

Vesanoid 10 mg Weichkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vesanoid 10 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

1 Kapsel enthält 10 mg Tretinoin

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Kapsel enthält 107,92 mg Sojabohnenöl.

Die Kapselhülle enthält 1,93–2,94 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapseln

Zweifarbige orangegelb/rotbraune Kapseln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vesanoid (Tretinoin) wird zur Induktion der Remission bei akuter Promyelozytenleukämie (APL; FAB-Klassifikation AML-M3) angewendet.

Diese Behandlung kann sowohl bei bisher unbehandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen nach einer Standardchemotherapie (Anthracycline und Cytarabin oder gleichwertige Therapien) ein Rezidiv aufgetreten ist, oder bei Patienten, die auf eine Chemotherapie nicht ansprechen, durchgeführt werden.

Die Ergänzung einer Chemotherapie durch Tretinoin verlängert im Vergleich mit Chemotherapie allein die Überlebenszeit und senkt das Rezidivrisiko.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 45 mg/m² Körperoberfläche, aufgeteilt auf 2 gleiche Einzeldosen. Dies entspricht einer Erwachsenendosis von ca. 8 Kapseln.

Die Kapseln sollten mit Wasser eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut werden. Es wird empfohlen, die Kapseln mit einer Mahlzeit oder kurz danach einzunehmen.

Über die Verwendung von Tretinoin bei **Kindern** liegen derzeit nur limitierte Informationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor.

Pädiatrische Patienten können mit 45 mg/m² behandelt werden, solange keine schweren Nebenwirkungen auftreten. Besonders bei Kindern mit hartnäckigen Kopfschmerzen sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Die Behandlung sollte bis zum Erreichen einer Vollremission oder bis zu maximal 90 Tagen fortgeführt werden.

Da derzeit nur limitierte Informationen über **Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz** vorliegen, sollte die Dosis vorsichtshalber auf 25 mg/m² Körperoberfläche reduziert werden.

Eine anthracyclinhaltige Chemotherapie in Standarddosierung sollte zu dem Therapie-

schema mit Tretinoin wie folgt hinzugefügt werden (siehe Abschnitt 4.4):

- Leukozytenzahl zu Beginn der Therapie über $5 \times 10^9/l$: Beginn der Chemotherapie zusammen mit Tretinoin am Tag 1.
- Leukozytenzahl zu Beginn der Therapie unter $5 \times 10^9/l$, aber rascher Anstieg unter der Tretinoin-Therapie: **sofortiger** Beginn der Chemotherapie, wenn die Leukozytenzahl am Tag 5 über $6 \times 10^9/l$ oder am Tag 10 über $10 \times 10^9/l$ oder am Tag 28 über $15 \times 10^9/l$ liegt.
- Bei allen anderen Patienten sollte die Chemotherapie sofort nach Erreichen der Vollremission eingeleitet werden.

Eine Änderung der Tretinoin-Dosierung ist nicht notwendig, wenn die Tretinoin-Therapie wegen einer Hyperleukozytose durch eine Chemotherapie ergänzt wird.

Nach Abschluss der Tretinoin-Therapie und des ersten Chemotherapie-Zyklus sollte eine Erhaltungs-Chemotherapie auf der Grundlage von Anthracyclinen erfolgen, z. B. in Form von 2 weiteren Therapiezyklen in Abständen von 4 bis 6 Wochen.

Bei manchen Patienten können die Plasmaspiegel von Tretinoin trotz fortgesetzter Verabreichung signifikant abfallen.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Allergie gegen Tretinoin, Retinoide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Tetracycline (siehe Abschnitt 4.5).

Vitamin A (siehe Abschnitt 4.5).

Vesanoid enthält Sojabohnenöl. Deshalb ist Vesanoid bei Patienten mit Allergie gegen Soja oder Erdnüsse kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tretinoin darf an Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL) nur unter strenger Überwachung eines in der Behandlung hämatologischer/onkologischer Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Bei Patienten mit APL sind während der Tretinoin-Therapie unterstützende Maßnahmen angezeigt, z. B. Blutungsprophylaxe und umgehende Behandlung von Infektionen. Blutbild, Gerinnungsstatus, Leberfunktionswerte und Triglyzerid- und Cholesterinspiegel dieser Patienten sollten häufig kontrolliert werden.

In klinischen Studien wurde häufig (in 75 % der Fälle) eine Hyperleukozytose beobachtet, die manchmal mit dem sogenannten Retinsäuresyndrom (Retinoic Acid Syndrome/RAS) einherging. Ein RAS wurde bei vielen mit Tretinoin behandelten Patienten mit APL (in manchen Prüfzentren bis zu 25 %) beobachtet.

Charakteristisch für ein RAS sind Fieber, Dyspnoe, akute Atemnot, Lungeninfiltrate, Pleura- und Perikardergüsse, Hypotonie, Ödeme, Gewichtszunahme, Leber-, Nieren- und Multiorganversagen.

Ein RAS wird häufig von einer Hyperleukozytose begleitet und kann zum Tode führen.

Die Inzidenz des RAS wird herabgesetzt, wenn die Tretinoin-Therapie auf der Grundlage der Leukozytenwerte durch eine Chemotherapie in Standarddosierung ergänzt wird. Die aktuellen Empfehlungen zur Behandlung und Verabreichung werden im Abschnitt 4.2 ausführlich beschrieben.

Wenn bei einem Patienten subjektive oder objektive Symptome des RAS auftreten, sollte sofort eine Behandlung mit Dexamethason (10 mg alle 12 Stunden maximal 3 Tage lang oder bis zum Verschwinden der Symptome) eingeleitet werden.

In Fällen eines mäßigen oder schweren RAS sollte eine zeitweilige Unterbrechung der Vesanoid Therapie in Betracht gezogen werden.

Vesanoid kann einen Pseudotumor cerebri hervorrufen. Dieses Krankheitsbild sollte mit den etablierten medizinischen Verfahren behandelt werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung nicht ansprechen, sollte ein vorübergehendes Absetzen von Vesanoid in Betracht gezogen werden.

Ein Sweet Syndrom oder eine akute febrile neutrophile Dermatitis sprach unverzüglich auf eine Corticoidtherapie an.

Im ersten Behandlungsmonat besteht ein Thromboserisiko (sowohl venös als auch arteriell), von dem jedes Organsystem betroffen sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei einer Behandlung von Patienten mit einer Kombination aus Vesanoid und Antifibrinolytika wie z. B. Tranexamsäure, Aminocaprinsäure oder Aprotinin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kalziumspiegel im Serum sollten während der Therapie kontrolliert werden, da eine Hyperkalzämie auftreten kann.

Während der Behandlung mit Tretinoin sind mikrodosierte Gestagene („Minipille“) zur Kontrazeption nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.6).

Vesanoid enthält Sorbitol. Deshalb sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz Vesanoid nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tetracycline: Eine systemische Behandlung mit Retinoiden kann zu einer Steigerung des intrakraniellen Druckes führen. Da Tetracycline den intrakraniellen Druck ebenfalls steigern können, dürfen Patienten nicht gleichzeitig mit Tretinoin und Tetracyclinen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vitamin A: Wie andere Retinoide darf Tretinoin nicht in Kombination mit Vitamin A verabreicht werden, da sich Symptome einer Hypervitaminose A verschlimmern könnten (siehe Abschnitt 4.3).

Der Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Tretinoin wurde nicht untersucht. Da jedoch bekannt ist, dass die Bioverfügbarkeit von Substanzen aus der Klasse der Retinoide durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht wird, wird empfohlen, Tretinoin während oder kurz nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Vesanoid 10 mg Weichkapseln

Da Tretinoin vom P450-Enzymsystem in der Leber metabolisiert wird, besteht die Gefahr einer Veränderung der pharmakokinetischen Parameter bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die dieses System ebenfalls induzieren oder hemmen. Arzneimittel, die generell P450-Enzyme in der Leber induzieren, sind z. B. Rifampicin, Glucocorticoide, Phenobarbital und Pentobarbital. Arzneimittel, die P450-Enzyme generell hemmen, sind z. B. Ketoconazol, Cimetidin, Erythromycin, Verapamil, Diltiazem und Ciclosporin. Es liegen keine Daten vor, aus denen hervorgeht, dass eine gleichzeitige Verwendung dieser Arzneimittel die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Tretinoin steigert oder herabsetzt.

Es wurden seltene Fälle von tödlich verlaufenden thrombotischen Komplikationen bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit all-trans-Retinsäure und Antifibrinolytika wie Tranexamsäure, Aminocapronsäure oder Aprotinin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb ist bei einer gleichzeitigen Anwendung von all-trans-Retinsäure mit diesen Wirkstoffen Vorsicht geboten.

Es liegen keine Daten über eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Tretinoin und Daunorubicin oder Cytarabin vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Alle unten genannten Maßnahmen sollten unter Abwägung des Schweregrades der Erkrankung und der Dringlichkeit der Behandlung erfolgen.

Schwangerschaft: Vesanoid enthält ein dem Vitamin A ähnliches Retinoid. Deshalb sollte Vesanoid nicht von Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder wahrscheinlich schwanger werden. Tretinoin verursacht schwere Missbildungen, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird. Seine Verwendung ist bei schwangeren Frauen und bei Frauen, die unter der Behandlung mit Tretinoin oder einen Monat nach Ende einer solchen Behandlung schwanger werden könnten, kontraindiziert, es sei denn, dass der Nutzen der Tretinoin-Behandlung das Risiko für fetale Missbildungen überwiegt, wenn der Schweregrad der Erkrankung und die Dringlichkeit der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Für jeden Fetus besteht ein sehr hohes Risiko für Missbildungen, wenn während der Einnahme von Tretinoin – unabhängig von der Höhe der Dosis und der Dauer der Einnahme – eine Schwangerschaft eintritt oder besteht.

Daher darf die Behandlung mit Tretinoin bei Frauen im gebärfähigen Alter nur durchgeführt werden, wenn alle im Folgenden aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen beachtet wurden:

- Die Patientin wurde von ihrem Arzt über die Gefahren bei Eintritt einer Schwangerschaft während und bis zu 1 Monat nach Beendigung der Tretinoin-Behandlung informiert.
- Sie ist einverstanden, die zwingend vorgeschriebenen, wirksamen Kontrazeptionsmaßnahmen zuverlässig durchzu-

führen, d. h. eine zuverlässige Verhütungsmethode ohne Unterbrechung während und 1 Monat nach Beendigung der Tretinoin-Behandlung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

- Schwangerschaftstests müssen während der Therapie in monatlichen Abständen durchgeführt werden.

Sollte trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen unter der Behandlung mit Tretinoin oder bis zu 1 Monat nach Absetzen des Arzneimittels eine Schwangerschaft eintreten, besteht ein hohes Risiko für eine schwere fetale Missbildung, insbesondere wenn Tretinoin im ersten Schwangerschaftstrimenon verabreicht wird.

Stillzeit: Vor Beginn einer Therapie mit Tretinoin muss abgestellt werden.

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

Vesanoid hat einen geringen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, insbesondere wenn die Patienten an Schwindel oder starken Kopfschmerzen leiden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Tretinoin in den empfohlenen Tagesdosen behandelt werden, sind die häufigsten Nebenwirkungen subjektive und objektive Symptome einer Hypervitaminose A (wie bei anderen Retinoiden).

Ein RAS wurde bei vielen mit Tretinoin behandelten Patienten mit APL (in manchen Prüfzentren bis zu 25 %) beobachtet. Charakteristisch für ein RAS sind Fieber, Dyspnoe, akute Atemnot, Lungeninfiltrate, Pleura- und Perikardergüsse, Hypotonie, Ödeme, Gewichtszunahme, Leber-, Nieren- und Multiorganversagen. Ein RAS wird häufig von einer Hyperleukozytose begleitet und kann zum Tode führen. Zur Vorbeugung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Zusätzlich wurde über die folgenden Nebenwirkungen aus klinischen Studien und seit der Markteinführung berichtet: („Häufigkeit unbekannt“ entspricht Meldungen nach Markteinführung)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Häufigkeit unbekannt: Nekrotisierende Faszitis.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufigkeit unbekannt: Thrombozythämie, Basophilie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig (≥ 1/10): Verminderter Appetit.

Häufigkeit unbekannt: Hyperkalzämie.

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr häufig (≥ 1/10): Verwirrtheit, Angstzustände, Depression, Schlaflosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig (≥ 1/10): Kopfschmerzen, Erhöhung des intrakraniellen Drucks (Pseudotumor cerebri), benigner intrakranieller Bluthochdruck, Schwindel, Parästhesien.

Häufigkeit unbekannt: Schlaganfall.

Augenerkrankungen:

Sehr häufig (≥ 1/10): Sehstörungen, Erkrankungen der Bindehaut.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Sehr häufig (≥ 1/10): Einschränkung des Hörvermögens.

Herzerkrankungen:

Sehr häufig (≥ 1/10): Arrhythmien.

Häufigkeit unbekannt: Myokardinfarkt.

Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig (≥ 1/10): Rötungen und Hitzegefühl.

Häufigkeit unbekannt: Thrombosen, Vasculitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr häufig (≥ 1/10): Ateminsuffizienz, Nasentrockenheit, Asthma.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig (≥ 1/10): Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Pancreatitis, Cheilitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig (≥ 1/10): Erythem, Exanthem, Pruritus, Alopezie, Schwellen.

Häufigkeit unbekannt: Erythema nodosum, akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet Syndrom).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr häufig (≥ 1/10): Knochenschmerzen.

Häufigkeit unbekannt: Myositis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufigkeit unbekannt: Niereninfarkt.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Häufigkeit unbekannt: Geschwüre im Genitalbereich.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Applikationsort:

Sehr häufig (≥ 1/10): Brustschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein.

Vesanoid 10 mg Weichkapseln

Untersuchungen:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Erhöhung der Serumwerte für Triglyzeride, Kreatinin, Cholesterin, Transaminasen.

Häufigkeit unbekannt: Erhöhung des Histaminwertes.

Die Entscheidung, die Therapie abbrechen oder fortzuführen, sollte nach Abwägung des Nutzens der Therapie gegen den Schweregrad der Nebenwirkungen getroffen werden.

Teratogenität: Siehe Abschnitt 4.6.

Über die Verträglichkeit von Tretinoin bei Kindern liegen nur wenige Informationen vor. Es liegen einige Berichte vor, dass bei Kindern die Toxizität einer Tretinoin-Therapie, insbesondere das Risiko für einen Pseudotumor cerebri, erhöht ist.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung mit all-trans-Retinsäure können reversible Anzeichen einer Hypervitaminose A (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schleimhautsymptome) auftreten.

Die empfohlene Dosis bei APL beträgt ein Viertel der tolerierten Höchstdosis für Patienten mit soliden Tumoren und liegt unter der tolerierten Höchstdosis für Kinder.

Eine spezielle Behandlung im Falle einer Überdosierung ist nicht bekannt, jedoch ist es ratsam, die Patienten in einer hämatologischen Abteilung zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatisch-differenzierend wirkende Substanz, ATC-Code: L01XX14.

Tretinoin ist ein natürlicher Metabolit von Retinol und gehört zur Klasse der Retinoide, die natürliche und synthetische Analoga umfasst.

Bei transformierten hämopoetischen Zelllinien, einschließlich Zelllinien der myeloiden Leukämie des Menschen, induzierte Tretinoin *in vitro* die Zelldifferenzierung und hemmte die Zellproliferation.

Der Wirkungsmechanismus von Tretinoin bei der akuten Promyelozytenleukämie (APL) ist nicht bekannt, beruht aber möglicherweise auf einer Modifikation der Bindung von Tretinoin an einen nuklearen Retinsäure-Rezeptor (Retinoic Acid Receptor/RAR), wenn der α -Rezeptor der Retinsäure durch Fusion mit einem als PML bezeichneten Protein verändert ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tretinoin ist ein endogener Metabolit von Vitamin A, der auch normalerweise im Plasma vorhanden ist.

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Tretinoin im Verdauungstrakt absorbiert, und die maximalen Plasmakonzentrationen bei gesunden Probanden werden nach 3 Stunden erreicht.

Die Plasmaspiegel von Tretinoin weisen große interindividuelle und intraindividuelle Schwankungen auf.

Verteilung

Tretinoin ist überwiegend an Plasmaproteine gebunden. Nach Erreichen der Maximalspiegel nehmen die Plasmakonzentrationen mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 0,7 Stunden ab; 7 bis 12 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 40 mg erreichen sie wieder den Ausgangswert. Es wird keine Kumulation nach Mehrfachdosierung beobachtet, und Tretinoin wird nicht im Gewebe gespeichert.

Biotransformation

Bei kontinuierlicher Verabreichung kann es zu einer deutlichen Abnahme der Plasmakonzentration kommen, möglicherweise aufgrund einer Induktion des Cytochrom P450-Enzymsystems, die die Clearance erhöht und die Bioverfügbarkeit verringert.

Elimination

Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Tretinoin wurden ungefähr 60 % im Urin und ungefähr 30 % in den Fäzes ausgeschieden. Die im Urin gefundenen Metaboliten wurden durch Oxidation und Glukuronidierung gebildet.

Gegenwärtig gibt es keine Daten über eine mögliche Interaktion zwischen Tretinoin und Daunorubicin.

Ob bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz eine Dosisanpassung erforderlich ist, wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die akute Toxizität von oral verabreichtem Tretinoin bei allen untersuchten Tierspezies gering ist.

In Tierstudien zeigte sich bei allen untersuchten Spezies nach oraler Gabe eine niedrige akute Toxizität. Nach längerer Verabreichung kommt es bei Ratten zu einer dosis- und zeitabhängigen Auflösung der Knochenmatrix, einer Abnahme der Erythrozytenzahl und toxischen Veränderungen an Nieren und Hoden.

Bei Hunden traten vor allem Störungen der Spermiogenese und eine Knochenmarkhyperplasie auf.

Die Hauptmetaboliten von Tretinoin (4-Oxo-Tretinoin, Isotretinoin und 4-Oxo-Isotretinoin) induzieren die Differenzierung menschlicher Leukämiezellen (HL-60) weniger stark als Tretinoin.

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität bei Ratten ergaben, dass die orale No-effect-Dosis bei oder unter 1 mg/kg/Tag lag. Bei Hunden kam es bei einer Dosis von 30 mg/kg/Tag zu toxischen Wirkungen einschließlich Gewichtsverlust und Veränderungen an der Haut und den Hoden.

In Reproduktionsstudien bei Tieren wurde die teratogene Wirkung von Tretinoin nachgewiesen.

Es fanden sich keine Hinweise auf mutagene Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Gelbes Wachs
Hydriertes Sojabohnenöl
Partiell hydriertes Sojabohnenöl
Sojabohnenöl

Kapselhülle:

Gelatine
Glycerol (E 422)
Karion 83: Sorbitol, Mannitol, Stärke (Mais)
Titandioxid (E 171)
Eisenoxidhydrat (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flaschen

Nicht über 30 °C lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit 100 Kapseln **N 3**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung: Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Telefon 038351/5369-0
Telefax 038351/5369-25

8. ZULASSUNGSNUMMER

37868.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. September 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013