

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tim®-Ophtal® 0,1 % sine
1 ml Augentropfen enthält 1,37 mg Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.).

Tim®-Ophtal® 0,25 % sine
1 ml Augentropfen enthält 3,42 mg Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.).

Tim®-Ophtal® 0,5 % sine
1 ml Augentropfen enthält 6,83 mg Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.).

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.)

1 ml Lösung enthält: Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.) 1,37 mg/3,42 mg/6,83 mg entsprechend 1 mg/2,5 mg/5 mg Timolol.

Sonstige Bestandteile:
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension), sofern mehrere Risikofaktoren, wie z. B. hohes Alter, hoher intraokularer Druck, große Cup-Disc-Ratio oder eine dünne zentrale Hornhaut bestehen.
- Grüner Star (chronisches Offenwinkelglaukom)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % und 0,5 % sine, Augentropfen werden in den Bindehautsack eingetroffen und sind für die Dauertherapie vorgesehen.

Je nach Höhe des intraokularen Drucks beginnt die Therapie mit 2-mal täglich 1 Tropfen 0,1 % Timolol-Augentropfen.

Bei Bedarf kann die Dosis auf 2-mal täglich 1 Tropfen 0,25 % oder 0,5 % Timolol-Augentropfen gesteigert werden.

Bei der Druckeinstellung ist zu beachten, dass die anfängliche Drucksenkung bis zu 50 % betragen kann und es danach zu einer Wirkungsabnahme kommen kann (Tachyphylaxie). Nach 3–12 Monaten stabilisiert sich die Druckreduktion. Eine regelmäßige Druckkontrolle ist daher besonders in den ersten Tagen nach Ansetzen von Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine wichtig.

Bei oraler Gabe von β -Rezeptorenblockern ist mit einer Drucksenkung am Auge zu rechnen, daher ist zu überprüfen, ob eine lokale Anwendung von Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine dann noch notwendig ist. Besteht schon eine systemische Gabe von β -Rezeptorenblockern, so ist der zusätzliche Effekt topisch verabreichter Mittel allerdings geringer.

Bei Patienten mit stark pigmentierter Iris kann die Drucksenkung verzögert oder abgeschwächt eintreten.

Mögliche systemische Nebenwirkungen können reduziert werden, indem man nach der Anwendung etwa 1 Minute lang mit dem Finger einen Druck auf den Tränenkanal ausübt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, bronchiale Hyperreagibilität, bestehendes oder anamnestisch bekanntes Bronchialasthma, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen, Sinusbradykardie, AV-Block zweiten und dritten Grades, dekompensierte Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, schwere allergische Rhinitis und dystrophische Störungen der Hornhaut.

Bei Patienten mit eingeschränkter Herzfähigkeit sollte die gleichzeitige Gabe von lokalen Betarezeptorenblockern wie Timolol und oralen oder intravenösen Calciumantagonisten vermieden werden, da AV-Überleitungsstörungen, Linksherzinsuffizienz und Hypotonie auftreten können.

Bei Patienten mit Hirndurchblutungsstörungen ist Vorsicht geboten. Sollten sich nach Aufnahme der Behandlung mit Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine Hinweise auf eine verminderte Hirndurchblutung ergeben, so ist eine alternative Therapie zu erwägen.

Bei Patienten mit Muskelschwäche ist Vorsicht geboten: Unter Timolol-Augentropfen wurde von einer verstärkten Muskelschwäche im Sinne myasthenischer Symptome wie Doppelbilder, hängende Lider und allgemeiner Schwäche berichtet.

Bei Patienten mit nächtlicher Druckerhöhung sind Timolol-Augentropfen nicht geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko anaphylaktischer Reaktionen: Während der Behandlung mit Betarezeptorenblockern können Patienten mit einer Atopie oder einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf eine Vielfalt von Allergenen in der Vorgeschichte stärker auf die wiederholte zufällige, diagnostische oder therapeutische Exposition gegenüber diesen Allergenen reagieren. Diese Patienten können unter Umständen nicht auf die Adrenalinlösung ansprechen, die üblicherweise zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen angewendet wird.

Wie bei jeder Glaukombehandlung sollte der Augeninnendruck und die Hornhaut regelmäßig untersucht werden.

Unter der Behandlung mit Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine können die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiert sein.

Kontaktlinsen sollen vor dem Eintropfen herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Nach chirurgischer Behandlung des Glaukoms wurde unter der Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen, über Aderhautabhebungen verbunden mit okulärer Hypotonie berichtet. Dies wurde für die Substanzen Timolol und Acetazolamid beschrieben.

Die Anwendung von Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Frühgeborene und Kleinkinder

Sehr selten wurde über Apnoe bei Neugeborenen berichtet, möglicherweise im Zusammenhang mit der Unreife dieser Patienten. Wegen der Möglichkeit zentralnervöser Wirkungen wird daher die Anwendung bei Früh- und Neugeborenen nicht empfohlen. Es zeigte sich in einigen Fällen, dass die Anwendung von Timolol-Augentropfen bei Neugeborenen und Kleinkindern zu wesentlich höheren Timolol-Plasmaspiegeln führt als bei Erwachsenen. Daher sollten Kleinkinder für die Therapie mit Timolol genau ausgewählt werden und nach Therapiebeginn sorgfältig im Hinblick auf Anzeichen einer systemischen Betablockade überwacht werden.

Kinder

Über die Anwendung von Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor. Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine sollte daher bei Kindern nur bei Vorliegen eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von adrenalinhaltigen Augentropfen kann es zu einer Erweiterung der Pupille kommen.

Die augendrucksenkende Wirkung von Timolol wird durch die Gabe von adrenalin- oder pilocarpinhaltigen Augentropfen verstärkt. Die gleichzeitige Anwendung von zwei lokalen ophthalmologischen Betarezeptorenblockern wird nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Betarezeptorenblockern ist eine wechselseitige Wirkungsverstärkung sowohl am Auge (Drucksenkung) als auch am kardiovaskulären System möglich.

Hypotonie und/oder Bradykardie können als unerwünschte Wirkungen verstärkt auftreten, wenn Timolol zusammen mit oralen Calciumantagonisten, Digitalis, Katecholaminspeicher-entleerenden Präparaten oder Beta-Rezeptorenblockern verabreicht wird. Bei Patienten mit eingeschränkter Herzfähigkeit sollte die gleichzeitige Gabe von lokalen Betarezeptorenblockern wie Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine und oralen oder intravenösen Calciumantagonisten vermieden werden, da AV-Überleitungsstörungen, Linksherzinsuffizienz und Hypotonie auftreten können.

Die neuromuskuläre Blockade durch Tubocurarin kann durch die Betarezeptorenhemmung (durch Tim®-Ophtal® 0,1 %/0,25 %/0,5 % sine) verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln zur Senkung des erhöhten Blutdrucks oder zur Behandlung von Herzerkrankungen (z. B. reserpinhaltige Präparate), können Blutdrucksenkung und deutliche Pulsverlangsamung verstärkt auftreten.

Bei gleichzeitiger Einnahme von chinidinartig wirkenden Antiarrhythmika kann ein kardiodepressiver Effekt verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Herzglykosiden kann die negative chronotrope und dromotrope Wirkung verstärkt werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Betarezeptorenblockern und β_2 -Sympathomimetika ist eine Wirkungsverminderung der β_2 -Sympathomimetika sowie die Auslösung von schweren Bronchospasmen möglich.

Bei gleichzeitiger Gabe von Insulin oder anderen Antidiabetika kann ein Glukosemangel insbesondere unter gleichzeitiger körperlicher Belastung im Blut (Hypoglykämie) ausgelöst oder verstärkt werden und dessen Anzeichen verschleiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Timolol liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Timolol keine teratogenen Effekte, es wurden jedoch fetotoxische Wirkungen beobachtet (siehe 5.3). Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine darf nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Bei der Anwendung in der Nähe des Geburtstermins besteht die Möglichkeit des Auftretens von Bradykardie, Hypoglykämie und Atemdepression (neonatale Asphyxie) beim Neugeborenen; bei anderen β -Blockern sind Fälle von β -Blockade bei Neugeborenen beschrieben worden. Aus diesem Grunde müssen Neugeborene in den ersten Tagen nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

Timolol tritt auch bei der Anwendung am Auge in die Muttermilch über und kann dort höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma erreichen. Obwohl die mit der Milch aufgenommene Wirkstoffmenge keine Gefahr für das Kind darstellt, sollten Säuglinge auf Anzeichen einer β -Blockade überwacht werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Sehleistung beeinflussen und das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Augen:

Reizerscheinungen an den Augen wie Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis sowie Sehstörungen, Diplopie, reduzierte Hornhautsensibilität, Ptosis und Trockenheitsgefühl der Augen.

Endokrines System:

Verdeckung der Symptome einer Hypoglykämie bei insulinabhängigen Diabetikern.

Magen-Darm-Trakt:

Übelkeit, Diarrhö.

Nervensystem:

Kopfschmerzen, Schwindel, Schwächegefühl; depressive Verstimmung, Verstärkung der Symptomatik einer Myasthenia gravis, Parästhesien.

Systemische Nebenwirkungen:

Herz-Kreislauf-System

Bradykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Synkopen, AV-Block, zerebrovaskulärer Insult, zerebrale Ischämie, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Schmerzen im Brustbereich, Herzstillstand.

Respirationstrakt

Bronchospasmen (besonders bei Patienten mit vorbestehenden bronchospastischen Erkrankungen), respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe.

Haut

Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. lokalisierte und generalisierte Exantheme und Urtikaria.

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalkifizierungen unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten berichtet.

Hinweise:

Systemische Nebenwirkungen können durch die Kompression der abführenden Tränenwege bei der Anwendung vermindert werden.

Nach Absetzung kann die Wirkung mehrere Tage anhalten. Wird Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine nach längerer Gabe abgesetzt, besteht noch für 2–4 Wochen ein drucksenkender Effekt. Betablocker können bei einseitiger Gabe auch einen drucksenkenden Effekt auf dem unbehandelten Auge haben. Bei Patienten mit nächtlicher Druckerhöhung ist Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine nicht geeignet.

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
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome bei Überdosierung:

Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Bradykardie bis zum Herzstillstand führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Therapie bei Überdosierung:

Neben allgemeinen Maßnahmen müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden.

Als Gegenmittel können gegeben werden:

Atropin: 0,5–2 mg intravenös als Bolus.
Glukagon: initial 1–10 mg intravenös, dann 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion.
 β -Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt: Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Adrenalin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachtherapie erwogen werden.

Bei Bronchospasmus können β_2 -Sympathomimetika (als Aerosol, bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame i. v. Gabe von Diazepam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmikum, Glaukoommittel, Beta-Rezeptorenblocker
ATC-Code: S01ED01

Timolol ist ein nicht-selektiver Beta-Rezeptorenblocker ohne nennenswerte sympathomimetische Eigenwirkung oder lokalanästhetische (membranstabilisierende) Eigenschaften. Timolol hemmt sowohl die β_1 -Rezeptoren, die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind, als auch die β_2 -Rezeptoren.

Der stimulierende Effekt der Katecholamine auf das Herz wird durch Timolol reduziert. Als Folge werden die Erregungsleitung am AV-Knoten verlangsamt und die Herzfrequenz und das Schlagvolumen gesenkt. Die Blockierung der Betarezeptoren in den Bronchien und Bronchiolen führt zu einer Erhöhung des Atemwegswiderstandes durch ein Überwiegen des Parasympathikus.

Wirkung am Auge

Timolol-haltige Augentropfen senken sowohl den erhöhten als auch den normalen Augeninnendruck.

Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timolol den Augeninnendruck senkt, ist bisher nicht bekannt.

Eine fluorophotometrische Studie sowie tonographische Untersuchungen lassen jedoch vermuten, dass seine Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht. In einigen Studien wurde auch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt. Die Wirkung von Timolol setzt im allgemeinen rasch ein, ungefähr 20 Minuten nach lokaler Verabreichung am Auge. Die maximale Senkung des Augeninnendrucks ist

nach ein bis zwei Stunden erreicht. Eine deutliche Verminderung des Augeninnendrucks hält unter Timolol-Augentropfen 0,25 % oder 0,5 % bis zu 24 Stunden an. Wie bei anderen augendrucksenkenden Mitteln wurde auch bei Timolol nach längerer Therapie ein vermindertes Ansprechen bei einigen Patienten festgestellt. In einer Langzeitstudie, in der 164 Patienten mindestens 3 Jahre lang untersucht wurden, konnten aber, sobald der Augeninnendruck einmal eingestellt war, keine wesentlichen Veränderungen mehr festgestellt werden.

Im Gegensatz zu den Miotika senkt Timolol den Augeninnendruck ohne nennenswerte Beeinflussung von Akkommodation oder Pupillengröße. Besonders für Katarakt-Patienten ist das Fehlen der Miosis von Vorteil. Werden Patienten von Miotika umgestellt, kann nach Abklingen der Miotikawirkung eine Refraktionskorrektur nötig sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kammerwasserspiegel

Bei Kaninchen wurden maximale Kammerwasserspiegel von 461 ng/100 mg 60 Minuten nach Gabe von 1 Tropfen Timolol 1,0 % gemessen.

Beim Menschen betrugen die Kammerwasserspiegel von Timolol in der 1. und 2. Stunde nach Verabreichung von 2 Tropfen Timolol 0,5 % 150 ng/100 mg. Nach Ablauf von 7 Stunden sank der Spiegel bis auf 10 ng/100 mg.

Okuläre Gewebespiegel

Nach Applikation eines Tropfens einer 0,25%igen Lösung ¹⁴C-markierten Timolols wurden beim Kaninchenauge in den verschiedenen okulären Geweben maximale Radioaktivitäten nach 15 bis 60 Minuten erreicht. In Hornhaut, Nickhaut und Iris/Ziliarkörper wurden Radioaktivitäten entsprechend 1–10 ng Timolol/100 mg Gewebe gemessen.

Systemische Resorption

Untersuchungen haben gezeigt, dass Timolol nach lokaler Anwendung am Auge systemisch resorbiert wird. In einer Studie wurde bei allen untersuchten gesunden Probanden und Patienten Timolol im Urin nachgewiesen. (Timololhydrogenmaleat und seine Metaboliten werden größtenteils durch die Nieren ausgeschieden).

Blutspiegel

Blutspiegel von Timolol sind beim Menschen nach lokaler Gabe am Auge bei der empfohlenen klinischen Dosierung häufig nicht nachweisbar (kleiner als 2 ng/ml), weder nach Einmalgabe noch nach einer Behandlungszeit von 2 Wochen. Die maximalen gemessenen Plasmaspiegel waren 9,6 ng/ml bei einer Dosierung von 2mal 2 Tropfen/Tag. Die maximalen Plasmaspiegel wurden nach 30–90 Minuten erreicht.

Es zeigte sich in einigen Fällen, dass die Anwendung von Timolol-Augentropfen bei Neugeborenen und Kleinkindern in der empfohlenen Dosierung zu wesentlich höheren Timolol-Plasmaspiegeln führte als bei Erwachsenen. Der Plasmaspiegel bei einem 3 Wochen alten Neugeborenen betrug unter Gabe von 2mal täglich 1 Tropfen 0,25 %igen Timolol-Augentropfen 34 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Exposition mit Timolol beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Dosis lag. Die Relevanz für den Menschen wird als gering angesehen.

In Untersuchungen an Kaninchen und Mäusen über 1 bzw. 2 Jahre mit lokal verabreichtem Timololhydrogenmaleat traten keine unerwünschten Effekte am Auge auf. Eine ausführliche Mutagenitätsprüfung liegt nicht vor. Bisherige Tests verliefen negativ. In Langzeitstudien zur Kanzerogenität an Ratte und Maus kam es, allerdings erst in sehr hohen Dosen, zu einem statistisch signifikanten Anstieg von Tumoren und Karzinomen (Phäochromozytome (Ratte), Uteruspolypen, Lungentumore, Adenokarzinome der Mamma in Verbindung mit erhöhtem Serumprolaktinspiegel, Neoplasien allgemein (Maus)).

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität brachten keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Fertilität weiblicher oder männlicher Ratten durch Timolol. In Embryotoxizitätsstudien zeigte Timolol keine teratogenen Wirkungen bei Maus, Ratte und Kaninchen. Beim Kaninchen wurde jedoch eine vermehrte Resorption der Feten beobachtet, die auch bei der Maus, allerdings nur im maternal toxischen Dosisbereich, auftrat. Bei der Ratte kam es zu Verzögerungen der Ossifikation, die sich nicht auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen auswirkte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.); Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat; Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die Einzeldosisbehälter sind jeweils nur für eine Anwendung bestimmt und nach dem Gebrauch wegzuerwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Einzeldosisbehälter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 %, 0,5 % sine: Packungen mit 30*, 60, 120 Einzeldosisbehältnissen mit je 0,5 ml Augentropfen. 10 Einzeldosisbehälter mit je 0,5 ml Augentropfen (nur als Ärztemuster).

* Diese Packungsgröße ist für Tim®-Ophtal® 0,1 % sine zur Zeit nicht im Handel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

DR. WINZER PHARMA GMBH
Brunsbütteler Damm 165-173
13581 Berlin
E-Mail: winzer@bausch.com

8. Zulassungsnummern

3003348.01.00
3003348.02.00
3003348.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung
01.12.2004

10. Stand der Information

04.2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt