

FACHINFORMATION

(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrazinamid „Provita“-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 500 mg Pyrazinamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde Tabletten mit Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pulmonale und extrapulmonale Tuberkulose (Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis*, jedoch nicht mit *Mycobacterium bovis*).

Die Behandlung sollte nur in Kombination mit anderen Tuberkulosemitteln durchgeführt werden.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen (z.B.: WHO) sind bei der Anwendung von PYRAZINAMID „Provita“ – Tabletten zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren

Tägliche Therapie:

25 (20 - 30) mg/kg Körpergewicht

minimale Tagesdosis: 1,5 g

maximale Tagesdosis: 2,5 g

Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre:

Tägliche Therapie:

35 (30 – 40) mg/kg Körpergewicht

maximale Tagesdosis: 2,0 g

Kleinkinder unter 3 Monaten

Aufgrund unzureichender Daten kann für Kleinkinder unter 3 Monaten keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Intermittierende Verabreichung bei Erwachsenen:

Die intermittierende Therapie mit Pyrazinamid ist nicht empfohlen. In Ausnahmefällen darf die intermittierende Gabe nur als überwachte Therapie bei HIV negativen Patienten mit voll

medikamentensensitiver Tuberkulose in der Kontinuitätsphase angewendet werden, wenn die tägliche Gabe nicht realisierbar ist.

Bei einer Einnahme 3mal/Woche beträgt die Dosis 35 (30-40) mg/kg KG, maximale Tagesdosis: 3,5g.

Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre

Die intermittierende Einnahme ist bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei **Nierenfunktionsstörungen** mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 30 ml/min ist Pyrazinamid dreimal wöchentlich mit 25 mg/kg Körpergewicht anzuwenden. Die intermittierende Einnahme gewährleistet therapeutisch ausreichende Wirkstoffkonzentrationen, vermeidet aber gleichzeitig die unerwünschte Wirkstoffanhäufung im Körper. Dieses Dosierungsschema gilt auch für **Dialysepatienten**, bei denen Pyrazinamid 4-6 Stunden vor oder unmittelbar nach der Dialyse (siehe Abschnitt 4.4) eingenommen werden sollte. Sowohl Pyrazinamid als auch seine Metaboliten sind hämodialysierbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion dürfen Pyrazinamid nicht einnehmen.

Art der Anwendung

Die verschriebene Tagesdosis soll als Einzelgabe nach dem Essen verabreicht werden; sie soll grundsätzlich nicht über den Tag verteilt eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Im Rahmen der Standardtherapie der Tuberkulose wird Pyrazinamid zusammen mit anderen antituberkulotisch wirksamen Medikamenten während der Initialphase der Tuberkulosetherapie für insgesamt 8 Wochen verabreicht. Zur Verhinderung von Rückfällen oder bei polyresistenter Tuberkulose ist eine längerdauernde Therapie mit Pyrazinamid möglich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei vorhandenen schweren Leberfunktionsstörungen (Child Pugh C), bei akuten Lebererkrankungen (z.B. Hepatitis) sowie bis zu 6 Monate nach überstandener Hepatitis
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die an Gicht leiden, sollte Pyrazinamid (PZA) nur bei dringender Indikation verordnet werden.

Vor Beginn und während der Behandlung sollten regelmäßig (alle 2 – 4 Wochen) Leberenzym- und Nierenfunktionswerte sowie das Blutbild überprüft werden.

Bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance <30 ml/min) sowie bei Dialysepatienten muss die Dosis angepasst werden (siehe 4.2). Da es bei der Gabe von PZA bei Dialysepatienten zu einer Akkumulation des Wirkstoffs kommen kann, müssen ggf.

Blutspiegelkontrollen erfolgen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Gicht in der Anamnese müssen sorgfältig überwacht werden.

Patienten mit bekannten Leberverschädigungen bzw. mit einem hohen Risiko für Leberfunktionsstörungen wie Medikamenten-induzierte Hepatitis (z.B. Alkoholiker), müssen engmaschig überwacht werden.

Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten möglicher Prodromalzeichen einer hepatotoxischen Wirkung (z.B. Fieber, Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und evtl. Spannungsschmerz im rechten oberen Quadranten des Abdomen) unverzüglich den Arzt zu konsultieren.

Bei allen Patienten müssen die Transaminasewerte während der Behandlung überwacht werden. Wenn die Transaminase-Werte 5x ULN übersteigen (bei symptomlosen Patienten) oder 3x ULN (bei Anzeichen von Gelbsucht und/oder Hepatitis), muss die Behandlung abgebrochen werden und darf nicht wieder aufgenommen werden.

Es kann während der Therapie mit Pyrazinamid zu Schwierigkeiten bei der Insulineinstellung von Diabetikern kommen, da die Serum-Blutzuckerwerte unter PZA sehr instabil sein können.

Die Hemmung der tubulären Harnsäureausscheidung durch PZA kann während der Therapie zu einer Hyperurikämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Diese kann in seltenen Fällen, insbesondere bei entsprechend anfälligen Patienten, zu Arthralgien führen. Deshalb sollte die Harnsäurekonzentration im Blut regelmäßig (alle 3 - 4 Wochen) bestimmt werden. Bei sehr hohen Harnsäurewerten im Blut kann eine Behandlung mit Urikosurika notwendig werden.

Unter Pyrazinamid-Therapie kann eine Photosensibilisierung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten unter PZA-Therapie sollten sich deshalb nicht starker Sonneneinwirkung aussetzen.

Im Vergleich zu Schnell-Acetylierern sind Langsam-Acetylierer während einer Kombinationstherapie mit PZA, Rifampicin und Isoniazid einem erhöhten Risiko für Lebertoxizität ausgesetzt.

Kreuzreaktionen: Patienten, die auf Ethionamid, Isoniazid, Niacin (Nikotinsäure) oder chemisch verwandte Wirkstoffe allergisch reagieren, können dies auch auf Pyrazinamid.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pyrazinamid verstärkt die Wirkung von Alkohol.

Acetylsalicylsäure: Zwischen ASS und Pyrazinamid besteht eine indirekte Wechselwirkung: Hohe Dosen ASS (> 3 g/Tag) fördern die Harnsäureausscheidung, geringe Dosen ASS (1-2 g/Tag) hemmen die Harnsäureausscheidung wie auch PZA (siehe 4.4), d.h. es ist eine vermehrte Hemmung der Harnsäureausscheidung möglich.

Ciclosporin: Verminderung der Ciclosporin-Konzentration und der immunosuppressiven Wirkung von Ciclosporin. Die Ciclosporin-Konzentration muss überwacht werden.

Probenecid: zwischen Pyrazinamid und Probenecid existiert eine komplexe pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktion. Die geeignete Dosierung von Probenecid bei gemeinsamer Gabe wurde noch nicht bestimmt. Daher sollte die gleichzeitige Gabe der beiden Substanzen vermieden werden.

Allopurinol: die gemeinsame Verabreichung mit Pyrazinamid erhöhte die AUC des aktiven Metaboliten Pyrazincarbonsäure um etwa 70%. Da Pyrazincarbonsäure die Ausscheidung von Harnsäure verhindert, kann Allopurinol nicht zur Behandlung Pyrazinamid-induzierter Hyperuricaemie eingesetzt werden.

Zidovudin: Bewirkt eine starke Abnahme der Pyrazinamid-Plasmaspiegel. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden. Bei Patienten unter Zidovudin-Behandlung muss die Plasmakonzentration von Pyrazinamid überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ofloxacin oder Levofloxacin wurde mit vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Patienten müssen engmaschig überwacht werden, falls Komedikation notwendig ist.

Die gemeinsame Gabe mit lebertoxischen Substanzen (wie Rifampicin, Isoniazid, Ethionamid) kann die Hepatotoxizität erhöhen.

PZA kann antagonistisch auf Arzneimittel mit urikosurischen Eigenschaften wie z.B. Ascorbinsäure und Kontrastmittel wirken.

Pyrazinamid kann die Ketonbestimmung im Harn verfälschen, wenn diese mit der Nitroprussid-Methode durchgeführt wird.

Pyrazinamid kann mit folgenden diagnostischen Tests interferieren:

Bestimmung des Bilirubins, der Harnsäure und des Thyroxinspiegels, sowie der Prothrombinzeit, der Serum-Aminotransferasen-Aktivität und des Serumeisens mittels Ferrochem II-Instrument.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Pyrazinamid liegen keine hinreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale / fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen.

Stillzeit

Pyrazinamid geht in die Muttermilch über. Während der Therapie mit Pyrazinamid kann gestillt werden, da die mit der Milch durch den Säugling aufgenommenen Konzentrationen zu gering sind, um beim Säugling unerwünschte Wirkungen zu erzeugen.

Die Anwendung von Pyrazinamid in Schwangerschaft und Stillzeit sollte dennoch nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Beeinflussung der Zeugungsfähigkeit beim Menschen zu Pyrazinamid vor.

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

Pyrazinamid kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Pyrazinamid sind Leberschäden, von asymptomatischem Anstieg der Serum-Transaminasen bis zur symptomatischen Leberdysfunktion, in seltenen Fällen sogar fatales Leberversagen. Nebenwirkungen, die möglicherweise auf die Behandlung mit Pyrazinamid zurückzuführen sind, sind unten nach Organklassen aufgelistet. Die Häufigkeiten stammen aus veröffentlichten Daten nach Markteinführung. Daher kann oft die Häufigkeit nicht angegeben werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$)
Sehr selten (< 10.000)

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

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
					Aseptische Meningitis

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
				Störungen des blutbildenden Systems, sideroblastische Anämie, Thrombozytopenie (siehe Zusätzliche Informationen ^{a)})	
Erkrankungen des Immunsystems					
			Überempfindlichkeitsreaktionen		
Endokrine Erkrankungen					
				Beeinträchtigung der Nebennierenrindenfunktion (17-Ketosteroid-Ausscheidung im Harn)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)			Gichtanfälle, Porphyrie, Pellagra (siehe Zusätzliche Informationen, ^{b)})	
Erkrankungen des Nervensystems					
			Kopfschmerzen, Schwindel, Erregbarkeit, Schlaflosigkeit		Krampfanfälle
Gefäßerkrankungen					
				Hypertonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Sodbrennen, Krämpfe im Unterbauch, Gewichtsabnahme				
Leber- und Gallenerkrankungen					
	Serumtransaminasen erhöht, Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)		schwere Hepatotoxizität		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Photo-sensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4)		Histamin-bedingter Flush	Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
			Arthralgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
				Tubulo-interstitielle Nephritis	

Zusätzliche Informationen

^a Als Folge von Leberparenchymschäden besteht die Möglichkeit einer Verlängerung der Blutgerinnung, Verminderung des Fibrinogens;

^b Pellagra ist eine Vitaminmangelkrankheit, die sich hauptsächlich in Haut- und Schleimhautveränderungen äußert, auch in Durchfällen und psychischen Veränderungen.

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 beim

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

4.9 Überdosierung

Symptome:

Spezifische Symptome einer Pyrazinamid-Intoxikation sind nicht bekannt. Es gibt Berichte über akute Leberschädigungen und Hyperurikämien. Zudem können die bekannten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) in verstärkter Form auftreten.

In einer Studie wurde unmittelbar nach Einnahme von 4 g Pyrazinamid ein starker Flush (starke Rötung und Jucken an der gesamten Hautoberfläche) beobachtet, der jedoch ohne Folgeerscheinungen nach Stunden völlig verschwand.

Behandlung: Über die Notwendigkeit einer Magenspülung muss im Einzelfall und nach gründlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses entschieden werden. Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch, es gibt kein spezifisches Antidot. Pyrazinamid ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose.

ATC-Code: J04AK01

Wirkmechanismus:

Pyrazinamid (PZA) besitzt im sauren pH-Bereich eine bakterizide Wirkung gegen langsam wachsende *M. tuberculosis*-Erreger, mit einem ausgeprägten postantibiotischen Effekt. PZA ist unwirksam gegen die meisten *M. bovis*-Stämme und atypischen Mykobakterien. Eine Kreuzresistenz besteht zu Morphazinamid, einem Derivat von PZA, aber nicht zu anderen Antituberkulotika.

Der genaue Wirkungsmechanismus von PZA ist nicht bekannt. PZA wird intrazellulär (im Bakterium) aufgrund seiner Ähnlichkeit mit Nicotinamid durch die Nicotinsäureamidase (auch Pyrazinamidase genannt) in die Pyrazincarbonsäure überführt, die antimykobakteriell wirksam ist.

Resistenzmechanismus:

Die erworbene Resistenz empfindlicher Erreger aus klinischen Isolaten wird hauptsächlich durch eine Mutation des *pnc A* Gens verursacht. Dieses Gen kodiert für das Enzym Pyrazinamidase, welches Pyrazinamid in seine aktive, bakterizide Form Pyrazincarbonsäure umwandelt. Durch die Mutation im *pnc A* Gen oder seiner Promotor-Region kann dieser Prozess in den Bakterien nicht mehr ablaufen. Etwa 70 - 97 % aller gegenüber Pyrazinamid resistenten Isolate von *Mycobacterium tuberculosis* tragen diese Mutation, während ein kleiner Teil der resistenten Stämme (3 - 30 %) keine Veränderungen im *pnc A* Gen oder seiner Promotor-Region aufweist. Dort werden variable Resistenzraten und Pyrazinamidase-Aktivitäten beobachtet. Der Mechanismus dieser Resistenz ist nicht bekannt.

Resistenzen von *Mycobacterium tuberculosis* gegen Pyrazinamid entwickeln sich schnell in vitro und in Patienten, die nur mit Pyrazinamid behandelt werden.

Resistenzsituation:

Aktuelle Daten zur Resistenz von *Mycobacterium tuberculosis* gegenüber Pyrazinamid in Österreich liegen nicht vor.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz für die Erreger der Tuberkuloseerkrankungen mit *Mycobacterium tuberculosis* als dem am häufigsten angetroffenen und gemeldeten Erreger aus dem *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex gegenüber Pyrazinamid variiert örtlich und im Verlauf der Zeit. Basierend auf den Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz gibt das Robert-Koch-Institut für Deutschland Resistenzraten von 2,9 % zuletzt in Jahr 2011 an. Dies bedeutet, dass die Erreger der Tuberkuloseerkrankung üblicherweise empfindlich gegenüber Pyrazinamid sind.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenAbsorption:

Pyrazinamid wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Nach einer einmaligen Gabe von 500mg Pyrazinamid betrugen der mittlere C_{max}-Wert 9,4 µg/ml (±2,62) und die korrespondierenden Werte für AUC 0-t 98,9 µg*h/ml (±32,2) und AUC 0-inf 114 µg*h/ml (±31,1) bei gesunden Probanden. Der mittlere Wert für t_{max} von Pyrazinamid betrug 1,6 (±0,94) h.

Verteilung:

Pyrazinamid verteilt sich in den meisten Körperflüssigkeiten und im Gewebe. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,57 – 0,84 l/kg. Pyrazinamid wird nur zu etwa 10-20% an Plasmaprotein gebunden.

Metabolismus:

Pyrazinamid wird durch eine mikrosomale Deaminase zum aktiven Metaboliten Pyrazincarbonsäure hydrolysiert, die dann durch Xanthinoxidase zu 5-Hydroxypyrazinsäure hydroxyliert wird.

Ausscheidung

Pyrazinamid wird über die Nieren ausgeschieden, in Form verschiedener Metaboliten. Etwa 3% einer Dosis Pyrazinamid werden unverändert ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 9 - 10 Stunden

bei normaler Nierenfunktion. Die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten Pyrazincarbonsäure nach Gabe einer Dosis beträgt etwa 10-20 Stunden.

Pharmakokinetik bei besonderen Personengruppen:

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Pyrazinamid wird durch die Nieren ausgeschieden, großteils als aktiver Metabolit Pyrazincarbonsäure. Daher soll Pyrazinamid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger dosiert werden. Eine Einmalgabe bei Haemodialysepatienten, verglichen mit gesunden Probanden, zeigte eine Verdopplung der AUC von Pyrazinamid und eine 5-fache Erhöhung der AUC von Pyrazincarbonsäure. Die Halbwertszeiten von Pyrazinamid und Pyrazincarbonsäure betrugen 26 bzw. 22 Stunden.

Über die Hämodialyse sind Pyrazinamid und seine Metaboliten gut dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Eine Studie (Einmalgabe) zum Vergleich der Pharmakokinetik von Pyrazinamid bei schwer leberkranken Patienten (hypoalbuminaemie, erhöhte INR, Aszites, in den meisten Fällen Hyperbilirubinämie) und gesunden Probanden ergab eine Reduktion der Pyrazinamid-Clearance um 40% und eine Verdreifachung der Belastung mit Pyrazincarbonsäure. Die Halbwertszeiten von Pyrazinamid und Pyrazincarbonsäure waren um 60% (Pyrazinamid) bzw. 100% (Pyrazincarbonsäure) erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Reisstärke, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50, 250 und 1200 Stück.

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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SIGMAPHARM Arzneimittel GmbH
Leystraße 129
1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

9934

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.11.1957
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.9.2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.