

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Organosol Kardioplege Lösung/Organkonservierungslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1.000 ml der Lösung enthalten:

| | |
|--|------------|
| 0,8766 g Natriumchlorid | 15,0 mmol |
| 0,6710 g Kaliumchlorid | 9,0 mmol |
| 0,8132 g Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 4,0 mmol |
| 0,0022 g Calciumchlorid-Dihydrat | 0,015 mmol |
| 27,9289 g Histidin | 180,0 mmol |
| 3,7733 g Histidinhydrochlorid-Monohydrat | 18,0 mmol |
| 0,4085 g Tryptophan | 2,0 mmol |
| 5,4651 g Mannitol | 30,0 mmol |
| 0,1461 g α -Ketoglutar säure | 1,0 mmol |

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1.000 ml Organosol enthalten 15,0 mmol Natrium und 10,0 mmol Kalium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kardioplege Lösung/Organkonservierungslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung. Der pH-Wert beträgt 7,02-7,20 bei 25 °C. Die Osmolalität beträgt 275-305 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Kardioplegie bei kardiochirurgischen Operationen,
- Schutz von Organen bei Operationen in Blutleere (Herz, Niere, Leber),
- Konservierung von Organtransplantaten: Perfusion und kalte Lagerung (Herz, Niere, Leber, Bauchspeicheldrüse).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

A. Kardioplegie

Perfusionsvolumen:

Die Perfusionsrate beträgt 1 ml/Minute/Gramm Herzgewicht. Das normale Herzgewicht beträgt bei einem Erwachsenen ungefähr 0,5 % des Körpergewichts, was einem Gesamtvolumen von Organosol zwischen 1,5 und 2 Liter entspricht.

Temperatur der Lösung 6 °C-10 °C bei Eingriffen am offenen Herzen

Perfusionsdruck (= Druck in der Aortenwurzel):

Bei Erwachsenen werden initial 110 bis 140 cm Wassersäule, entsprechend 80 bis 110 mmHg, verwendet. Der Chirurg hat sicherzustellen, dass die Aortenklappe ordnungsgemäß schließt. Nach Eintritt des Herzstillstandes wird der Druck um die Hälfte auf 50-70 cm Wassersäule, entsprechend 40-60 mmHg, verringert. Im Falle einer schweren Koronarstenose ist eher ein höherer Druck anzuwenden (ungefähr 50 mmHg).

Perfusionszeit:

Unter diesem Dosierungs- und Druckregime beträgt die Perfusionszeit 6-8 Minuten, um eine homogene Äquilibration des Myokards zu erreichen. Diese Zeit sollte keinesfalls unterschritten werden.

Perfusionstechnik:

Nach Abklemmen der Aorta und gleichzeitiger „Entlüftung“ des linken Ventrikels wird die Lösung anterograd verabreicht. Die kardioplegische Perfusion kann entweder mit einer Rollerpumpe mit konstantem Volumen oder durch Schwerkraftperfusion vorgenommen werden (nach dem Herzstillstand muss der Beutel mit der Lösung 40–50 cm Wassersäule über Herzhöhe gehalten werden).

Anwendungsrichtlinien für zusätzliche kardioplegische Perfusion:

Ist eine kardioplegische Nachperfusion erforderlich, sollte die Perfusionszeit 1-2 Minuten (entsprechend 200-400 ml) betragen; der Perfusionsdruck sollte dem Druck in der letzten Minute der initialen kardioplegischen Koronarperfusion entsprechen.

In den meisten Fällen wird der Patient in eine moderate systemische Hypothermie versetzt.

Normalerweise wird Organosol über die Aortenwurzel verabreicht. Im Falle einer Aorteninsuffizienz und einer thorakalen Aortendissektion muss die Lösung durch selektive Koronarperfusion in das Koronarostium verabreicht werden.

Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Anwendung von Organosol bei kurzen chirurgischen Eingriffen (< 90 Minuten) ist aufgrund unzureichender klinischer Daten bisher noch nicht erwiesen.

Anwendungsrichtlinien für retrograde Perfusion über den Koronarsinus:

Ein Infusionsdruck von 30 mmHg (normalerweise etwa 250 ml/min) darf bei einer retrograden Infusion mit der gleichen Dauer wie eine anterograde Infusion (mindestens 6-8 Minuten) nicht überschritten werden.

B. Herztransplantation

Nach dem Abklemmen der aufsteigenden Aorta wird das Herz mindestens 6 Minuten perfundiert. Die Perfusionsrate beträgt 1 ml/Minute pro Gramm Herzgewicht, was bei Erwachsenen einer Gesamtmenge von 3,5 Liter oder mehr entspricht.

Perfusionsdruck (= Druck in der Aortenwurzel):

Bei Erwachsenen werden initial 110 bis 140 cm Wassersäule, entsprechend 80 bis 110 mmHg, verwendet. Der Chirurg hat sicherzustellen, dass die Aortenklappe ordnungsgemäß schließt. Nach Eintritt des Herzstillstandes wird der Druck um die Hälfte auf 50-70 cm Wassersäule, entsprechend 40-50 mmHg, verringert. Im Falle einer schweren Koronarstenose ist eher ein höherer Druck anzuwenden (ungefähr 50 mmHg).

Perfusionszeit:

Unter diesem Dosierungs- und Druckregime beträgt die Perfusionszeit 6-8 Minuten, um eine homogene Äquilibration des Myokards zu erreichen. Diese Zeit sollte keinesfalls unterschritten werden.

Perfusionstechnik:

Nach Abklemmen der Aorta und gleichzeitiger „Entlüftung“ des linken Ventrikels wird die Lösung anterograd verabreicht. Die kardioplegische Perfusion kann entweder mit einer Rollerpumpe mit konstantem Volumen oder durch Schwerkraftperfusion vorgenommen werden (nach dem Herzstillstand muss der Beutel mit der Lösung 40–50 cm Wassersäule über Herzhöhe gehalten werden).

Soll das mit Organosol perfundierte Herz transplantiert werden, muss es zur Erhaltung der Protektion in 2 °C-4 °C kaltem Organosol aufbewahrt und transportiert werden. Eine Protektion kann dann sicher über bis zu 5 Stunden erfolgen.

C. Nierentransplantation

Für die Niere werden die folgenden allgemeinen Anwendungsrichtlinien empfohlen:
Temperatur der Lösung: 5 °C-8 °C

Perfusionsvolumen:

Mit 1,5 ml Organosol pro Minute und Gramm geschätztem Nierengewicht (das normale Gewicht der Niere eines Erwachsenen beträgt ungefähr 150 Gramm) perfundieren. Inklusive 500 ml Aufbewahrungslösung führt dies zu einem Gesamtvolumen von etwa 2,5 Liter Organosol pro Organ.

Perfusionsdruck (Nierenarterie):

120 bis 140 cm Wassersäule über Nierenhöhe, entsprechend ungefähr 90 bis 110 mmHg, an der Spitze des Perfusionskatheters in der Nierenarterie.

Perfusionszeit:

Unter diesem Dosierungs- und Druckregime beträgt die Perfusionszeit 8-10 Minuten. Diese Zeit ist notwendig, um eine homogene Äquilibration des Extrazellularraumes der Niere (einschließlich des Interstitiums und des tubulären Systems) zu erreichen. Diese Zeit darf keinesfalls unterschritten werden.

Begleitende Maßnahmen:

Um einen maximalen Nutzen der protektiven Effizienz von Organosol an der Niere ziehen zu können, ist die Sicherung einer ausgeprägten Diurese vor Beginn der Perfusion (pharmakologisch und/oder Hydrierung des Patienten) wichtig.

Organosol wird über die Arteria renalis verabreicht.

Soll die mit Organosol perfundierte Niere transplantiert werden, muss sie zur Erhaltung der Protektion in 2 °C-4 °C kaltem Organosol aufbewahrt und transportiert werden. Eine Protektion kann dann sicher über 48 Stunden erfolgen.

D. Lebertransplantation

Für die Leber können die folgenden allgemeinen Anwendungsrichtlinien empfohlen werden:
Temperatur der Lösung: 5 °C-8 °C

Perfusionszeit:

Unter diesem Dosierungs- und Druckregime beträgt die Perfusionszeit 8 Minuten (10-15 Minuten).

Perfusionsvolumen:

Werden Leber, Bauchspeicheldrüse und Nieren zusammenhängend in einem so genannten Spenderorganismus protektioniert, ist eine Perfusionsmenge von 150-200 ml Organosol/kg Körpergewicht erforderlich. Das entspricht bei dieser „Gesamtprotektion“ einer Perfusionsmenge an kalter Organosol-Lösung von 8-12 l bei einem ungefähr 70-80 kg schweren Patienten. Wird nur die Leber oder nur ein Teil der Leber (z. B. bei einer Leberspende) ohne andere Organe entnommen, wird das Perfusionsvolumen entsprechend verringert.

Perfusionsdruck:

100 cm Wassersäule über Leberhöhe.

Begleitende Maßnahmen:

Bei einem Organspender muss vor Beginn der Perfusion das Blut heparinisiert werden.

Die Gallenwege sollten innerhalb oder außerhalb des Körpers reichlich mit mindestens 100 ml kaltem Organosol gespült werden - normalerweise mittels eines kleindimensionierten Katheters.

Die chirurgisch entnommene Leber wird anschließend in kaltem Organosol eingetaucht verpackt oder zur Transplantation verschickt. Das Organ muss vollständig mit kaltem Organosol bedeckt sein. Es wird geraten, eine kalte Ischämiezeit von < 10 Stunden einzuhalten.

E. Bauchspeicheldrüse

Perfusionsvolumen und Perfusionszeit sind ausgehend von den Vorgaben zur Leber an das viel kleinere Transplantat, die Bauchspeicheldrüse, anzupassen. Die optimale Perfusion hängt ab von einer gründlichen Kühlung und Exsanguination des Organs. Zu erreichen ist dies mit ungefähr 3-4 Liter Organosol. Eine Überbehandlung und erneute Spülung des Transplantats sollte vermieden werden.

Auf Grundlage früherer Forschungen ist dafür Sorge zu tragen, das Bauchspeicheldrüsen-Allotransplantat nicht übermäßig mit Konservierungslösung zu spülen, da dies zu Ödembildung im Allotransplantat und Pankreatitis führen kann. Es scheint ein eindeutiger Nutzen darin zu bestehen, eine kalte Ischämiezeit zu kurz wie möglich zu halten. Es wird geraten, eine kalte Ischämiezeit von < 10 Stunden einzuhalten.

Bei größeren Spülvolumina (> 5 l) und längeren Ischämiezeiten (> 12 h) besteht das Risiko für eine Pankreatitis des Allotransplantats.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen nur unzureichende Daten vor.

Herz

Perfusionsdruck: Bei Neugeborenen und Säuglingen initial 110 bis 120 cm Wassersäule über Herzhöhe, entsprechend 80 bis 90 mmHg; nach Eintritt des Herzstillstandes Verringerung auf 40 bis 50 cm Wassersäule, entsprechend 30 bis 40 mmHg. Bei Patienten mit schwerer Koronarsklerose sollten höhere Drücke über längere Zeit aufrechterhalten werden. Der rechte Vorhof sollte geöffnet und zur Vermeidung einer Hämodilution die kardioplegische Lösung vollständig außerhalb des Bypass-Kreislaufs aspiriert werden.

Das Perfusionsvolumen hängt ab vom Alter der Kinder: 50 ml/kg (erster Lebensmonat), 30 ml/kg (2. Lebensmonat-1. Lebensjahr), 20 ml/kg (> 1. Lebensjahr), während die Perfusionszeit in allen Fällen 4-6 Minuten beträgt. Zum Beispiel erfordert ein geschätztes Herzgewicht von 50 g ungefähr 350 ml.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur farblose bis blassgelbe Lösungen aus unversehrten Behältnissen verwenden.

Organosol bis unmittelbar vor der Anwendung im Kühlschrank aufbewahren.

Nicht zur systemischen Anwendung geeignet. Organosol ist nicht zur Auffüllung des Kreislaufvolumens oder zur Substitution von Aminosäuren oder Elektrolyten geeignet.

Sicherheitshalber sollte im Falle einer Notoperation am Herzen während der Schwangerschaft die kardioplegische Lösung aus dem rechten Vorhof und Ventrikel des Herzens nach Ende der Operation abgesaugt werden.

Je nach Art der zugrundeliegenden Operation, der angewandten Methode, der Dauer des Eingriffs und der Patientengröße können bis zu 3 l der kardioplegischen Lösung in den Gesamtkreislauf gelangen. Dies kann zu einem Absinken der Serumspiegel von Calcium und Natrium führen. Entsprechende Laborkontrollen sind daher durchzuführen.

Die Inaktivität des Herzens bedingt seine Empfindlichkeit gegen Überdehnung. Daher muss eine Entlastung des linken Ventrikels bei Einleitung der Kardioplegie erfolgen und ist wichtig zur Sicherstellung einer adäquaten Entleerung des Ventrikels. Die empfohlenen Perfusionsvolumina und Perfusionsdrücke sollten nicht überschritten werden. Besondere Vorsicht ist bei den Herzen von Kindern und Säuglingen erforderlich. Empfehlungen zu Perfusionsvolumina, Perfusionszeiten und Perfusionstechniken sind im Detail in Abschnitt 4.2 zu finden.

Da die Natriumkonzentration in Organosol niedriger ist als die im Blut, kann die Anwendung von Organosol eine Hyponatriämie verursachen. Es wird darauf hingewiesen, dass diese Hyponatriämie nicht die Blutosmolarität verändert, denn die Osmolarität von Organosol ähnelt der von Blut. Daher sind keine gesundheitsschädlichen Folgen beim Patienten aufgrund der durch die Gabe von Organosol verursachten Verringerung des Natriumspiegels zu erwarten.

Zur Abschwächung der durch die Gabe von Organosol verursachten Folgen der Hämodilution bei Herzoperationen wird während CEC eine Hämodilution empfohlen.

Im Falle einer unsachgemäß langen Perfusion mit unzureichend gekühlter kardioplegischer Lösung ($> 20\text{ °C}$ und > 15 Minuten) kann sich ein sogenanntes Calcium-Paradox einstellen, das nach Wiederverbindung mit dem Kreislauf auftritt und zum Abbau von Herzmuskelzellen führt. Dieses Risiko besteht nicht bei Lösungen mit einem Natriumgehalt von $< 20\text{ mmol/l}$, wenn der Calciumgehalt $> 10\text{ }\mu\text{mol/l}$ und die Lösung kalt ist, d. h. $< 15\text{ °C}$, und ununterbrochen über einen begrenzten Zeitraum perfundiert wird, d. h. nicht länger als 20 Minuten.

Die Immersion eines ganzen Herzens in kaltes Organosol stellt selbst über Stunden jedoch kein Risiko im Sinne eines Calcium-Paradox dar - z. B. für die Zeitspanne zwischen Entnahme des Organs aus dem Spender und Transplantation in einen Empfänger. Daher ist bei sachgemäßer Applikation ein Calcium-Paradox selbst unter extremen experimentellen Bedingungen praktisch ausgeschlossen.

Die Aufhebung der Kardioplegie erfolgt durch Wiedereröffnung der Aorta. Es ist ratsam, das durch die Kardioplegie sehr schlaffe Myokard anfangs mit geringem Blutdruck (mittlerer arterieller Druck von 40 mmHg für ungefähr 2 Minuten) zu perfundieren. Mit zunehmender Aktivität des Myokards kann der Perfusionsdruck normalisiert werden. Häufig kehrt die Herzaktivität mit Spontanrhythmus wieder, ansonsten genügt in der Regel eine einmalige Defibrillation.

Organosol enthält $15,0\text{ mmol}$ Natrium pro 1.000 ml . Dies ist im Hinblick auf Patienten, die auf eine natriumarme Diät achten müssen, zu berücksichtigen.

Organosol enthält $10,0\text{ mmol}$ Kalium pro 1.000 ml . Dies ist im Hinblick auf Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder Patienten, die auf eine kontrollierte Kalium-Diät achten müssen, zu berücksichtigen.

Diese Lösung ist nicht für die Anwendung mit einem Gerät zur kontinuierlichen Perfusion vorgesehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, wie Glykosiden, Diuretika, Nitropräparaten, Antihypertensiva, Beta-Rezeptorenblockern und Calciumantagonisten, die insbesondere häufig perioperativ angewendet werden, sind nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und Stillzeit darf Organosol nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Sicherheitshalber sollte im Falle einer Notoperation während der Schwangerschaft die kardioplegische Lösung aus dem rechten Vorhof und Ventrikel des Herzens nach Ende der Operation abgesaugt werden.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Organosol oder dessen Metaboliten eine Auswirkung auf die Fertilität haben.

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

Organosol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Herzerkrankungen/Gefäßerkrankungen

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

Bei der therapeutischen Anwendung von Organosol zur Perfusion kann es eventuell zu einer Blutdrucksenkung kommen, da sich aus den Bestandteilen L-Histidin und α -Ketoglutar säure bei der Aufbewahrung der Lösung ein Reaktionsprodukt (Mikimopin) bilden kann, das über die Blockade der Angiotensin-II-Rezeptoren des Subtyps 1 eventuell den Blutdruck senkt.

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Aufnahme größerer Volumina Organosol in den Systemkreislauf kann zu Volumenüberlastung und Elektrolytstörungen (Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hypermagnesiämie, Hyperkaliämie) führen. Nach systemischer Anwendung wird eine regelmäßige Überwachung der Elektrolyte im Serum empfohlen.

Die komplette Inaktivierung macht das Myokard gegen eine Überdehnung empfindlich. Die empfohlenen Perfusionsvolumina und Perfusionsdrücke sollten nicht überschritten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, Additiva zu i.v.-Lösungen, Elektrolytlösungen. ATC-Code: B05XA16

Die beiden entscheidenden Wirkprinzipien einer organprotektiven Lösung sind:

- Minimierung des Energiebedarfs des Organs für die Dauer der Ischämie durch Zellinaktivierung;
- Optimierung der anaeroben (glykolytischen) Energiegewinnung für die Dauer der Ischämie durch künstliche Pufferung des Organs.

Die Aktivierung findet in verschiedenen Zellen des Organismus wie Nerven-, Muskel-, Leber- und Nierenzellen oder in Parenchymzellen endokriner Organe auf ähnliche Weise statt, und zwar über eine Depolarisation der Außenmembran und eine Zunahme der Ca^{2+} -Konzentration im Zytoplasma. Diese intrazelluläre Zunahme von Ca^{2+} ist zumindest teilweise eine Folge des Ca^{2+} -Einstroms aus dem Extrazellularraum.

Organosol inaktiviert das Herz, die Niere und Leber hauptsächlich aufgrund seiner elektrolytischen Zusammensetzung.

Die Verringerung der Natriumkonzentration auf ungefähr zytoplasmatische Werte (etwa 15 mmol/l) und die gleichzeitige Verringerung der Calciumkonzentration auf den Wert im Zytoplasma einer ruhenden Zelle ($< 10\mu\text{mol/l}$) stabilisiert das Membranpotenzial der Zellen in der Nähe des normalen Ruhepotenzials und verhindert den intrazellulären zellaktivierenden Einstrom von Natrium und Calcium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Biotransformation

Der Abbau von α -Ketoglutarat erfolgt über den Zitronensäurezyklus, teilweise auch über Glutamin und Glutaminsäure. L-Histidin und Tryptophan werden hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt, teilweise aber auch renal ausgeschieden. Mannitol wird unverändert über die Niere ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten ergaben keine Hinweise auf toxische Eigenschaften von Organosol.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

Kaliumhydroxidlösung (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr

Ausschließlich zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nach dem Öffnen sofort verwenden. Unverbrauchte Reste sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Flasche oder Kunststoffbeutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Typ-II-Glas mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumschnappdeckel.

Klare Kunststoffbeutel aus (von außen nach innen) Polyethylen und Polypropylen mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen mit Polypropylen-Gehäuse und einem Aluminiumschnappdeckel.

Packungsgrößen:

| | |
|-----------|-------------|
| 500 | ml Flaschen |
| 1.000 | ml Flaschen |
| 1.000 | ml Beutel |
| 2.000 | ml Beutel |
| 5.000 | ml Beutel |
| 10 x 500 | ml Flaschen |
| 6 x 1.000 | ml Flaschen |
| 6 x 1.000 | ml Beutel |
| 4 x 2.000 | ml Beutel |
| 2 x 5.000 | ml Beutel |

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nach dem Öffnen ist nicht verwendetes Arzneimittel mit Wasser zu verdünnen und mit dem Abwasser zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28, 64625 Bensheim
Deutschland
Tel.: 06251 1083-0 - Fax: 06251 1083-146
e-mail: info@koehler-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:139355

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.01.2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig