

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Empesin 40 I.E./2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Argipressinacetat entsprechend 40 I.E. Argipressin (entsprechend 133 Mikrogramm).

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Argipressinacetat entsprechend 20 I.E. Argipressin (entspricht 66,5 Mikrogramm).

### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Lösung ist klar, farblos und frei von sichtbaren Partikeln und hat einen pH-Wert zwischen 2,5-4,5.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Empesin ist zur Behandlung der Katecholamin-refraktären Hypotonie im Rahmen septischer Schockzustände bei Patienten über 18 Jahren indiziert. Eine Katecholamin-refraktäre Hypotonie liegt vor, wenn trotz adäquater Volumentherapie und Einsatz von Katecholaminen der mittlere arterielle Blutdruck nicht auf Werte im Zielbereich stabilisiert werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Art der Anwendung

Die Therapie mit Argipressin bei Patienten mit Katecholamin-refraktärer Hypotonie wird vorzugsweise innerhalb der ersten sechs Stunden nach Einsetzen des septischen Schocks begonnen oder innerhalb von 3 Stunden nach dem Einsetzen bei Patienten, die mit hohen Dosen von Katecholaminen behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1). Argipressin wird als kontinuierliche intravenöse Infusion von 0,01 I.E. pro Minute über einen Perfusor/eine Motorspritze verabreicht. Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis alle 15-20 Minuten auf bis zu 0,03 I.E. pro Minute gesteigert werden. Für Intensivpatienten ist der übliche Zielwert für den Blutdruck 65-75 mmHg. Argipressin darf nur als Zusatz zur konventionellen Vasopressortherapie mit Katecholaminen verwendet werden. Dosen über 0,03 I.E. pro Minute dürfen nur als Notfalltherapie eingesetzt werden, da sie Darm- und Hautnekrosen verursachen und das Risiko eines Herzstillstands erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlungsdauer ist entsprechend des individuellen Krankheitsbilds zu wählen, hat jedoch vorzugsweise mindestens 48 Stunden zu betragen. Die Behandlung mit Argipressin darf nicht abrupt abgesetzt werden, sondern muss dem klinischen Verlauf des Patienten entsprechend ausgeschlichen werden. Die Gesamtdauer der Behandlung mit Argipressin liegt im Ermessen des verantwortlichen Arztes.

##### Dosierung

Die entsprechenden Infusionsraten laut empfohlenen Dosierungen sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen:

Dosis Empesin/Minute	Dosis Empesin/Stunde	Infusionsrate
0,01 I.E.	0,6 I.E.	0,75 ml/Stunde
0,02 I.E.	1,2 I.E.	1,50 ml/Stunde
0,03 I.E.	1,8 I.E.	2,25 ml/Stunde

#### Kinder und Jugendliche

Argipressin wurde zur Behandlung vasodilatatorischer Schockzustände auch bei Kindern, Kleinkindern und Säuglingen auf Intensivstationen und während Operationen eingesetzt. Da Argipressin im Vergleich zur Standardbehandlung nicht zu einer Verbesserung der Überlebensrate führte und eine größere Anzahl von negativen Auswirkungen zeigte, ist die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Dieses Arzneimittel ist nicht austauschbar mit anderen Argipressin-haltigen Arzneimitteln mit anderen Stärkeinheiten (beispielsweise Pressor Einheiten [Pressor Units, P.U.] verwendbar.

Argipressin darf nicht als Bolus zur Therapie eines Katecholamin-refraktärem Schockzustands verabreicht werden.

Argipressin darf nur unter engmaschigem und kontinuierlichem Monitoring der hämodynamischen und organspezifischen Parameter verabreicht werden.

Die Therapie mit Argipressin darf nur begonnen werden, wenn trotz adäquater Volumensubstitution und Anwendung katecholaminerger Vasopressoren kein ausreichender Perfusionsdruck aufrechterhalten werden kann.

Argipressin muss bei Patienten mit Herz- oder Gefäßerkrankungen mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei Verabreichung hoher Dosen Argipressin im Rahmen anderer Indikationen wurde über Myokard- und Darmischämie, Myokard- und Darminfarkt und verminderte Perfusion der Extremitäten berichtet.

Argipressin kann in seltenen Fällen eine Wasserintoxikation hervorrufen. Die frühen Anzeichen wie Benommenheit, Lustlosigkeit und Kopfschmerzen müssen rechtzeitig erkannt werden, um tödlich verlaufendes Koma und Krämpfe zu verhindern.

Argipressin muss bei Bestehen von Epilepsie, Migräne, Asthma, Herzinsuffizienz oder jeglichen Zuständen, bei denen ein rasches Ansteigen des extrazellulären Wassers eine Gefahr für ein bereits überlastetes System verursachen kann, mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Anwendung an pädiatrischen Patienten konnte kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nachgewiesen werden. Die Anwendung von Argipressin bei Patienten unter 18 Jahren in dieser Indikation ist daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiervolumen (2 ml), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin, Chlorpropamid, Clofibrat, Harnstoff, Fludrocortison oder trizyklischen Antidepressiva kann die antidiuretische Wirkung von Argipressin verstärken.

Die gleichzeitige Einnahme von Demeclocyclin, Noradrenalin, Lithium, Heparin oder Alkohol kann die antidiuretische Wirkung von Argipressin verringern.

Furosemid erhöht die osmotische Ausscheidung und verringert die Ausscheidung von Argipressin über den Urin. Da die Plasmaspiegel von Argipressin unverändert bleiben, ist die klinische Relevanz dieser Interaktion gering.

Ganglienblocker können eine merklich erhöhte Empfindlichkeit gegen den blutdrucksteigernden Effekt von Argipressin verursachen.

Tolvaptan und Argipressin können beide ihre jeweilige diuretische bzw. antidiuretische Wirkung verringern.

Blutdruck steigernde Arzneimittel können die Erhöhung des Blutdrucks, die durch Argipressin herbeigeführt wird, verstärken.

Blutdrucksenkende Arzneimittel können die Erhöhung des Blutdrucks, die durch Argipressin herbeigeführt wird, reduzieren.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es wurden keine Reproduktionsstudien mit Argipressin an Tieren durchgeführt. Bei Reproduktionstoxizitätsstudien mit verwandten Substanzen wurden Fehlgeburten und Missbildungen beobachtet. Argipressin kann während der Schwangerschaft zu Gebärmutterkontraktionen und einem erhöhten Druck in der Gebärmutter führen sowie die Durchblutung der Gebärmutter reduzieren. Argipressin ist während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, es sei denn es ist eindeutig erforderlich.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Argipressin in die Muttermilch übergeht und sich auf das Kind auswirkt. Argipressin darf stillenden Patientinnen nur mit Vorsicht verabreicht werden.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des Einflusses auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Nachfolgenden angeführten Nebenwirkungen, von denen man annimmt, dass sie möglicherweise oder vermutlich mit der Anwendung von Argipressin in Zusammenhang stehen, traten bei 1588 Patienten auf, die nach einem septischen Schock an Hypotonie leiden. Von diesen wurden 909 Patienten in kontrollierte klinische Studien aufgenommen.

Zu den am häufigsten auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen (Häufigkeit unter 10 %) zählten: lebensbedrohliche Arrhythmie, Mesenterialischämie, digitale Ischämie und akute Myokardischämie.

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Empesin auftreten können, sind im Folgenden zusammengefasst und nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie dargestellt.

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)

<b>MedDRA System Organklasse</b>	<b>Häufigkeit der Nebenwirkungen</b>
Metabolismus und ernährungs-physiologische Störungen	<u>Selten</u> : Hyponatriämie <u>Nicht bekannt</u> : Wasserintoxikation, Diabetes insipidus nach Absetzen
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Gelegentlich</u> : Zittern, Schwindel, Kopfschmerzen
Herzkrankungen	<u>Häufig</u> : Arrhythmie, Angina pectoris, Myocardischämie <u>Gelegentlich</u> : verminderte Herzleistung, lebensbedrohende Arrhythmie, Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	<u>Häufig</u> : periphere Verengung der Blutgefäße (Vasokonstriktion), Nekrose, periorale Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	<u>Gelegentlich</u> : Verengung der Bronchien
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Häufig</u> : Abdominale Krämpfe, intestinale Ischämie <u>Gelegentlich</u> : Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Darmnekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Häufig</u> : Hautnekrose, digitale Ischämie* <u>Gelegentlich</u> : Schweißausbrüche, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Selten</u> : Anaphylaxie (Herzstillstand und / oder Schock) wurde kurz nach Injektion von Argipressin beobachtet.
Untersuchungen	<u>Gelegentlich</u> : In zwei klinischen Studien zeigten einige Patienten mit vasodilatatorischem Schock während der Therapie mit Argipressin einen erhöhten Bilirubin- und Transaminase-Plasmaspiegel sowie verringerte Thrombozytenzahlen

\* Digitale Ischämie kann bei einzelnen Patienten eine chirurgische Intervention erfordern.

### **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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Kommt es zu einer Wasserintoxikation, sind keine Flüssigkeiten zu geben und die Argipressintherapie kann temporär unterbrochen werden, bis eine Polyurie eintritt. In schwerwiegenden Fällen kann eine osmotische Diurese unter Verwendung von Mannitol, hypertoner Dextrose, Harnstoff mit oder ohne Furosemid, durchgeführt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga ATC-Code: H01BA01

#### *Wirkmechanismus*

Argipressin (Arginin-Vasopressin) ist ein endogenes Hormon mit osmoregulatorischer, vasopressorischer, hämostatischer und zentralnervöser Wirkung. Die periphere Wirkung von Arginin-Vasopressin wird von verschiedenen Vasopressinrezeptoren, und zwar V1a-, V1b- und V2-Vasopressinrezeptoren, vermittelt. V1a-Rezeptoren wurden in arteriellen Blutgefäßen gefunden und induzieren durch einen Anstieg des zyttoplasmatischen ionisierten Kalziums über die Phosphatidyl-Inositol-Bisphosphat-Kaskade Vasokonstriktion (Gefäßverengung). Dies ist die bedeutendste Wirkung von Argipressin.

Bei Patienten mit vasodilatatorischen Schockzuständen (septischer Schock, vasoplegischer Schock und systemisches inflammatorisches Response-Syndrom = SIRS (systemic inflammatory response syndrome)) ist während der Infusion von Vasopressin eine lineare Blutdruckreaktion zu beobachten. Insbesondere wurde eine signifikante Korrelation zwischen den im Vergleich zum Ausgangswert korrigierten Änderungen des MAD (mittleren arteriellen Blutdrucks) und der Vasopressindosis nachgewiesen. Eine vergleichbare signifikante lineare Beziehung war zwischen der Vasopressindosis und dem Anstieg des peripheren Widerstandes sowie der Abnahme des Norepinephrinbedarfs nachweisbar.

Bei Patienten mit septischem Schock wurde zu Beginn der Verabreichung von Vasopressin bei gleichzeitiger Reduktion der Katecholamindosis eine Abnahme der Herzfrequenz beobachtet. In einer Humanstudie an freiwilligen Probanden, in der die Wirkung einer Vasopressininfusion nach Lisinoprilgabe untersucht wurde, verringerte sich die Herzfrequenz von 67 +/- 6,5 auf 62 +/- 4,5 Schläge/Minute (P < 0,05). Eine Suppression der Herzfrequenz und des Herzindex (CI) könnte erst in einem Dosisbereich von 0,1 IE/Min. und höher erwartet werden.

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Der klinische Nachweis der Wirksamkeit von Argipressin in der vorgesehenen Indikation Hypotonie nach Katecholamin-refraktärem septischen Schock basiert auf Analyse mehrerer klinischer Studien und Publikationen. In diese Analyse wurden bisher insgesamt 1.588 Patienten mit septischem Schock, die unter kontrollierten Bedingungen mit Vasopressin behandelt wurden, einbezogen.

Die größte Untersuchung zu Vasopressin bei septischem Schock war eine multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie (VASST Studie), in der insgesamt 778 Patienten mit septischem Schock erhielten randomisiert entweder niedrig dosiertes Vasopressin (0,01 - 0,03 IE/Min.) oder Norepinephrin (5 – 15 µg/Min.) zusätzlich zu "open-label" Vasopressoren. Für die Aufnahme in die Studie wurden Patienten im Alter von mindestens 16 Jahren mit flüssigkeitsresistentem septischen Schock – laut Definition erfolgt in diesem Fall bei Gabe von 500 ml normaler Kochsalzlösung keine Reaktion - oder Bedarf an Vasopressoren oder niedrig dosiertem Norepinephrin in Betracht gezogen. Die Patienten mussten in den vorangehenden 24 Stunden mindestens sechs aufeinander folgende Stunden lang  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{min}$  Norepinephrin oder ein Äquivalent erhalten haben und innerhalb der letzten Stunde vor Randomisierung mindestens  $5 \mu\text{g}/\text{min}$  oder drei aufeinander folgende Stunden lang  $> 15 \mu\text{g}/\text{h}$  eines Norepinephrin Äquivalents. Der primäre Endpunkt war Tod jeglicher Ursache und wurde 28 Tage nach Beginn der Studienmedikation bewertet. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vasopressin- (35,4 %) und den Norepinephrin- (39,3 %) Gruppen (95 %-Konfidenzintervall: -2,9 % bis +10,7 %;  $p = 0,26$ ). Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Mortalitätsrate nach 90 Tagen festzustellen (43,9 % bzw. 49,6 %;  $p = 0,11$ ).

In einer kürzlichen randomisierten Doppelblindstudie (VANISH), in der Norepinephrin mit einer frühen Gabe von Argipressin (bis zu 0,06 E/Min.) verglichen wurde, lag die Sterblichkeit in der Argipressin-Gruppe bei 30,9 % und in der Norepinephrin-Gruppe bei 27,5 %. Eine oder mehrere schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 10,7 % der Probanden unter Argipressin und bei 8,3 % der Patienten unter Norepinephrin beobachtet. In der Argipressin-Gruppe war signifikant seltener eine Nierenersatztherapie erforderlich als in der Norepinephrin-Gruppe (25,4 % vs. 35,3 %).

#### *Wirkung auf QT-Intervall und korrigiertes QT-Intervall (QTc)*

Im Tiermodell wurde gezeigt, dass experimentell hochdosiertes Vasopressin ventrikuläre Arrhythmien hervorruft. Im vorgesehenen Dosisbereich bzw. in der vorgesehenen Verabreichungsform (Dauerinfusion) wird keine Verlängerung des QT-Intervalls bzw. des korrigierten QT-Intervalls beschrieben. Bei Patienten, die aufgrund einer Ösophagusvarizenblutung mit Vasopressin behandelt wurden und eine Dosis erhielten, die um das über Zehnfache höher lag als die empfohlene Dosis, wurden vereinzelt Torsade-de-point-Tachykardien beschrieben; es sind jedoch keine endgültigen Schlussfolgerungen betreffend des torsadogenen Potenzials möglich.

#### *Kinder und Jugendliche*

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie (Choong et al, 2009) mit 69 pädiatrische Patienten mit vasodilatatorischem Schock (Alter zwischen 4 und 14 Jahren, 54 mit septischem Schock) erhielten 35 Patienten Vasopressin (Initialdosis 0,0005 E/kg/Min., hochtitriert auf 0,002 E/kg/Min.) und 34 Patienten ein Placebo. Es gab keine Unterschiede zwischen Vasopressin und Placebo hinsichtlich des primären Wirksamkeitsparameters (Zeitdauer der hämodynamischen Stabilität ohne vasoaktive Substanzen: 49,7 Stunden in der Vasopressin-Gruppe und 47,1 Stunden in der Placebo-Gruppe) und des sekundären Wirksamkeitsparameters (wie etwa Tage ohne künstliche Beatmung etc.). In der Vasopressin-Gruppe verstarben 10 Patienten (30,3 %), in der Placebo-Gruppe waren es 5 Patienten (15,6 %). Es ist unklar in welchem Ausmaß dieses Ergebnis mit Unterschieden bei den Ausgangswerten zusammenhing.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Steady-state Plasmaspiegel wurden nach 30-minütiger Dauerinfusion von Dosen zwischen 10 und 350 µE/kg/min (d.h. 0,007-0,0245 IE/min) erreicht, was einer Halbwertszeit von weniger als 10 Minuten entspricht. Die Plasmaexposition war nahe an der Dosislinearität in diesem Dosisbereich.

### Biotransformation

Vasopressin Metabolismus konnte in menschlichen Leber- und Nierenhomogenaten nachgewiesen werden.

Es wurden keine spezifischen Studien im Hinblick auf die Pharmakokinetik (PK) bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Es gibt keine Information über den Einfluss von Alter, Geschlecht oder Rasse auf pharmakokinetische Auswirkungen. Es sind keine pharmakokinetischen (PK) Daten für pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche) verfügbar.

### Elimination

Ungefähr 5% einer subkutanen Dosis von Argipressin werden vier Stunden nach der Verabreichung unverändert über den Harn ausgeschieden.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Systematische Forschungsergebnisse zur präklinischen Sicherheit, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential sind nicht verfügbar. Die klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Argipressin zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid, konzentrierte Essigsäure zur Einstellung des pH-Wertes, Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate.

Nach dem Öffnen verdünnen und sofort verwenden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klarglasampullen (Typ I mit einem Bruchring am engen Teil der Ampulle) mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Packungsgrößen: 5 und 10 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Empesin-Konzentrat darf nicht unverdünnt verabreicht werden.

Die Lösung muss vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Nur klare und farblose Lösungen verwenden.

Zur Herstellung einer Infusionslösung sind 2 ml des Konzentrats mit 48 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) zu verdünnen (entspricht 0,8 I.E. Argipressin pro ml). Das Gesamtvolumen nach Verdünnung muss 50 ml betragen.

Einweg-Ampullen, unverbrauchte Lösung verwerfen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Orpha –Devel Handels und Vertriebs GmbH  
Wintergasse 85/1B  
3002 Purkersdorf  
Austria

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z. Nr.: 138340

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.05.2018

Datum der Erteilung der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.02.2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2023

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.