

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Presinol® 125

Presinol® 250

Presinol® 500

125 mg/ 250 mg/ 500 mg, Filmtabletten

Wirkstoff: Methyldopa

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Presinol® 125:

1 Filmtablette Presinol® 125 enthält 141 mg Methyldopa 1.5 H₂O,
entsprechend 125 mg Methyldopa.

Presinol® 250:

1 Filmtablette Presinol® 250 enthält 282 mg Methyldopa 1.5 H₂O,
entsprechend 250 mg Methyldopa.

Presinol® 500:

1 Filmtablette Presinol® 500 enthält 564 mg Methyldopa 1.5 H₂O,
entsprechend 500 mg Methyldopa.

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Presinol® 500:

Die Filmtablette ist mit einer Bruchrille versehen. Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete:

- Schwangerschaftshypertonie
- Essentielle Hypertonie, vorzugsweise in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, insbesondere Diuretika. Methyldopa sollte als Mittel der 2. Wahl nur angewendet werden, wenn andere antihypertensiv wirkende Substanzen nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert sind.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung soll möglichst individuell und einschleichend durchgeführt werden.

Bei Erwachsenen wird empfohlen, die Behandlung mit täglich 1 – 3x 1 Filmtablette Presinol® 125 (125 – 375 mg Methyldopa pro Tag) zu beginnen. Diese Dosierung kann bei leichteren Formen der Erkrankung und bei Hochdruckformen mit Nierenbeteiligung auch als Erhaltungsdosis ausreichend sein.

Je nach Erfordernis kann die Dosierung innerhalb einiger Tage bis zur vollwirksamen Dosis gesteigert werden.

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2–3 x 1 Filmtablette Presinol® 250 (500 – 750 mg Methyldopa).

In der Schwangerschaft beträgt die Dosierung in der Dauertherapie 1/2 – 4 Filmtabletten Presinol® oder 1 – 8 Filmtabletten Presinol® 250 (250 – 2000 mg Methyl dopa) täglich.

Eine Tagesdosis von bis zu 750 mg kann auch auf einmal (möglichst vor dem Schlafengehen) eingenommen werden. Tagesdosen über 750 mg sollten wegen des möglichen sedativen Effektes stets auf 2 – 3 Einzelgaben über den Tag verteilt werden.

Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion kann die Wirksamkeit von Methyl dopa gesteigert und verlängert sein. Daher ist eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks besonders bei Therapiebeginn und Dosiserhöhung angezeigt.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Eine spezielle Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

Wird Presinol® nach längerer Anwendung abgesetzt, soll die Behandlung nicht abrupt, sondern grundsätzlich langsam ausschleichend beendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Presinol® 125/ Presinol® 250/ Presinol® 500 darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Methyl dopa, Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) oder einen der sonstigen Bestandteile
- schwerer Herzinsuffizienz
- akuten (z. B. Hepatitis) und chronischen (z. B. Leberzirrhose) Lebererkrankungen
- Coombs-positiver hämolytischer Anämie
- bestehender und/oder anamnestisch bekannter Depression

Bei einer Lebererkrankung in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Bei Vorliegen eines Phäochromozytoms wird Presinol® 125/ Presinol® 250/ Presinol® 500 nicht empfohlen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist bei älteren Patienten geboten wegen der erhöhten Sensitivität gegenüber sedierenden und hypotensiven Effekten.

Bei plötzlichem Absetzen von Methyldopa kann es zu einem Rebound-Phänomen mit krisenhaftem Blutdruckanstieg kommen, daher muss die Dosis langsam stufenweise reduziert werden.

Wegen möglicher Leberschäden sollte die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden.

Vor Therapiebeginn und unter einer länger dauernder Behandlung sind Kontrollen des Coombs-Test und des Blutbildes empfehlenswert.

Sonstige Hinweise

Durch Methyldopa können eine Reihe von Labortests gestört werden. Außer der bereits unter „Nebenwirkungen“ beschriebenen Beeinflussung des Coombs-Tests sind möglich:

- Fälschlich hohe Werte für Katecholamine und/oder Vanillinmandelsäure bei fluorimetrischer Bestimmung in Urin und Plasma
- Falsch-positiver Schwartz-Watson-Test für Porphobilinogen
- Falsch-positive Glukosewerte bei der Kupferreduktionsprobe (Klinitest-Tabletten)
- Fälschlich niedrige Werte für 5-Hydroxyindolessigsäure
- Störung der Kreatinin-Bestimmung mit alkalisierter Pikrinsäure
- Störung der kolorimetrischen SGOT-Bestimmung

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Gleichzeitige Einnahme zentral dämpfender Pharmaka oder von Alkohol kann zu einer verstärkten zentral dämpfenden Wirkung (z. B. Müdigkeit) führen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Lithium oder Haloperidol wird die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt.

Bei gleichzeitiger Gabe von MAOHemmern kann es zu Blutdruckanstieg, Kopfschmerzen und Halluzinationen kommen.

- Gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Sympathomimetika oder Eisenpräparaten kann zu einer abgeschwächten blutdrucksenkenden Wirkung von Presinol® 125/ Presinol® 250/ Presinol® 500 führen.
- Patienten, die mit blutdrucksenkenden Mitteln behandelt werden, sind bei einer Narkose besonders sorgfältig zu überwachen. Der Anästhesist sollte möglichst frühzeitig über die Methyldopa-Therapie informiert werden.
- Die gleichzeitige Gabe von Betablockern und Methyldopa kann in seltenen Fällen zu paradoxen hypertensiven Reaktionen (durch endogene Katecholamine) führen.
- Bei gleichzeitiger Gabe von L-Dopa zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung und Methyldopa ist sowohl eine schädigende Wirkung am Zentralnervensystem (Hemmung der peripheren L-Dopa-Decarboxylierung), als auch die Auslösung einer parkinson-ähnlichen Symptomatik (Mechanismus ungeklärt) möglich. Die blutdrucksenkende Wirkung wird verstärkt.
- Die Kombination von Presinol® 125 mit anderen Antihypertonika, Diuretika, negativ inotrop wirkenden Antiarrhythmika (die Herzkraft schwächenden Arzneimitteln gegen Störungen der Herzschlagfolge) und Vasodilatoren (blutgefäßerweiternden Arzneimitteln) verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Methyldopa.
- Methyldopa kann die hypoglykämische (blutzuckerspiegelsenkende) Wirkung von Tolbutamid verstärken.
- Methyldopa kann die Wirkung von Antikoagulanzen (Mitteln zur Herabsetzung der Blutgerinnungsfähigkeit) auf die Prothrombinzeit erhöhen.
- Methyldopa kann die Wirkung von Ephedrin abschwächen.
- Durch die gleichzeitige Gabe entzündungshemmender Mittel, wie nicht-steroidale Antirheumatika, insbesondere Indomethazin, wird die blutdrucksenkende Wirkung von Methyldopa abgeschwächt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Grundsätzlich soll die Indikation zu einer medikamentösen Therapie vor allem im ersten Trimenon der Schwangerschaft streng gestellt werden.

Methyldopa wird allgemein als ein Mittel der Wahl zur Behandlung der Schwangerschaftshypertonie betrachtet. Unter Methyldopa können die Häufigkeit schwerer Hypertonien in der Perinatalphase als auch die Abortrate gesenkt werden und es gibt keine Hinweise auf kardiovaskuläre oder psychomotorische Schäden bei den Kindern.

Stillzeit

Methyldopa tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Konzentration in der Milch ist so niedrig, dass eine Beeinflussung des gestillten Kindes unwahrscheinlich ist.

Trotzdem sollen mit Presinol® 125/ Presinol® 250/ Presinol® 500 behandelte Mütter nur mit ärztlichem Einverständnis und unter pädiatrischer Kontrolle stillen.

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten: ($< 1/10.000$)

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

Organismus im Allgemeinen:

- Häufig: Vertigo (Schwindelgefühl), Fieber
- Gelegentlich: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Schwäche
- Selten: Lupus-erythematodes-Syndromen mit Fieber und Schüttelfrost, allergische Reaktionen und Autoimmunreaktionen.

Herz- und Kreislauf-System:

- Häufig: Orthostatische Hypotonie
- Gelegentlich: Bradykardie, Ödeme, Überempfindlichkeit des Karotissinus
- Selten: Myokarditis, Perikarditis, Herzinsuffizienz

Zentrales und peripheres Nervensystem:

- Häufig: Sedierung
- Gelegentlich: Parkinsonismus, Schlafstörungen, Parästhesie (Sensibilitätsstörungen)

Magen-Darm-System:

- Gelegentlich: Diarrhoe, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Glosodynie (Zungenbrennen), schwarze Verfärbung der Zunge
- Selten: Pankreatitis
- Sehr selten: Colitis

Leber, Gallenwege:

- Gelegentlich: Anstieg der Leberenzyme
- Selten: Toxische Hepatitis, granulomatöse Hepatitis

Blut- und lymphatisches System:

- Gelegentlich: Hämolytische Anämie
- Selten: Agranulozytose, Thrombozytopenie, Leukopenie

Psychiatrische Symptome:

- Gelegentlich: Depressive Verstimmungen, Halluzinationen, leichte Psychose

Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Dunkle Verfärbung des Harns

Endokrines System:

Gelegentlich: Potenzstörungen, Gynäkomastie, Galaktorrhoe

Atmungsorgane:

Gelegentlich: Trockenheit der Nasenschleimhaut, Kongestion der Nase

Selten: Retroperitoneale Fibrose

Sehr selten: Interstitielle Pneumonitis

Muskeln, Knochen und Gelenke:

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie

Haut:

Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Exantheme)

Selten: Toxische epidermale Nekrolyse

Anomalien bei Labortestbefunden:

Gelegentlich: Anstieg der Azotämie, positiver Coombs-Test

Eine anfänglich häufig auftretende Sedierung bildet sich im Verlauf der Behandlung meist wieder zurück.

Es kann häufiger zu Schwindelgefühl und orthostatischen Beschwerden kommen.

Speziell zu Behandlungsbeginn und bei Dosiserhöhung können gelegentlich Müdigkeit, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Schwäche auftreten, die im allgemeinen auch ohne Verminderung der Dosis nach einigen Tagen zurückgehen.

In den ersten Behandlungswochen tritt bei 1-3% der Patienten Fieber auf, das mit Schüttelfrost verlaufen kann.

Die antihypertensive Behandlung mit Methyldopa während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen zu Zittern (neonataler Tremor) führen.

Nach 6-12monatiger Behandlung mit Methyldopa findet man bei 10-20% der Patienten einen positiven Coombs-Test, der in der Regel ohne klinische Relevanz ist (Inzidenz einer hämolytischen Anämie absolut ca. 1%). Im Allgemeinen kann die Behandlung hierbei unter Kontrollen des Blutbildes fortgesetzt werden.

Gelegentlich können Bradykardie, Trockenheit von Mund und Nasenschleimhaut, Magen-Darm-Störungen (z. B. Diarrhoe), Knöchelödeme, Schlafstörungen, depressive Verstimmungen und Halluzinationen sowie toxische Nebenwirkungen im Sinne einer Autoimmunerkrankung mit Fieber und Schüttelfrost auftreten.

Neben pathologischen Leberfunktionswerten (Anstieg von Leberenzymen), sind auch seltene Fälle von fataler toxischer Lebernekrose (auch während der Schwangerschaft) und schwerer granulomatöser Hepatitis beobachtet worden.

Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) kann selten Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome

Das klinische Bild zeigt abhängig vom Ausmaß der Intoxikation im wesentlichen kardiovaskuläre und zentralnervöse Symptome: Mundtrockenheit, starke Müdigkeit bis zu starker Schläfrigkeit (Sedation bis zur Somnolenz), schwere Untertemperatur (Hypothermie), erniedrigter Blutdruck (Hypotonie), Störung der Blutdruckregulation beim Aufrichten vom Liegen zum Stehen (orthostatische Dysregulation), verlangsamter Herzschlag (Bradykardie), Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen), schwere extrapyramidale Symptome, Koma.

b) Therapiemaßnahmen

Neben allgemeinen Maßnahmen (primäre Giftentfernung) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden: ggf. künstliche Beatmung, externer Schrittmacher, i.v.-Gabe von Sympathomimetika und/oder Plasmaexpander. Bei Bradykardie subkutan oder i.v.-Gabe von Atropin unter EKG-Kontrolle.

Methyldopa ist hämodialysierbar, dabei ist jedoch die kurze Eliminationshalbwertszeit zu berücksichtigen.

Tolazolin und Noradrenalin können als mögliche Antidote angewendet werden.

Bei starkem Blutdruckabfall sind Vasokonstriktoren indiziert.

Cave: Plötzliches Absetzen von Methyldopa kann zu einem Entzugsreboundphänomen führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonikum

ATC-Code: C02AB01

Methyldopa ist ein Antisymphotonikum. Im Organismus wird Methyldopa über Methyldopamin zu α -Methylnoradrenalin metabolisiert, das eine geringere sympathomimetische Wirkung als Noradrenalin aufweist. Grundlagen der blutdrucksenkenden Wirkung sind:

1. Erregung von α -2-Rezeptoren im Zentralnervensystem. Dies führt zu einer Herabsetzung des Sympathikotonus in der Peripherie und damit zur Blutdrucksenkung.
2. Aus peripheren sympathischen Nervenendigungen wird auf elektrische Reizung hin statt des Noradrenalins das schwächer wirkende α -Methylnoradrenalin als sog. „Falscher Transmitter“ freigesetzt. Dadurch wird der Sympathikotonus in der Peripherie weiter vermindert und die Senkung von Gefäßwiderstand und Blutdruck unterstützt.

Klinische und experimentelle Untersuchungen sprechen ferner dafür, dass erhöhte Plasmareninaktivitäten bei Hypertonikern durch Methyldopa reduziert werden. Der durch eine Diuretikatherapie bedingte Anstieg der Plasmareninaktivität kann durch eine gleichzeitige Verabreichung von Methyldopa verhindert bzw. vermindert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichtes Methyldopa wird variabel und unvollständig aktiv resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit wird durch Metabolisierung in Darmepithel und Leber eingeschränkt.

Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 3 – 4 Stunden erreicht. Methyldopa wird zu etwa 16 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden. Rund 40 % der Dosis werden renal eliminiert, überwiegend als Sulfatkonjugat (ca. 50 – 70 %) und als unverändertes Methyldopa (ca. 25 %).

Methyldopa durchdringt die Plazentaschranke und ist im Nabelschnurblut und in der Muttermilch nachzuweisen.

Bioverfügbarkeit:

Die relative Bioverfügbarkeit von Methyldopa wurde für die Filmtablettenformulierungen Presinol® 250 und Presinol® 500 durch Vergleich gegenüber einer frisch zubereiteten wässrigen Lösung bestimmt.

Die folgende Tabelle zeigt bei gesunden, männlichen Probanden (N = 12) die maximalen Plasmakonzentrationen ($c_{\max}$) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) als geometrische Mittelwerte mit Standardabweichungen, die dazugehörigen Zeiten ($t_{\max}$) als Median mit Streubreite sowie die relative Bioverfügbarkeit von Presinol® 250 und Presinol® 500.

	Presinol® 250, Filmstab. 250 mg Methyldopa	Presinol® 500, Filmstab. 500 mg Methyldopa	Orale Lösung 250 mg Methyldopa
$c_{\max}$ (mg/l)	0,95/1,67	2,05/1,40	1,09/1,47
$t_{\max}$ (h) — Median	3,5 (2,5 – 6)	4,0 (2,5 – 6)	3,0 (1,5 – 4)
AUC (mg·h/l)	4,40/1,70	10,1/1,40	5,23/1,41

Relative Bioverfügbarkeit	84 %	97 %	

Die mittleren Plasmakonzentrationsverläufe (geometrische Mittelwerte) sind in der nebenstehenden Abbildung dargestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute orale LD50 bei der Maus beträgt 1900 mg/kg KG.

Beim Hund bewirkten 50 mg/kg KG per os keine Änderung des Allgemeinzustandes.

Die zweimalige tägliche Gabe von 50 mg/kg KG per os über 7 Tage bewirkte beim Hund Sedation, verbunden mit einer Blutdrucksenkung und einer Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes, sowie leichten Nickhautvorfall.

Subchronische und chronische Toxizität

Untersuchungen an Hunden bei oraler Gabe in Dosen bis 2000 mg/kg KG/Tag für 4 Wochen erbrachten keine bedeutsamen histopathologischen Veränderungen.

Chronische Toxizitätsstudien an Ratten mit Dosen bis 1800 mg/kg KG/Tag per os (Versuch über 9 Monate), an Hunden mit Dosen bis 1350 mg/kg KG/Tag per os (Versuch über 6 Monate) und an Rhesus-Affen mit Dosen bis 1000 mg/kg KG/Tag per os (Versuch über 12 Monate) ergaben keine toxischen Wirkungen. Bei Rhesus-Affen war lediglich das absolute und relative Lebergewicht am Versuchsende gegenüber den Kontrollen dosisunabhängig geringfügig erhöht. Dies war als funktionell bedingte Reaktion auf die erhöhten Anforderungen des Stoffwechsels zu werten, da die Leberfunktionsmessungen und die histopathologische Untersuchung der Leber keine präparatebezogenen Schädigungen erbrachten.

Umfangreiche hämatologische Untersuchungen wurden im Rahmen langfristiger weiterer Versuche (26 bis 56 Wochen) an Hunden und Rhesus-Affen bei Gabe bis zu 1000 mg/kg KG/Tag per os durchgeführt; die Untersuchungen schlossen u. a. den direkten Coombs-Test, den Lupus-erythematoses-Test sowie beim Hund die Untersuchung der Gesamtproteine und des Proteinmusters ein. In Untersuchungen an

Ratten über 55 Wochen mit entsprechenden Dosen wurde nur der direkte Coombs-Test durchgeführt. Beim Hund und bei der Ratte, nicht jedoch beim Rhesus-Affen, kam

es in Einzelfällen nach 1000 mg/kg KG/Tag per os zu einem positiven Coombs-Test unbekannter Ätiologie. Bei einem Hund wurde ferner eine Anämie infolge einer individuellen Empfindlichkeit auf Methyldopa festgestellt: Nach 2 Behandlungsperioden mit 1000 mg/kg KG/Tag per os und einer Behandlungsperiode von 20 mg/kg KG/Tag per os kam es bei dem Tier zur Anämie und zur Reifungshemmung der Erythrozyten in der Retikulozytenphase. In behandlungsfreien Intervallen kehrten die Hämoglobinwerte stets auf das Niveau wie vor der Behandlung zurück.

Reproduktionstoxikologie

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen wurden bei drei aufeinanderfolgenden Mäusegenerationen mit Dosen bis 1000 mg/kg KG/Tag per os im Futter, mit zwei aufeinanderfolgenden Rattenwürfen mit Dosen von 100 mg/kg KG/Tag per os im Futter sowie mit Kaninchen bei Gabe von Dosen bis 200 mg/kg KG/Tag per os vom 8. bis 16. Trächtigkeitstag durchgeführt. Bei keiner Spezies ergaben sich Anhaltspunkte für eine teratogene Wirkung; die diaplazentare Passage — mit radioaktiver Substanz an der Maus untersucht — erfolgte rasch und praktisch ungehindert

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Presinol® 125:

Natriumedetat (Ph.Eur.), Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke (Maisstärke), Hypromellose, Natriummetabisulfit (Ph.Eur.), Propylenglycol, Titan(IV)-oxid (E 171).

Presinol® 250 / Presinol® 500:

Natriumedetat (Ph.Eur.), Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Hypromellose, Natriummetabisulfit (Ph.Eur.), Propylenglycol, Titan(IV)-oxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Presinol® 125 / Presinol® 250 / Presinol® 500

Originalpackung mit 100 Filmtabletten N3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.

Via F.lli Cervi, 8

27010 Valle Salimbene (PV)

ITALIEN

Telefon: 0039 0382 422008

Telefax: 0039 0382 525845

E-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER

Presinol® 125	62.00.00
Presinol® 250	6070331.00.00
Presinol® 500	6070331.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Presinol® 125	22.12.1978 / 22.03.2005
Presinol® 250	01.12.1998 / 22.03.2005
Presinol® 500	01.12.1998 / 22.03.2005

10. STAND DER INFORMATION

09/2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig