

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brimonidin-Bluefish 2 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 2,0 mg Brimonidin[(R,R)-tartrat] (Brimonidintartrat), entsprechend 1,3 mg Brimonidin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 0,05 mg/ml Benzalkoniumchlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, leicht grünlich-gelbe Lösung, pH 5,5-6,5, Osmolalität 275-350 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des erhöhten Intraokularen Drucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension.

- Als Monotherapie bei Patienten, bei denen eine Therapie mit topischen Betablockern kontraindiziert ist.
- Als Zusatztherapie zu anderen intraokular drucksenkenden Arzneimitteln, wenn der Zielwert für den IOD nicht mit einem einzelnen Wirkstoff erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierungsempfehlung bei Erwachsenen (einschließlich älteren Patienten)

Es wird empfohlen, zweimal täglich mit einem zeitlichen Abstand von ca. 12 Stunden einen Tropfen Brimonidin-Bluefish in das/die betroffene/n Auge/n einzutropfen. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Wie bei allen Augentropfen wird empfohlen, unmittelbar nach dem Eintropfen der Lösung, mit der Fingerkuppe an der Nase zugewandten Augenwinkel den Tränenkanal 1 Minute abzudrücken (punktuelle Okklusion), um eine mögliche systemische Absorption zu reduzieren. Dies kann zu einer Reduzierung der systemischen Nebenwirkungen und zu einer höheren lokalen Wirksamkeit führen. Um eine Kontamination des Auges oder der Augentropfen zu vermeiden, darf die Tropferspitze nicht mit irgendeiner Oberfläche in Kontakt kommen.

Wenn mehr als ein topisches Augenarzneimittel angewendet werden soll, muss die Anwendung der verschiedenen Arzneimittel jeweils 5-15 Minuten auseinander liegen.

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz:

Brimonidin-Bluefish wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) durchgeführt.

Brimonidin-Bluefish wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen und ist bei Neugeborenen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.9). Es ist bekannt, dass bei Neugeborenen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brimonidin-Bluefish ist bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren nicht erwiesen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Neugeborene und Kleinkinder (unter 2 Jahren) (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (MAO) erhalten, sowie Patienten, die Antidepressiva erhalten, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herzerkrankungen

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren oder instabilen und unbehandelten Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist mit Vorsicht vorzugehen.

Augenerkrankungen

Bei einigen Patienten (12,7 %) trat im Rahmen der klinischen Prüfungen unter Brimonidin eine allergische Reaktion der Augen auf (Einzelheiten siehe Abschnitt 4.8). Im Falle eines Auftretens allergischer Reaktionen sollte die Behandlung mit Brimonidin-Bluefish unterbrochen werden.

Über verzögerte okuläre Überempfindlichkeitsreaktionen unter Brimonidin ist berichtet worden, zum Teil verbunden mit einem Anstieg des Augeninnendrucks.

Gefäßerkrankungen

Brimonidin-Bluefish darf bei Patienten mit Depressionen, Zerebral- oder Koronarinsuffizienz, Raynaud-Syndrom, orthostatischer Hypotension oder Thrombangiitis obliterans nur mit Vorsicht angewendet werden.

Leber- und Niereninsuffizienz

Brimonidin-Bluefish wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten.

Brimonidin-Bluefish enthält 0,05 mg/ml Benzalkoniumchlorid.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Patienten müssen angewiesen werden, Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels zu entfernen und erst nach 15 Minuten wieder einzusetzen. Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei Patienten mit trockenen Augen oder Erkrankungen der Cornea. Es sollte bei Patienten mit trockenem Auge oder Beeinträchtigungen der Cornea mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten bei längerer Anwendung überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 2 Jahren und älter, insbesondere Kinder in der Altersgruppe von 2-7 Jahre und/oder mit einem Körpergewicht ≤ 20 kg, sollten mit Vorsicht behandelt und aufgrund des häufigen Auftretens sowie der Schwere von Somnolenz engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Brimonidin-Bluefish ist kontraindiziert bei Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (MAO) erhalten sowie bei Patienten, die Antidepressiva erhalten, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin; siehe Abschnitt 4.3).

Obwohl mit Brimonidin-Bluefish keine speziellen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden, sollte die Möglichkeit eines additiven oder verstärkenden Effekts in Verbindung mit zentraldämpfenden Substanzen (Alkohol, Barbiturate, Opiate, Sedativa oder Anästhetika) in Erwägung gezogen werden.

Es liegen keine Daten über den Anteil frei zirkulierender Katecholamine nach der Anwendung von Brimonidin-Bluefish vor. Vorsicht ist jedoch geboten bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die Aufnahme und den Metabolismus zirkulierender Amine beeinflussen können, wie z. B. Chlorpromazin, Methylphenidat, Reserpin.

Nach Anwendung von Brimonidin-Bluefish wurde bei einigen Patienten ein klinisch unbedeutender Blutdruckabfall beobachtet. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Antihypertonika und/oder Digitalisglykosiden mit Brimonidin-Bluefish ist Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten bei erstmaliger Anwendung (oder Dosierungsänderung) eines gleichzeitig systemisch angewendeten Arzneimittels (ungeachtet der pharmazeutischen Form), das Wechselwirkungen mit α -adrenergen Agonisten verursachen oder diese in ihrer Wirkung beeinflussen kann, wie z. B. Adrenorezeptor-Agonisten oder Antagonisten (z. B. Isoprenalin, Prazosin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft wurde nicht untersucht. In Tierversuchen verursachte Brimonidintartrat keine teratogenen Wirkungen. Bei Kaninchen zeigte Brimonidintartrat bei Plasmawerten, die höher lagen als bei der Anwendung beim Menschen, erhöhte Präimplantationsverluste sowie postnatale Wachstumsverzögerungen. Brimonidin-Bluefish darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt. Zur Verminderung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brimonidin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei der Ratte wird der Wirkstoff in die Muttermilch sezerniert. Brimonidin-Bluefish darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Brimonidin-Bluefish kann Müdigkeit und/oder Benommenheit verursachen, was die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen kann. Brimonidin-Bluefish kann verschwommenes Sehen und/oder Sehstörungen verursachen, was die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen kann, insbesondere nachts oder bei verminderter Beleuchtung. Der Patient sollte warten, bis diese Symptome abgeklungen sind, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen, die bei 22 bis 25 % der Patienten auftreten, sind Mundtrockenheit, okuläre Hyperämie und Augenbrennen/-stechen. In der Regel sind diese Nebenwirkungen vorübergehend und im Allgemeinen nicht so schwerwiegend, dass sie eine Unterbrechung der Behandlung erfordern.

Symptome einer allergischen Reaktion am Auge traten bei 12,7 % der Patienten in klinischen Studien auf (11,5 % der Patienten wurden aus diesen Gründen aus der klinischen Studie ausgeschlossen). Bei der Mehrzahl der Patienten traten diese Beschwerden nach drei bis neun Monaten auf.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zum Auftreten von Nebenwirkungen wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Herzerkrankungen

Gelegentlich:

- Herzklopfen/Arrhythmien (einschließlich Bradykardie und Tachykardie)

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:

- Kopfschmerzen
- Benommenheit

Häufig:

- Schwindel
- Geschmacksveränderungen

Sehr selten:

- Synkope

Augenerkrankungen

Sehr häufig:

- okuläre Reizung (Hyperämie, Augenbrennen und -stechen, Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Bindehautfollikel)
- verschwommenes Sehen
- allergische Blepharitis, allergische Blepharokonjunktivitis, allergische Konjunktivitis, okuläre allergische Reaktion und follikuläre Konjunktivitis

Häufig:

- lokale Reizung (Hyperämie und Ödem des Augenlides, Blepharitis, Bindehautödem und -absonderungen, Augenschmerzen und tränendes Auge)
- Lichtscheu
- Hornhauterosionen/-verfärbungen
- trockenes Auge
- Bindehautblässe
- Sehstörungen
- Konjunktivitis

Sehr selten:

- Iritis
- Miosis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:

- Symptome der oberen Atemwege

Gelegentlich:

- trockene Nase

Selten:

- Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

- Mundtrockenheit

Häufig:

- gastrointestinale Symptome

Gefäßerkrankungen

Sehr selten:

- Hypertension, Hypotension

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:

- Müdigkeit

Häufig:

- Asthenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

- Systemische allergische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:

- Depressionen

Sehr selten:

- Schlaflosigkeit

Die folgenden Nebenwirkungen traten nach Markteinführung bei der Anwendung von Brimonidin in der klinischen Praxis auf. Da diese Nebenwirkungen von einer Population unbekannter Größe freiwillig gemeldet werden, können keine Abschätzungen der Häufigkeiten erfolgen.

Nicht bekannt:

Augenerkrankungen

- Iridozyklitis (Uveitis anterior)
- Augenlidjucken

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Hautreaktionen einschließlich Erythem, Gesichtssödem, Pruritus, Hautausschlag und Vasodilatation

Kinder und Jugendliche

In Fällen, bei denen Brimonidin als Teil einer Arzneimittelbehandlung des kongenitalen Glaukoms angewendet wurde, wurden bei Neugeborenen und Kleinkindern, die Brimonidin erhielten, Symptome einer Brimonidin-Überdosierung wie Bewusstlosigkeit, Lethargie, Somnolenz, Hypotension, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose, Blässe, Atemdepression und Apnoe berichtet (siehe Abschnitt 4.3).

In einer Phase 3 Studie über drei Monate an 2- bis 7-jährigen Kindern mit Glaukom, das mit Betablockern nur unzureichend kontrolliert werden konnte, wurde mit Brimonidin als Zusatztherapie ein häufiges Auftreten von Somnolenz (55 %) berichtet. Bei 8 % der Kinder war dies schwerwiegend und führte bei 13% der Kinder zum Therapieabbruch. Die Inzidenz von Somnolenz nahm mit zunehmendem Alter ab und lag in der Altersgruppe der Siebenjährigen am niedrigsten (25 %), wurde jedoch stärker vom Körpergewicht beeinflusst und trat häufiger bei Kindern mit einem Körpergewicht ≤ 20 kg (63 %) auf als bei Kindern mit einem Gewicht >20 kg (25 %) (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

Ophthalmische Überdosierung (bei Erwachsenen):

Bei den eingegangenen Meldungen entsprachen die berichteten Ereignisse im Allgemeinen denen, die bereits als Nebenwirkungen aufgeführt sind.

Systemische Überdosierung durch versehentliche Einnahme (bei Erwachsenen):

Es liegen nur sehr begrenzte Informationen bezüglich einer versehentlichen Einnahme von Brimonidin bei Erwachsenen vor. Als einzige unerwünschte Wirkung wurde bislang eine

Hypotension berichtet. Es wurde berichtet, dass der hypotensiven Episode eine Rebound-Hypertension folgte.

Die Behandlung einer oralen Überdosis umfasst unterstützende und symptomatische Therapiemaßnahmen; die Atemwege des Patienten sind frei zu halten.

Im Zusammenhang mit oralen Überdosierungen von anderen $\alpha 2$ -Agonisten wurden Symptome wie z. B. Hypotension, Asthenie, Erbrechen, Lethargie, Sedierung, Bradykardie, Arrhythmie, Miosis, Apnoe, verminderter Tonus, Hypothermie, Atemdepression und Krampfanfall berichtet.

Kinder und Jugendliche

Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen nach versehentlicher Einnahme von Brimonidin durch pädiatrische Patienten wurden publiziert oder gemeldet. Die Patienten zeigten Symptome einer zentralnervösen Depression, typischerweise temporäres Koma oder einen reduzierten Bewusstseinsgrad, Lethargie, Somnolenz, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Blässe, Atemdepression und Apnoe, und bedurften intensivmedizinischer Versorgung, soweit angezeigt mit Intubation. Von allen Patienten wurde eine vollständige Erholung berichtet, meist innerhalb von 6 bis 24 Stunden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika, Sympathomimetika in der Glaukomtherapie, ATC-Code: S01EA 05

Brimonidin ist ein $\alpha 2$ -Adrenorezeptor-Agonist, der eine 1000fach höhere Selektivität gegenüber dem $\alpha 2$ -Adrenorezeptor als gegenüber dem $\alpha 1$ -Adrenorezeptor besitzt. Diese Selektivität bewirkt, dass keine Mydriasis auftritt, und bei xenogenen Transplantaten menschlicher Retinazellen kommt es nicht zur Vasokonstriktion in den Mikrogefäßen.

Die topische Anwendung von Brimonidintartrat verringert den intraokularen Druck (IOD) beim Menschen mit minimalen Auswirkungen auf die kardiovaskulären oder pulmonalen Parameter. Bei Patienten mit Bronchialasthma liegen begrenzte Daten vor, die keine Nebenwirkungen zeigen.

Die Wirkung von Brimonidin setzt schnell ein, wobei die maximale okulare hypotensive Wirkung zwei Stunden nach Applikation erreicht wird. In zwei Studien von einem Jahr Dauer senkte Brimonidin den Augeninnendruck um durchschnittlich etwa 4 bis 6 mmHg.

Fluorometrische Studien an Tieren und Menschen geben Grund zu der Annahme, dass Brimonidintartrat einen zweifachen Wirkmechanismus besitzt. Man nimmt an, dass Brimonidin den IOD durch Reduzierung der Bildung von Augenammerwasser und durch Erhöhung des uveoskleralen Abflusses verringert.

Klinische Studien zeigen die Wirksamkeit von Brimonidin in Kombination mit topischen Betablockern. Kurzzeitstudien zeigen ferner eine klinisch relevante additive Wirkung von Brimonidin in Kombination mit Travoprost (6 Wochen) und Latanoprost (3 Monate).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der zweimal täglichen okularen Anwendung einer 0,2 %igen Lösung über 10 Tage waren die Plasmakonzentrationen niedrig (der mittlere C_{max} -Wert lag bei 0,06 ng/ml). Nach mehrfachem Eintropfen (2mal täglich über 10 Tage) zeigte sich eine leichte Akkumulation im Blut. Der Bereich unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve über 12 Stunden im steady state (AUC_{0-12h}) lag bei

0,31 ng·h/ml, im Vergleich zu 0,23 ng·h/ml nach der ersten Dosis. Die mittlere Halbwertszeit betrug nach topischer Applikation beim Menschen ungefähr 3 Stunden.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Brimonidin nach topischer Applikation beträgt beim Menschen ca. 29 %.

Brimonidin bindet reversibel *in vitro* und *in vivo* an Melanin in okularen Geweben. Nach zweiwöchiger okularer Anwendung lag die Konzentration von Brimonidin in Iris, Ziliarkörper und Choroidea/Retina um das 3- bis 17fache höher als nach einer Einmaldosis. Beim Fehlen von Melanin tritt keine Akkumulation auf.

Die Bedeutung der Bindung von Brimonidin an Melanin beim Menschen ist nicht bekannt. Biomikroskopische Untersuchungen der Augen zeigten keine signifikanten okularen Nebenwirkungen bei Patienten, die bis zu einem Jahr lang mit Brimonidin behandelt wurden. In einer Studie über ein Jahr, bei der die okulare Sicherheit an Affen untersucht wurde, traten keine signifikanten okularen toxischen Wirkungen nach Verabreichung der fast 4fachen Dosis Brimonidintartrat auf.

Elimination

Nach oraler Anwendung beim Menschen wird Brimonidin gut resorbiert und rasch eliminiert. Der überwiegende Teil der Dosis (etwa 75 %) wurde in Form von Metaboliten innerhalb von fünf Tagen im Urin ausgeschieden; die Ausgangssubstanz konnte im Urin nicht nachgewiesen werden. *In vitro* Studien, die an tierischem und menschlichem Lebergewebe durchgeführt wurden, lassen darauf schließen, dass der Metabolismus überwiegend durch Aldehydoxidase und über das Cytochrom P450 erfolgt. Dieses lässt darauf schließen, dass die systemische Ausscheidung vor allem über den Leberstoffwechsel erfolgt.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach einer einmaligen topischen Dosis von 0,08 %, 0,2 % und 0,5 % wurden für C_{max} und AUC keine größeren Abweichungen von der Dosisproportionalität beobachtet.

Ältere Patienten:

Die C_{max} , AUC und die mittlere Halbwertszeit von Brimonidin sind nach Einmalgabe bei älteren Patienten (Personen im Alter von 65 Jahren oder darüber) denen junger Erwachsener ähnlich und zeigen, dass die systemische Absorption und Elimination nicht vom Alter abhängig sind. Aus Ergebnissen einer dreimonatigen klinischen Studie, in die auch ältere Patienten eingeschlossen wurden, geht hervor, dass die systemische Brimonidinexposition sehr gering war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Poly(vinylalkohol)
Natriumchlorid

Natriumcitrat
Citronensäure-Monohydrat
Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 28 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes Polyethylen (LDPE) 5 ml Flaschen mit transparenter LDPE Tropfspitze und Schraubverschluss aus weißem Polyethylen (HDPE).

Packungen mit einer 5 ml Flasche, mit drei 5 ml Flaschen und mit sechs 5 ml Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
10028 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

2200071.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. März 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig