

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tianesan® 12,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Tianeptin-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,175 mg Phospholipide aus Sojabohnen (E322).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gebrochen weiß, ovale, beidseitig glatte Filmtabletten mit einer ungefähren Dicke von 3,70 mm bis 4,40 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tianeptin wird zur Behandlung von Episoden einer Major Depression angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 12,5 mg Tianeptin-Natrium dreimal täglich (morgens, mittags und abends) und sollte zum Beginn der Hauptmahlzeiten eingenommen werden.

Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden.

Absetzen der Therapie

Abruptes Absetzen der Therapie sollte vermieden werden. Die Dosis muss schrittweise über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen reduziert werden, um das Risiko für Entzugserscheinungen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es muss keine Dosisanpassung im Verhältnis zum Alter vorgenommen werden.

Bei geschwächten älteren Patienten (< 55 kg) beträgt die Dosis 12,5 mg Tianeptin-Natrium zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <19 ml/min) beträgt die Dosis 12,5 mg Tianeptin-Natrium zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Klasse C, Child Pugh-Skala) beträgt die Dosis 12,5 mg Tianeptin-Natrium zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei chronisch alkoholkranken Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberzirrhose oder ohne Leberzirrhose ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tianeptin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Anwendung von Tianeptin wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Tiancesan[®] ist bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Tiancesan[®] ist zum Einnehmen. Die Filmtabletten sollen mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren
- Gleichzeitige Anwendung von irreversiblen MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5). Zwischen dem Ende der Behandlung mit einem MAO-Hemmer und dem Beginn der Behandlung mit Tianeptin sollte ein Abstand von zwei Wochen liegen. Bei der Umstellung von Tianeptin auf einen MAO-Hemmer sind mindestens 24 Stunden erforderlich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden.

Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen.

Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Missbrauch/Abhängigkeit und Entzugserscheinungen:

- Im Falle einer Arzneimittel- oder Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte sollte der Patient unter strenger Überwachung stehen, um eine Erhöhung der Dosis zu vermeiden.
- Nach Abbruch der Behandlung mit Tianeptin wurden bei einigen Patienten Entzugserscheinungen beobachtet. Die folgenden Erscheinungen wurden beobachtet: Angstzustände, Muskelschmerzen, Bauchschmerzen, Schlaflosigkeit, Gelenkschmerzen. Der Patient sollte vor Beginn der Behandlung über die Risiken von Entzugserscheinungen nach Abbruch der Therapie informiert werden.
- Bei einer Unterbrechung der Behandlung muss die Dosis allmählich über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen reduziert werden, um das Risiko für Entzugserscheinungen zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie:

Hyponatriämie wurde während der Anwendung von Tianeptin berichtet. Dies scheint auf ein Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) zurückzuführen zu sein. Die Mehrzahl der berichteten Fälle betraf ältere Patienten, insbesondere in Verbindung mit kürzlich aufgetretenem verändertem Flüssigkeitshaushalt oder vorliegenden prädisponierenden Faktoren hierfür. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hyponatriämie, wie zum Beispiel älteren, zirrhotischen oder dehydrierten Patienten oder Patienten, die mit Diuretika behandelt werden.

- Die Einnahme von Alkohol soll während der Behandlung mit Tianeptin vermieden werden.
- Wenn eine Vollnarkose erforderlich ist, muss der Anästhesist informiert und das Arzneimittel 24 oder 48 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden.
- Im Notfall kann der chirurgische Eingriff ohne vorangehende Auswaschphase durchgeführt werden, eine perioperative Beobachtung ist durchzuführen.

Patienten können während der Therapie mit Tianeptin von einer depressiven Phase in eine manische oder hypomanische Phase übergehen.

Dieses Arzneimittel enthält Phospholipide aus Sojabohnen (E322).

Phospholipide aus Sojabohnen (E322) können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Kinder und Jugendliche

Tianeptin ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren (siehe Abschnitt 4.3) und sollte bei Jugendlichen von 15 - 18 Jahren nicht angewendet werden.

Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggression, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient in Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von irreversiblen MAO-Hemmern und Tianeptin ist kontraindiziert, da die Gefahr für Kreislaufkollaps, paroxysmale Hypertonie, Hyperthermie, Krämpfe und Tod erhöht ist (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Vorzugsweise sollte das mütterliche psychische Gleichgewicht während der Schwangerschaft aufrechterhalten werden. Wenn zur Gewährleistung dieses Gleichgewichts eine medikamentöse Behandlung erforderlich ist, sollte sie mit der wirksamen Dosis begonnen bzw. während der gesamten Schwangerschaft fortgesetzt werden und dies nach Möglichkeit in Monotherapie. Tierexperimentelle Studien sind unauffällig, jedoch sind klinische Daten weiterhin unzureichend. Unter Berücksichtigung dieser Daten sollte Tianeptin während der Schwangerschaft, gleich in welchem Stadium, nicht angewendet werden. Wenn sich die Durchführung oder Beibehaltung einer Behandlung mit Tianeptin während der Schwangerschaft als unbedingt erforderlich erweist, ist bei der Überwachung des Neugeborenen das pharmakologische Profil des Wirkstoffs zu beachten.

Stillzeit

Da trizyklische Antidepressiva in die Muttermilch übergehen, wird das Stillen während der Behandlung mit Tianeptin nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten beim Menschen vor.

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

Bei einigen Patienten kann es zu einer verminderten Wachheit kommen. Patienten, die Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, sollten daher auf das Risiko von Somnolenz bei Anwendung dieses Arzneimittels hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen von Tianeptin waren von mäßiger Intensität. Diese waren hauptsächlich Übelkeit, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit und Schwindel.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung von Tianeptin beobachtet und sind nach folgenden Häufigkeiten klassifiziert: 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).

Systemorganklasse (SOC)	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Alpträume	Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit, insbesondere bei Patienten unter 50 Jahren mit einer früheren Alkohol- oder Arzneimittelabhängigkeit	Während der Behandlung oder kurz nach Abbruch der Behandlung mit Tianeptin wurden Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Verwirrtheitszustand Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems	Insomnie Somnolenz Schwindel Kopfschmerzen Ohnmacht Tremor		Extrapyramidale Störungen Dyskinesie
Augenerkrankungen	Sehstörungen		
Herzerkrankungen	Tachykardie Extrasystolen Brustschmerzen		
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastralgie Abdominale Schmerzen Mundtrockenheit Übelkeit Erbrechen Verstopfung Blähungen		
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzymwerte Hepatitis, die schwerwiegend sein kann
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Makulopapulöser oder erythematöser Ausschlag Pruritus Urtikaria	Akne außergewöhnliche bullöse Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie Lumbalschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie Gefühl einen Kloß im Hals zu haben		

*Beobachtungen nach Markteinführung

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Die klinische Erfahrung mit Überdosierung von Tianeptin (mit einer maximalen Dosis von 2250 mg als Einzeldosis) hat folgende Anzeichen und Symptome gezeigt: Verwirrheitszustand, Vigilanzstörungen bis hin zum Koma (insbesondere bei Mehrfach-Intoxikationen), Konvulsionen, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit und Atemnot, hauptsächlich bei gleichzeitiger Einnahme von Tianeptin mit Alkohol.

Behandlung:

In jedem Fall muss die Behandlung beendet und der Patient engmaschig überwacht werden.

- Eine Magenspülung kann durchgeführt werden, wenn die Einnahme des Arzneimittels weniger als 2 Stunden vor Hospitalisierung stattgefunden hat.
- Nach Überschreiten dieses Zeitraums kann Aktivkohle gegeben werden.
- Überwachung von Herzfunktion und Atmung, Stoffwechsel und Nierenfunktion.
- Symptomatische Behandlung aller klinischen Ereignisse, vor allem unterstützte Beatmung und Korrektur von Stoffwechsel- und Nierenstörungen.

Eine medizinische Nachsorge in einer spezialisierten Einrichtung wird empfohlen.

Ein spezielles Gegenmittel für Tianeptin ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika; Antidepressiva, andere Antidepressiva
ATC-Code: N06AX14

Tianeptin ist ein Antidepressivum.

Bei Tieren wurden die folgenden Wirkungen von Tianeptin beobachtet:

- Tianeptin steigert die spontane Aktivität der Pyramidenzellen im Hippokampus und beschleunigt ihre Wiederherstellung nach funktioneller Hemmung.
- Tianeptin steigert die Geschwindigkeit der Wiederaufnahme von Serotonin durch die Nervenzellen in der Hirnrinde sowie im Hippokampus.

Tianeptin hat keine in vitro Affinität für monoaminerge Rezeptoren und hemmt nicht die Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT), Nordadrenalin (NA) oder Dopamin (DA). Tianeptin kann die synaptische glutamaterge Neurotransmission modulieren.
Der genaue Beitrag der einzelnen Wirkungen zur antidepressiven Aktivität ist nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Vier doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien wurden zur Untersuchung der Kurzzeit-Wirksamkeit von Tianeptin bei Major Depression bei Erwachsenen durchgeführt, eine mit Fixdosierung (37,5 mg, 75 mg) und zwei mit möglicher Aufwärts- oder Abwärtstitration der Dosis (Initialdosis 37,5 dann 25, 37,5 oder 50 mg) und eine bei älteren Patienten (311 Patienten $\geq$ 65 Jahre: $\approx$ 100 Patienten pro Behandlungsgruppe, einschließlich $\approx$ 20 Patienten über 75 Jahre in jeder Behandlungsgruppe) mit einer möglichen Dosissteigerung je nach Verbesserung des Zustands der Patienten nach 2 Wochen der Behandlung (25 mg, dann 25 mg oder 50 mg) durchgeführt. In den Erwachsenenstudien war der primäre Endpunkt die Änderung der MADRS Gesamtpunktezah im Vergleich zum Ausgangswert für Studien mit Fixdosierung und flexibler Dosierung.

Am Ende der Behandlung (6 Wochen) wurde die signifikante Wirksamkeit von Tianeptin in den 2 Studien mit flexibler Dosierung nachgewiesen, nicht aber in der Fixdosis-Studie.

In einer der Studien wurde Imipramin als aktive Kontrolle verwendet, womit die Assaysensitivität nachgewiesen wurde.

In der Studie mit den älteren Patienten (Studie mit potentieller Dosissteigerung) wurde die signifikante Wirksamkeit von Tianeptin bezogen auf den primären Endpunkt (HAMD Änderung der Gesamtpunktezah im Vergleich zum Ausgangswert) nach 8 Wochen der Behandlung gezeigt. In dieser Studie wurde Escitalopram als aktive Kontrolle verwendet, womit die Assaysensitivität nachgewiesen wurde.

Die Aufrechterhaltung der antidepressiven Wirksamkeit wurde in einer Studie zur Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe untersucht. Patienten, die auf eine 6-wöchige Akuttherapie in einer offenen Studie mit Tianeptin in einer flexiblen Tagesdosis von 25 bis 50 mg/Tag ansprachen, wurden entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes randomisiert entweder mit Tianeptin oder mit Placebo für weitere 16,5 Monate behandelt.

Tianeptin zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo ($p < 0,001$) bezogen auf den primären Endpunkt, der depressiven Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe, bestimmt durch Messung der Zeit bis zum Rückfall oder Rezidiv. Die Inzidenz von Rückfällen nach der 6-monatigen doppelblinden Verlaufskontrolle betrug 6% unter Tianeptin und 22% unter Placebo. Die Inzidenz von Rückfällen oder Rezidiv nach der 18-monatigen doppelblinden Verlaufskontrolle betrug 16% unter Tianeptin und 36% unter Placebo.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die gastrointestinale Resorption erfolgt rasch und vollständig.

Verteilung

Die Verteilung erfolgt rasch und ist mit einer hohen Proteinbindung (ungefähr 94%), hauptsächlich an Albumin, verbunden.

Biotransformation

Tianeptin wird in der Leber weitgehend durch Beta-Oxidation und N-Demethylierung und nicht über den CYP450-Weg metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist Pentansäure (MC5), die weniger wirksam als Tianeptin ist.

Elimination

Die Elimination von Tianeptin ist durch eine kurze Halbwertszeit von 3 Stunden charakterisiert. Die meisten Metabolite und 8% der Derivate werden hauptsächlich renal ausgeschieden.

Ältere, sehr alte und geschwächte Patienten

Bei älteren Patienten war die Tianeptin-Konzentration um 30% erhöht und die von MC5 war nach Einmalgabe und wiederholter Anwendung etwa verdoppelt, verglichen mit jüngeren Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Bei sehr alten (87 ± 5 Jahre) und geschwächten (45 ± 9 kg) Patienten wurde eine signifikante Erhöhung der $C_{\max}$ und AUC von Tianeptin und MC5 nach Einmalgabe beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Klasse C, Child Pugh Skala)

Die AUC von Tianeptin und MC5 ist nach der Einnahme einer Dosis von 12,5 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Bei leichteren Formen von Leberzirrhose, wie bei chronisch alkoholkranken Patienten, sind die Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter vernachlässigbar (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($ClCR < 19$ ml/min)

Die Pharmakokinetik von Tianeptin ist unverändert, aber die AUC von MC5 ist nach Einmalgabe und wiederholter Anwendung etwa verdoppelt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In einer konventionellen Fertilitätsstudie wurde bei maternal-toxischer Dosierung von 45 mg/kg/Tag (ungefähr die zwölfwache humane Dosis basierend auf der Körperoberfläche) eine Erhöhung der Präimplantationsverluste beobachtet. Tianeptin war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen.

In einer peri- und postnatalen Studie wurden bei maternal-toxischer Dosierung von 45 mg/kg/Tag (ungefähr die zwölfwache humane Dosis basierend auf der Körperoberfläche) bei Ratten Dysgalaktie der Muttertiere und erhöhte Postimplantations- sowie postnatale Verluste beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)

Maisstärke

Carmellose Natrium (Ph.Eur.)

Povidon K30

Hochdisperses Siliciumdioxid

Talkum

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Talkum
Phospholipide aus Sojabohnen (E322)
Xanthangummi

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC//Aluminium)

Packungen mit 30, 90 und 300 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt am Main
Tel.: 0 69/47 87 30
Fax: 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000634.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2022

11. VERKAUFSBEGRENZUNG

Verschreibungspflichtig