

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TAFLOTAN® sine 15 Mikrogramm/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Augentropfen enthält 15 Mikrogramm Tafluprost.

Ein Einzeldosisbehältnis (0,3 ml) Augentropfen enthält 4,5 Mikrogramm Tafluprost. Ein Tropfen (ca. 30 µl) enthält ca. 0,45 Mikrogramm Tafluprost.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen im Einzeldosisbehältnis (Augentropfen)

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension.

Als Monotherapie bei Patienten:

- für die Augentropfen ohne Konservierungsmittel besser geeignet sind
- die nur unzureichend auf die Therapie erster Wahl ansprechen
- die die Therapie erster Wahl nicht vertragen oder Kontraindikationen dafür aufweisen.

Als Zusatzmedikation zu Betablockern.

TAFLOTAN sine wird angewendet bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung ist einmal täglich abends einen Tropfen TAFLOTAN sine in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges/Augen.

Die Anwendung darf nicht häufiger als einmal täglich erfolgen, da eine häufigere Anwendung die Augeninnendruck-senkende Wirkung vermindern kann.

Nur zur einmaligen Anwendung, ein Behältnis reicht für die Behandlung beider Augen. Nicht verwendete Lösung ist unmittelbar nach der Anwendung zu entsorgen.

Anwendung bei älteren Patienten:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tafluprost bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Anwendung bei eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

Tafluprost wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion nicht untersucht, daher ist das Arzneimittel bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Art der Anwendung

Um das Risiko einer Dunklerfärbung der Haut des Augenlids zu verringern, müssen die Patienten überschüssige Lösung von der Haut abwischen. Wie bei vielen anderen Augentropfen wird nach der Anwendung ein nasolakrimaler Verschluss oder das sanfte Schließen des Augenlids empfohlen. Dadurch kann die systemische Resorption eines topisch am Auge angewendeten Arzneimittels verringert werden.

Wird mehr als ein topisches Augenarzneimittel angewendet, müssen jeweils mindestens 5 Minuten zwischen den einzelnen Anwendungen liegen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tafluprost oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten müssen vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit eines verstärkten Wachstums der Augenwimpern, einer Dunkelfärbung der Haut des Augenlids und einer verstärkten Iripigmentierung informiert werden. Einige dieser Veränderungen können dauerhaft sein und ein unterschiedliches Aussehen der Augen zur Folge haben, wenn nur ein Auge behandelt wird.

Die Veränderung der Iripigmentierung erfolgt langsam und wird möglicherweise erst nach Monaten wahrnehmbar. Die Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischt-farbiger Iris beobachtet, z. B. blau-braun, grau-braun, gelbbraun und grün-braun. Das Risiko einer lebenslangen Heterochromie bei einseitiger Erkrankung ist offensichtlich.

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung von Tafluprost bei Neovaskularisations-, Winkelblock-, Engwinkel- oder kongenitalem Glaukom. Bei aphaken Patienten, bei Pigmentglaukom oder bei Pseudoexfoliationsglaukom liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Tafluprost vor.

Bei Patienten mit Aphakie, Pseudophakie mit Hinterkapselriss oder Vorderkammerlinsen oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ein zystoides Makulaödem oder einer Iritis/Uveitis ist Tafluprost mit Vorsicht anzuwenden.

Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit schwerem Asthma. Diese Patienten sind daher mit Vorsicht zu behandeln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Beim Menschen sind keine Wechselwirkungen zu erwarten, da die systemischen Konzentrationen von Tafluprost nach einer Anwendung am Auge extrem gering sind. Daher wurden mit Tafluprost keine spezifischen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

In klinischen Studien wurde Tafluprost in Kombination mit Timolol ohne Hinweise auf Wechselwirkungen angewendet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung
TAFLOTAN sine darf bei Frauen im gebärfähigen Alter/bei Frauen, die schwanger werden können, nicht angewendet werden, wenn keine geeigneten empfängnisverhütenden Maßnahmen getroffen wurden (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Tafluprost bei Schwangeren vor.

Tafluprost kann schädliche pharmakologische Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder auf den Fötus/das neugeborene Kind haben. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). TAFLOTAN sine sollte deshalb während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig notwendig (falls es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tafluprost oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Eine Studie bei Ratten hat gezeigt, dass Tafluprost und/oder seine Metaboliten nach lokaler Anwendung in die Muttermilch sezerniert werden (siehe Abschnitt 5.3). Daher soll Tafluprost nicht während der Stillzeit verwendet werden.

Fertilität

Das Paarungsverhalten und die Fertilität von weiblichen und männlichen Ratten wurden durch die intravenöse Gabe von Tafluprost-Dosen bis zu 100 Mikrogramm/kg/Tag nicht beeinflusst.

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

Tafluprost hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie auch bei anderen Augenarzneimitteln muss der Patient, falls es nach dem Eintropfen vorübergehend zu verschwommenem Sehen kommt, warten, bis er wieder klar sieht, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden mehr als 1.400 Patienten mit konservierungsmittelhaltigem Tafluprost behandelt, entweder als Monotherapie oder als Zusatzbehandlung zu Timolol 0,5%. Die am häufigsten berichtete behandlungsbedingte Nebenwirkung war okuläre Hyperämie. Sie trat bei etwa 13% der Patienten auf, die an klinischen Studien mit konservierungsmittelhaltigem Tafluprost in Europa und den USA teilnahmen. Sie war meist leicht und führte bei durchschnittlich 0,4% der Patienten, die an Pivotalstudien teilnahmen, zu einem Studienabbruch. In einer 3-monatigen Phase-III-Studie in den USA, in der die konservierungsmittelfreie Formulierung von Tafluprost mit der konservierungsmittelfreien Formulierung von Timolol verglichen wurde, trat bei 4,1% (13/320) der mit Tafluprost

behandelten Patienten eine okuläre Hyperämie auf.

Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden während der klinischen Prüfungen mit Tafluprost in Europa und den USA nach einer maximalen Nachbeobachtungszeit von bis zu 24 Monaten berichtet:

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Augenjucken, Augenreizung, Augenschmerzen, konjunktivale/okuläre Hyperämie, Veränderungen der Wimpern (Zunahme von Länge, Dicke und Anzahl der Wimpern), trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, Verfärbung der Augenwimpern, Augenliderythem, Keratitis punctata superficialis (KPS), Photophobie, verstärkter Tränenfluss, verschwommenes Sehen, Verminderung der Sehschärfe und verstärkte Irispigmentierung.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$): Lidpigmentierung, Augenlidödem, Asthenopie, konjunktivales Ödem, Ausfluss aus dem Auge, Blepharitis, Zellen in der Vorderkammer, okuläre Beschwerden, Tyndall in der Vorderkammer, konjunktivale Pigmentierung, konjunktivale Follikel, allergische Konjunktivitis und Missempfindungen im Auge.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Iritis, Uveitis, Vertiefung des Oberlidsulkus

Sehr selten wurden bei Patienten mit signifikant beschädigter Hornhaut Fälle von Hornhautverkalkung in Verbindung mit der Anwendung von Phosphat-haltigen Augentropfen berichtet.

Erkrankungen der Atemwege

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Verschlimmerung von Asthma, Dyspnoe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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

4.9 Überdosierung

Das Auftreten einer Überdosierung nach okulärer Anwendung ist unwahrscheinlich. Tritt eine Überdosierung auf, muss eine symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Prostaglandin-Analoga
ATC-Code: S01EE05

Wirkmechanismus

Tafluprost ist ein fluoriertes Analogon von Prostaglandin $F_{2\alpha}$. Tafluprostsäure, der biologisch aktive Metabolit von Tafluprost, ist ein hochpotenter und selektiver Agonist des menschlichen Prostanoid FP-Rezeptors. Tafluprostsäure hat eine 12 mal höhere Affinität für den FP-Rezeptor als Latanoprost. Studien zur Pharmakodynamik bei Affen zeigen, dass Tafluprost den Augeninnendruck senkt, indem es den uveoskleralen Abfluss von Kammerwasserflüssigkeit verstärkt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Untersuchungen an Affen mit normalem oder erhöhten Augeninnendruck zeigten, dass Tafluprost eine wirksame Augeninnendruck-senkende Substanz ist. In der Studie zur Untersuchung der Augeninnendruck-senkenden Wirkung der Tafluprost-Metaboliten senkte nur Tafluprostsäure den Augeninnendruck signifikant.

Bei der vierwöchigen Behandlung von Kaninchen mit einmal täglich Tafluprost 0,0015 % Augentropfen war die Durchblutung des Sehnervkopfs im Vergleich zum Ausgangswert signifikant verstärkt, als diese am 14. und 28. Tag mit Laser-Speckle-Flussregulierung ermittelt wurde.

Klinische Wirksamkeit

Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt zwischen 2 und 4 Stunden nach der ersten Anwendung, die maximale Wirkung wird etwa 12 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die Wirkung bleibt über mindestens 24 Stunden erhalten. Pivotalstudien mit einer Tafluprost-Formulierung, die das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid enthält, haben gezeigt, dass Tafluprost als Monotherapie wirksam ist und eine additive Wirkung hat, wenn es als Zusatzbehandlung zu Timolol angewendet wurde: In einer Studie über 6 Monate zeigte Tafluprost eine signifikante Augeninnendruck-senkende Wirkung von 6 bis 8 mmHg zu verschiedenen Tageszeitpunkten im Vergleich zu 7 bis 9 mmHg bei Latanoprost. In einer zweiten 6-monatigen klinischen Studie reduzierte Tafluprost den Augeninnendruck um 5 bis 7 mmHg, verglichen mit 4 bis 6 mmHg bei Timolol. Die Augeninnendruck-senkende Wirkung von Tafluprost blieb bei der Verlängerung dieser Studien auf bis zu 12 Monate erhalten. In einer Studie über 6 Wochen wurde die Augeninnendruck-senkende Wirkung von Tafluprost im Vergleich zu seinem Vehikel als Begleittherapie zu Timolol untersucht. Die zusätzliche Augeninnendruck-senkende Wirkung betrug in der Timolol-Tafluprost Gruppe 5 bis 6 mmHg und in der Timolol-Vehikel-Gruppe 3 bis 4 mmHg im Vergleich zu den Ausgangswerten (gemessen nach einer 4-wöchigen Eingangsbehandlung mit Timolol). In einer kleinen cross-over Studie mit einer 4-wöchigen Behandlungsphase zeigten die konservierte und die unkonservierte Taflu-

prost-Formulierung eine ähnliche Augeninnendruck-senkende Wirkung von über 5 mmHg. In einer 3-monatigen Studie in den USA zum Vergleich der konservierungsmittelfreien Formulierung von Tafluprost und der konservierungsmittelfreien Formulierung von Timolol lag die Augeninnendruck-senkende Wirkung von Tafluprost zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 6,2 und 7,4 mmHg, während die von Timolol zwischen 5,3 und 7,5 mmHg variierte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer einmal täglichen okulären Anwendung von einem Tropfen Tafluprost 0,0015 % Augentropfen ohne Konservierungsmittel in einem Einzeldosisbehälter in beiden Augen über einen Zeitraum von acht Tagen waren die Tafluprostsäure-Plasmakonzentrationen niedrig und hatten an den Tagen 1 und 8 ähnliche Profile. Die Plasmakonzentrationen erreichten 10 Minuten nach der Anwendung ein Maximum und sanken weniger als eine Stunde nach der Anwendung auf einen Wert unterhalb der unteren Nachweisgrenze (10 pg/ml). Die mittleren Werte für C_{max} (26,2 und 26,6 pg/ml) und AUC_{0-last} (394,3 und 431,9 pg*min/ml) waren an den Tagen 1 und 8 ähnlich, was darauf hinweist, dass innerhalb der ersten Woche der okulären Anwendung eine konstante Arzneimittelkonzentration erreicht wurde. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der systemischen Bioverfügbarkeit zwischen den Formulierungen mit und ohne Konservierungsmittel nachgewiesen.

In einer Studie an Kaninchen war die Absorption von Tafluprost in die Kammerflüssigkeit nach einer einmaligen okulären Anwendung von Tafluprost 0,0015 % Augentropfen mit oder ohne Konservierungsmittel vergleichbar.

Verteilung

Bei Affen gab es keine spezifische Verteilung des radioaktiv markierten Tafluprost in Iris, Ziliarkörper oder Choroidea einschließlich des Pigmentepithels der Retina, was auf eine geringe Affinität für Melaninpigment hinweist. In einer Ganzkörper-Autoradiographie-Studie bei Ratten wurde die höchste Konzentration der Radioaktivität in der Hornhaut gefunden, gefolgt von der in den Augenlidern, der Sklera und der Iris. Außerhalb des Auges war die Radioaktivität auf den Tränenapparat, Gaumen, Oesophagus und Gastrointestinaltrakt, Niere, Leber, Gallenblase und Harnblase verteilt.

Die Bindung von Tafluprostsäure an Humanalbumin betrug *in vitro* 99 % bei 500 ng/ml Tafluprostsäure.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Tafluprost, die *in vitro* untersucht wurde, erfolgt beim Menschen hauptsächlich über Hydrolyse zum pharmakologisch wirksamen Metaboliten Tafluprostsäure, die durch Glucuronidierung oder Betaoxidation weiter metabolisiert wird. Die Produkte der Betaoxidation, die pharmakologisch inaktiven 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Tafluprostsäuren, können glucuronidiert oder hydroxyliert werden. Das Cytochrom P450- (CYP-)Enzym-

system ist an der Metabolisierung von Tafluprostsäure nicht beteiligt. Basierend auf der Studie mit Hornhautgewebe von Kaninchen und gereinigten Enzymen ist die Carboxylesterase die Esterase, die hauptsächlich für die Esterhydrolyse zur Tafluprostsäure verantwortlich ist. Butylcholinesterase kann ebenfalls zur Hydrolyse beitragen, nicht aber Acetylcholinesterase.

Elimination

Nach einer einmal täglichen Gabe von ³H-Tafluprost (0,005 % Augentropfen; 5 Mikrogramm/Auge) über einen Zeitraum von 21 Tagen in beide Augen bei Ratten wurden ungefähr 87 % der gesamten radioaktiven Dosis in den Ausscheidungen gefunden. Von der gesamten ausgeschiedenen Dosis wurden ungefähr 27–38 % über den Urin und etwa 44–58 % über den Stuhl ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, systemischen Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wie bei anderen PGF₂-Agonisten führte die wiederholte topische okuläre Anwendung von Tafluprost bei Affen zu irreversiblen Veränderungen der Irispigmentation und zu einer reversiblen Vergrößerung der Lidspalte.

In vitro wurde bei Tafluprostsäure-Konzentrationen, die die maximale Plasmakonzentration beim Menschen um das 4- bzw. um das 40-fache überstiegen, eine erhöhte Kontraktion von Ratten- bzw. Kaninchen-Uteri beobachtet. Die tonisierende Wirkung von Tafluprost auf die Gebärmutter wurde nicht bei menschlichen Uterus-Präparaten untersucht.

Studien zur Reproduktionstoxizität mit intravenöser Applikation wurden bei Ratten und Kaninchen durchgeführt. Bei Ratten wurden bei einer systemischen Exposition mit dem über 12.000-fachen der maximalen klinischen Exposition basierend auf C_{max} oder mit dem über 2.200-fachen basierend auf der AUC keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität oder frühe embryonale Entwicklung festgestellt.

In konventionellen Studien zur embryofötalen Entwicklung führte Tafluprost zu einer Verringerung des fötalen Körpergewichts und zu vermehrten Aborten nach der Implantation. Tafluprost steigerte die Inzidenz von Fehlbildungen des Skeletts bei Ratten und die Inzidenz von Schädel-, Gehirn- und Wirbelsäulenfehlbildungen bei Kaninchen. In der Studie an Kaninchen lagen die Plasmaspiegel von Tafluprost und seinen Metaboliten unter der Bestimmungsgrenze.

In Studien zur prä- und post-natalen Entwicklung bei Ratten wurden bei Tafluprost Dosen, die mehr als 20-fach über der klinischen Dosis lagen, eine erhöhte Mortalität der Neugeborenen, eine Reduktion des Körpergewichts und eine verzögerte Entwicklung der Ohrmuscheln bei den Nachkommen beobachtet.

Die Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Tafluprost an Ratten zeigten, dass ungefähr 0,1 % der topisch an den Augen angewendeten Dosis in die Milch überging. Da die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten (Tafluprostsäure) im Plasma sehr kurz ist (nach 30 Minuten beim Menschen nicht mehr nachweisbar), stellte der größte Teil der Radioaktivität wahrscheinlich Metaboliten mit geringer oder keiner pharmakologischen Wirkung dar. Aufgrund der Metabolisierung des Wirkstoffes und der natürlichen Prostaglandine ist davon auszugehen, dass die orale Bioverfügbarkeit sehr gering ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Polysorbat 80
Salzsäure und/oder Natriumhydroxid zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach erstmaligem Öffnen eines Folienbeutels: 28 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nach dem Öffnen des Folienbeutels:

- Bewahren Sie die Einzeldosisbehältnisse im Originalfolienbeutel auf
- Nicht über 25 °C lagern
- Verwerfen Sie sofort nach der Anwendung das geöffnete Einzeldosisbehältnis mit der verbliebenen Restmenge.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosisbehältnisse aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE), verpackt in einem Folienbeutel. Jedes Einzeldosisbehältnis hat ein Füllvolumen von 0,3 ml. In jedem Folienbeutel sind 10 Einzeldosisbehältnisse.

Es sind folgende Packungsgrößen erhältlich: 30 × 0,3 ml Einzeldosisbehältnisse und 90 × 0,3 ml Einzeldosisbehältnisse. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

Örtlicher Vertreter:
Santen GmbH
Erika-Mann-Straße 21
80636 München

Telefon-Nr.: 089 84 80 78-0
Telefax-Nr.: 089 84 80 78-60
Email: mail@santen.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

67942.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
07. Mai 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
28. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

09/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt