

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trientin Tillomed 167 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 167 mg Trientin, entsprechend 250 mg Trientindihydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Braune, undurchsichtige Hartgelatinekapsel der Größe 1 mit dem Aufdruck "HP551" in schwarzer Tinte auf dem Kapselkörper und der Kappe, gefüllt mit weißem bis blassgelbem Pulver. Die Kapsel ist zwischen 18,9 mm und 19,7 mm lang.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Morbus Wilson bei Patienten, die eine D-Penicillamin-Therapie nicht vertragen, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von Fachärzten eingeleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Wilson-Krankheit haben.

Posologie

Die Anfangsdosis entspricht in der Regel der niedrigsten Dosis im Bereich und die Dosis sollte anschließend entsprechend dem klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene (einschließlich älterer Menschen):

Die empfohlene Dosis beträgt 670-1340 mg Trientinbase (4-8 Kapseln) täglich in 2 bis 4 geteilten Dosen. Die empfohlenen Dosen sind in mg der Trientinbase (d. h. nicht in mg des Trientindihydrochlorid salzes) angegeben (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Niereninsuffizienz

Es liegen nur begrenzte Informationen über Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Eine spezifische Dosisanpassung ist bei diesen Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatische Beeinträchtigung

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Trientin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Eine Überwachung kann jedoch erforderlich sein, um entweder Toxizität oder Unwirksamkeit zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Jugendlichen

Die Anfangsdosis für die Jugendlichen ist niedriger als bei Erwachsenen und hängt vom Alter und Körpergewicht ab.

Kinder ≥ 5 Jahre

Die gewichtsabhängige Dosis ist nicht festgelegt, aber die übliche Anfangsdosis beträgt 20 mg/kg/Tag (als Trientindihydrochlorid), abgerundet auf die nächste Kapsel, die in 2 bis 4 geteilten Dosen gegeben wird. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 330-840 mg Trientinbase (2-5 Kapseln). Die Erhaltungsdosis wird je nach klinischem Ansprechen und Serumkupferspiegel titriert.

Kinder im Alter von < 5 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trientin bei Kindern im Alter von < 5 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Verabreichung

Zur oralen Einnahme.

Die Kapseln sollten mit Wasser geschluckt werden. Es ist wichtig, dass Trientin auf nüchternen Magen, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach den Mahlzeiten und mindestens eine Stunde getrennt von anderen Arzneimitteln, Nahrungsmitteln oder Milch eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten Hilfsstoffe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Umstellung eines Patienten von einer anderen Trientinformulierung ist Vorsicht geboten, da die in Trientinbase ausgedrückten Dosen aufgrund von Unterschieden in der Bioverfügbarkeit möglicherweise nicht gleichwertig sind (siehe Abschnitt 4.2).

Trientin ist ein Chelatbildner, der nachweislich den Serumeisenspiegel senkt. Eisenpräparate können bei Eisenmangelanämie erforderlich sein und sollten zu einem anderen Zeitpunkt verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Trientin mit Zink wird nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zur gleichzeitigen Anwendung vor, und es können keine spezifischen Dosisempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die zuvor mit D-Penicillamin behandelt wurden, wurde über lupusähnliche Reaktionen während der nachfolgenden Behandlung mit Trientin berichtet; es ist jedoch nicht möglich festzustellen, ob ein kausaler Zusammenhang mit Trientin besteht.

Überwachung

Patienten, die mit Trientin behandelt werden, sollten unter regelmäßiger ärztlicher Aufsicht stehen und auf eine angemessene Kontrolle der Symptome und der Kupferwerte überwacht werden, damit die Dosis optimiert werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

Das Ziel der Erhaltungstherapie ist es, die freien Kupferspiegel im Serum innerhalb akzeptabler Grenzen zu halten. Der zuverlässigste Index für die Therapieüberwachung ist die Bestimmung des freien Kupfers im Serum, das aus der Differenz zwischen dem Gesamtkupfer und dem an Ceruloplasmin gebundenen Kupfer berechnet wird (der Normalwert des freien Kupfers im Serum liegt normalerweise bei 100 bis 150 Mikrogramm/L).

Die Messung der Kupferausscheidung im Urin kann während der Therapie durchgeführt werden. Da die Chelattherapie zu einem Anstieg der Kupferwerte im Urin führt, kann bzw. wird dies die überschüssige Kupferbelastung im Körper nicht genau widerspiegeln, kann aber ein nützliches Maß für die Therapietreue sein.

Eine Verschlechterung der klinischen Symptome, einschließlich einer neurologischen Verschlechterung, kann zu Beginn der Chelattherapie aufgrund eines Überschusses an freiem Serumkupfer während der ersten Reaktion auf die Behandlung auftreten. Eine genaue Überwachung ist erforderlich, um die Dosis zu optimieren oder die Behandlung erforderlichenfalls anzupassen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Eine Überbehandlung birgt das Risiko eines Kupfermangels. Eine Überwachung auf Anzeichen einer Überbehandlung sollte durchgeführt werden, insbesondere wenn sich der Kupferbedarf ändern kann, wie z. B. in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6) und bei Kindern, bei denen eine angemessene Kontrolle des Kupferspiegels erforderlich ist, um ein ordnungsgemäßes Wachstum und eine gute geistige Entwicklung zu gewährleisten.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion, die Trientin erhalten, sollten zur angemessenen Kontrolle der Symptome und des Kupferspiegels unter regelmäßiger ärztlicher Überwachung bleiben. Eine engmaschige Überwachung der Nieren- und/oder Leberfunktion wird auch bei diesen Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Hilfsstoffe

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt.

Es wurde festgestellt, dass Trientin den Serumeisenspiegel senkt, möglicherweise durch Verringerung der Eisenabsorption, so dass eine Eisenergänzung erforderlich sein kann. Da Eisen und Trientin die Absorption des jeweils anderen hemmen können, sollten Eisenpräparate frühestens zwei Stunden nach der Verabreichung von Trientin eingenommen werden.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die gleichzeitige Anwendung von Trientin und Zink zu unterstützen. Die Kombination von Trientin mit Zink wird nicht empfohlen, da eine Wechselwirkung von Zink mit Trientin wahrscheinlich ist, wodurch die Wirkung beider Wirkstoffe verringert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Da Trientin nach oraler Einnahme nur schlecht resorbiert wird und der Hauptwirkmechanismus eine systemische Exposition erfordert (siehe Abschnitt 5.1), ist es wichtig, dass die Kapseln auf

leeren Magen mindestens eine Stunde vor den Mahlzeiten oder 2 Stunden nach den Mahlzeiten und mindestens eine Stunde getrennt von anderen Arzneimitteln, Nahrungsmitteln oder Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Dadurch wird die Absorption von Trientin maximiert und die Wahrscheinlichkeit einer Bindung des Arzneimittels an Metalle im Gastrointestinaltrakt verringert. Es wurden jedoch keine Wechselwirkungsstudien mit Lebensmitteln durchgeführt, so dass das Ausmaß der Auswirkungen von Lebensmitteln auf die systemische Trientin-Exposition nicht bekannt ist.

Obwohl es keine Belege dafür gibt, dass Calcium- oder Magnesium-Antazida die Wirksamkeit von Trientin verändern, ist es gute Praxis, ihre Verabreichung zu trennen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur eine begrenzte Daten aus der Anwendung von Trientin bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, die wahrscheinlich auf einen Trientin-induzierten Kupfermangel zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 5.3).

Da Kupfer für ein gesundes Wachstum und die geistige Entwicklung erforderlich ist, können Dosisanpassungen erforderlich sein, um sicherzustellen, dass beim Fötus kein Kupfermangel auftritt, und eine engmaschige Überwachung der Patientin ist unerlässlich (siehe Abschnitt 4.4).

Das Arzneimittel sollte in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens im Vergleich zu den Risiken der Behandlung bei der einzelnen Patientin angewendet werden. Faktoren, die berücksichtigt werden müssen, umfassen die Risiken, die mit der Krankheit selbst verbunden sind, die Risiken der verfügbaren alternativen Behandlungen und die möglichen teratogenen Wirkungen von Trientin.

Die Schwangerschaft muss engmaschig überwacht werden, um mögliche Fehlbildungen des Fötus zu erkennen und den mütterlichen Serumkupferspiegel während der gesamten Schwangerschaft zu beurteilen.

Die Dosis von Trientin sollte angepasst werden, um die Serumkupferwerte im Normalbereich zu halten. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Trientin behandelt werden, sollten gegebenenfalls die Serumkupfer- und Caeruloplasminspiegel überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trientin in die menschliche Milch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Trientin zu unterbrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Trientin verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Trientin Auswirkungen auf die menschliche Fertilität hat.

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

Trientin hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldete unerwünschte Wirkung von Trientin ist Übelkeit. Schwere Eisenmangelanämie und schwere Kolitis können während der Behandlung auftreten.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Trientin bei Morbus Wilson berichtet.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Datenbank bzgl. MedDRA System-Organ-Klasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: sideroblastische Anämie. Nicht bekannt: Eisenmangelanämie.
Gastrointestinale Störungen	Häufig: Übelkeit. Nicht bekannt: Duodenitis, Kolitis (einschließlich schwerer Kolitis).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz, Erythem. Nicht bekannt: Urtikaria.

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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Dosen vor, die über der empfohlenen therapeutischen Dosis liegen. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient beobachtet werden, eine geeignete biochemische Analyse durchgeführt und eine symptomatische Behandlung vorgenommen werden. Es gibt kein Antidot für Trientin.

In einem gemeldeten Fall führte eine Überdosis von 30 Kapseln zu keinen offensichtlichen unerwünschten Wirkungen. In einem zweiten Fall führte eine große Überdosis Trientin (4000 mg Trientin-Dihydrochlorid-Salz; 200 Tabletten entsprechen 2672 mg Trientin-Base) zu selbstlimitierendem Schwindel und Erbrechen ohne weitere klinische Folgen oder signifikante biochemische Anomalien.

Eine chronische Überbehandlung kann zu Kupfermangel und reversibler sideroblastischer Anämie führen. Eine Überbehandlung und ein übermäßiger Kupferabbau können anhand der Werte der Kupferausscheidung im Urin und des nicht an Keruloplasmin gebundenen Kupfers überwacht werden. Eine genaue Überwachung ist erforderlich, um die Dosis zu optimieren oder die Behandlung gegebenenfalls anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde ein dritter Fall von Überdosierung mit Trientin festgestellt. Bei diesem Fall handelt es sich um eine starke Überdosierung von Trientin (300 Tabletten, Gesamtdosis 60000 mg Trientindihydrochloridsalz, entsprechend 40000 mg Trientinbase), die zu selbstlimitierendem Schwindelgefühl am ersten Tag und zu Übelkeit und Erbrechen am zweiten Tag führte. Alle

Symptome waren selbstlimitierend und klangen innerhalb von 48 Stunden nach der Überdosierung ab. Aufgrund der pharmakologischen Wirkungen von Trientin wies der Patient einen niedrigen Serumkupferspiegel und einen erhöhten Kupferwert im Urin auf. Es traten leichte biochemische Anomalien auf (leichte Abnahme von Serumzink und -phosphat, leichter Anstieg des Serumkreatinins), die sich spontan und/oder durch Flüssigkeitszufuhr zurückbildeten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Produkte des Verdauungstraktes und des Stoffwechsels, verschiedene Produkte des Verdauungstraktes und des Stoffwechsels, ATC-Code: A16AX12

Mechanismus der Wirkung

Trientin ist ein Kupfer-Chelatbildner, der die Ausscheidung von Kupfer aus dem Körper fördert, indem er einen stabilen löslichen Komplex bildet, der leicht über die Nieren ausgeschieden wird. Trientin kann auch Kupfer im Verdauungstrakt chelatisieren und so die Kupferabsorption hemmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 167 mg Trientin-Base (250 mg Trientin-Dihydrochlorid-Salz) von <{Erfindungsname}> an gesunde Probanden wurde Trientin schnell absorbiert mit medianen T_{max}-Werten von 1,25 Stunden. Die terminale Eliminationsrate (Kel) und die terminale Halbwertszeit (t_{1/2}) für Trientin betrugen 0,10 ± 0,07 h⁻¹ und 11,26 ± 7,54 h. Die C_{max} betrug 933,99 ± 345,99 ng/mL und die AUC_{0-t} 3771,15 ± 1962,20 hr.ng/mL.

Nahrung: Die Nahrungsaufnahme hemmt die Absorption, was sich in einer reduzierten C_{max} und einer verringerten Fläche unter der Kurve (AUC) zeigt.

Verteilung

Die zentralen und peripheren Verteilungsvolumina betragen 393 L bzw. 252 L, was darauf hinweist, dass Trientin im menschlichen Körper weit verteilt ist, wobei eine Akkumulation in bestimmten Geweben wahrscheinlich ist.

Biotransformation

Zwei Hauptmetaboliten von Trientin wurden im menschlichen Urin nachgewiesen: N1-Acetyltriethylentetramin (MAT) und N1, N10-Diacetyltriethylentetramin (DAT).

Ausscheidung

Trientin und seine Metaboliten werden rasch mit dem Urin ausgeschieden, obwohl nach 20 Stunden noch geringe Mengen Trientin im Plasma nachgewiesen werden können. Nicht resorbiertes Trientin wird über die Fäkalien ausgeschieden.

Linearität/Nichtlinearität

Die Plasmaexposition beim Menschen steht in einem linearen Verhältnis zu den oral eingenommenen Trientin-Dosen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende schädlichen Wirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Mäusen, die Trientin mit dem Trinkwasser erhielten, traten vermehrt Entzündungen des Lungeninterstitiums und periportal fettige Infiltrationen der Leber auf. Eine hämatopoetische Zellproliferation wurde in der Milz männlicher Tiere beobachtet. Das Gewicht der Nieren und das Körpergewicht waren bei männlichen Tieren reduziert, ebenso die Häufigkeit zytoplasmatischer Vakuolisierung in den Nieren. Der NOAEL-Wert wurde für männliche Tiere bei ungefähr 92 mg/kg/Tag festgelegt und für weibliche bei 99 mg/kg/Tag. Bei Ratten, denen Trientin oral in Dosen von bis zu 600 mg/kg/Tag über 26 Wochen verabreicht wurde, zeigte die Histopathologie eine dosisabhängige Häufigkeit und Schwere fokaler chronischer interstitieller Pneumonitis, begleitet von einer Fibrose der Alveolarwand. Die mikroskopischen Veränderungen in der Lunge wurden als indikativ für eine anhaltende entzündliche Reaktion oder eine anhaltende toxische Wirkung auf die Alveolarzellen angesehen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Trientin reizende Eigenschaften hat, wurde davon ausgegangen, dass die beobachtete chronische interstitielle Pneumonitis von einer zytotoxischen Wirkung von Trientin nach Akkumulation in bronchiolären Epithelzellen und alveolären Pneumozyten verursacht wurde. Diese Befunde waren nicht reversibel. Der NOAEL-Wert für weibliche Ratten wurde bei 50 mg/kg/Tag eingestuft, für männliche Ratten wurde kein NOAEL-Wert festgelegt.

Bei Hunden, denen Trientin oral in Dosen von bis zu 300 mg/kg/Tag verabreicht wurde, traten in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe neurologische und/oder muskuloskelettale klinische Symptome auf (anormaler Gang, Ataxie, Schwäche der Gliedmaßen, Tremor), die der Kupfer-depletierenden Aktivität von Trientin zugeschrieben wurden. Der NOAEL-Wert wurde bei 50 mg/kg/Tag festgesetzt, woraus sich eine Sicherheitsspanne von ca. 4 für Männer und 17 für Frauen bei humantherapeutischer Exposition ergibt.

Genotoxizität

Insgesamt zeigte Trientin positive Effekte in In-vitro-Studien zur Genotoxizität, einschließlich Ames-Test und Studien zur Genotoxizität in Säugerzellen. In-vivo zeigte Trientin jedoch ein negatives Ergebnis im Mikrokernstest (Maus).

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Wurden Nagetiere während der gesamten Trächtigkeit mit einer Trientin-haltigen Diät gefüttert, kam es zu einer dosisabhängigen Zunahme der Häufigkeit von Resorptionen und der Häufigkeit fehlgebildeter reifgeborener Föten. Diese Auswirkungen sind möglicherweise auf einen durch Trientin verursachten Kupfer- und Zinkmangel zurückzuführen.

Lokale Verträglichkeit

In-silico-Daten prognostizieren, dass Trientin reizende und sensibilisierende Eigenschaften besitzt. Es wurden positive Ergebnisse im Hinblick auf das Sensibilisierungspotenzial in Maximierungstests am Meerschweinchen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Hochdisperses Siliciumdioxid	2,00 mg
Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]	8,00 mg

Kapselhülle

Gelatine	24,261 mg
Natriumdodecylsulfat	0,0608 mg
Eisen(III)-oxid (E172)	0,038 mg
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H ₂ O (E172)	0,3876 mg
Wasser	11,02 mg
Titandioxid (E171)	0,912 mg

Drucktinte

bestehend aus

Schellack	0,0743 mg
Propylenglycol (E15020)	0,0193 mg
Kaliumhydroxid	0,0003 mg
Eisen(II,III)-oxid (E172)	0,0770 mg
Ethanol	
2-Propanol (Ph. Eur)	
Butan-1-ol	
Konzentrierte Ammoniaklösung	
Gereinigtes Wasser	

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht anwendbar.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um sie vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer undurchsichtiger HDPE-Flasche mit kindersicherem PP-Verschluss.
Packungsgröße: 100 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstr. 5 / 5A
12529 Schönefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7001721.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18.01.2022

10. STAND DER INFORMATION

01.2022