sollte eine Standarddosis eines Bronchodilatators gegeben und der Aridol-Challenge-Test abgebrochen werden.

Körperliche Bewegung: Starke körperliche Bewegung muss am Tag des Tests vollständig vermieden werden, da sie die Testergebnisse beeinflussen könnte.

Rauchen: Da Rauchen die Testergebnisse beeinflussen kann, wird empfohlen, dass die Patienten mindestens 6 Stunden vor dem Test das Rauchen unterlassen.

Der Aridol-Test darf nicht bei Patienten unter 6 Jahren angewendet werden, da diese keine reproduzierbaren spirometrischen Messungen liefern können. Es gibt nur begrenzte Informationen über die Anwendung von Aridol bei Patienten im Alter von 6-18 Jahren. Daher wird Aridol für diese Population nicht empfohlen.

Die Wirkungen von wiederholten Aridol-Tests innerhalb einer kurzen Zeit sind nicht untersucht worden. Eine wiederholte Anwendung von Aridol sollte daher sorgfältig bedacht werden.

BM 4.5

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die regelmäßige Verwendung von Inhalations-Corticosteroiden reduziert die Sensitivität der Luftwege auf Aridol. Bei vielen Personen kommt es zu einer vollständigen Hemmung der Luftwegsreaktion.

Die Anwendung der folgenden Arzneimittel muss vor der Durchführung eines Aridol-Tests eingestellt werden, da sie die Ergebnisse beeinflussen könnten: Die empfohlenen Zeiträume für die Einstellung der Arzneimittelanwendung vor dem Aridol-Test sind unten angegeben.

Einstellung für einen Zeitraum von	Medikation
6-8 Stunden	NICHT-STEROIDALE ENTZÜNDUNGSCHEMMENDE INHALATIONSMITTEL , z.B. Natriumcromoglicat, Nedocromil-Natrium
8 Stunden	KURZWIRKSAME BETA₂-AGONISTEN , z.B. Salbutamol, Terbutalin
12 Stunden	INHALATIONS-CORTICOSTEROIDE , z.B. Beclometason-Dipropionat; Budesonid, Fluticason-Propionat
12 Stunden	IPRATROPIUMBROMID
24 Stunden	LANGWIRKSAME BETA₂-AGONISTEN , z.B. Salmeterol, Formoterol
24 Stunden	INHALATIONS-CORTICOSTEROIDE PLUS LANGWIRKSAME BETA₂-AGONISTEN , z.B. Fluticason und Salmeterol, Budesonid und Formoterol
24 Stunden	THEOPHYLLIN
72 Stunden	TIOTROPIUMBROMID
72 Stunden	ANTIHISTAMINIKA , z.B. Cetirizin, Fexofenadin und Loratadin
4 Tage	LEUKOTRIENREZEPTORANTAGONISTEN , z.B. Montelukast-Natrium

Nahrungsmittel: Der Verzehr von erheblichen Mengen Kaffee, Tee, Colagetränken, Schokolade oder anderen koffeinhaltigen Nahrungsmitteln kann die bronchiale Reaktivität senken und muss am Tag des Tests vollständig vermieden werden.

BL 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten für D-Mannitol bei der Behandlung schwangerer Frauen vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf die embryonale/fetale Entwicklung schließen (siehe 5.3).

Die Auswirkungen einer möglichen Hyperreaktivitätsreaktion auf die Mutter und/oder den Fetus sind nicht bekannt. Daher sollte Aridol nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden.

Da die gesamte systemische Exposition für inhaliertes D-Mannitol als sehr gering betrachtet wird, werden keine Auswirkungen auf gestillte Säuglinge erwartet. Aridol darf bei stillenden Frauen angewendet werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, es sind jedoch keine Auswirkungen bekannt.

BJ 4.8 Nebenwirkungen

Ein positives Ergebnis mit Aridol kann Symptome eines Bronchospasmus wie Engegefühl in der Brust, Husten oder pfeifendes Atmen hervorrufen.

Die Sicherheitspopulation in der Aridol-Pivotal-Studie bestand aus 627 Probanden. Die unerwünschten Ereignisse wurden im Zeitraum vom Beginn des Challenge-Tests bis eine Woche nach dem Tag des Tests überwacht. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Mannitol dürfte sich die kausale Verknüpfung im Laufe dieses Zeitraums abschwächen. Während der Studie wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren den Berichten nach leicht und vorübergehend.

Bei den meisten Patienten trat während des Challenge-Tests Husten auf, bei der Mehrzahl dieser Patienten (83%) jedoch nur gelegentlich. Bei den restlichen trat er häufig genug auf, um Verzögerungen bei der Fortführung des Challenge-Tests (16%) oder einen Testabbruch (1%) zu verursachen. Pharyngolaryngeale Schmerzen waren ebenfalls ein häufig berichtetes unerwünschtes Ereignis. Das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses kann jedoch reduziert werden, wenn nach dem Test der Mund ausgespült wird.

Die häufigsten in der Pivotal-Studie berichteten unerwünschten Ereignisse (die bei mindestens 1% der Mannitol erhaltenden Patienten auftraten) sind unten nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt:

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig (≥1/10): Kopfschmerzen

Häufig (≥1/100 bis <1/10): Schwindel

Augenerkrankungen:

Häufig (≥1/100 bis <1/10): Pruritus am Auge

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Pharyngolaryngeale Schmerzen, Husten*, Rhinorrhö, Reizung im Rachen, verschlimmertes Asthma, Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Nausea, Schmerzen im oberen Bauchbereich, Diarrhöe, Erbrechen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Rückenschmerzen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Nasopharyngitis, Infektion des oberen Respirationstrakts

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Ermüdung, Engegefühl in der Brust

* Husten wurde bei dem Challenge-Test nur dann als unerwünschtes Ereignis definiert, wenn er zum Abbruch des Tests führte.

BO 4.9 Überdosierung

Bei anfälligen Personen kann durch eine Überdosierung eine Hyperreaktivitätsreaktion auftreten. Die Reaktion kann mit einem Bronchodilatator behandelt werden. Es gibt einige Erfahrungen mit Aridol in klinischen Studien, in denen Patienten einen 15%igen Abfall des FEV₁ aufwiesen und eine weitere Dosis inhalierten (in diesen Studien wurde ein Abfall von 20-25% als FEV₁-Zielwert angesetzt). Der höchste gemessene Abfall betrug 50,2%. Bei übermäßiger Bronchokonstriktion muss ein Beta₂-Agonist und bei Bedarf Sauerstoff gegeben werden.

BF 5. Pharmakologische Eigenschaften

B1 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Diagnostika, ATC-Code: V04CX

Aridol ist ein indirekter bronchialer Provokationstest zur Messung von bronchialer Hyperreaktivität.

Die veröffentlichten Daten weisen darauf hin, dass inhaliertes Mannitol die Osmolarität in den Luftwegen erhöht, was zur Freisetzung verschiedener Bronchokonstriktions-Mediatoren aus Entzündungszellen innerhalb der Luftwege führt. Die Mediatoren wirken dann über spezifische Rezeptoren und verursachen eine Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur und eine Verengung der Luftwege.

Klinische Prüfungen:

Die Fähigkeit des Aridol-Tests zur Erkennung von bronchialer Hyperreaktivität wurde in einer klinischen Studie geprüft, in der 646 Probanden (im Alter von 6 bis 83 Jahren) registriert waren, von denen 466 erwachsene Probanden (im Alter von 18 Jahren und älter) die Studie abschlossen. Die Probanden unterzogen sich zwei Challenge-Tests: einem mit Mannitol und einem mit hypertoner Kochsalzlösung bei zwei separaten Besuchen.

Nach dem Abschluss der Studie wurden die Daten von einem Pneumologen beurteilt und die Probanden anhand ihrer medizinischen Vorgeschichte, der Vorgeschichte der respiratorischen Symptome, der Medikationen und der Ergebnisse des Challenge-Tests mit hypertoner Kochsalzlösung als klinisch asthmatisch oder nicht-asthmatisch kategorisiert. Bei Erwachsenen hatte der Mannitol-Challenge-Test verglichen mit dieser klinischen Diagnose eine Sensitivität von 55% und eine Spezifität von 98%. Der positive prädiktive Wert betrug 99% und der negative prädiktive Wert 34%.

Der Mannitol-Challenge-Test war bei 211 erwachsenen Probanden bei einer durchschnittlichen Dosis von 120,2 mg positiv (15% Abfallen des FEV₁). Der durchschnittliche maximale FEV₁-Abfall ($\pm$ Std.abw.) für die beiden Challenge-Tests war vergleichbar: 21,0% ($\pm$ 5,7) für Mannitol und 21,3% ($\pm$ 5,9) für hypertone Kochsalzlösung.

Bei den 169 erwachsenen Probanden, die von dem Pneumologen als asthmatisch klassifiziert worden waren, jedoch eine negative Reaktion auf Mannitol zeigten, nahmen 84% entweder Inhalations-Corticosteroide allein oder in Kombination mit einem langfristig wirkenden Beta₂-Agonisten. Der durchschnittliche prozentuale Abfall des FEV₁ lag bei dieser Gruppe bei 6,3% ($\pm$ 3,7). Bei der Interpretation der Ergebnisse von indirekten Challenge-Tests ist es wichtig, die aktuelle Glucocorticosteroid-Therapie zu berücksichtigen. Bei 195 Erwachsenen, die keine Inhalations-Corticosteroide nahmen, hatte der Mannitol-Challenge-Test verglichen mit der klinischen Diagnose eine Sensitivität von 65% und eine Spezifität von 98%. Der positive prädiktive Wert betrug 97% und der negative prädiktive Wert 68%.

B2 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar für Mannitol in Trockenpulverform nach Anwendung durch Inhalation. Die begrenzten tierexperimentellen Daten zu Mannitol-Lösung weisen jedoch auf eine Resorptions-Halbwertszeit von etwa 12-60 Minuten hin. Man darf erwarten, dass nach der Resorption das pharmakokinetische Profil von inhaliertem Mannitol dem Profil von intravenös angewendetem Mannitol folgt.

Bei intravenöser Anwendung wird Mannitol weitgehend unverändert durch glomeruläre Filtration eliminiert und 80% der Dosis werden innerhalb von 3 Stunden über den Harn ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit bei Erwachsenen beträgt etwa 1-2 Stunden. Bei Vorliegen von Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit verlängert. Es wird jedoch nicht erwartet, dass dies von klinischer Relevanz ist.

B3 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Kurz- und Langzeitstudien zur Toxizität bei wiederholter oraler Gabe, Genotoxizität und zur lokalen Toleranz lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit inhaliertem Mannitol durchgeführt. Die Studien zu oral angewendetem Mannitol wiesen jedoch bei Dosierungen von bis zu 1,6 g/kg bei Mäusen oder Ratten oder von 1,2 g/kg bei Hamstern nicht auf teratogene Wirkungen hin.

Darüber hinaus ist die Unbedenklichkeit der Anwendung per Inhalation durch eine Einzeldosis-Studie und eine zweiwöchige Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe an Ratten gezeigt worden. Sie erbrachte keine toxikologisch signifikanten Befunde.

BR 6. Pharmazeutische Angaben

B7 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Es sind keine sonstigen Bestandteile in dem Pulver enthalten.

BS 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

BT 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monaten

BX 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

BY 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln sind in Aluminium/Aluminium-Blister verpackt.

1 Diagnose-Set besteht aus:

- 1 leere Kapsel
- 1 Kapsel, die 5 mg Mannitol enthält
- 1 Kapsel, die 10 mg Mannitol enthält
- 1 Kapsel, die 20 mg Mannitol enthält
- 15 Kapseln, die je 40 mg Mannitol enthalten
- 1 Inhalator aus Polystyrol

B4	6.6	Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
		Keine besonderen Anforderungen.
BZ	7.	Inhaber der Zulassung
		Pharmaxis Pharmaceuticals Limited The Priory Stomp Road Burnham Bucks SL1 7LW Vereinigtes Königreich
B5	8.	Zulassungsnummer
		68119.00.00
B6	9.	Datum der Erteilung der Zulassung
		2008-04-28
B10	10.	Stand der Information
		2010-01-04