

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VIGAMOX®
5 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 5,45 mg Moxifloxacinhydrochlorid (entsprechend 5 mg Moxifloxacin).
Jeder Tropfen enthält 190 Mikrogramm Moxifloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

VIGAMOX ist eine klare, grünlich-gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

VIGAMOX wird zur topischen Behandlung bakterieller Infektionen des vorderen Augenabschnittes angewendet, die durch Moxifloxacin-empfindliche Keime verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1).

Es sollten die offiziellen Richtlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungErwachsene und ältere Patienten

3-mal täglich einen Tropfen in das betroffene Auge oder in die betroffenen Augen eintröpfeln.

Nach 5–7 Tagen ist die Infektion normalerweise abgeklungen. Die Behandlung sollte dann noch zusätzlich für 2–3 Tage fortgesetzt werden. Nur in begründeten Fällen darf die Anwendungsdauer 14 Tage überschreiten.

Hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit sind zwischen jüngeren und älteren Patienten keine Unterschiede festgestellt worden.

Kinder

VIGAMOX erwies sich bei Kindern und Neugeborenen als sicher und wirksam. Die Dosierung entspricht der eines Erwachsenen. Es gibt keine Hinweise, dass sich die ophthalmologische Anwendung auf statisch belastete Gelenke auswirkt, auch wenn die orale Gabe einiger Chinolone bei Jungtieren Arthropathien auslösen kann.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Oral gegebenes Moxifloxacin veränderte bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz die pharmakokinetischen Parameter nicht signifikant (Child-Pugh Klassen A und B). Mit Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C) sind keine Studien durchgeführt worden. Da bei topischer Gabe nur eine niedrige systemische Belastung erfolgt, ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung von VIGAMOX erforderlich.

Oral gegebenes Moxifloxacin veränderte bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Niereninsuffizienz die pharmakokineti-

schen Parameter nicht signifikant. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung von VIGAMOX erforderlich.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung am Auge.

Nicht zur Injektion. VIGAMOX sollte nicht subkonjunktival oder direkt in die Vorderkammer des Auges eingebracht werden.

Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschutzring lose und sollte vor der ersten Anwendung entfernt werden.

Um eine Verunreinigung der Tropferöffnung und der Lösung zu vermeiden, darf die Tropferöffnung nicht mit den Augenlidern, deren Umgebung oder anderen Oberflächen in Berührung kommen.

Zur Vermeidung einer möglichen Aufnahme über die Nasenschleimhaut, insbesondere bei Neugeborenen und Kleinkindern, sollten nach der Anwendung der Augentropfen 2 bis 3 Minuten lang die Tränenkanäle mit den Fingern zugeedrückt werden.

4.3 Gegenanzeigen

VIGAMOX ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin, anderen Chinolonen oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemisch angewendete Chinolone wurden mit ernsthaften und gelegentlich tödlich verlaufenden Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) bei Patienten in Zusammenhang gebracht, die schon nach einer einzigen Anwendung auftraten. Manche Reaktionen waren begleitet von einem kardiovaskulären Kollaps, Ohnmacht, Angioödem (unter anderem Ödeme an Larynx, Pharynx und Gesicht), Obstruktion der Luftwege, Dyspnoe, Urtikaria und Juckreiz. (Siehe Abschnitt 4.8).

Wenn allergische Reaktionen bei Anwendung von VIGAMOX auftreten, ist die Behandlung abbrechen. Ernsthafte akute Überempfindlichkeitsreaktionen auf Moxifloxacin oder einen anderen Inhaltsstoff des Produktes erfordern sofortige Notfallmaßnahmen. Wenn klinisch erforderlich, sollte Sauerstoff verabreicht und die Luftwege freigehalten werden. (Siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei anderen Antiinfektiva kann eine längere Anwendung ein erhöhtes Wachstum nichtempfindlicher Organismen einschließlich Pilzen zur Folge haben. Wenn eine Sekundärinfektion auftritt, ist das Arzneimittel abzusetzen und eine alternative Therapie einzuleiten.

Unter systemischer Fluorochinolontherapie, einschließlich Moxifloxacin, können Entzündungen und Rupturen der Sehnen auftreten, besonders bei älteren Patienten und solchen, die zeitgleich mit Kortikosteroiden behandelt werden. Beim ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung sollte daher die VIGAMOX-Behandlung abgebrochen werden. (Siehe Abschnitt 4.8).

Generell sollten Patienten angewiesen werden, keine Kontaktlinsen zu tragen, wenn Anzeichen und Symptome einer bakteriellen Infektion erkennbar sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt. Aufgrund der geringen systemischen Konzentration von Moxifloxacin nach topischer Anwendung am Auge sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich.

Bei Anwendung von mehr als einem topischen Arzneimittel am Auge sollte ein zeitlicher Abstand von mindestens 5 Minuten eingehalten werden. Augensalben sollten zuletzt angewandt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFertilität

Es liegen keine Studien vor, welche die Auswirkungen einer okulären Gabe von VIGAMOX auf die Fertilität evaluieren.

Schwangerschaft

Für Vigamox liegen keine hinreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben nach systemischer Gabe eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). VIGAMOX sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Beim Tier geht Moxifloxacin nach oraler Gabe in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Moxifloxacin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Wie bei anderen Chinolonen treten auch unter Moxifloxacin bei heranwachsenden Tieren Schäden an Knorpel gewichtstragender Gelenke (siehe 5.3) auf. Obwohl nach Anwendung am Auge nur mit einer geringen systemischen Exposition der stillenden Mutter zu rechnen ist, sollte Vigamox daher in der Stillzeit nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

Wie bei allen Augentropfen können vorübergehendes Verschwommensehen und andere Seheinschränkungen die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Wenn sich nach dem Eintropfen Verschwommensehen einstellt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Unbedenklichkeitsprofils**

Die beiden häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Augenschmerzen

Tabelle 1

Systemorganklassen	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten: Hämoglobin vermindert
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Kopfschmerz Selten: Parästhesie
Augenerkrankungen	Häufig: Augenschmerzen, Augenreizung Gelegentlich: Keratitis punctata, Trockenes Auge, Bindehautblutung, okuläre Hyperämie, Augenjucken, Augenlidödem, Augenbeschwerden. Selten: Defekt des Hornhautepithels, Erkrankung der Kornea, Konjunktivitis, Blepharitis, Schwellung des Auges, Bindehautödem, Sehen verschwommen, Sehschärfe vermindert, Asthenopie, Erythem des Augenlids.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten: Nasenbeschwerden, Pharyngolaryngeal-schmerzen, Fremdkörpergefühl (Kehle)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Dysgeusie Selten: Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten: Alaninaminotransferase erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht.

und Augenreizungen bei ungefähr 1 % bis 2 % der Patienten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden folgendermaßen klassifiziert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe oben stehende Tabelle 1

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung gemeldet. Ihre Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe unten stehende Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Patienten unter systemischer Fluorochinolontherapie wurden ernsthafte und in Einzelfällen tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (anaphylaktische Reaktionen), in manchen Fällen bereits nach der ersten Gabe. Einige Reaktionen traten zusammen auf mit Herz-Kreislaufversagen,

Bewusstlosigkeit, Kribbeln, Ödemen in Rachen und Gesicht, Dyspnoe, Urtikaria und Jucken. (Siehe Abschnitt 4.4).

Unter systemischer Fluorochinolonbehandlung können Rupturen an Schulter, Hand, Achillesferse oder anderen Sehnen auftreten, die eine chirurgische Behandlung oder längere Behinderung zur Folge haben. Studien sowie die Erfahrungen nach der Markteinführung systemischer Chinolone zeigen, dass ein erhöhtes Risiko für Rupturen bei Patienten besteht, die Kortikosteroide erhalten, vor allem bei geriatrischen Patienten und wenn Sehnen wie die Achillessehne hoher Belastung ausgesetzt sind. (Siehe Abschnitt 4.4).

Beim Gebrauch systemischer Fluorochinolone wurde über eine QTc-Zeit-Verlängerung berichtet. Es können dabei lebensbedrohende Arrhythmien ausgelöst werden. Ein Zusammenhang mit VIGAMOX wurde nicht nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien belegen die Unbedenklichkeit der Anwendung von VIGAMOX bei Kindern und Jugendlichen einschließlich der Neugeborenen. Bei Patienten unter 18 Jahren waren die beiden häufigsten Nebenwirkungen Augenreizung und Augenschmerzen mit jeweils einer Inzidenz von 0,9 %.

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 anzuzeigen.

Kontakt in Deutschland:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von VIGAMOX ist durch die begrenzte Aufnahmekapazität des Bindehautsacks für Augentropfen praktisch ausgeschlossen.

Bei Überdosierung am Auge oder der versehentlichen oralen Einnahme des gesamten Inhalts eines Behältnisses sind aufgrund der Eigenschaften dieses Produktes keine toxischen Wirkungen zu erwarten.

Auch eine Intoxikation nach versehentlicher oraler Einnahme kann ausgeschlossen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Klassifikation:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika; Antinfektiva.

ATC-Code: S01A X22

Moxifloxacin ist ein Fluorochinolon der vierten Generation, das gegenüber einem breiten Spektrum grampositiver und gramnegativer okulärer, pathogener Keime sowie atypischer Mikroorganismen und Anaerobier aktiv ist.

Wirkmechanismus:

Moxifloxacin ist *in vitro* aktiv gegenüber einem breiten Spektrum grampositiver und gramnegativer Mikroorganismen. Moxifloxacin inhibiert die Topoisomerase II (DNA-Gyrase) und die Topoisomerase IV, die für die bakterielle Replikation, Transkription, Reparatur und Rekombination benötigt werden. Verglichen mit dem C8-Wasserstoffrest, die in der Molekülstruktur älterer Fluorochinolone gebräuchlich ist, verringert die C8-Methoxygruppe von Moxifloxacin die Selektion resistenter Mutanten bei grampositiven Bakterien. Die raumfordernde C-7-substituierte Gruppe von Moxifloxacin stört den Mechanismus der Chinolon-Effluxpumpen in Bakterien. Moxifloxacin wirkt meist bakterizid bei Konzentrationen, die gleich oder geringfügig höher als die inhibitorischen Konzentrationen sind.

Resistenzmechanismen:

In-vitro-Resistenz auf Moxifloxacin entwickelt sich langsam über Mehrschrittmuta-

Tabelle 2

Systemorganklassen	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Ulzerative Keratitis, Keratitis, verstärkte Tränensekretion, Photophobie, Augenausfluss
Herzkrankungen	Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythem, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria

tionen und tritt bei grampositiven Bakterien mit einer Frequenz von 10^{-9} bis 10^{-11} auf. Fluorochinolone einschließlich Moxifloxacin unterscheiden sich in ihrer chemischen Struktur und Wirkweise von β -Lactam-Antibiotika, Macroliden und Aminoglycosiden und können daher wirksam gegen Organismen sein, die gegen β -Lactam-Antibiotika, Macrolide und Aminoglycoside resistent sind. Deshalb können Organismen, die gegen diese Substanzen resistent sind, Moxifloxacin-empfindlich sein.

Grenzwertdefinitionen (breakpoints):

Es existieren keine offiziellen Grenzwertdefinitionen für Moxifloxacin. Zwar wurden systemische Grenzwerte benutzt, doch ist deren Relevanz für die topische ophthalmologische Therapie zweifelhaft. Der für dieses Antibiotikum benutzte systemische Grenzwert ist S (sensitiv) ≤ 2 mg/l, R (resistent) > 4 mg/l.

Suszeptibilität bei Moxifloxacin:

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei den jeweiligen Arten geographisch und zeitabhängig variieren. Lokal gewonnene Informationen zur Resistenzlage sind wünschenswert, vor allem bei der Behandlung schwerer Infektionen. Es sollten Expertenmeinungen hinzugezogen werden, wenn die lokale Resistenzrate in einer Größenordnung liegt, die den Nutzen des Wirkstoffes zumindest bei manchen Infektionstypen fraglich erscheinen lässt.

Üblicherweise empfindliche Arten (d.h. Resistenz $< 10\%$ in allen Mitgliedsstaaten der EU oder $MHK_{50} < 4$ mg/l für mindestens 10 Stämme)

Aerobe grampositive Mikroorganismen:

Corynebacterium species
*Staphylococcus aureus**
*Staphylococcus epidermidis**
Staphylococcus hominis
*Staphylococcus warneri**
Streptococcus mitis Gruppe*
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus viridans Gruppe*

Aerobe gramnegative Mikroorganismen:

Acinetobacter species*
Escherichia coli
*Haemophilus influenzae**
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Sonstige Mikroorganismen:

*Chlamydia trachomatis**

Species, bei denen die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann (d.h. Resistenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Mitgliedsstaat der EU)

Aerobe grampositive Mikroorganismen:

keine

Aerobe gramnegative Mikroorganismen:

keine

Sonstige Mikroorganismen:

keine

Natürlicherweise resistente Organismen

Aerobe grampositive Mikroorganismen:

keine

Aerobe gramnegative Mikroorganismen:

keine

Sonstige Mikroorganismen:

keine

* bezeichnet Species, von denen klinische Studien mit mindestens 10 Patienten vorliegen.

Obige Informationen basieren auf mikrobiologischen Übersichtsstudien an verschiedenen europäischen Orten. Die bakteriellen Isolate von okulären Infektionen stammen aus Belgien, Tschechien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Italien, Niederlande, Portugal, Spanien, Schweiz und dem Vereinigten Königreich.

VIGAMOX wurde an Patienten vom Neugeborenen bis hin zum Erwachsenen einschließlich geriatrischer Patienten untersucht.

In vier randomisierten, doppelmaskierten, multizentrischen, kontrollierten klinischen Prüfungen erhielten die Patienten 3-mal täglich über 4 Tage VIGAMOX. Ausheilung der bakteriellen Konjunktivitis trat bei 80 % bis 94 % der behandelten Patienten auf. Mikrobiologisch wurde nachgewiesen, dass 78 % bis 97 % der Pathogene eradiziert waren.

Bei Neugeborenen (bis zur Vollendung des ersten Lebensmonats) heilte VIGAMOX klinisch 80 % der Patienten mit bakterieller Konjunktivitis. Mikrobiologisch wurde nachgewiesen, dass 92 % der Keime eradiziert waren.

In einer randomisierten, doppelmaskierten, multizentrischen, kontrollierten klinischen Studie erhielten Patienten zweimal täglich VIGAMOX über drei Tage hinweg. Die bakterielle Konjunktivitis heilte bei 74 % der behandelten Patienten aus. Mikrobiologisch wurde nachgewiesen, dass 81 % der anfänglichen Pathogene eradiziert waren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach topischer okulärer Applikation von VIGAMOX wurde Moxifloxacin systemisch absorbiert. Die Plasmakonzentrationen von Moxifloxacin wurden in 21 männlichen und weiblichen Personen bestimmt, die topisch an beiden Augen VIGAMOX 3-mal täglich über 4 Tage hinweg erhielten. C_{max} und AUC betrugen im „steady state“ 2,7 ng/ml bzw. 41,9 ng·h/ml. Diese Werte liegen ungefähr 1600 bis 1200-mal tiefer als die Mittelwerte von C_{max} und AUC nach gut verträglichen oralen therapeutischen Dosen von 400 mg Moxifloxacin. Die Plasmahalbwertszeit von Moxifloxacin wird auf 13 Stunden geschätzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Affen wurde ein Einfluss auf das hämatopoetische System (leichter Abfall der Erythrozyten- und Thrombozytenzahl) beobachtet. Wie bei anderen Chinolo-

nen wurde bei Ratten, Affen und Hunden Hepatotoxizität (erhöhte Leberenzyme und vacuoläre Degeneration) beobachtet. Bei Affen trat ZNS-Toxizität (Krämpfe) auf. Diese Effekte wurden nur nach Gabe hoher Moxifloxacin-Dosen oder nach längerer Behandlung beobachtet.

Moxifloxacin war, wie andere Chinolone auch, in vitro in Bakterien und Säugerzellen genotoxisch. Da diese Effekte auf die Interaktion mit der bakteriellen Gyrase und – in wesentlich höheren Konzentrationen – auf die Interaktion mit der Topoisomerase II in Säugerzellen zurückgeführt werden können, kann ein Schwellenwert für die Genotoxizität angenommen werden. In in-vivo Tests wurde trotz sehr hoher Moxifloxacin-Dosen kein Hinweis auf Genotoxizität gefunden. Daher ist bei therapeutischer Dosierung beim Menschen ein ausreichender Sicherheitsabstand gegeben. In einem Initiation-Promotionsmodell an Ratten wurden keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Moxifloxacin gefunden.

Viele Chinolone sind photoreaktiv und können phototoxische, photomutagene und photokanzerogene Effekte auslösen. Im Gegensatz dazu erwies sich Moxifloxacin in einem umfassenden Programm von in-vitro und in-vivo Untersuchungen als frei von phototoxischen und photogenotoxischen Eigenschaften. Unter gleichen Bedingungen traten bei anderen Chinolonen bereits Effekte auf.

Reproduktionstoxizität:

Von Chinolonen ist bekannt, dass sie Schädigungen im Knorpel der großen Gelenke bei nicht ausgewachsenen Tieren verursachen. Moxifloxacin rief bei juvenilen Hunden ab einer oralen Dosis von 30 mg/kg/Tag eine Gelenkstoxizität hervor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Borsäure
Salzsäure und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser
Konservierungsmittelfrei

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen innerhalb von 4 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit einer 5 ml Tropfflasche (DROP-TAINER®) aus Polyethylen niedriger Dichte mit einem weißen Schraubverschluss aus Polypropylen. Der Anbruchschutz wird durch ein Siegel am Schraubverschluss garantiert.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alcon Pharma GmbH
Blankreutestraße 1
79108 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

56654.00.00

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

19.05.2006

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung bei topischer Anwendung am Auge in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt