

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Injektionslösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid.

Eine 5 ml Durchstechflasche Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung enthält 10 mg Epirubicinhydrochlorid entsprechend 9,35 mg Epirubicin.

Eine 10 ml Durchstechflasche Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung enthält 20 mg Epirubicinhydrochlorid entsprechend 18,7 mg Epirubicin.

Eine 25 ml Durchstechflasche Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid entsprechend 46,75 mg Epirubicin.

Eine 50 ml Durchstechflasche Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung enthält 100 mg Epirubicinhydrochlorid entsprechend 93,5 mg Epirubicin.

Eine 100 ml Durchstechflasche Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung enthält 200 mg Epirubicinhydrochlorid entsprechend 187 mg Epirubicin.

Sonstiger Bestandteil:

Enthält 3,54 mg/ml (0,154 mmol) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, rote Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich:

- Mammakarzinom
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Magenkarzinom
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Bei intravesikaler Gabe hat sich Epirubicin als hilfreich erwiesen in der Therapie von:

- Papillärem Übergangszellkarzinom der Blase
- Carcinoma-in-situ der Blase
- Intravesikale Rezidivprophylaxe oberflächlicher Blasenkarzinome nach transurethraler Resektion.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung ist nur zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht untersucht.

Intravenöse Anwendung

Es wird empfohlen, Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung über den Schlauch einer frei laufenden Kochsalzinfusion zu verabreichen, nachdem geprüft wurde, dass die Nadel ordnungsgemäß in der Vene platziert ist. Es sollte sorgfältig darauf geachtet

| Tumorindikation | Epirubicinhydrochloriddosis (mg/m ²) ^a | |
|-----------------------------------|--|----------------------|
| | Monotherapie | Kombinationstherapie |
| Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom | 60–90 | 50–100 |
| Magenkarzinom | 60–90 | 50 |
| Kleinzelliges Bronchialkarzinom | 120 | 120 |
| Blasenkarzinom | 50 mg/50 ml oder 80 mg/50 ml (Carcinoma in situ) Prophylaxe: 50 mg/50 ml wöchentlich für 4 Wochen, danach monatlich über 11 Monate | |

^a Die Dosis wird üblicherweise an Tag 1 oder an Tag 1, 2 und 3 im 21-tägigen Intervall gegeben

werden, eine Extravasation zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle einer Extravasation ist die Infusion sofort abbrechen.

Konventionelle Dosierung

Die empfohlene Dosis für Epirubicin als Monotherapie, beträgt für Erwachsene 60–90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche. Epirubicin sollte intravenös über 3–5 Minuten gegeben werden. Die Therapie sollte im 21-tägigen Intervall verabreicht werden, in Abhängigkeit vom hämatologischen Befund und der Knochenmarksfunktion.

Wenn Anzeichen von Toxizität einschließlich schwerer Neutropenie/neutropenischem Fieber und Thrombozytopenie auftreten (die noch an Tag 21 persistieren können), ist eine Dosisanpassung oder ein Verschieben der folgenden Dosis auf einen späteren Zeitpunkt notwendig.

Hochdosis

Epirubicin sollte als Monotherapie in der Hochdosistherapie des Bronchialkarzinoms nach folgendem Schema verabreicht werden:

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom (bislang unbehandelt): 120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² an Tag 1, alle 3 Wochen.

In der Hochdosistherapie kann Epirubicin als intravenöser Bolus über 3–5 Minuten oder als Infusion mit bis zu 30 Minuten Dauer verabreicht werden.

Mammakarzinom

In der adjuvanten Therapie des Frühstadiums des Mammakarzinoms mit positiven Lymphknoten werden intravenöse Dosen von 100 mg Epirubicinhydrochlorid/m² (als Einzeldosis an Tag 1) bis 120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² (verteilt auf zwei Dosen an Tag 1 und 8) alle 3–4 Wochen in Kombination mit intravenösem Cyclophosphamid und 5-Fluoruracil sowie oralem Tamoxifen empfohlen.

Niedrigere Dosen (60–75 mg Epirubicinhydrochlorid/m² für die konventionelle Therapie und 105–120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² für die Hochdosistherapie) werden bei Patienten empfohlen, deren Knochenmarksfunktion durch eine vorangegangene Chemo- oder Strahlentherapie, altersbedingt oder durch neoplastische Knochenmarksinfiltration eingeschränkt ist. Die Gesamtdosis pro Zyklus kann auf 2–3 aufeinander folgende Tage verteilt werden.

Nachfolgend sind die üblicherweise eingesetzten Dosierungen von Epirubicin in der

Mono- und Kombinationstherapie verschiedener Tumore wie folgt aufgeführt:

Siehe Tabelle oben.

Kombinationstherapie

Wenn Epirubicin in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet wird, sollte die Dosis entsprechend reduziert werden. Üblicherweise verwendete Dosierungen sind in der vorstehenden Tabelle dargestellt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Elimination von Epirubicin erfolgt hauptsächlich über das hepatobiliäre System. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosierung anhand der Serumbilirubinspiegel wie folgt reduziert werden:

| SGOT* | Dosisreduktion |
|----------------------------------|----------------|
| 2–5fach oberhalb des Grenzwertes | 50 % |
| > 5fach oberhalb des Grenzwertes | 75 % |

*Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einer moderaten Einschränkung der Nierenfunktion scheint keine Dosisreduktion erforderlich zu sein, da lediglich eine begrenzte Eliminierung von Epirubicin auf diesem Weg erfolgt. Jedoch kann bei Patienten mit einem Serumkreatinin > 5 mg/dl eine Dosisanpassung notwendig sein.

Intravesikale Anwendung

Epirubicin kann zur Behandlung des oberflächlichen Blasenkarzinoms und des Carcinoma-in-situ als intravesikale Gabe verabreicht werden. Zur Behandlung invasiver Tumoren mit Penetration der Blasenwand ist die intravesikale Gabe nicht angezeigt, sondern eher die systemische oder operative (siehe Abschnitt 4.3). Epirubicin wurde auch erfolgreich intravesikal als Rezidivprophylaxe nach transurethraler Resektion oberflächlicher Tumore eingesetzt.

Zur Behandlung des oberflächlichen Blasenkarzinoms wird das folgende Schema unter Verwendung der unten stehenden Verdünnungstabelle empfohlen:

Einmal wöchentliche Instillationen von 50 mg/50 ml (verdünnt mit steriler Kochsalzlösung oder destilliertem, sterilem Wasser) über 8 Wochen.

Wenn lokale Toxizität beobachtet wird: Eine Dosisreduktion auf 30 mg/50 ml ist angeraten.

Carcinoma in situ: Bis zu 80 mg/50 ml (abhängig von der individuellen Verträglichkeit des Patienten).

Siehe Tabelle auf Seite 2.

BENDAEPI 2 mg/ml



VERDÜNNUNGSTABELLE FÜR LÖSUNGEN ZUR BLASENINSTILLATION

| Erforderliche Epirubicinhydrochloriddosis | Volumen an Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung | Volumen des Verdünnungsmittels steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%ige sterile Kochsalzlösung | Gesamtvolumen zur Blaseninstillation |
|---|--|---|--------------------------------------|
| 30 mg | 15 ml | 35 ml | 50 ml |
| 50 mg | 25 ml | 25 ml | 50 ml |
| 80 mg | 40 ml | 10 ml | 50 ml |

Als Prophylaxe: 4-wöchentliche Gaben von 50 mg/50 ml gefolgt von 11 monatlichen Instillationen in dergleichen Dosierung.

Die Lösung sollte 1–2 Stunden intravesikal verbleiben. Zur Vermeidung einer ungewollten Verdünnung durch Urin ist der Patient anzuhalten, innerhalb von 12 Stunden vor der Instillation keinerlei Flüssigkeit zu trinken. Während der Instillation ist der Patient gelegentlich umzulagern und anzuweisen, am Ende der Instillationszeit seine Blase zu entleeren.

4.3 Gegenanzeigen

Epirubicin darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Überempfindlichkeit gegen andere Anthrazykline oder Anthrazendione,
- in der Stillzeit

Kontraindikationen bei intravenöser Verabreichung:

- persistierender Knochenmarkdepression
- schwerer Leberfunktionsstörung
- Myokardschaden (einschließlich Herzinsuffizienz Klasse IV nach New York Heart Association [NYHA]) und vorausgegangenem Myokardinfarkt, der zu einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV geführt hat
- akute entzündliche Herzerkrankungen
- akuter Myokardinfarkt
- schwere Arrhythmien
- vorhergehende Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicin und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthrazendionen (siehe Abschnitt 4.4)
- akute systemische Infektionen
- instabile Angina pectoris

Kontraindikationen bei intravesikaler Verabreichung:

- Harnwegsinfektionen
- Blasenentzündung
- Hämaturie
- invasive die Blase penetrierenden Tumoren
- Probleme bei der Katheterisierung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Allgemein

Epirubicin sollte nur unter Aufsicht eines in der Anwendung von Zytostatika erfahrenen Arztes eingesetzt werden.

Die Patienten müssen sich von den akuten Toxizitäten (wie Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und Allgemeininfektionen) von früheren Zytostatikabehandlungen

erholt haben, bevor eine Behandlung mit Epirubicin begonnen wird.

Während eine Behandlung mit hohen Epirubicindosen (z. B. ≥ 90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² alle 3 bis 4 Wochen) im Allgemeinen Nebenwirkungen verursacht, die denen bei einer Standarddosis (< 90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² alle 3 bis 4 Wochen) gleichen, kann die Schwere einer Neutropenie und Stomatitis oder Mukositis verstärkt sein. Die Behandlung mit hohen Epirubicindosen erfordert daher eine besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich klinischer Komplikationen aufgrund einer profunden Knochenmarkdepression.

Herzfunktion

Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Anthrazyklinbehandlung, die in frühen (d. h. akuten) oder späten (d. h. verzögerten) Fällen auftreten kann.

Frühe (d. h. akute) Fälle: Eine frühe Kardiotoxizität von Epirubicin besteht hauptsächlich in einer Sinustachykardie und/oder Elektrokardiogramm(EKG)-Abweichungen wie nicht spezifische Veränderungen der ST-Strecke. Tachyarrhythmien einschließlich vorzeitiger Ventrikelkontraktionen, ventrikulärer Tachykardie und Bradykardie sowie atrioventrikulärem Block und Schenkelblock wurden ebenfalls berichtet. Diese Auswirkungen führen nicht notwendigerweise zur Entwicklung einer verzögerten Kardiotoxizität, sind selten von klinischer Relevanz und erfordern im Allgemeinen keinen Abbruch der Behandlung.

Späte (d. h. verzögerte) Fälle: Eine verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich normalerweise spät während des Behandlungszyklus mit Epirubicin oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Behandlungsende, spätere Auswirkungen (einige Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung) wurden jedoch ebenfalls beobachtet. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und/oder Zeichen und Symptomen einer kongestiven Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödem, Ödeme, Kardiomegalie und Heptamegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Herzrasen. Eine lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie und repräsentiert die kumulative Dosis-limitierende Toxizität des Wirkstoffs.

Eine kumulierte Dosis von 900 mg Epirubicinhydrochlorid/m² sollte sowohl bei konventionellen als auch bei hohen Dosen Epirubicin nur unter äußerster Vorsicht überschritten werden. Oberhalb dieser Schwelle steigt das Risiko einer irreversi-

blen kongestiven Herzinsuffizienz deutlich an (siehe Abschnitt 5.1).

Die Überwachung der Herzfunktion ist für Patienten, die eine Epirubicintherapie erhalten, äußerst wichtig, und die Überprüfung der Herzfunktion mit nicht invasiven Methoden wird empfohlen. Das Risiko schwerer kardialer Funktionsstörungen kann durch regelmäßige Überprüfung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) während des Therapiezyklus und sofortigem Absetzen von Epirubicin beim ersten Anzeichen einer Funktionseinschränkung gesenkt werden. Die bevorzugte Methode zur wiederholten Bewertung der Herzfunktion ist die Beurteilung der LVEF-Messung durch mehrdimensionale Radionuklidangiographie (MUGA) oder Echokardiographie (ECHO). Die Erhebung der kardialen Ausgangssituation mittels EKG und MUGA-Scan oder ECHO wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren disponierend für eine erhöhte Kardiotoxizität. MUGA-Scan oder ECHO Bestimmung der LVEF sollten regelmäßig wiederholt werden, speziell bei höheren kumulativen Anthrazyklindosen. Die Untersuchungsmethode ist während der Verlaufsbeobachtung beizubehalten.

Angesichts des Kardiomyopathierisikos sollte eine kumulative Dosis von 900 mg Epirubicinhydrochlorid/m² nur mit besonderer Vorsicht überschritten werden.

Die Risikofaktoren einer kardialen Toxizität schließen eine aktive oder ruhende kardiovaskuläre Erkrankung, eine vorangegangene oder gleichzeitige Bestrahlungsbehandlung im mediastinal-perikardialen Bereich, eine vorangegangene Anthrazyklin- oder Anthrazendionbehandlung sowie die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die die kardiale Kontraktionsfähigkeit supprimieren können, oder kardiotoxische Wirkstoffe (z. B. Trastuzumab) ein (siehe Abschnitt 4.5), mit erhöhtem Risiko für ältere Patienten.

Herzinsuffizienz (Klasse II-IV nach New York Heart Association [NYHA]) wurde bei Patienten beobachtet, die eine Trastuzumab-Behandlung alleine oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin erhalten haben. Die Herzinsuffizienz kann mäßig bis schwer sein und wurde mit dem Tod von Patienten in Verbindung gebracht. Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicin sollten nicht gleichzeitig in Kombination angewendet werden, es sei denn, dies geschieht im Rahmen einer gut kontrollierten klinischen Studie mit Überwachung der Herzfunktion. Patienten, die bereits vorher Anthrazykline erhalten hatten, unterliegen durch eine Trastuzumab-Behandlung ebenfalls dem Risiko einer Kardiotoxizität, wobei das Risiko geringer ist als bei gleichzeitiger Anwendung von Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Da die Halbwertszeit von Trastuzumab bei ungefähr 4–5 Wochen liegt, kann Trastuzumab noch bis zu 20–25 Wochen nach Ende der Trastuzumab-Behandlung im Blutkreislauf bleiben. Patienten, die Anthrazykline wie Epirubicin nach Ende der Trastuzumab-Behandlung erhalten, unterliegen möglicherweise einem erhöhten Risiko von

Kardiotoxizität. Der Arzt sollte daher, wenn möglich, eine Anthrazyklin-basierte Therapie für bis zu 25 Wochen nach Ende der Trastuzumab-Behandlung vermeiden. Wird ein Anthrazyklin wie Epirubicin verabreicht, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden. Sollte während der Trastuzumab-Therapie nach einer Epirubicin-Behandlung eine symptomatische Herzinsuffizienz auftreten, kann diese mit den üblichen Arzneimitteln für diesen Zweck behandelt werden.

Die Überwachung der Herzfunktion muss insbesondere bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten sowie bei Patienten mit hohen Risikofaktoren besonders genau erfolgen. Die Kardiotoxizität von Epirubicin kann jedoch auch bereits bei niedrigeren kumulativen Dosen in Erscheinung treten, ungeachtet dessen, ob kardiologische Risikofaktoren bestehen oder nicht.

Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen additiv ist.

Hämatotoxizität

Wie andere Zytostatika kann Epirubicin eine Knochenmarkdepression hervorrufen. Bei einer Behandlung mit Epirubicin sollten die Anzahl roter und weißer Blutkörperchen, der Neutrophilen und der Blutplättchen sorgfältig vor und während jedes Therapiezyklus überwacht werden. Eine dosisabhängige reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) sind die überwiegenden Erscheinungsformen einer Hämatotoxizität und die häufigste dosis-limitierende Toxizität des Wirkstoffs. Leukopenie und Neutropenie sind bei Hochdosisregimen im Allgemeinen schwerer und erreichen in den meisten Fällen 10 bis 14 Tage nach der Verabreichung den Höhepunkt; sie sind normalerweise vorübergehend und die Zahl der weißen Blutkörperchen/Neutrophilen erreicht in den meisten Fällen bis Tag 21 wieder die Normalwerte. Außerdem können eine Thrombozytopenie (< 100.000 Blutplättchen/mm³) und eine Anämie auftreten. Die klinischen Folgen einer schweren Knochenmarkdepression umfassen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebehypoxie oder Tod.

Sekundäre Leukämie

Bei mit Anthrazyklinen einschließlich Epirubicin behandelten Patienten wurde eine sekundäre Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase berichtet. Werden derartige Arzneimittel in Kombination mit DNA-zerstörenden antineoplastischen Stoffen oder in Kombination mit einer Bestrahlungsbehandlung verabreicht, wurden die Patienten zuvor mit starken Zytostatika behandelt oder wurden die Dosen des Anthrazyklins erhöht, tritt eine sekundäre Leukämie häufiger auf. Die Leukämien können eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren haben (siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinaltrakt

Epirubicin ist emetogen. Mukositis/Stomatitis treten im Allgemeinen bald nach der Verabreichung auf und können, wenn sie schwer sind, nach einigen Tagen zu Schleimhautulzera führen. Die meisten Pa-

tienten erholen sich von diesen Nebenwirkungen bis zur dritten Therapiewoche. Patienten mit schwerer Stomatitis und Mukositis müssen sich davon adäquat erholen haben, bevor eine Behandlung mit Epirubicin begonnen wird.

Leberfunktion

Epirubicin wird vorwiegend über die Leber ausgeschieden. Vor Beginn der Epirubicin-Therapie und, wenn möglich während der Therapie, sollte die Leberfunktion überprüft werden (AST, Gesamtbilirubin). Patienten mit verminderter Leberfunktion können eine langsamere Clearance des Wirkstoffs und eine erhöhte Gesamtoxizität aufweisen. Bei diesen Patienten wird eine Dosisreduzierung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Epirubicin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion

Vor und während der Behandlung sollten die Serumkreatininspiegel regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin (> 5 mg/dl) ist eine Dosisreduzierung notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Effekte an der Einstichstelle

Injektion in enge Gefäße oder wiederholte Injektionen in dieselbe Vene können zu einer Phlebosklerose führen. Das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis kann durch Einhalten der empfohlenen Verabreichungsprozedur verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Extravasation

Die Extravasation von Epirubicin aus der Vene während der Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebsschädigungen (Vesikation, schwerwiegende Cellulitis) und Nekrose hervorrufen. Wenn während der intravenösen Verabreichung von Epirubicin Anzeichen oder Symptome einer Extravasation auftreten, muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Die Nebenwirkungen der Extravasation von Anthrazyklinen können durch den sofortigen Beginn einer spezifischen Behandlung z. B. Dexrazoxan (siehe entsprechende Produktinformationstexte für die Anwendung) vermieden oder vermindert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Bereichs und durch Verwendung von Hyaluronsäure und DMSO gelindert werden. Der Patient muss während der folgenden Zeit sorgfältig überwacht werden, da eine Nekrose auch noch während der folgenden Wochen nach der Extravasation auftreten kann. Nötigenfalls sollte ein plastischer Chirurg hinsichtlich einer möglichen Exzision konsultiert werden.

Sonstiges

Wie bei anderen Zytostatika wurde bei Anwendung von Epirubicin über Thrombophlebitis und Thromboembolien, darunter Lungenembolie (in einigen Fällen tödlich) berichtet.

Tumorlyse-Syndrom

Wie andere Zytostatika kann auch Epirubicin wegen des starken Purinkatabolismus, bei raschem Zerfall von Tumorzellen (Tumorlyse-Syndrom), eine Hyperurikämie

hervorrufen. Der Harnsäurespiegel, Kalium, Kalziumphosphat und Kreatinin im Blut müssen daher nach Behandlungsbeginn überwacht werden. Hydratation, Alkalisierung des Urins und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können potenzielle Komplikationen eines Tumorlyse Syndroms minimieren.

Immunsupprimierende Effekte/erhöhte Infektanfälligkeit

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei durch Chemotherapie, einschließlich Epirubicin, immunsupprimierten Patienten kann zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen (siehe Abschnitt 4.5). Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff muss bei Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, die Wirkung derartiger Impfstoffe kann jedoch herabgesetzt sein.

Geschlechtsorgane

Epirubicin kann genotoxische Effekte haben.

Männer und Frauen müssen wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Patienten mit Kinderwunsch sollte – wenn angebracht und möglich – angesichts der Behandlung geraten werden, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Art der Anwendung Intravesikale Verabreichung

Eine Anwendung von Epirubicin kann Symptome einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Harnblasenbeschwerden, Nekrosen der Harnblasenwand) und Blasenkonstriktion hervorrufen. Dabei ist besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich Problemen bei der Katheterisierung erforderlich (z. B. Ureterobstruktion infolge eines massiven intravesikalen Tumors).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Epirubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen Zytostatika eingesetzt. Es kann eine zusätzliche Toxizität, insbesondere hinsichtlich Knochenmark und Blut sowie gastrointestinale Effekte beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Epirubicin mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln sowie die gleichzeitige Anwendung anderer herzwirksamer Stoffe (z. B. Kalziumkanalblocker) oder begleitende (oder vorherige) Bestrahlung der Mediastinalregion macht während der Behandlung eine Überwachung der Herzfunktion notwendig.

Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt: Jede gleichzeitige Medikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann gleichzeitig die Metabolisierung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin beeinflussen und damit auch seine Wirksamkeit und/oder Toxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Anthrazykline, einschließlich Epirubicin, dürfen nur in Kombination mit anderen kar-

diotoxischen Wirkstoffen verabreicht werden, wenn die Herzfunktion des Patienten engmaschig überwacht wird. Bei Patienten, die nach einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen Epirubicin erhalten, kann ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kardiotoxizität bestehen, insbesondere bei Wirkstoffen mit langer Halbwertszeit, wie Trastuzumab. Die Halbwertszeit von Trastuzumab liegt bei etwa 28,5 Tagen und es kann bis zu 24 Wochen im Kreislauf vorhanden bleiben. Der Arzt sollte daher, wenn möglich, eine Anthrazyklin-basierte Therapie für bis zu 24 Wochen nach Ende der Trastuzumab-Behandlung vermeiden. Wird während dieses Zeitraums ein Anthrazyklin verabreicht, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, die Wirkung derartiger Impfstoffe kann jedoch herabgesetzt sein.

Cimetidin erhöhte die AUC von Epirubicin um 50 % und sollte während der Behandlung mit Epirubicin unterbrochen werden.

Wenn vor der Epirubicinbehandlung Paclitaxel verabreicht wurde, kann Paclitaxel zu erhöhten Plasmaspiegeln von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten (z.B. Epirubicinol) führen, wobei jedoch letztere weder toxisch noch aktiv sind.

Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel und Docetaxel beeinflusste die Pharmakokinetik von Epirubicin nicht, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde. Eine Studie zeigte, dass die Paclitaxel-Clearance durch Epirubicin vermindert wird.

Diese Kombination kann verwendet werden, wenn die beiden Wirkstoffe versetzt verabreicht werden. Die Epirubicin- und Paclitaxel-Infusion sollte in mindestens 24stündigem Abstand erfolgen.

Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und möglicherweise dessen knochenmarkdepressive Wirkungen erhöhen.

Eine Studie zeigte, dass Docetaxel bei Gabe unmittelbar im Anschluss an Epirubicin die Plasmakonzentrationen der Epirubicin-Metabolite erhöhte.

Chinin kann die initiale Verteilung von Epirubicin aus dem Blut in die Gewebe beschleunigen und die Aufnahme von Epirubicin in die Erythrozyten beeinflussen.

Die gleichzeitige Gabe von Interferon α_2b kann eine Verringerung sowohl der terminalen Eliminationshalbwertszeit als auch der Clearance von Epirubicin hervorrufen.

Die Möglichkeit einer deutlichen Störung der Hämatopoese muss berücksichtigt werden bei (Vor-) Behandlung mit Arzneimitteln, die Auswirkungen auf das Knochenmark haben (z.B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyridinderivate, antiretrovirale Arzneimittel).

Eine verstärkte Knochenmarkdepression kann bei Patienten auftreten, die eine Kom-

binationstherapie mit Anthrazyklinen und Dexrazoxan erhalten.

Eine vorangegangene Gabe höherer Dosen (900 mg/m² und 1200 mg/m²) Dexrazoxan kann die systemische Clearance von Epirubicin erhöhen und daher zu einer Abnahme der AUC führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Beeinträchtigung der Fertilität

Epirubicin kann Chromosomenschäden in den menschlichen Spermien hervorrufen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten wirksame Verhütungsmethoden anwenden, und falls dies zweckmäßig ist und zur Verfügung steht, sich einer Beratung zur Spermakonservierung unterziehen, da die Möglichkeit einer Therapiebedingten irreversiblen Unfruchtbarkeit besteht. Männern, die mit Epirubicin behandelt werden wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen.

Eine Epirubicin-Behandlung kann zu Amenorrhoe oder vorzeitiger Menopause bei prä-menopausalen Frauen führen.

Schwangerschaft

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung nicht schwanger zu werden und eine effektive kontrazeptive Methode anzuwenden. Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Epirubicin bei Verabreichung an Schwangere den Fötus schädigen kann. Wird Epirubicin während der Schwangerschaft angewendet oder tritt während der Anwendung dieses Arzneimittels eine Schwangerschaft ein, sollte die Patientin über potenzielle Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

Es liegen keine Daten aus Studien an Schwangeren vor. Epirubicin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die menschliche Muttermilch übergehen und das Risiko für schwere Epirubicin-induzierte Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, müssen Mütter vor Beginn der Anwendung dieses Arzneimittels das Stillen abbrechen.

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

Die Auswirkungen von Epirubicin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurde bisher nicht systematisch untersucht.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung von Epirubicin berichtet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$);
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$);

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$);
Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$);
Sehr selten ($< 1/10\,000$),
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bei mehr als 10 % der Behandelten sind Nebenwirkungen zu erwarten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, gastrointestinale Nebenwirkungen, Anorexie, Alopezie, Infektionen.

Siehe Tabelle auf Seite 5.

Intravesikale Verabreichung:

Da nach intravesikaler Instillation nur eine geringe Menge des aktiven Bestandteils reabsorbiert wird, sind schwere systemische Nebenwirkungen sowie allergische Reaktionen selten. Häufig werden lokale Reaktionen wie brennendes Gefühl und häufiger Harndrang (Pollakisurie) berichtet. Eine gelegentliche bakterielle oder chemische Zystitis wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.4.). Diese Nebenwirkungen sind zumeist reversibel.

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung mit Epirubicin verursacht eine schwere Knochenmarkdepression (vor allem Leukopenie und Thrombozytopenie), toxische Wirkungen im Magen-Darm-Trakt (vor allem Mukositis) und eine akute Myokardschädigung. Eine Spät-Herzinsuffizienz unter Anthrazyklinen wurde einige Monate bis Jahre nach Behandlungsende beobachtet (siehe Abschnitt 4.4.). Die Patienten müssen sorgfältig beobachtet und bei Anzeichen einer Herzinsuffizienz gemäß den üblichen Leitlinien behandelt werden.

Behandlung: symptomatisch. Epirubicin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthracycline und verwandte Substanzen
ATC-Code: L01D B03

Der Wirkmechanismus von Epirubicin steht in Zusammenhang mit seiner Fähigkeit, an die DNA zu binden. Zellkulturstudien zeigten eine rasche Zellpenetration, Einlagerung in den Zellkern und Hemmung der Nukleinsäuresynthese und der Mitose. Epirubicin hat sich bei einem breiten Spektrum von experimentellen Tumoren als wirksam erwiesen, einschließlich L1210 und P388 Leukämien, Sarkome SA180 (solide und aszitische Formen), B16 Melanom, Mammakarzinom, Lewis-Bronchialkarzinom und Kolonkarzinom 38. Epirubicin zeigte ebenfalls Aktivität gegenüber menschliche, auf athymische Nacktmäuse transplantierte Tumoren (Melanom, Mamma-, Bronchial-, Prostata- und Ovarialkarzinom).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion folgen nach intravenöser Gabe von 60–150 mg/m² die Plasmaspiegel einem tri-exponentiellen Verlaufsmuster mit einer sehr schnellen ersten Phase und einer langsamen Terminalphase bei einer mittlere-

| Systemorganklassen | Häufigkeitsgruppe | |
|---|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | <i>Häufig:</i> <i>Nicht bekannt:</i> | Infektionen Fieber, Pneumonie, Sepsis, septischer Schock |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | <i>Selten:</i> | akute lymphozytische Leukämie, akute myeloische Leukämie, sekundäre akute myeloische Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase bei Patienten, die mit Epirubicin in Kombination mit DNA-schädigenden Zytostatika behandelt wurden. Diese Leukämien haben eine kurze (1–3 Jahre) Latenzzeit. |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | <i>Sehr häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Selten:</i> <i>Nicht bekannt:</i> | Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie) Thrombozytopenie Lymphopenie Hämorrhagie und Gewebehypoxie als Folge der Myelosuppression |
| Erkrankungen des Immunsystems | <i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Selten:</i> | Allergische Reaktionen nach intravesikaler Gabe Lichtempfindlichkeit oder Hypersensibilität im Fall einer Strahlentherapie („Recall Phänomen“). Anaphylaxie |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | <i>Häufig:</i> <i>Selten:</i> | Anorexie, Dehydratation Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen des Nervensystems | <i>Selten:</i> | Schwindel |
| Augenerkrankungen | <i>Nicht bekannt:</i> | Konjunktivitis, Keratitis |
| Herzerkrankungen | <i>Selten:</i> | kongestive Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprrhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock) |
| Gefäßerkrankungen | <i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Nicht bekannt:</i> | Hitzewallungen Phlebitis, Thrombophlebitis Schock, thromboembolische Ereignisse (einschließlich Lungenembolie) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | <i>Häufig:</i> <i>Nicht bekannt:</i> | Mukositis, Ösophagitis, Stomatitis, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Bauchschmerz. Erosionen der Mundschleimhaut, Ulzeration, Schmerzen im Mund, brennendes Gefühl an den Mundschleimhäuten, Blutung der Mundschleimhaut Hyperpigmentation der Mundschleimhaut |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | <i>Sehr häufig:</i> <i>Selten:</i> <i>Nicht bekannt:</i> | Alopezie, Urtikaria lokale Toxizität, Hautausschlag, Juckreiz, Hautveränderungen, Hautrötung, Hitzewallungen, Hyperpigmentation von Haut und Nägeln, Photosensibilität, Überempfindlichkeit bestrahlter Haut (Reaktion auf Strahlenbehandlung) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | <i>Sehr häufig:</i> | Rotfärbung des Urins über 1 bis 2 Tage nach Verabreichung |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | <i>Selten:</i> | Amenorrhö, Azoospermie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | <i>Sehr häufig:</i> <i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Selten:</i> <i>Nicht bekannt:</i> | Fatigue Mukositis, Rötung entlang der Infusionsvene Kopfschmerz Krankheitsgefühl, Schwäche, Fieber, Schüttelfrost, Schwindel lokale Phlebitis, Phlebosklerose, lokaler Schmerz, schwere Cellulitis, Gewebenekrose nach akzidenteller paravenöser Infusion |
| Untersuchungen | <i>Selten:</i> <i>Nicht bekannt:</i> | veränderte Transaminasespiegel asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction |
| Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | <i>Häufig:</i> | chemische Zystitis, manchmal hämorrhagisch, wurde nach intravesikaler Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 4.4) |

ren Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. Diese Dosen liegen innerhalb der Grenzen der linearen Pharmakokinetik sowohl in Bezug auf die Plasmaclearance als auf den metabolischen Stoffwechselweg. Zwischen 60 und 120 mg/m² gibt es eine ausgeprägte lineare Pharmakokinetik, wobei 150 mg/m² die Grenze der Dosislinearität ist. Die Hauptmetaboliten, die identifiziert wurden, sind

Epirubicinol (13-OH Epirubicin) und Glukuronide von Epirubicin und Epirubicinol.

In Pharmakokinetikstudien bei Patienten mit Carcinoma-in-situ der Blase sind die Plasmaspiegel von Epirubicin nach intravesikaler Instillation typischerweise niedrig (< 10 ng/ml), eine signifikante systemische Resorption ist daher nicht anzunehmen. Bei Patienten mit Läsionen der Blasen-

schleimhaut (z. B. Tumor, Zystitis, Operationen), kann eine höhere Resorptionsrate erwartet werden.

Die 4'-O-Glukuronidierung unterscheidet Epirubicin von Doxorubicin und dürfte zu der schnelleren Elimination von Epirubicin und seiner verminderten Toxizität beitragen. Die Plasmaspiegel des Hauptmetaboliten, des 13-OH Derivates (Epirubicinol)

sind durchwegs niedriger und verlaufen praktisch gleich wie die der unveränderten Substanz.

Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber eliminiert; die hohe Plasmaclearance (0,9 l/min) zeigt, dass die langsame Elimination hauptsächlich auf die ausgedehnte Gewebeverteilung zurückzuführen ist. Die Ausscheidung über den Urin beläuft sich auf etwa 9–10 % der verabreichten Dosis über 48 Stunden.

Die biliäre Exkretion stellt den Haupteliminationsweg dar, etwa 40 % der verabreichten Dosis erschienen innerhalb von 72 Stunden in der Galle.

Das Arzneimittel passiert nicht die Blut-Hirnschranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach wiederholter Gabe von Epirubicin waren die Zielorgane bei Ratten, Kaninchen und Hunden das hämato-lymphopoetische System, der Gastrointestinaltrakt, Niere, Leber und die Reproduktionsorgane. Epirubicin war auch kardiotoxisch bei Ratte, Kaninchen und Hund.

Epirubicin war, wie andere Anthrazykline, bei Ratten mutagen, genotoxisch, embryotoxisch und karzinogen.

Es wurden keine Fehlbildungen bei Ratten oder Kaninchen beobachtet, aber wie andere Anthrazykline und Zytostatika muss auch Epirubicin als potenziell teratogen betrachtet werden.

Eine Studie zur lokalen Verträglichkeit bei Ratten und Mäusen zeigte, dass die Extravasation von Epirubicin Gewebsnekrosen verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 36 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ein längerer Kontakt mit jeglichen Lösungen mit alkalischem pH, einschließlich Natriumbikarbonat enthaltender Infusionslösungen, muss vermieden werden, da er zur Hydrolyse des Arzneimittels führt. Nur die in Abschnitt 6.6 aufgelisteten Verdünnungsmittel dürfen verwendet werden.

Weder die Injektionslösung noch verdünnte Lösungen dürfen mit irgendwelchen anderen Arzneimitteln gemischt werden. Eine physikalische Inkompatibilität mit Heparin wurde berichtet.

Epirubicin darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit in der Originalverpackung:
3 Jahr

Haltbarkeit nach Anbruch

Die Durchstechflaschen sind für den Einmalgebrauch vorgesehen und unverbrauchte Anteile der Durchstechflasche sollten umgehend entsorgt werden.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus muss das Produkt umgehend verwendet werden, wenn der Gummistopfen durchstoßen wurde. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Haltbarkeit nach Verdünnung der Injektionslösung

Das Produkt muss umgehend verwendet werden, wenn der Gummistopfen durchstoßen wurde. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Lagerbedingungen nach Anbruch der Packung und des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit Bromobutylstopfen und Alu-Metallkappe mit Polypropylenscheibe.

Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung wird mit und ohne Plastikummhüllung verpackt.

Packungsgrößen:

- 1 × 5 ml Durchstechflasche (10 mg/5 ml)
- 1 × 10 ml Durchstechflasche (20 mg/10 ml)
- 1 × 25 ml Durchstechflasche (50 mg/25 ml)
- 1 × 50 ml Durchstechflasche (100 mg/50 ml)
- 1 × 100 ml Durchstechflasche (200 mg/100 ml)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Intravenöse Verabreichung:

Es wird empfohlen, Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung über den Schlauch einer frei laufenden Kochsalzinfusion zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2)

Intravesikale Anwendung:

Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung sollte vor der Anwendung in sterilem Wasser zur Injektion oder 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Injektionslösung enthält keine Konservierungsmittel und unverbrauchte Anteile der Durchstechflasche sollten umgehend entsorgt werden.

Richtlinien für die sichere Handhabung und Entsorgung von Zytostatika:

1. Die Zubereitung einer Infusionslösung sollte von entsprechend ausgebildetem Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
2. Die Zubereitung einer Infusionslösung sollte in einem eigens eingerichteten aseptischen Bereich erfolgen.

3. Entsprechende Einmalschutzhandschuhe, Schutzbrille, Kittel und Gesichtsmaske sollten getragen werden.
4. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um den versehentlichen Kontakt des Arzneimittels mit den Augen zu verhindern. Im Falle eines Augenkontaktes ist mit großen Mengen von Wasser oder 0,9 % Kochsalzlösung zu spülen. Anschließend ist eine ärztliche Untersuchung angeraten.
5. Im Falle von Hautkontakt waschen Sie das betroffene Areal gründlich mit Seife und Wasser oder Natriumbikarbonatlösung. Die Haut sollte jedoch nicht mit einer Bürste geschrubbt werden. Waschen Sie sich nach Entfernung der Handschuhe stets die Hände.
6. Verschüttete oder ausgelaufene Lösung sollte mit Natriumhypochloritlösung (1 % freies Chlor) behandelt werden, vorzugsweise durch Einweichen, und anschließend mit Wasser. Alle Reinigungsmaterialien sind, wie unten stehend beschrieben zu entsorgen.
7. Schwangere sollten nicht in der Zytostatikazubereitung eingesetzt werden.
8. Bei der Entsorgung von Materialien (Spritzen, Nadeln etc.), die für die Zubereitung oder Verdünnung von Zytostatika verwendet wurden sollte entsprechende Sorgfalt und Vorsicht walten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching

8. ZULASSUNGSNUMMER

68254.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26.05.2008

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt