

Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MINIRIN - Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml wässriger Lösung enthält 4 Mikrogramm Desmopressinacetat (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressinacetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare farblose Lösung zur Injektion/Infusion
pH-Wert: ca. 4,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MINIRIN als Antidiuretikum (Mittel, das die Wasserausscheidung hemmt).

- Zentraler Diabetes insipidus (idiopathisch; nach Hypophysektomie, Schädel-Hirn-Trauma oder Operationen im Hypophysenbereich).

MINIRIN als ANTIHÄMORRHAGIKUM:

- zur Steigerung der Faktor VIII-Aktivität bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und von Willebrand-Jürgens-Syndrom (nicht bei Subtyp IIb, siehe Kontraindikationen) vor Operationen, Zahnextraktionen und nach Unfällen. Voraussetzung für die Wirksamkeit ist eine Restaktivität des endogenen Faktor VIII von über 5%.
Für die Behandlung von Erwachsenen wird wegen der höheren Wirkstoffkonzentration auf die OCTOSTIM-Präparate verwiesen.

MINIRIN als DIAGNOSTIKUM:

- Differentialdiagnose des Diabetes insipidus;
- Schnelltest zur Bestimmung der Konzentrationsfähigkeit der Niere ohne Dursten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

MINIRIN wird i.v. oder i.m. injiziert.

Zentraler Diabetes insipidus sowie zentral traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie:

Zu Beginn der Behandlung muss die optimale Dosierung vom Arzt individuell durch Bestimmung der Harnmenge und Harnosmolalität ermittelt werden. Bei nicht ausreichender Wirkung ist die Dosis zu erhöhen.

Injektion i.v., i.m. (1 – 2mal täglich):

	Dosis (Mikrogramm)	Lösungsmenge (ml)	Anzahl Ampullen
Erwachsene:	1 – 4 Mikrogramm	0,25 – 1,0 ml	¼ – 1
Kinder:	0,4 – 1 Mikrogramm	0,10 – 0,25 ml	1/10 – ¼
Kleinkinder >1 Jahr:	0,1 Mikrogramm	0,025 ml	1/40

Säuglinge und Kleinkinder <1 Jahr	vorsichtige Einstellung, beginnend mit 0,05 Mikrogramm (0,0125 ml; 1/80 Ampulle)
-----------------------------------	--

Da die Erfahrungen bei der Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern unter 1 Jahr begrenzt sind, wird eine Initialdosis von 0,05 Mikrogramm empfohlen. Die optimale Dosis muss dann individuell abhängig von der Harnmenge und dem Elektrolytstatus ermittelt werden.

Verdünnungstabelle:

Verdünnung mit isotonischer, steriler Kochsalzlösung			
zur Verabreichung von:	1 Ampulle verdünnt mit	Gesamtmenge Lösung	Lösungsmenge zur Injektion
¼ Ampulle	3 ml NaCl-Lsg	4 ml	1 ml
1/10 Ampulle	9 ml NaCl-Lsg	10 ml	1 ml
1/40 Ampulle	39 ml NaCl-Lsg	40 ml	1 ml
1/80 Ampulle	79 ml NaCl-Lsg	80 ml	1 ml

Zur Steigerung der Faktor VIII-Gerinnungsaktivität bei leichter und mittelschwerer Hämophilie A und von Willebrand- Jürgens-Krankheit:

MINIRIN-Injektionslösung 0,3 – 0,4 Mikrogramm /kg Körpergewicht wird 1 Stunde vor dem Eingriff über 30 Minuten langsam infundiert.

Die Wirkung von MINIRIN auf den Gerinnungsstatus soll durch Probeinfusion vor der Operation ausgetestet werden.

Bei mehrfacher Gabe in kurzen Abständen kann ein Wirkungsverlust auftreten.

Gegebenenfalls wird diese Behandlung postoperativ unter Überwachung des Faktor VIII-Spiegels im 12 stündlichen Abstand über max. 7 Tage wiederholt.

Gleichzeitig kann das Antifibrinolytikum Tranexamsäure verabreicht werden.

Für Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg stehen höher konzentrierte Desmopressin-Zubereitungen, die OCTOSTIM - Ampullen oder der OCTOSTIM - Nasalspray, zur Verfügung.

Wegen der zur Steigerung der Faktor VIII-Gerinnungsaktivität erforderlichen relativ hohen Dosierungen empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des Flüssigkeitsgleichgewichtes (Osmolalität, Plasmanatrium, Körpergewicht), um die Möglichkeit einer Wasserintoxikation auszuschließen.

Umrechnungstabelle:

Körpergewicht	Dosis (Mikrogramm)	Anzahl Ampullen	Infusion
Säuglinge/Kleinkinder			
2,5 kg	ca. 1 Mikrogramm	ca. ¼	zur Verabreichung gelöst in 10 ml NaCl-Lösung
5 kg	ca. 2 Mikrogramm	ca. ½	
10 kg	ca. 4 Mikrogramm	ca. 1	
Kinder/Erwachsene:			
20 kg	ca. 8 Mikrogramm	ca. 2	zur Verabreichung gelöst in 50 ml NaCl- Lösung
ab 50 kg	siehe OCTOSTIM - Ampullen		

Schnelltest zur Untersuchung der Nierenkonzentrationsfähigkeit ohne Dursten und zur Differentialdiagnose des Diabetes insipidus:

Der MINIRIN-Schnelltest wird vorzugsweise morgens durchgeführt. Für die ersten 12 Stunden nach Applikation wird eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr empfohlen. Kinder unter 5 Jahren und Patienten mit Herzerkrankungen oder Hochdruck sollten die Flüssigkeitsaufnahme auf die Hälfte reduzieren. Vor Testbeginn sollte die Osmolalität bestimmt werden. Nach Operationen im Hypophysenbereich und bei Hypophysen-Hinterlappeninsuffizienz ist die Dosierung nach Messung der Urinosmolalität festzulegen.

Injektion (i.m):	Dosis (Mikrogramm)	Lösungsmenge (ml)	Anzahl Ampullen
Erwachsene	4 Mikrogramm	1,0 ml	1
Kinder	1 – 2 Mikrogramm	0,25 – 0,5 ml	$\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$
Säuglinge	0,4 Mikrogramm	0,1 ml	1/10

Nach der MINIRIN-Gabe werden 2 Urinproben entnommen (vorzugsweise nach etwa 2 und 4 Stunden) und die Urinosmolalität ermittelt. Innerhalb der ersten Stunde sollte Urin abgenommen und verworfen werden. Zur Bestimmung der renalen Konzentrationsfähigkeit wird dann der höhere Wert mit dem Ausgangswert vor Testbeginn oder dem altersspezifischen Referenzwert verglichen. Erniedrigte Werte, ein fehlender oder nur geringer Anstieg der Urinosmolalität weisen auf eine eingeschränkte Nierenkonzentrationsfähigkeit hin. Die Ursache der Funktionsstörung ist abzuklären. Eine durch zentralen Diabetes insipidus bedingte Polyurie liegt vor, wenn die Urinosmolalität deutlich ansteigt und das Urinvolumen deutlich abnimmt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaftstoxikosen.
- Habituelle oder psychogene Polydipsie.
- Bereits bestehende Hyponatriämie.
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).
- bekannte oder Verdacht auf Herzinsuffizienz
- Behandlung mit Diuretika.
- Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min).
- Willebrand-Jürgens-Syndrom (Subtyp IIb).
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP).

MINIRIN sollte mit Vorsicht bei zystischer Fibrose angewendet werden.

Bei Patienten mit Herzleiden, hohem Blutdruck und chronischem Nierenleiden müssen die unten angeführten Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besonders bei sehr jungen und bei älteren Patienten, sowie bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck ist Vorsicht vor Überhydratation geboten; Wasserintoxikation und Hyponatriämie sind durch reduzierte Wasseraufnahme vermeidbar.

Eine mögliche Flüssigkeitsretention kann durch eine Gewichtskontrolle bzw. durch Messung des Plasma-Natriumspiegels bzw. der Plasma-Osmolalität überprüft werden.

Die Behandlung ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme kann zu einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie führen, die von warnenden Anzeichen und Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen und Gewichtszunahme begleitet sein kann. In schweren Fällen kann es zu Hirnödemen, teilweise verbunden mit Krampfanfällen und/oder Bewusstseinsstörungen bis hin zum Bewusstseinsverlust kommen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination von Desmopressin verzögert, daher sind geringere Dosen erforderlich.

Desmopressin ist wirkungslos bei renalem Diabetes insipidus; bei Hämophilie A mit weniger als 5% des endogenem Faktor VIII-Spiegels sowie bei Hämophilie B.

Zum Ansetzen einer Infusionslösung nur sterile isotone Natriumchloridlösung verwenden.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen beim Schnelltest zur Bestimmung der Konzentrationsfähigkeit der Niere (ohne Dursten)

Die Flüssigkeitsaufnahme muss auf maximal 0,5 Liter (zum Durstlöschen) von 1 Stunde vor bis 8 Stunden nach Anwendung eingeschränkt werden. Der Test zur Bestimmung der Konzentrationsfähigkeit der Niere sollte bei Kindern unter 1 Jahr nur im Krankenhaus und unter sorgfältiger Überwachung durchgeführt werden.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung als Antihämorrhagikum

Bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Diuretika notwendig ist, müssen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer Wasserintoxikation getroffen werden.

Besondere Aufmerksamkeit ist dem Risiko der Flüssigkeitsretention/Hyponatriämie zu widmen. Die Flüssigkeitsaufnahme sollte auf ein Minimum eingeschränkt und das Körpergewicht regelmäßig überprüft werden. Sollte es zu einer stetigen Zunahme des Körpergewichtes, einer Abnahme des Serumnatriums auf unter 130 mmol/Liter oder der Plasmaosmolalität unter 270 mOsm/kg kommen, muss die Flüssigkeitszufuhr drastisch reduziert werden und die Anwendung von OCTOSTIM ausgesetzt werden.

MINIRIN verkürzt nicht die verlängerte Blutungszeit bei Thrombozytopenie.

Vorsichtsmaßnahmen:

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer Hyponatriämie - einschließlich sorgfältiger Einhaltung der reduzierten Trinkmenge und häufigerer Überwachung des Serumnatriums - müssen bei gleichzeitiger Behandlung mit Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) hervorrufen [z.B.: trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Chlorpromazin, Carbamazepin] und bei gleichzeitiger Behandlung mit NSARs (nichtsteroidale Antirheumatika) getroffen werden.

Die Behandlung mit Desmopressin sollte während akuten interkurrenten Erkrankungen neu beurteilt und der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt sollten sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Auftreten von starken Blutungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antidiuretische Wirkung von Desmopressin kann durch Glibenclamid und Lithium verkürzt, durch Clofibrat und Oxytocin gesteigert werden.

Durch gleichzeitige Verabreichung von Indometacin kann die Wirkungsstärke, nicht jedoch die Wirkdauer erhöht werden. Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) hervorrufen, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Chlorpromazin und Carbamazepin können einen zusätzlichen antidiuretischen Effekt auslösen und damit das Risiko der Wasserretention/Hyponatriämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

NSARs (nichtsteroidale Antirheumatika) können eine Wasserretention und Hyponatriämie verursachen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die gleichzeitige Behandlung mit Loperamid kann eine 3-fache Erhöhung der Desmopressin-Plasmakonzentrationen bewirken, was zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention und

Hyponatriämie führen kann. Andere Arzneimittel, welche die Peristaltik verzögern, können den gleichen Effekt haben.

Obwohl MINIRIN über nahezu keine Pressoraktivität mehr verfügt, sollten hohe Dosen zusammen mit anderen blutdruckwirksamen Medikamenten nur unter sorgfältiger Beobachtung des Blutdrucks, des Plasmanatriumspiegels und der Harnausscheidung gegeben werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Vorsicht ist bei der Behandlung von Schwangeren geboten. Die Behandlung Schwangerer sollte vorsichtig überwacht werden.

Daten über eine limitierte Anzahl (n = 53) von schwangeren Frauen mit Diabetes insipidus zeigen keine Nebenwirkungen von Desmopressin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus bzw. des neugeborenen Kindes. Derzeit liegen keine anderen relevanten epidemiologischen Daten vor. Tierversuche weisen auf keine direkten oder indirekten Schädigungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung hin.

Stillzeit

Ergebnisse von Analysen der Milch stillender Mütter, denen hohe Dosen von Desmopressin (300 Mikrogramm intranasal) verabreicht wurden, zeigen, dass die Mengen an Desmopressin, die an das Kind abgegeben werden könnten, bedeutend geringer sind als jene, die notwendig wären um die Diurese zu beeinflussen.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Desmopressin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch gegebenenfalls das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zum Lenken von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

In seltenen Fällen treten vorübergehend Kopfschmerzen, Übelkeit und leichte abdominelle Krämpfe auf. Diese Symptome hängen auch mit der Wasserzufuhr zusammen und verschwinden meist nach Dosisreduktion.

Folgende Nebenwirkungen von Desmopressin wurden beobachtet.

MedDRA Organklasse	Häufig (> 1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (> 1/1.000 bis <1/100)	Selten (> 1/10.000 bis <1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
---------------------------	---	--	---	------------------------------------

Augenerkrankungen	Konjunktivitis			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasale Kongestion, Epistaxis, Rhinitis		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Hirnödem, hyponatriämische Krämpfe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, abdominale Krämpfe, Erbrechen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie			
Erkrankungen des Immunsystems				allergische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Pruritus, Exanthem, Fieber, Bronchospasmus, Anaphylaxie)

Herzerkrankungen:

Das Auftreten einer Angina pectoris bei Patienten mit Koronarsklerose ist möglich.

Mit Ausnahme der allergischen Reaktionen können diese Nebenwirkungen durch Dosisreduktion verhindert werden oder verschwinden.

Nach kurzer Natriurese und Kaliurese hat eine Langzeitbehandlung keine Wirkung auf die Elektrolyte. Die in der Behandlung von Hämophilie verwendeten höheren Dosierungen können gelegentlich folgende Effekte hervorrufen: vorübergehende Abnahme der Osmolalität und des Natriumspiegels des Blutplasmas, geringfügige Erhöhung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz sowie Flush-Phänomen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung sind oben genannte Nebenwirkungen sowie vorübergehende Abnahme der Osmolalität und des Natriumspiegels des Blutplasmas, Erbrechen, geringfügige Erhöhung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz, Tachykardie und Flush-Phänomen zu erwarten. In schweren Fällen können Krämpfe bis hin zum Koma auftreten. Es besteht die Möglichkeit einer Wasserintoxikation.

Behandlung:

Obwohl die Hyponatriämie eine individuelle Behandlung erfordert, können folgende generelle Empfehlungen gegeben werden: Im Falle einer Hyponatriämie soll die Therapie mit Desmopressin abgebrochen werden, die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt und, falls nötig, symptomatisch behandelt werden.

Im Falle einer Überdosierung soll die Dosis reduziert, die Häufigkeit der Anwendung herabgesetzt oder, je nach Zustand, das Medikament abgesetzt werden. Ein spezifisches Antidot für MINIRIN ist nicht bekannt. Ein Saluretikum wie Furosemid kann eine Diurese induzieren.

Alle Verdachtsfälle auf Hirnödem erfordern sofortige Einweisung zur Intensivtherapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiuretika - Vasopressin und Analoga
ATC-Code: H01BA02

Desmopressin ist ein Strukturanalogen des beim Menschen vorkommenden Hypophysenhinterlappenhormons Arginin-Vasopressin (ADH), bei dem eine Aminogruppe des Cysteins entfernt und 8-L-Arginin durch 8-D-Arginin ersetzt wurde. Dadurch wird eine wesentliche Verlängerung der Wirkungsdauer erreicht, während die Wirkung auf die Gefäße bei üblicher Dosierung verringert wird. Neben der ausgeprägten antidiuretischen Wirkung besitzt Desmopressin die Eigenschaft, sowohl den von Willebrand- Faktor als auch den antihämophilen Faktor auf das 3 – 4fache zu steigern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Halbwertszeit von Desmopressin im Plasma ($t_{1/2}$) beträgt 2,2 bis 4,4 Stunden. Die Infusion von Desmopressin führt zu einem raschen Anstieg der Blutgerinnungsfaktoren F VIII: C und F VIII: vWF sowie des Plasminogenaktivators, mit maximalen Blutspiegeln nach 90 bis 120 Minuten. Durchschnittliche Wirkungsdauer von Desmopressin : 6 Stunden. Bei wiederholter Verabreichung von Desmopressin kann meist erst nach 12 – 24stündigem Abstand mit einem neuerlichen Effekt auf die verschiedenen Laboratoriumsparameter gerechnet werden. Die durchschnittliche antidiuretische Wirkungsdauer von Desmopressin beträgt 10 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination von Desmopressin verzögert, daher sind geringere Dosen erforderlich (Plasmahalbwertszeit mindestens 3,2 Stunden). Ein Lebermetabolismus ist unwahrscheinlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Studien zur akuten Toxizität zeigen, dass Desmopressin in der 250-fachen klinischen Dosis an Ratten verabreicht und in der 125-fachen klinischen Dosis an Kaninchen verabreicht lediglich vorübergehende klinische Symptome wie Bewegungsstörungen und Tachykardie bewirkt. In Studien zur Reproduktionstoxizität rief Desmopressin in 600-facher klinischer Dosis an Ratten und in 25-facher klinischer Dosis an Kaninchen verabreicht, keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen hervor. Im Ames-Test induzierte Desmopressin keinerlei Anzeichen einer Mutagenität. In der Prüfung auf Antigenität an Meerschweinchen waren nach Desmopressingabe keine Hinweise auf Antikörperbildung zu finden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäurelösung (zur Einstellung des pH-Wertes auf ca. 4) und Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Der Inhalt der MINIRIN - Ampullen soll unmittelbar nach dem Öffnen verabreicht werden. In den Ampullen verbleibende Restlösung muss weggeworfen werden. Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist zur sofortigen Anwendung bestimmt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 – 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampulle aus Weißglas.

Packungsgröße: 10 x 1 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

MINIRIN - Ampullen dürfen nur mit 0,9% Natriumchlorid-Lösung verdünnt/gemischt werden. Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen. Reste verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber:

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien.

Hersteller:

Ferring GmbH, D-24109 Kiel

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-19335

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

6. Mai 1991/2. Juli 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.