1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sympal® injekt 50 mg

Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 2 ml enthält:
Dexketoprofen 50 mg (als Dexketoprofen-Trometamol)

1 ml der Injektionslösung enthält:
Dexketoprofen 25 mg (als Dexketoprofen-Trometamol)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Ampulle mit 2 ml enthält 200 mg Ethanol (96 %)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare und farblose Lösung

pH-Wert: 7,0 – 8,0
Osmolarität: 270 – 328 mOsmol/l

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung mäßiger bis starker akuter Schmerzen, wie z. B. postoperative Schmerzen, Nierenkoliken und Rückenschmerzen, wenn eine orale Gabe nicht geeignet ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung beträgt 50 mg Dexketoprofen alle 8 – 12 Stunden. Falls erforderlich, kann die Anwendung bereits nach 6 Stunden wiederholt werden. Die Tagesmaximaldosis beträgt 150 mg.

Sympal injekt 50 mg ist für eine kurzzeitige Anwendung vorgesehen und darf nur während der akuten Schmerzphase angewendet werden (nicht länger als 2 Tage). Die Patienten sollten sobald als möglich auf eine orale Analgetika-Behandlung umgestellt werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn erforderlich, kann Sympal injekt 50 mg bei mäßigen bis starken postoperativen Schmerzen in Kombination mit Opioidanalgetika in der für Erwachsene empfohlenen Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Menschen

Im Allgemeinen ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung notwendig. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter nachlässt, wird bei leichter Niereninsuffizienz eine geringere Dosis empfohlen: Tagesmaximaldosis 50 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh 5 – 9) sollte die Tagesmaximaldosis auf 50 mg reduziert und die Leberfunktion der Patienten streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Sympal injekt 50 mg darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh 10 – 15) (siehe Abschnitt 4.3).

Niereninsuffizienz

Die Dosis bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60 – 89 ml/min) sollte auf eine Tagesmaximaldosis von 50 mg verringert werden (siehe Abschnitt 4.4). Sympal injekt 50 mg darf nicht angewendet werden bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 59 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Sympal injekt 50 mg bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Da demnach die Sicherheit und Wirksamkeit von Sympal injekt 50 mg bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen sind, darf das Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Sympal injekt 50 mg kann entweder intramuskulär oder intravenös angewendet werden.

- Intramuskuläre Anwendung:
  Den Inhalt einer Ampulle (2 ml) Sympal injekt 50 mg langsam tief in den Muskel injizieren.
- Intravenöse Anwendung:
  - Intravenöse Infusion: Die verdünnte Lösung, hergestellt wie im Abschnitt 6.6 beschrieben, ist als langsame intravenöse Infusion über eine Dauer von 10 bis 30 Minuten zu applizieren. Die Lösung muss jederzeit vor natürlichem Tageslicht geschützt werden.
  - Intravenöser Bolus: Falls erforderlich, kann der Inhalt einer Ampulle (2 ml) Sympal injekt 50 mg als langsamer intravenöser Bolus über mindestens 15 Sekunden verabreicht werden.

Hinweise zur Anwendung:

Wenn Sympal injekt 50 mg intramuskulär oder als intravenöser Bolus gegeben wird, sollte die Lösung nach der Entnahme aus der gefärbten Ampulle sofort injiziert werden (siehe auch Abschnitte 6.2 und 6.6).

Für die Anwendung als intravenöse Infusion ist die Lösung aseptisch zu verdünnen und vor natürlichem Tageslicht zu schützen (siehe auch Abschnitte 6.3 und 6.6). Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Sympal injekt 50 mg darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten, bei denen Stoffe mit ähnlicher Wirkung (z. B. Acetylsalicylsäure und andere NSAR) Asthmaanfälle, Bronchospasmen, akute Rhinitis auslösen oder Nasenpolypen, Urtikaria oder angioneurotische Ödeme verursachen
- bei bekannten fotoallergischen oder fototoxischen Reaktionen während einer Behandlung mit Ketoprofen oder Fibraten
- bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in Verbindung mit einer vorangegangenen NSAR-Behandlung in der Anamnese
- bei Patienten mit aktiven peptischen Ulzera/gastrointestinalen Blutungen oder bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen in der Anamnese
- bei Patienten mit chronischer Dyspepsie
- bei Patienten mit anderen aktiven Blutungen oder Blutungsstörungen
- bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa
- bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz
- bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 59 ml/min)
- bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Wert 10 – 15)
- bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese oder anderen Koagulopathien
- bei Patienten mit schwerer Dehydratation (hervorgerufen z. B. durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme)
- während des dritten Schwangerschaftstrimenons und der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Wegen seines Alkoholgehaltes ist die neuraxiale (intrathekale oder epidurale) Anwendung von Sympal injekt 50 mg kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtig anwenden bei Patienten mit Allergien in der Anamnese.

Die gleichzeitige Anwendung von Sympal injekt 50 mg mit anderen NSAR, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern, sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Gastrointestinale Sicherheit

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf. Wenn bei Patienten, die Sympal injekt 50 mg erhalten, gastrointestinale Blutungen oder Ulzera auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei höheren NSAR-Dosen ist das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen bei Patienten mit einer Ulkus-Vorgeschichte – insbesondere wenn Blutungen oder Perforation auftraten (siehe Abschnitt 4.3) – und bei älteren Menschen erhöht.

Ältere Menschen: Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2). Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigstmöglichen Dosis beginnen.

Wie bei allen NSAR sollten vor dem Behandlungsbeginn mit Dexketoprofen-Trometamol bestehende Ösophagitiden, Gastritiden und/oder peptische Ulzera ausgeheilt sein. Patienten mit gastrointestinalen Symptomen oder gastrointestinalen Erkrankungen in der Vorgeschichte sollten in Bezug auf Verdauungsstörungen, insbesondere gastrointestinale Blutungen, überwacht werden.

NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlimmern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei diesen Patienten sollte eine Kombinationstherapie mit schützenden Wirkstoffen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmern) erwogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure benötigen oder andere Arzneimittel, die wahrscheinlich das gastrointestinale Risiko erhöhen (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinalen Problemen in der Vorgeschichte, insbesondere wenn es ältere Patienten sind, sollten über jegliche ungewöhnliche abdominalen Symptome berichten (insbesondere gastrointestinale Blutungen), besonders zu Behandlungsbeginn.

Zu Vorsicht sollte Patienten geraten werden, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko von Ulzerationen oder Blutungen erhöhen können, wie orale Kortikosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Renale Sicherheit

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei diesen Patienten kann die Anwendung von NSAR zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, zu Flüssigkeitsretention und zu Ödemen führen. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten, die Diuretika erhalten oder solchen, die eine Hypovolämie entwickeln können, da bei ihnen ein erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko besteht.

Eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme ist während der Behandlung sicherzustellen, um einer Dehydratation und einer möglicherweise assoziierten erhöhten Nephrotoxizität vorzubeugen.

Wie alle NSAR kann Dexketoprofen die Plasmaspiegel von Harnstickstoff und Kreatinin erhöhen. Wie andere Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese kann es Nebenwirkungen im renalen System verursachen, die zu Glomerulonephritis, interstitieller Nephritis, Papillennekrose, nephrotischem Syndrom und akutem Nierenversagen führen können.

Ältere Patienten leiden häufiger unter Beeinträchtigungen der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatische Sicherheit

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Wie andere NSAR kann Dexketoprofen eine vorübergehende leichte Erhöhung einiger Leberwerte und einen signifikanten Anstieg der Werte für AST und ALT bewirken. Im Falle eines relevanten Anstiegs dieser Werte muss die Therapie abgebrochen werden.

Ältere Patienten leiden häufiger unter Beeinträchtigungen der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Sicherheit

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese, insbesondere bei solchen mit früheren Episoden von Herzinsuffizienz, weil bei diesen ein erhöhtes Risiko einer erneuten Herzinsuffizienz besteht, da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für das Auftreten von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Dexketoprofen auszuschließen.

Folglich sollten Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, manifester ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung nur nach sorgfältiger Abwägung mit Dexketoprofen behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Beginn einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Bei mit Dexketoprofen behandelten Patienten wurden Fälle von Kounis-Syndrom berichtet. Das Kounis-Syndrom umfasst kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion mit einer Verengung der Koronararterien und kann potenziell zu einem Myokardinfarkt führen.

Alle nicht-selektiven NSAR können durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese die Plättchenaggregation hemmen und die Blutungszeit verlängern. Die gleichzeitige Verabreichung von Dexketoprofen und prophylaktischen Dosen von niedrig molekularem Heparin in der postoperativen Phase wurde in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Dabei wurde keine Wirkung auf die Koagulationsparameter beobachtet. Trotzdem sollten Patienten, die eine die Blutgerinnung hemmende Therapie erhalten, wie Warfarin oder andere Cumarine oder Heparin, sorgfältig überwacht werden, wenn bei ihnen Dexketoprofen angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten leiden häufiger unter Beeinträchtigungen der Herz-Kreislauffunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR wurde sehr selten über schwere Hautreaktionen (einige mit letalem Ausgang) berichtet, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.8). Dem höchsten Risiko für diese Nebenwirkungen scheinen Patienten zu Behandlungsbeginn ausgesetzt zu sein; die Reaktion trat in den meisten Fällen erstmals innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Sympal injekt 50 mg sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Zeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

Dexketoprofen kann Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn dieses Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

In Ausnahmefällen können schwere Haut- und Weichteilinfektionen durch Varizellen verursacht werden. Es kann bislang nicht ausgeschlossen werden, dass NSAR eine Rolle bei der Verschlechterung dieser Infektionen spielen. Daher wird empfohlen, Sympal injekt 50 mg bei einer Varizellen-Infektion nicht anzuwenden.

Weitere Informationen

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit

- einer angeborenen Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie)
- Dehydratation
- direkt nach einem größeren operativen Eingriff

Wenn von ärztlicher Seite eine Langzeittherapie mit Dexketoprofen als notwendig erachtet wird, sollten regelmäßig sowohl Leber- und Nierenfunktion als auch das Blutbild überprüft werden.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) sind in sehr seltenen Fällen beobachtet worden. Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn erste Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach einer Anwendung von Sympal injekt 50 mg auftreten. Abhängig von den Symptomen müssen medizinisch notwendige Schritte durch medizinisches Fachpersonal eingeleitet werden.

Asthma-Patienten mit chronischem Schnupfen, chronischer Sinusitis und/oder Nasenpolypen haben ein höheres Allergierisiko gegenüber Acetylsalicylsäure und/oder NSAR als der Rest der Bevölkerung. Die Anwendung dieses Arzneimittels kann Asthmaanfälle oder Bronchospasmen verursachen, insbesondere bei Patienten, die allergisch gegen Acetylsalicylsäure oder NSAR sind (siehe Abschnitt 4.3).

Sympal injekt 50 mg sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Blutbildungsstörungen, systemischem Lupus erythematodes oder Mischkollagenosen.

In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR eine Verschlechterung von Weichteilinfektionen beschrieben worden. Daher sollte der Patient angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn während der Therapie Symptome einer bakteriellen Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 200 mg Alkohol (Ethanol) pro 2-ml-Ampulle entsprechend 3 mg/kg/Dosis (10 % w/v). Die Menge in einer Ampulle (2 ml) dieses Arzneimittels entspricht 5 ml Bier oder 2 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d. h. es ist nahezu Natrium-frei.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit einer Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen gelten allgemein für nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR):

Nicht zu empfehlende Kombinationen:

- Andere NSAR (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer) und hohe Salicylat-Dosen (≥ 3 g/Tag): Die gleichzeitige Verabreichung verschiedener NSAR kann durch einen synergistischen Effekt das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen erhöhen.
- Antikoagulanzien: NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzien wie Warfarin durch die hohe Plasmaeiweißbindung von Dexketoprofen, Hemmung der Plättchenfunktion und Schädigung der gastroduodenalen Mukosa verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Kombination zwingend erforderlich ist, sollte eine engmaschige klinische Beobachtung und Kontrollen der Laborwerte durchgeführt werden.

- Heparine: Erhöhtes Blutungsrisiko (durch Hemmung der Plättchenfunktion und Schädigung der gastroduodenalen Mukosa). Wenn die Kombination zwingend erforderlich ist, sollte eine engmaschige klinische Beobachtung und Kontrollen der Laborwerte durchgeführt werden.
- Kortikosteroide: Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Lithium (beschrieben für verschiedene NSAR): NSAR erhöhen die Lithiumspiegel im Blut, die toxische Werte erreichen können (verminderte renale Lithiumausscheidung). Dieser Parameter muss daher zu Beginn der Behandlung, bei Dosisanpassung und bei Beendigung der Behandlung mit Dexketoprofen kontrolliert werden.
- Methotrexat bei Anwendung hoher Dosen von 15 mg/Woche und mehr: Erhöhte hämatologische Toxizität von Methotrexat durch eine Verminderung seiner renalen Elimination durch Antiphlogistika im Allgemeinen.
- Hydantoine und Sulfonamide: Die toxischen Wirkungen dieser Stoffe können verstärkt werden.

Kombinationen, die eine vorsichtige Anwendung erfordern:

- Diuretika, ACE-Hemmer, Aminoglykosid-Antibiotika und Angiotensin-II-Antagonisten: Dexketoprofen kann die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva vermindern. Die gemeinsame Gabe von Cyclooxygenase-Hemmstoffen und ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten oder Aminoglykosid-Antibiotika kann bei einigen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion) dazu führen, dass sich die Nierenfunktion weiter verschlechtert. Dieser Effekt ist in der Regel reversibel. Im Falle einer gemeinsamen Verordnung von Dexketoprofen und einem Diuretikum darf der Patient nicht hypovolämisch sein, und die Nierenfunktion ist zu Beginn der Behandlung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- Methotrexat bei der Anwendung geringer Dosen von weniger als 15 mg/Woche: Erhöhte hämatologische Toxizität von Methotrexat durch eine Verminderung seiner renalen Elimination durch Antiphlogistika im Allgemeinen. Wöchentliche Kontrolle des Blutbildes während der ersten Wochen der Kombinationstherapie. Intensivere Überwachung bei Vorliegen von auch leichten Nierenfunktionsstörungen und bei älteren Patienten.
- Pentoxifyllin: Erhöhtes Blutungsrisiko. Verstärkte klinische Überwachung und häufigere Überprüfung der Blutungszeit.
- Zidovudin: Eine Woche nach Beginn der NSAR-Behandlung kann eine schwere Anämie durch toxische Wirkung des Zidovudins auf die Erythropoese auftreten. Daher ist eine Kontrolle des kompletten Blutbildes und des Retikulozytenwertes 1 – 2 Wochen nach Beginn der NSAR-Behandlung notwendig.
- Sulfonylharnstoffe: NSAR können die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen erhöhen, indem sie diese aus der Plasmaeiweißbindung verdrängen.

Kombinationen, die berücksichtigt werden müssen:

- Betarezeptorenblocker: Die Behandlung mit NSAR kann durch Hemmung der Prostaglandinsynthese die antihypertensive Wirkung vermindern.
- Ciclosporin und Tacrolimus: Durch Beeinflussung renaler Prostaglandin-Wirkungen kann die Nephrotoxizität verstärkt werden. Während der Kombinationstherapie ist die Nierenfunktion zu überwachen.
- Thrombolytika: Erhöhtes Blutungsrisiko.
- Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Probenecid: Die Plasmakonzentration von Dexketoprofen kann ansteigen. Diese Wechselwirkung kann auf eine Hemmung der renalen tubulären Sekretion und der Glucuronidierung zurückgeführt werden und erfordert eine Anpassung der Dexketoprofen-Dosis.
- Herzglykoside: NSAR können den Plasmaspiegel der Herzglykoside erhöhen.
- Mifepriston: Es besteht das theoretische Risiko, dass Prostaglandin-Synthesehemmer die Wirkung von Mifepriston verändern können. Begrenzte Hinweise deuten darauf hin, dass die Anwendung von NSAR am Tag der Prostaglandingabe weder die Wirkung von Mifepriston oder des Prostaglandins im Hinblick auf Zervixreifung oder Uteruskontraktilität noch die klinische Wirksamkeit des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs beeinflusst.
- Chinolon-Antibiotika: Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass hohe Dosen von Chinolonen in Kombination mit NSAR das Risiko für das Auftreten von Krämpfen erhöhen.
- Tenofovir: Die gemeinsame Anwendung mit NSAR kann Harnstoff-Stickstoff- und Kreatinin-Laborparameter erhöhen. Um eine mögliche gemeinsame Beeinflussung der Nierenfunktion gering zu halten, muss die Nierenfunktion überwacht werden.
- Deferasirox: Die gemeinsame Anwendung mit NSAR kann das Risiko für gastrointestinale Toxizität erhöhen. Engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich, wenn Deferasirox mit diesen Substanzen kombiniert wird.
- Pemetrexed: Durch gemeinsame Anwendung mit NSAR kann die Elimination von Pemetrexed vermindert werden. Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn höhere NSAR-Dosen angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunkti-

onsstörung (Kreatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) muss die Anwendung von NSAR in der Zeit von 2 Tagen vor bis 2 Tagen nach Pemetrexed-Anwendung vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Sympal injekt 50 mg ist während des dritten Schwangerschaftstrimenons und während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-Synthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen war von weniger als 1 % auf etwa 1,5 % erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandin-Synthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantativem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandin-Synthesehemmer erhielten. Nichtsdestotrotz haben Studien an Tieren keine Reproduktionstoxizität von Dexketoprofen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Dexketoprofen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Dexketoprofen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Dexketoprofen bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Dexketoprofen ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Dexketoprofen sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandin-Synthesehemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
    - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
    - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
    - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
    - Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dexketoprofen beim Menschen mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Sympal ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Anwendung von Sympal kann, wie die Anwendung anderer NSAR, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Dexketoprofen in Betracht gezogen werden.

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

Sympal injekt 50 mg kann Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen oder Schläfrigkeit verursachen. In diesen Fällen können die Reaktionsfähigkeit, die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Ereignisse, bei denen zumindest der Verdacht eines Zusammenhangs mit der parenteralen Gabe von Dexketoprofen-Trometamol bestand, sowie Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung von Sympal injekt 50 mg gemeldet wurden, sind, geordnet nach Organsystemklassen und Häufigkeit, nachstehend tabellarisch aufgeführt:

SYSTEMORGANKLASSE	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie		Neutropenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Kehlkopfödem	anaphylaktische Reaktion, einschließlich anaphylaktischer Schock	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hypertriglyzeridämie, Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Somnolenz	Parästhesie, Synkope		
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		
Herzerkrankungen			Extrasystolen, Tachykardie		Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hitzegefühl	Hypertonie, oberflächliche Thrombophlebitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums			Bradypnoe	Bronchospasmus, Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Abdominalschmerz, Dyspepsie, Diarrhoe, Obstipation, Hämatemesis, Mundtrockenheit	peptisches Ulkus, peptisches Ulkus mit Blutung, peptisches Ulkus mit Perforation (siehe Abschnitt 4.4)	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			hepatozelluläre Schädigung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Dermatitis, Pruritus, Ausschlag, Hyperhidrosis	Urtikaria, Akne	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Angioödem, Gesichtsödem, Lichtempfindlichkeitsreaktion	Fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			muskuloskelettale Steifigkeit, Gelenksteife, Muskelkrampf, Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			akutes Nierenversagen, Polyurie, Nierenschmerz, Ketonurie, Proteinurie	Nephritis oder nephrotisches Syndrom	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Menstruationsstörung, Prostataerkrankung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle	Fieber, Ermüdung, Schmerz, Kältegefühl	Schüttelfrost, periphere Ödeme		

SYSTEMORGANKLASSE	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	einschließlich Entzündung, Hämatom oder Blutung				
Untersuchungen			Leberfunktionstest anormal		

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, die manchmal tödlich verlaufen, besonders bei älteren Patienten, können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Nach Anwendung sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Melaena, Hämatemesis, Mundulzeration und die Verschlimmerung einer Colitis ulcerosa und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) berichtet worden. Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet.

Im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie wurde über Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz berichtet.

Wie bei anderen NSAR können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Aseptische Meningitis, die insbesondere bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes oder Mischkollagenosen vorkommen kann; hämatologische Reaktionen (Purpura, aplastische und hämolytische Anämie, selten Agranulozytose und Knochenmarkshypoplasie).

Sehr selten bullöse Hautreaktionen, wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für das Auftreten von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. Bei vergleichbaren Arzneimitteln traten gastrointestinale Störungen (Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen) und neurologische Störungen (Schläfrigkeit, Schwindel, Desorientierung, Kopfschmerzen) auf.

Im Falle einer versehentlichen oder beabsichtigten Überdosierung sollte eine sofortige, der klinischen Verfassung des Patienten entsprechende, symptomatische Therapie eingeleitet werden.

Dexketoprofen-Trometamol kann durch Dialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Propionsäurederivate; ATC-Code: M01AE17

Dexketoprofen-Trometamol ist das Trometamolsalz der S-(+)-2-(3-Benzoylphenyl)propionsäure, ein analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch wirkender Stoff, der zur Arzneimittelgruppe der nichtsteroidalen Analgetika/Antirheumatika (M01AE) gehört.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Analgetika/Antirheumatika beruht auf der Verminderung der Prostaglandinsynthese durch Hemmung des Cyclooxygenase-Systems. Im Speziellen wird die enzymatische Überführung der Arachidonsäure in zyklische Endoperoxide, PGG_2 und PGH_2 gehemmt, welche die Vorstufen für die Prostaglandine PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ und PGD_2, sowie Prostazyklin (PGI_2) und Thromboxane (TxA_2 und TxB_2) sind. Außerdem kann die Prostaglandinsynthesehemmung andere Entzündungsmediatoren, beispielsweise die Kinine, beeinflussen und auf diese Weise indirekt die Hauptwirkung additiv ergänzen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Tieren und Menschen wurde gezeigt, dass Dexketoprofen die Cyclooxygenase-Isoenzyme COX-1 und COX-2 hemmt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien an verschiedenen Schmerzmodellen zeigten, dass Dexketoprofen eine effektive analgetische Wirkung besitzt.

Die analgetische Wirksamkeit von intramuskulär und intravenös verabreichtem Dexketoprofen bei mäßigen bis starken Schmerzen wurde sowohl an verschiedenen chirurgischen Schmerzmodellen (orthopädische und gynäkologisch/abdominale Eingriffe) als auch bei Schmerzen des Bewegungsapparates (Modell der akuten Rückenschmerzen) und bei Nierenkolik untersucht.

In den durchgeführten Studien trat die analgetische Wirkung schnell ein und der stärkste analgetische Effekt war innerhalb von 45 Minuten zu beobachten. Die Dauer der analgetischen Wirkung nach der Gabe von 50 mg Dexketoprofen beträgt im Allgemeinen 8 Stunden.

Klinische Studien zur postoperativen Schmerztherapie haben gezeigt, dass Sympal injekt 50 mg, wenn es in Kombination mit Opioiden gegeben wird, den Opioidbedarf signifikant reduziert. In postoperativen Schmerzstudien, bei denen die Patienten Morphin über eine PCA-Pumpe erhielten, benötigten die mit Dexketoprofen behandelten Patienten signifikant weniger Morphin (30 – 45 % weniger) als die Patienten in der Placebogruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer Gabe von Dexketoprofen-Trometamol beim Menschen wird C_{max} nach durchschnittlich 20 Minuten (10 – 45 min) erreicht. Für Einzeldosen von 25 bis 50 mg ist die Fläche unter der Kurve (AUC) dosisproportional sowohl für die intramuskuläre und als auch die intravenöse Verabreichung.

Verteilung

Wie bei anderen Stoffen mit einer hohen Plasmaeiweißbindung (99 %) liegt das mittlere Verteilungsvolumen unter 0,25 l/kg. Die Verteilungshalbwertszeit für Dexketoprofen beträgt 0,35 Stunden und die Eliminationshalbwertszeit zwischen 1 und 2,7 Stunden.

In pharmakokinetischen Studien mit mehrfacher Verabreichung wurde gezeigt, dass C_{max} und AUC nach der letzten intramuskulären oder intravenösen Verabreichung sich nicht von denen unterschieden, die nach einer Einzeldosis beobachtet wurden. Dies weist darauf hin, dass keine Wirkstoffakkumulation stattfindet.

Biotransformation und Elimination

Nach Verabreichung von Dexketoprofen-Trometamol wird im Harn nur das S-(+)-Enantiomer gefunden, woraus geschlossen werden kann, dass beim Menschen keine Inversion in das R-(−)-Enantiomer erfolgt.

Die Elimination von Dexketoprofen erfolgt hauptsächlich durch Glucuronidierung und anschließende renale Ausscheidung.

Ältere Menschen

Bei gesunden älteren Probanden (≥ 65 Jahre) war die Substanzbelastung nach oraler Einmal- und Mehrfachdosierung signifikant höher als bei jungen Probanden (bis zu 55 %). Allerdings gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bei C_{max} und t_{max}. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit war nach einmaliger und wiederholter Dosis verlängert (bis zu 48 %) und die scheinbare Gesamtkörper-Clearance war reduziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Immunpharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur chronischen Toxizität bei Mäusen und Affen ergaben für die höchste Dosis, bei der keine Nebenwirkungen auftraten (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), einen Wert, der doppelt so hoch war wie die empfohlene maximale Dosis für Menschen. Beim Affen wurden als Hauptnebenwirkungen nach Verabreichung höherer Dosen Blut in den Fäzes, verringerte Gewichtszunahme und, bei der höchsten Dosis, erosive gastrointestinale Läsionen beobachtet. Diese Effekte traten bei Dosen auf, die einer 14- bis 18-fach höheren Exposition als der empfohlenen maximalen Dosis für Menschen entsprechen.

Es liegen keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf ein kanzerogenes Potenzial vor.

Wie für die gesamte pharmakologische Klasse der NSAR bekannt, kann auch Dexketoprofen in Tiermodellen Veränderungen der embryo-fetalen Überlebensrate hervorrufen, sowohl indirekt über die gastrointestinale Toxizität bei den trächtigen Muttertieren, als auch direkt durch Wirkung auf die Entwicklung des Fetus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol (96 %)
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Sympal injekt 50 mg darf nicht in kleinen Volumina (z. B. in einer Spritze) mit Lösungen von Dopamin, Promethazin, Pentazocin, Pethidin oder Hydroxyzin gemischt werden, da dies zu einem Niederschlag in der Lösung führt.

Nach Anweisung in Abschnitt 6.6 hergestellte Infusionslösungen mit Dexketoprofen dürfen nicht mit Promethazin und Pentazocin gemischt werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, ausgenommen mit den im Abschnitt 6.6 genannten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach dem Verdünnen gemäß den Anweisungen im Abschnitt 6.6 hat sich die verdünnte Lösung bei einer Lagerung bei 25 °C als chemisch stabil über 24 Stunden erwiesen, vorausgesetzt, sie wird ausreichend vor natürlichem Tageslicht geschützt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung unverzüglich angewendet werden. Wird sie nicht unverzüglich angewendet, ist der Anwender für Zeiten und Bedingungen der Lagerung vor und während der Anwendung selbst verantwortlich. Sie sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 – 8 °C gelagert werden, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gefärbte Typ-I-Glas-Ampullen mit 2 ml Injektions-/Infusionslösung.

Packung mit 1 Ampulle
Packung mit 5 Ampullen
Packung mit 10 Ampullen
Klinikpackung mit 50 (5 × 10) Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sympal injekt 50 mg ist in kleinen Volumina (z. B. in einer Spritze) mischbar mit Injektionslösungen von Heparin, Lidocain, Morphin und Theophyllin.

Für die Anwendung als intravenöse Infusion wird der Inhalt einer Ampulle (2 ml) Sympal injekt 50 mg mit 30 bis 100 ml einer Kochsalz-, Glukose- oder Ringer-Laktat-Lösung verdünnt. Die Lösung sollte unter aseptischen Bedingungen verdünnt und vor natürlichem Tageslicht geschützt werden (siehe auch Abschnitt 6.3). Die verdünnte Lösung muss klar sein.

Sympal injekt 50 mg Injektionslösung, verdünnt mit 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder Glucoselösung, hat sich als kompatibel mit den folgenden Arzneimitteln erwiesen: Dopamin, Heparin, Hydroxyzin, Lidocain, Morphin, Pethidin und Theophyllin.

Der Wirkstoff wird nicht absorbiert, wenn verdünnte Lösungen von Sympal injekt 50 mg in Plastikbehältnissen oder Applikationshilfen aus Ethylenvinylacetat (EVA), Cellulosepropionat (CP), Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) und Polyvinylchlorid (PVC) aufbewahrt wird.

Sympal injekt 50 mg ist zur einmaligen Anwendung bestimmt; Reste sind zu verwerfen. Vor der Anwendung sollte die Lösung in Augenschein genommen werden, um sicher zu gehen, dass sie klar und farblos ist. Bei Vorhandensein von Schwebstoffen sollte die Lösung nicht verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Tel.: (030) 6707 - 0 (Zentrale)
Fax: (030) 6707 - 2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

41690.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11.12.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03.08.2007

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig