

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PETEHA, 250 mg, Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Protionamid

Eine Filmtablette enthält 250 mg Protionamid (PTH).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4) und Gelborange S (E 110) (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.8).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Orangefarbene, runde, leicht gewölbte Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

- Zur Behandlung aller Formen und Stadien der pulmonalen und extrapulmonalen Tuberkulose als Zweitrangmedikament bei nachgewiesener Mehrfachresistenz der Erreger gegen Erstrangmedikamente
- Zur Behandlung von Erkrankungen, die durch sogenannte ubiquitäre (atypische) Mykobakterien verursacht sind
- Zur Behandlung von Lepra im Rahmen modifizierter Therapieregime

PETEHA wird immer in Kombination mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Chemotherapeutika und nur bei nachgewiesener Erregerempfindlichkeit gegen Protionamid eingesetzt.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von PETEHA zu berücksichtigen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Protionamid ist ein Zweitrangmedikament (Reservemedikament) zur Behandlung der Tuberkulose und von Erkrankungen, die durch sogenannte ubiquitäre (atypische) Mykobakterien verursacht sind. Es wird immer im Rahmen einer Kombinationstherapie zusammen mit anderen antimykobakteriell wirksamen Chemotherapeutika eingesetzt bei vorliegender Erregerempfindlichkeit gegen Protionamid. Die Wahl des Therapieregimes stützt sich auf die Ergebnisse der Resistenztestung des konkreten Patientenisolates. Zur Behandlung der Lepra wird Protionamid im Rahmen von modifizierten Therapieregimen eingesetzt.

Dosierung**Dosierung bei Tuberkulose und durch atypische Mykobakterien verursachte Erkrankungen**Erwachsene

Protionamid wird nach dem Körpergewicht dosiert. Erwachsene erhalten 15 mg/kg KG täglich.

Eine Tageshöchstdosis von 1000 mg sollte nicht überschritten werden.

Die Anzahl Filmtabletten bei einer Dosierung von 15 mg PTH/kg KG ist in der nachste-

henden Tabelle zusammengefasst. Die Tageshöchstdosis darf nicht überschritten werden.

Körpergewicht	Tagesdosis	
	Dosierung in [mg]	Anzahl der PETEHA Filmtabletten
≤ 25	250	1
25	375	1½
30	450	2
35	525	2
40	600	2½
45	675	2½
50	750	3
55	825	3½
60	900	3½
65	975	4
≥ 70	1000	4

Sollte Protionamid im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Isoniazid verabreicht werden, so muss die Tagesdosis von PETEHA um die Hälfte reduziert werden. Die Tageshöchstdosis soll dann 500 mg Protionamid (entsprechend 2 Filmtabletten PETEHA) nicht überschreiten.

Kinder

Kinder erhalten in Abhängigkeit vom Körpergewicht 7,5–(15) mg PTH/kg KG täglich. Die Tageshöchstdosis soll 500 mg Protionamid nicht überschreiten.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von weniger als 30 ml/min und Dialysepatienten erhalten in Abhängigkeit vom Körpergewicht 250–500 mg Protionamid (entsprechend 1 bis 2 Filmtabletten PETEHA) täglich. Bei Patienten mit einer schwerwiegenden Einschränkung der Nierenfunktion sind Kontrollen der Wirkstoffspiegel im Blut durchzuführen und die Dosierung gegebenenfalls anzupassen.

Art der Anwendung

Die Tagesdosis von PETEHA wird als Einmalgabe während einer Mahlzeit oder kurz vor dem Schlafengehen eingenommen, um die Wahrnehmung von Nebenwirkungen, insbesondere von gastrointestinalen Beschwerden, zu lindern.

Dauer der Anwendung

PETEHA sollte immer in Kombination mit anderen antimykobakteriell wirksamen Chemotherapeutika angewendet werden. Bei der Behandlung der Tuberkulose ist die Gabe während der Initialphase im Rahmen einer 3- bis 4-fachen Kombinationstherapie und die Weiterbehandlung in der Kontinuitätsphase mit reduziertem Regime empfehlenswert.

Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem ausgewählten chemotherapeutischen Regime. Sie kann von 9 Monaten bis zu 2 Jahren betragen.

**Dosierung der Lepra**

Zur Behandlung der Lepra wird PETEHA im Rahmen von modifizierten Therapieregimen entsprechend den darin genannten Dosierungsempfehlungen eingesetzt. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem ausgewählten Therapieregime.

**4.3 Gegenanzeigen**

PETEHA ist kontraindiziert

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Protionamid, Gelborange S (E 110) oder einem der sonstigen Bestandteile,
- bei schweren Hepatopathien und akuter Hepatitis,
- bei cerebralen Anfallsleiden und Psychosen,
- während der Schwangerschaft und in der Stillzeit (siehe 4.6).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wegen der Hepatotoxizität von Protionamid und weiteren potenziellen Kombinationspartnern im Rahmen des ausgewählten Therapieregimes sind engmaschige Kontrollen der Leberfunktionswerte notwendig. Diese sollen vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Bei bekanntem chronischem Alkoholabus muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit Protionamid abgewogen werden.

Während der Behandlung mit Protionamid ist die Alkoholtoleranz vermindert. Auf Alkoholkonsum ist zu verzichten.

Bei Diabetikern muss der Blutzuckerspiegel engmaschig überwacht werden. Die Einstellung des Blutzuckerspiegels kann während der Behandlung mit Protionamid erschwert sein.

Die Entwicklung von Hautreaktionen, insbesondere auch im Bereich der Schleimhäute, kann Anzeichen einer Pellagra-ähnlichen Nebenwirkung sein, die durch Mangel an Nicotinsäureamid und Vitamin B verursacht wird. Sie sind als Warnsymptome zu bewerten, die in der Regel zum Absetzen von PETEHA führen sollen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Depressionen oder psychiatrischen Erkrankungen sowie bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion (siehe 4.2).

Vorsicht ist auch bei akuter Gastritis, akuten Ulzera des Magens und Zwölffingerdarms sowie bei Hämoptoe geboten.

Sehr selten ist eine Beeinflussung von Prothrombin und Fibrinogen beobachtet worden. Deswegen ist bei Patienten mit einer Koagulopathie Vorsicht geboten.

Warnhinweis

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Rahmen der Therapieregime zur Behandlung der Tuberkulose muss auf die additiven leberschädigenden Wirkungen der einzelnen Arzneimittel geachtet werden. Dies gilt insbesondere für die Kombination von Protionamid mit Isoniazid, Rifampicin und/oder Pyrazinamid.

Auch bei der Kombination von Protionamid und hormonalen Kontrazeptiva muss auf eine möglicherweise additive leberschädigende Wirkung geachtet werden.

Die zentralerregenden/neurotoxischen Wirkungen werden bei gleichzeitiger Gabe von Protionamid und Isoniazid und/oder psychotropen Arzneimitteln wie Cycloserin bzw. Terizidon verstärkt. Ebenso kann die Verträglichkeit von Alkohol und von Arzneimitteln mit einer zentraldämpfenden Wirkung herabgesetzt sein.

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol führt zu einer Verstärkung der zentralnervös erregenden Wirkung.

Protionamid verlangsamt den Abbau von Isoniazid und Barbituraten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Protionamid und Isoniazid sind die Blutspiegelwerte von Protionamid erhöht. Die Protionamiddosis sollte daher reduziert werden (siehe 4.2).

Die Dosis von Insulin oder oralen blutzucker-senkenden Mitteln muss reduziert werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Thioamide sind plazentagängig. Es liegen jedoch keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Protionamid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Da die Möglichkeit einer teratogenen Wirkung beim Menschen nicht auszuschließen ist, darf PETEHA nur bei vitaler Indikation gegeben werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Protionamid in die Muttermilch übergeht. Ist eine Behandlung während der Stillzeit zwingend erforderlich, sollte abgestellt werden.

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

PETEHA kann 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

Die Bewertung der Häufigkeiten von Nebenwirkungen nach Gabe von Protionamid ist in der Literatur unterschiedlich. Die hier angegebenen Häufigkeiten dienen lediglich der Orientierung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)  
Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/100)  
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, Methämoglobinämie, Hypoprotrombinämie und Hypofibrinogenämie wurden berichtet.

##### Erkrankungen des Immunsystems

**Einzelfälle:** Allergische Reaktionen

##### Endokrine Erkrankungen

**Selten:** Gynäkomastie, Dysmenorrhö, Amenorrhö und Hypothyreose

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

**Selten:** Blutzuckerschwankungen und ein Absinken des Blutzuckerspiegels bei Diabetikern

##### Psychiatrische Erkrankungen

**Gelegentlich:** Konzentrationsstörungen, Verwirrungszustände, psychiatrische Symptomatik wie depressive Reaktionen, Erregungszustände, Psychosen

**Einzelfälle:** Suizidversuche

##### Erkrankungen des Nervensystems

**Häufig:** Schwindel, Kopfschmerzen

**Selten:** Krampfanfälle, Schlafstörungen

Eine Schädigung des Nervus opticus mit Schleiersehen, Augenmuskellähmungen und Akkomodationsstörungen sind berichtet worden.

Ein Schulter-Hand-Syndrom im Sinne einer Algodystrophie ist ebenfalls berichtet worden.

Besonders bei gleichzeitiger Gabe von Isoniazid wurden Sehstörungen, Polyneuropathien mit Parästhesien, Muskelschwäche und Ataxie berichtet.

##### Augenerkrankungen

Siehe auch unter Erkrankungen des Nervensystems

Sehstörungen u. a. Diplopie sind berichtet worden.

##### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

**Einzelfälle:** Nachlassen des Gehörs, Tinnitus

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

**Einzelfälle:** Hämoptoe

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

**Sehr häufig:** Metallischer oder schwefliger Geschmack, Mundtrockenheit, aber auch vermehrter Speichelfluss, Appetitlosigkeit, Anorexie, Übelkeit

**Gelegentlich:** Erbrechen, Sodbrennen, abdominale Schmerzen, Völlegefühl, Durchfall oder Verstopfung, Meteorismus

Diese Nebenwirkungen verschwinden rasch und vollständig nach Absetzen von PETEHA.

Eine einschleichende Dosierung kann die Verträglichkeit möglicherweise steigern. Auch eine Dosisreduktion und/oder die Kombination mit einem Antiemetikum haben sich als hilfreich erwiesen.

Über eine Schwellung der Parotis wurde berichtet.

##### Leber- und Gallenerkrankungen

Unter Therapie mit PETEHA kommt es **häufig** zu einem Anstieg der Transaminasen, welcher nach Absetzen reversibel ist, aber **selten** zu einer manifesten Leberfunktionsstörung mit Ausbildung eines Ikterus. Die Hepatotoxizität hängt dabei entscheidend von der Vorschädigung der Leberfunktion (z. B. Alkoholkrankheit, posthepatische Leberfunktionsstörung) ab und findet sich gehäuft bei Kombination mit anderen potentiell hepatotoxischen Arzneimitteln (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid).

Schwere Leberentzündungen mit Gelbsucht sind berichtet worden sowie ein Einzelfall eines Leberversagens.

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Pellagraide Reaktionen, Photodermatosen, Rhagaden, Stomatitis, Akne, Cheilitis, Glossitis und Alopezie sind berichtet worden.

##### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Arthralgien, Arthritis und Muskelschwäche sind berichtet worden.

##### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Urolithiasis wurde berichtet.

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

##### 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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Als Folge einer Überdosierung könnten die im Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen verstärkt auftreten.

Im Falle einer Vergiftung steht eine spezifische Behandlung nicht zur Verfügung. Ein Antidot existiert nicht.

Protionamid ist kaum hämodialysierbar.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
ATC-Code: J04AD01

Protionamid hat eine auf Mykobakterien beschränkte antimikrobielle Wirkung gegen *M. tuberculosis* und gegen einige sogenannte atypische Mykobakterien. Protionamid wirkt bakterio-statisch und auf proliferierende Keime überwiegend bakterizid.

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus wurde für Ethionamid aufgeklärt. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit von Protionamid und Ethionamid kann angenommen werden, dass der Wirkungsmechanismus von Ethionamid auch der Wirkung von Protionamid zugrunde liegt. Ethionamid beeinflusst die Enoyl-acyl-Trägerprotein-Reductase-Komponente (InhA) der Fettsäure-Synthase II und führt zu einer Inhibition der Mykolsäuresynthese. Somit wird die Zellwandsynthese der Bakterien gestört.

Ethionamid ist ein Prodrug, welches durch einen spezifischen mykobakteriellen Aktivator in einen wirksamen Metaboliten verstoffwechselt wird. *In-vivo* Studien an Säugtieren und Bakterien weisen darauf hin, dass der Metabolit Ethionamidsulfoxid eine biologische Aktivität wie das Ethionamid selbst besitzt. Das Enzym, das für die Aktivierung des Ethionamids verantwortlich ist, ist eine Flavoprotein-Monooxygenase (EthA) des Bakteriums, welches das Ethionamid zur entsprechenden Sulfoxidverbindung oxidiert.

Parallelresistenzen gegenüber Thiosemicarbazon bzw. Thiocarlid sind bekannt.

Zwischen Ethionamid und Protionamid besteht eine komplette Kreuzresistenz.

Resistenzmechanismen

Es wird angenommen, dass bei Ethionamid und dem strukturell fast identischen Molekül Protionamid der gleiche Resistenzmechanismus vorliegt. Resistenzen gegenüber Ethionamid entstehen auf der molekularen Ebene durch Mutationen in mykobakteriellen Genloci, die das Ethionamid aktivierende Enzym (ethA) und/oder die Enoyl-acyl-Trägerprotein-Reductase-Komponente (inhA) der Fettsäure-Synthase II kodieren.

Unter Monotherapie kommt es zu einer raschen Resistenzentwicklung, so dass nach 1- bis 3-monatiger Monotherapie eine Resistenzrate von 80 – 100% erreicht wird.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich.

<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Mycobacterium bovis</i> *
<i>Mycobacterium kansasii</i>
<i>Mycobacterium malmoeense</i>
<i>Mycobacterium xenopi</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Mycobacterium avium</i> -Komplex

\* natürlicherweise intermediär empfindliche Spezies

Die Tabelle macht nur eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, ob Mikroorganismen gegenüber PETEHA empfindlich sind oder nicht.

Bei allen Mykobakteriosen ist zur Absicherung der Wirksamkeit der Therapie in jedem

Krankheitsfall eine individuelle Resistenzbestimmung vorzunehmen.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption

Eine im Jahre 2004 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung zeigte eine schnelle und nahezu vollständige (90%) Resorption von Protionamid nach oraler Gabe. Maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von  $811,1 \pm 380,6 \mu\text{g/ml}$  werden nach Einnahme von 250 mg Protionamid erreicht. Die  $t_{max}$  beträgt im Median 0,75 h. Die AUC  $0-t_{last}$  nach Einnahme von 250 mg beträgt  $2.186,2 \pm 744,2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ .

Die Bioverfügbarkeit von Thioamiden wird bei Einnahme mit einer Mahlzeit nicht beeinflusst.

Verteilung

Die Konzentrationen von Protionamid in gesundem und tuberkulösem Lungengewebe liegen bei 95% bzw. 80–90% der Konzentration im Blut. Protionamid ist gut liquorgängig. Es werden vergleichbar hohe Konzentrationen wie im Blut erreicht.

Protionamid wird in den Magensaft ausgeschieden und ist auch im Sputum nachweisbar.

Protionamid ist im Blut kaum an Plasmaproteine gebunden. Das ebenfalls wirksame Protionamidsulfoxid ist nur geringfügig an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Protionamid wird zu Protionamidsulfoxid metabolisiert. Protionamidsulfoxid wirkt ebenfalls bakterizid.

Nach einer raschen Verteilung ins Gewebe liegt die Halbwertszeit von Protionamid und dessen Metabolit bei ca. 2 Stunden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Protionamid und Isoniazid führt zu einer Verdoppelung der PTH-Konzentration im Blut. Deswegen soll die Dosis von PETEHA bei einer Kombinationstherapie mit Isoniazid halbiert werden.

Elimination

Protionamid und seine Metaboliten werden überwiegend über den Urin ausgeschieden. Thioamide sind kaum hämodialysierbar. Pharmakokinetische Daten von Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion liegen nicht vor.

In den Fäzes sind Protionamid und seine Metabolite nicht nachgewiesen worden.

Pharmakokinetische Daten bei Kindern liegen nicht vor.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die akute orale Toxizität war bei Maus, Ratte und Katze gering. Die längerfristige orale Verabreichung von Protionamid an Ratte und Hund wurde gut vertragen.

*In vitro* Studien zum mutagenen Potential von Protionamid ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential.

Unzureichend dokumentierte Studien zur Kanzerogenität an Mäusen waren negativ.

Unzureichend dokumentierte reproduktionstoxikologische Untersuchungen, in denen Protionamid bei Mäusen, Ratten und Kaninchen oral verabreicht wurde, erbrachten Hinweise auf dosisabhängige embryotoxische Effekte (Aborte bei Maus und Ratte, erhöhte

Resorptionsrate beim Kaninchen). Beim Kaninchen wurde zusätzlich eine nicht näher spezifizierte Teratogenität genannt. Untersuchungen zur Fertilität sowie zur peri-/postnatalen Entwicklung wurden nicht durchgeführt.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Croscarmellose-Natrium, Copovidon (Typ A, Ph.Eur.), Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 6000, Hypromellose, Mikrokristalline Cellulose, Titandioxid (E 171), Gelborange S (E 110), Lactose-Monohydrat.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

Haltbarkeit des Arzneimittels nach Anbruch des Kunststoffbehälters:

Nach Anbruch des Kunststoffbehälters ist das Arzneimittel innerhalb von 2 Monaten aufzubrauchen. Den Kunststoffbehälter fest verschlossen halten.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PETEHA, Filmtabletten sind in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

PVC/Aluminium Blisterpackungen:

Originalpackung mit 50 Filmtabletten

Originalpackung mit 100 Filmtabletten

Klinikpackung mit 250 Filmtabletten

Kunststoffbehälter aus Polypropylen (PP) mit LDPE-Verschluss:

Originalpackung mit 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine speziellen Hinweise.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150–151  
14199 Berlin  
phone +49 30 338427-0  
e-mail info.germany@esteva.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

6192821.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.06.2005

**10. STAND DER INFORMATION**

11.2021

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

---

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt