

## 3-Methoxy-Butylis Acetas

*Kombinationen*  
Cerumenol® (21)  
Interdelta SA

## Abacavirum

*Kombinationen*  
Kivexa® (53)  
GlaxoSmithKline AG

## Acetazolamidum

Diamox® (38)  
Vifor SA

## Acetylcysteinum

*Kombinationen*  
Solmucalm® (101)  
IBSA Institut Biochimique SA

## Acidum Acetylsalicylicum

Alcacyl® (5)  
Novartis Consumer Health Schweiz AG  
Alcacyl® 500 Instant-Pulver (6)  
Novartis Consumer Health Schweiz AG  
*Kombinationen*  
Alca-C® (4)  
Novartis Consumer Health Schweiz AG

## Acidum Ascorbicum

*Kombinationen*  
Alca-C® (4)  
Novartis Consumer Health Schweiz AG  
Escogripp® ohne Codein (44)  
G. Streuli & Co. AG

## Acidum Chloroaceticum

Acetocautin® (1)  
MEDA Pharma GmbH

## Acidum Clavulanicum

*Kombinationen*  
Clavamox® Trio (23)  
Grünenthal Pharma AG

## Acidum Tranexamicum

Cyklokapron® (31)  
Pfizer AG

## Acidum Zoledronicum

Zometa® (119)  
Novartis Pharma Schweiz AG

## Adrenalinum

Adrenalin 1 mg Synthetica (1)  
Sintetica SA

## Albuminum Humanum

Albumin ZLB 5% (3)  
CSL Behring AG

## Alcohol Isopropylus

Avitracid farblos/gefärbt (14)  
Adroka AG

## *Kombinationen*

Helixate® NexGen 250/500/1000 IE (47)  
CSL Behring (Schweiz) AG

## Allergenorum Extractum Varium

Allergovit® (8)  
Allergopharma AG

## Allopurinolum

allo-basan® 300 (9)  
Sandoz Pharmaceuticals AG

## Amlodipinum

Alzar® 5/10 (10)  
Teva Pharma AG

## Amoxicillinum Anhydricum

*Kombinationen*  
Clavamox® Trio (23)  
Grünenthal Pharma AG

## Amphotericinum B

Ampho-Moronal® (11)  
Dermapharm AG

## Atropini Sulfas

*Kombinationen*  
Lyседil® (65)  
Vifor SA

## Beclometasoni Dipropionas

Qvar® 50/100/- Autohaler® (94)  
Teva Pharma AG

## Belladonnae Alcaloida

*Kombinationen*  
Lyседil® (65)  
Vifor SA

## Benzalkonii Chloridum

*Kombinationen*  
Dequonal® (35)  
Globopharm AG

## Benzethonii Chloridum

*Kombinationen*  
Angidin® (12)  
Vifor SA

## Benzylpenicillinum Procainum

Procain-Penicillin Streuli (86)  
G. Streuli & Co. AG

## Bupivacaini Hydrochloridum Anhydricum

Bupivacain 0,5 % hyperbar Synthetica (17)  
Sintetica SA

## Calcipotriolum

Daivonex® (32)  
Leo Pharmaceutical Products Sarath Ltd.

## Calcium

*Kombinationen*  
Lavasept® (64)  
B. Braun Medical AG  
Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» (101)  
Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG

## Carbonei(13-C) Ureum

Pylori 13 (93)  
ProReo Pharma AG

## Cefpodoximum

Orelox® (78)  
Sanofi-Aventis (Suisse) SA

## Ceftibutenum Anhydricum

Cedad® (19)  
Essex Chemie AG

## Cetylpyridinii Chloridum

*Kombinationen*  
Angina MCC® (12)  
Streuli Pharma AG

## Chloridum

*Kombinationen*  
Lavasept® (64)  
B. Braun Medical AG  
Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» (101)  
Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG

## Chlorobutanolum Hemihydricum

*Kombinationen*  
Cerumenol® (21)  
Interdelta SA

## Chloroethanum

Äthylchlorid Synthetica (3)  
Sintetica SA

## Chlorphenamini Maleas

*Kombinationen*  
Solmucalm® (101)  
IBSA Institut Biochimique SA

## Chondroitini Sulfas Natricus

Condrosulf® (30)  
IBSA Institut Biochimique SA

## Cidofovirum

Vistide® (117)  
Pfizer AG

## Clomethiazoli Edisilas

*Kombinationen*  
Distraneurin® (40)  
AstraZeneca AG

## Clomethiazolum

*Kombinationen*  
Distraneurin® (40)  
AstraZeneca AG

## Codeini Phosphas Hemihydricus

*Kombinationen*  
Co-Dafalgan® (27)  
Bristol-Myers Squibb SA  
Resyl® Plus (96)  
Novartis Consumer Health Schweiz AG

## Coffeinum

*Kombinationen*  
DoloStop® (42)  
Max Zeller Söhne AG  
Escogripp® ohne Codein (44)  
G. Streuli & Co. AG

## Dequalinii Chloridum

*Kombinationen*  
Dequonal® (35)  
Globopharm AG

## Dexamethasoni Natrii Phosphas

Dexamethason Helvepharm (36)  
Helvepharm AG

## Dexamethasonum

*Kombinationen*  
Antikeloides Crème Widmer (13)  
Louis Widmer AG  
Tobradex® (109)  
Alcon Pharmaceuticals Ltd.

## Dexpanthenolum

*Kombinationen*  
Dermacalm-d® (36)  
Bayer (Schweiz) AG

## Diclofenacum Natricum

Inflamac® 75 SR (49)  
Sping Pharma AG

## Dipivefrini Hydrochloridum

Diopine® 0,1% (39)  
Allergan AG

## Doxycyclinum

Doxylag® (42)  
Lagap SA

## Ethinyl Estradiolum

*Kombinationen*  
Myvlar® (70)  
Berlis AG

## Factor Viii Coagulationis Humanus

*Kombinationen*  
Helixate® NexGen 250/500/1000 IE (47)  
CSL Behring (Schweiz) AG

## Fenticonazoli Nitras

Mycodermil® (70)  
Vifor SA

## Flupentixolum

*Kombinationen*  
Deanxit® (34)  
Lundbeck (Schweiz) AG

## Fsme Virus, Stamm Neudoerfl, Inaktiviert

FSME-Immun® 0,25 ml Junior (45)  
Baxter AG

## Gestodenum

*Kombinationen*  
Myvlar® (70)  
Berlis AG

## Gonadotropinum Chorionicum

Choriomon® (21)  
IBSA Institut Biochimique SA

## Gramicidinum

*Kombinationen*  
Angidin® (12)  
Vifor SA

## Guaifenesinum

*Kombinationen*  
Resyl® Plus (96)  
Novartis Consumer Health Schweiz AG

## Heparinoidum (Chondroitini Polysulfas)

Hirudoid® forte (48)  
Medinova AG

## Hydrochlorothiazidum

*Kombinationen*  
Provas® compl/maxx (91)  
Schwarz Pharma AG

## Hydrocortisoni Acetas

*Kombinationen*  
Dermacalm-d® (36)  
Bayer (Schweiz) AG

## Hydrocortisonum

*Kombinationen*  
Daktacort® (32)  
Janssen-Cilag AG

## Hydrogenocarbonas

*Kombinationen*  
Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» (101)  
Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG

## Hyoscyamini Sulfas

*Kombinationen*  
Lyседil® (65)  
Vifor SA

## Ibuprofenum

Dismenol® N (40)  
Merz Pharma (Schweiz) AG

## Iodum

Braunosan® (16)  
B. Braun Medical AG

## Isotretinoinum

Isotretinoin-Mepha® 10/20/40 (50)  
Mepha Pharma AG

## Kalium

*Kombinationen*  
Lavasept® (64)  
B. Braun Medical AG  
Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» (101)  
Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG

## Lamivudinum

*Kombinationen*  
Kivexa® (53)  
GlaxoSmithKline AG

## Lamotriginum

Lamotrigin Sandoz® (60)  
Sandoz Pharmaceuticals AG

## Lenalidomidum

Revlimid® (98)  
Celgene International Sàrl

## Levofloxacinum

Tavanic® (104)  
Sanofi-Aventis (Suisse) SA

## Levomentholum

*Kombinationen*  
Angina MCC® (12)  
Streuli Pharma AG

## Lidocaini Hydrochloridum

*Kombinationen*  
Angina MCC® (12)  
Streuli Pharma AG

## Linezolidum

Zyvoxid® (121)  
Pfizer AG

## Loratadinum

Claratine® (22)  
Essex Chemie AG

## Medroxyprogesteroni Acetas

Prodafem® (88)  
Pfizer AG

## Melitracenum

*Kombinationen*  
Deanxit® (34)  
Lundbeck (Schweiz) AG

## Mepyramini Maleas

*Kombinationen*  
Escogripp® ohne Codein (44)  
G. Streuli & Co. AG

## Methotrexatum

Methotrexat «Ridupharm» (65)  
ProReo Pharma AG

## Methylprednisoloni Aceponas

Advantan® (2)  
Bayer (Schweiz) AG

## Methylthioninii Chloridum

*Kombinationen*  
Collyre Bleu Laiter (29)  
F. UHLMANN-EYRAUD SA

## Metoprololi Tartras (2:1)

Meto Zerok® 25/50/100/200 (67)  
Sandoz Pharmaceuticals AG

## Miconazoli Nitras

*Kombinationen*  
Daktacort® (32)  
Janssen-Cilag AG  
Daktarin® Topische Formen (34)  
Janssen-Cilag AG

## Miconazolium

Daktarin® Mundgel (33)  
Janssen-Cilag AG

## *Kombinationen*

Daktarin® Topische Formen (34)  
Janssen-Cilag AG

## Naphazolini Hydrochloridum

Albalon® (3)  
Allergan AG

## Naphazolini Nitras

*Kombinationen*  
Collyre Bleu Laiter (29)  
F. UHLMANN-EYRAUD SA

## Naproxenum Natricum

Apranax® (13)  
Roche Pharma (Schweiz) AG

## Natrii Chloridum

*Kombinationen*  
Isohes® (HES 200/0,5) 6% (49)  
Fresenius Kabi (Schweiz) AG

## Natrii Cromoglicas

*Kombinationen*  
Allergo-spasmin® (7)  
Viatrix GmbH

## Natrii Hyaluronas

Rhinogen® (100)  
IBSA Institut Biochimique SA

## Natrium

*Kombinationen*  
Lavasept® (64)  
B. Braun Medical AG  
Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» (101)  
Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG

## Noradrenalini Tartras

Noradrenaline Synthetica 0,1% (73)  
Sintetica SA

## O-(Hydroxyethyl)-Amylopectini Hydrolysatum (200/0).

*Kombinationen*  
Isohes® (HES 200/0,5) 6% (49)  
Fresenius Kabi (Schweiz) AG

## O-(Hydroxyethyl)-Amylopectini Hydrolysatum (200/0.5)

*Kombinationen*  
Isohes® (HES 200/0,5) 6% (49)  
Fresenius Kabi (Schweiz) AG

## Ofloxacinum

Floxa®/ UD (45)  
Bausch & Lomb Swiss AG

## Orthodichlorobenzenum

*Kombinationen*  
Cerumenol® (21)  
Interdelta SA

## Paracetamolum

*Kombinationen*  
Co-Dafalgan® (27)  
Bristol-Myers Squibb SA  
DoloStop® (42)  
Max Zeller Söhne AG

## Paradichlorobenzenum

*Kombinationen*  
Cerumenol® (21)  
Interdelta SA

## Paraffinum Perliquidum

*Kombinationen*  
CoLiquifim® (29)  
Allergan AG

## Paroxetinum

Paroxetin-Mepha® (79)  
Mepha Pharma AG

# Wirkstoffregister

## Pinaverii Bromidum

Dicetel® (39)  
Solvay Pharma AG

## Piperacillinum

*Kombinationen*  
Tazobac® (107)  
Wyeth Pharmaceuticals AG

## Polihexanidum

*Kombinationen*  
Lavasept® (64)  
B. Braun Medical AG

## Pravastatinum Natriicum

Pravastatin Streuli (83)  
Streuli Pharma AG

## Prednisoloni Acetas

*Kombinationen*  
Blephamide® (15)  
Allergan AG

## Promethazini Hydrochloridum

*Kombinationen*  
Lysedil® (65)  
Viifor SA

## Propofolum

Propofol-®Lipuro 1% (89)  
B. Braun Medical AG

## Propyphenazonum

*Kombinationen*  
DoloStop® (42)  
Max Zeller Söhne AG  
Escogripp® ohne Codein (44)  
G. Streuli & Co. AG

## Ranitidinum

Ranitidin Helvepharm (95)  
Helvepharm AG

## Reproteroli Hydrochloridum

*Kombinationen*  
Allergo-spasmin® (7)  
Viatrix GmbH

## Retinoli Palmitas

*Kombinationen*  
Antikeloides Crème Widmer (13)  
Louis Widmer AG

## Sabal Extractum Ethanolicum Spisum

SabCaps® (100)  
Viifor SA

## Salicylamidum

*Kombinationen*  
Escogripp® ohne Codein (44)  
G. Streuli & Co. AG

## Scopolamini Hydrobromidum

*Kombinationen*  
Lysedil® (65)  
Viifor SA

## Sulfacetamidum Natriicum

*Kombinationen*  
Blephamide® (15)  
Allergan AG

## Sulfamethoxazolom

*Kombinationen*  
Lagatrim® (58)  
Lagap SA

## Tazobactamum

*Kombinationen*  
Tazobac® (107)  
Wyeth Pharmaceuticals AG

## Tenofovirum

Viread® (113)  
TRB CHEMEDICA INTERNATIONAL SA

## Terbutalini Sulfas

Bricanyl® (16)  
AstraZeneca AG

## Terebinthinae Aetheroleum Medicinale

*Kombinationen*  
Cerumenol® (21)  
Interdelta SA

## Tetracaini Hydrochloridum

*Kombinationen*  
Angidin® (12)  
Viifor SA

## Tobramycinum

*Kombinationen*  
Tobradex® (109)  
Alcon Pharmaceuticals Ltd.

## Tramadoli Hydrochloridum

Tramadol Helvepharm® Kapseln/Tropfen/Suppositorien (110)  
Helvepharm AG

## Trandolaprilum

*Kombinationen*  
Tarka® (102)  
Abbott AG

## Trimethoprimum

*Kombinationen*  
Lagatrim® (58)  
Lagap SA

## Troxerutinum

Venutabs® (112)  
Lubapharm AG

## Ureum

*Kombinationen*  
Antikeloides Crème Widmer (13)  
Louis Widmer AG

## Valsartanum

*Kombinationen*  
Provas® comp/maxx (91)  
Schwarz Pharma AG

## Vaselineum Album

*Kombinationen*  
CoLiquifilm® (29)  
Allergan AG

## Verapamili Hydrochloridum

*Kombinationen*  
Tarka® (102)  
Abbott AG

## Zuclopenthixoli Acetas

*Kombinationen*  
Clopixol®/- Acutard®/- Depot (25)  
Lundbeck (Schweiz) AG

## Zuclopenthixoli Decanoas

*Kombinationen*  
Clopixol®/- Acutard®/- Depot (25)  
Lundbeck (Schweiz) AG

## Zuclopenthixolum

*Kombinationen*  
Clopixol®/- Acutard®/- Depot (25)  
Lundbeck (Schweiz) AG

## Acetocautin®

MEDA Pharma GmbH

Warzen-Therapeutikum

### Zusammensetzung

1 g Lösung enthält: 500 mg Monochloressigsäure, Propylenglykol, Aqua demineralisata.

### Eigenschaften/Wirkungen

Acetocautin ist ein Verätzungsmittel, das zur Behandlung von Warzen eingesetzt wird.

**Wichtig:** Vor Anwendung ist die Gebrauchsanweisung genau zu beachten, da bei unkorrekter Anwendung Verätzungen der gesunden Haut eintreten können.

Acetocautin ermöglicht eine schmerzlose Ausräumung auch von ganzen Warzenfeldern. Die korrekte Anwendung ist einfach und oft genügt ein ein- bis zweimaliges Betupfen, um das Absterben der Warze zu bewirken.

Die Entfernung von Warzen durch Ätzen, Verkochen oder Ausschneiden ist oft langwierig und manchmal (auch in kosmetischer Hinsicht) unbefriedigend.

### Pharmakokinetik

Untersuchungen bei subkutaner Applikation von 14C-markierter Monochloressigsäure ergaben eine zweiphasige Eliminationskurve. Die schnelle Phase wurde mit 90 Minuten, die langsame mit 500 Minuten angegeben. Nach 17 Stunden waren 50% der applizierten Radioaktivität im Urin ausgeschieden.

In der gleichen Größenordnung wurde die Eliminationszeit bei dermalen Resorption von 14C-markierter Monochloressigsäure am Menschen ermittelt. Die dermale Resorption lässt sich auch an der Maus darstellen, wo für eine 10%ige Lösung ein ET50 von 35 Minuten ermittelt wurde, d.h. nach 35 Minuten waren 50% der applizierten Menge resorbiert.

Von der 50%igen wässrigen Lösung Monochloressigsäure reicht meist ein Tropfen aus, um bei topischer Anwendung bereits nach einmaliger Applikation den gewünschten Therapieerfolg zu erreichen (1 Tropfen enthält ca. 10 mg Monochloressigsäure).

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zur Behandlung von Warzen und Warzenfeldern.

### Dosierung/Anwendung

1. Zuerst wird die gesunde Haut um die Warze herum mit einer dünnen Schicht Vaseline oder Fettcreme bestrichen, um sie vor der ätzenden Wirkung von Acetocautin zu schützen.

2. Danach ein wenig Acetocautin mit Spatelspitze auf die Warze tupfen. Ein ein- bis zweimaliges Betupfen genügt. Bei größeren Warzen kann die Behandlung wiederholt werden.

3. Nach dem Betupfen, d.h. nach dem Eintrocknen von Acetocautin, ein Heftpflaster aufkleben.

4. Einen Tag vor der beabsichtigten Warzenentfernung (ca. nach 4-6 Tagen) das Heftpflaster durch einen Leukoplaststreifen ersetzen. So kann am nächsten Tag dieser mitsamt der Warze entfernt werden.

5. Warzen an den Händen erfordern in der Regel eine zwei- bis dreimalige, Warzen an den Füßen eine drei- bis viermalige Behandlung. Die Wiederholung des Vorganges sollte jeweils nach einer Woche erfolgen.

### Anwendungseinschränkungen

#### Nicht anwenden:

Im Gesichtsbereich und Genitalbereich, insbesondere darf die Lösung nicht mit den Augen oder den Schleimhäuten von Nase und Mund in Berührung gebracht werden.

Wenn eine bekannte Neigung zu überschüssiger Narbenbildung (Keloiden) besteht.

Während der Schwangerschaft.

Ohne ärztliche Kontrolle bei nicht eindeutig als Warzen erkennbaren Hautveränderungen.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie C. Sowohl tierexperimentelle als auch klinische Erfahrungen zur Anwendung von Acetocautin in der Schwangerschaft fehlen, Acetocautin soll deshalb in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Dasselbe gilt für die Stillzeit.

### Unerwünschte Wirkungen

Da stark ätzend, nur die Warze und nie die umliegende Haut betupfen. Gesunde Haut, die versehentlich doch mit Acetocautin in Berührung kommt, sofort mit fließendem Wasser gründlich abspülen. Eventuell zurückbleibende Hautreizungen sind wie Verbrennungen zu behandeln.

### Sonstige Hinweise

#### Haltbarkeit

Verfalldatum beachten.

### IKS-Nummern

45209.

### Stand der Information

Juli 1993.

RL88

## Adrenalin 1 mg Synthetica

Synthetica SA

### Injektionslösung

Sympathomimetikum

### Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält:

**Wirkstoff:** Adrenalinum 1,0 mg ut Adrenalini hydrochloridum.

**Hilfsstoffe:** Natrii chloridum 8,0 mg; Antiox.: E 223 1,5 mg; Conserv.: Chlorobutanolum hemihydricum 1,0 mg; Aqua ad solutionem q.s.

### Eigenschaften/Wirkungen

Adrenalin, ein sympathikomimetisches Amin, wirkt auf die adrenergen Alpha- und Beta-Rezeptoren. Die Substanz wirkt vorwiegend auf das Herz-Kreislauf-System, das respiratorische System (Bronchien) und den Stoffwechsel.

Adrenalin steigert in niedrigen Dosen die Myokardkontraktibilität, Erregungsleitung (Beta-Stimulation) sowie den venösen Rückfluss (Vasokonstriktion) und senkt den peripheren Gefässwiderstand (Beta-2-Wirkung). Die Stimulation der bronchialen Betarezeptoren führt zu einer Bronchodilatation.

In höheren Dosen (über 5 µg/min) kommt es zunehmend zu einer stimulierenden Wirkung auf die Alpha-rezeptoren mit systemischer Gefässwiderstandssteigerung.

Die Antwort der Koronargefäße hängt von der zugeführten Dosis ab: niedrige Dosierung führt zu Koronardilatation; höhere Dosierung führt zu Koronarkonstriktion.

Nach Adrenalinapplikation kommt es zu wichtigen Veränderungen des Stoffwechsels: Steigerung des Grundumsatzes, des Blutzuckerspiegels sowie Aktivierung der Glykogenolyse, Hemmung der Glukoneogenese und Förderung der Lipolyse.

### Pharmakokinetik

#### Absorption

Der effektive Adrenalinblutspiegel wird nach subcutaner oder intramuskulärer Injektion festgestellt.

Bei parenteraler Anwendung von Adrenalin kommt es zu einem schnellen Wirkungseintritt. Die Wirkdauer ist nur kurz.

#### Distribution

Nach parenteraler Applikation von Adrenalin findet eine schnelle Verteilung in Herz, Milz, Drüsengewebe und adrenerge Nerven statt. Adrenalin bindet zu etwa 50% an Plasmaproteine.

Die Plasmakonzentration findet einen schnellen biexponentiellen Abfall. Die mittlere Clearancerate liegt bei 9,4 l/min (4,9-14,6 l/min). Die Halbwertszeiten der schnellen und der langsamen biexponentiellen Phase liegen bei 3 Minuten bzw. bei 10 Minuten. Die Blut-Hirn-Schranke ist für Adrenalin nicht durchlässig, doch ist Adrenalin placentagängig und tritt in die Muttermilch über.

#### Metabolismus und Ausscheidung

Nach Absorption bzw. i.v. Injektion wird Adrenalin schnell abgebaut. Seine Wirkung dauert 90-120 sec. Adrenalin wird primär in der Leber, zu einem gewissen Teil aber auch in den Nervenzellen und in anderem Gewebe abgebaut.

70% des zirkulierenden Adrenalins wird durch Methylierung in der Leber durch Catechol-O-Methyltransferase (COMT) abgebaut und in Metanephrin umgewandelt. 25% des Adrenalins und Metanephrins werden durch das Enzym Monoaminoxidase (MAO) oxydiert und desaminiert. Die Hauptmetaboliten sind Metanephrin, 3-Methoxy-4-hydroxy-Mandelsäure (VMA) und 3,4-Dihydroxymandelsäure.

Die Metaboliten und die unveränderte Muttersubstanz (ca. 5%) werden als Glukuronide oder andere Konjugate hauptsächlich renal ausgeschieden.

#### Pharmakokinetik in besonderen Situationen

Lebererkrankungen, insbesondere solche, die eine Einschränkung der Enzymaktivitäten von Catecholamin-O-transferase und Monoaminoxidase nach sich ziehen, können zu einem verzögerten Abbau von Adrenalin führen.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Anaphylaktischer Schock, Asthma-Anfälle, kardiopulmonale Reanimation (bei Herz-Kreislauf-Stillstand).

Adrenalin kann auch eingesetzt werden, um feines Kammerflimmern (kleine Amplitude) in grobes Kam-

## Adrenalin 1 mg Synthetica

merflimmern umzuwandeln und hierdurch den Erfolg einer elektrischen Defibrillation zu verbessern.

Adrenalin wird auch als Zusatz zu den Lokalanästhetika angewendet; dabei wird durch Vasokonstriktion die Absorption der Lokalanästhetika vermindert und ihre Wirkung verlängert.

### Dosierung/Anwendung

#### Zur subkutanen Injektion

Soweit nicht anders verordnet, bei Asthma-Anfällen 0,3-0,5 mg Adrenalin (entsprechend 0,3-0,5 ml).

Wiederholung der Dosis gegebenenfalls alle 10-15 Minuten, je nach Wirkung und Zustand des Patienten.

Die Dauer der Anwendung von Adrenalin bzw. Wiederholung der Injektion richtet sich nach dem Bedarf.

**Dosierung bei Kindern:** Kinder erhalten 0,01 mg/kg Körpergewicht s.c., entsprechend 0,01 ml Adrenalin-Lösung/kg Körpergewicht. Die einzelne Kinderdosis sollte 0,5 mg nicht überschreiten.

Wiederholungen der Dosis können nach 20 Minuten und weiter in vierstündigen Intervallen je nach Reaktion des Patienten oder Schwere der Symptomatik erfolgen.

#### Zur intravenösen Injektion

**Achtung:** Adrenalin Synthetica muss immer langsam und nach Verdünnung 1:10 mit NaCl 0,9% injiziert werden.

#### Kardiopulmonale Reanimation (bei Herz-Kreislauf-Stillstand)

Soweit nicht anders verordnet, ist die Dosierung 0,5-1 mg Adrenalin (entsprechend 5-10 ml Adrenalin-Lösung 1:10) i.v., endotracheal oder intrakardial. Wiederholung der Dosis gegebenenfalls alle 3-5 Minuten, je nach Dauer der Reanimation.

Um bei Kreislaufstillstand das Einspülen in den Kreislauf zu gewährleisten, muss nach der Injektion eine i.v. Infusion (1-4 µg Adrenalin/min) angelegt werden.

Die Dauer der Anwendung von Adrenalin bzw. Wiederholung der Injektion richtet sich nach dem Bedarf.

**Dosierung bei Kindern:** Kinder erhalten initial 0,01 mg Adrenalin/kg Körpergewicht, entsprechend 0,1 ml Adrenalin-Lösung 1:10/kg Körpergewicht.

#### Schwere anaphylaktische Reaktion

Soweit nicht anders verordnet, ist die Dosierung 0,05-0,2 mg Adrenalin i.v., entsprechend 0,5-2 ml Adrenalin-Lösung 1:10.

Wiederholung der Dosis gegebenenfalls alle 3-5 Minuten, je nach Wirkung und Zustand des Patienten.

**Dosierung bei Kindern:** Kinder erhalten initial 0,01 mg/10 kg Körpergewicht, entsprechend 0,1 ml Adrenalin-Lösung 1:10/10 kg Körpergewicht.

Als Vasokonstriktorzusatz zu den Lokalanästhetika wird Adrenalin in einer Konzentration von 1:200 000 angewendet (0,1 ml Adrenalin 1:1000 in 20 ml Lokalanästhetika-Lösung). Um unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen zu vermeiden, sollte eine Gesamt-Adrenalin-Dosis von 0,25 mg (0,25 ml) nicht überschritten werden.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Schwere arterielle Hypertonie, Hyperthyreose, Engwinkelglaukom, Koronar- und Herzmuskelerkrankungen, Überempfindlichkeit auf Adrenalin oder auf die Hilfsstoffe, Phäochromozytom, Prostataadenom mit Restharnbildung, paroxysmaler Tachykardie, hochfrequenter absoluter Arrhythmie, schwerer Nierenfunktionsstörung, schwere Arteriosklerose, Cor pulmonale, Narkose mit halogenisierten Kohlenwasserstoffen oder Cyclopropan.

#### Vorsichtsmassnahmen

Adrenalin soll nur mit Vorsicht angewendet werden bei hochfrequenter Arrhythmie, unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellaage, Hyperkalzämie und Hypokaliämie sowie bei psychoneurotischen Störungen.

Bei geriatrischen Patienten ist Adrenalin mit besonderer Vorsicht zu verabreichen, da diese Altersgruppe eine hohe Sensitivität auf das Wirkspektrum dieser Substanz besitzt.

Bei Lokalanästhesie an Finger, Zehe, Nase, Ohr sollte Adrenalin nicht als Vasokonstriktorzusatz mit Lokalanästhetika verwendet werden.

Aufgrund des Gehaltes an Natriumsulfid darf Adrenalin nicht bei Bronchialasthmatikern mit Sulfitüberempfindlichkeit angewendet werden.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie C.

Tierstudien haben teratogene Effekte auf den Fötus gezeigt, und es existieren keine kontrollierten Humanstudien. Da Adrenalin durch die Placenta tritt und beim Fötus zu Tachykardien, Extrasystolen und härteren Herztönen führt und eine fötale Anoxie verursachen kann, sollte Adrenalin in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden, d.h. wenn der potentielle Nutzen das potenti-

## Advantan®

elle Risiko für den Fötus übersteigt.

Während der Geburt ist Adrenalin als Vasokonstriktorzusatz nicht zu empfehlen: Konzentrationen über 2,5 µg/min hemmen die Oxytocinwirkung (tokolytisch); ausserdem begünstigen sie durch Beta-2-Blockade den Blutdruckabfall.

Adrenalin tritt in die Muttermilch über. Obwohl oral aufgenommenes Adrenalin in der gastrointestinalen Mucosa und in der Leber sofort metabolisiert wird und pharmakologisch aktive Plasmakonzentrationen nicht erreicht werden, ist das Stillen während einer Verabreichung von Adrenalin praktisch ausgeschlossen.

### Unerwünschte Wirkungen

Häufig treten auf: Unruhe, Tremor, Angstzustände, Nausea, Erbrechen, Schweissausbruch, Tachykardie, kardiale Arrhythmien, Extrasystolie bis zum Kammerflimmern, Blutdruckerhöhung, Angina pectoris, Kopfschmerzen, Schwindel, Austrocknung der Rachenschleimhaut, Herzklopfen, pectanginöse Beschwerden und Hyperglykämie.

Diese Effekte können durch eine Alpha-Blockade (Blutdruckanstieg), Nitroglyzerin (Angina pectoris) oder eine Beta-Blockade (Tachykardie, Extrasystolie) antagonisiert werden.

Wegen Chlorbutanolzusatz besteht die Möglichkeit von Blutdruckabfällen bei i.v. Injektionen.

In seltenen Fällen kann durch Adrenalin Kammerflimmern verursacht werden. Bei länger dauernder und/oder hochdosierter Gabe können sich Nekrosen im Intestinalbereich, den Nieren und am Herzmuskel («Adrenalin-Kardiomyopathie») sowie schwere metabolische Acidosen entwickeln.

Aufgrund des Gehaltes an Natriumdisulfit kann es im Einzelfall, insbesondere bei Bronchialasthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äussern können.

### Interaktionen

Verschiedene Pharmaka zeigen eine Potenzierung der Katecholaminwirkung:

Guanethidin: eine langdauernde Verabreichung führt zu einer Hypersensibilisierung der Effektorzellen mit Wirkungsverstärkung der Katecholamine.

MAO-Hemmer führen durch Blockade der intramitochondrialen MAO-Enzyme zu einer Akkumulation der Katecholamine. Die normale Enzym-Aktivität ist nach 10-15 Tagen wiederhergestellt.

Trizyklische Antidepressiva vermindern die Inaktivierung der Katecholamine durch Hemmung seiner Wiederaufnahme in die präsynaptischen Speicher. Deshalb wird die Adrenalinwirkung verstärkt.

Lithium-Salze führen zu einer Abnahme des Ruhepotentials mit Beeinträchtigung der Erregungsleitung. In Kombination mit Adrenalin können Arrhythmien auftreten.

Schilddrüsenhormone.

Einzelne Antihistaminika (Diphenhydramin, Dextchlorphenivamin).

Adrenalin vermindert die Blutzuckersenkung der Antidiabetika.

Bei Verabreichung von Adrenalin mit  $\alpha$ -Rezeptoren-Blockern kommt es zur Wirkungsumkehr (Blutdrucksenkung).

Phenothiazine inhibieren die Wirkung des Adrenalins ab. Mutterkornalkaloide können aufgrund  $\alpha$ -adrenerg blockierender Eigenschaften die pressorischen Wirkungen von Adrenalin abschwächen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lokalanästhetika kann eine gegenseitige Wirkungsverstärkung hervorgerufen werden.

Adrenalin zusammen mit Propranolol und anderen  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern kann schwere Bradykardie und Hypertonie auslösen.

Die Gefahr von Herzrhythmusstörungen und Lungenödem durch Adrenalin wird durch gleichzeitige Nar-kose mit Halothan verstärkt, insbesondere bei hypoxischen Zuständen.

### Überdosierung

Überdosierung kann zu kardialen Arrhythmien, cerebralen Hämorrhagien und Lungenödem führen.

Als Gegenmassnahme empfiehlt sich eine kombinierte  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenerge Blockade mit z.B. Labetalol. Schnell wirkende Vasodilatoren, wie z.B. Nitroprussid, können vorteilhaft wirken, wenn keine spezifischen Antagonisten zur Verfügung stehen.

### Sonstige Hinweise

#### Inkompatibilitäten

Adrenalin ist mit alkaline Lösungen inkompatibel (Ausfällung).

#### Hinweise

Das Produkt darf nicht wieder sterilisiert werden.

#### Haltbarkeit

Adrenalin Sintetica sollte bei Raumtemperatur, vor Licht geschützt, aufbewahrt werden. Die Originalver-

packung erst unmittelbar vor Gebrauch öffnen.

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

### IKS-Nummern

13691.

### Stand der Information

Juni 2001.

RL88

## Advantan®

Bayer (Schweiz) AG

### Crème/Salbe/Fettsalbe

*Topisches Kortikoid*

### Zusammensetzung

**Wirkstoffe:** Methylprednisolon aceponas 1 mg (0,1%) pro 1 g.

**Hilfsstoffe Crème:** Antiox.: E 321; Conserv.: Alcohol benzylicus; Excip. ad ung. pro 1 g.

**Hilfsstoffe Salbe, Fettsalbe:** Excip. ad ung. pro 1 g.

### Eigenschaften/Wirkungen

Methylprednisolonaceponat ist ein stark wirksames (Stärkeklasse 3) nicht-halogeniertes Glukokortikoid. Advantan hemmt nach lokaler Anwendung entzündliche, allergische und mit Hyperproliferation einhergehende Hautreaktionen und führt zur Rückbildung der objektiven Symptome (Rötung, Ödem, Infiltration, Lichenifikation) und der subjektiven Beschwerden (Juckreiz, Brennen, Schmerz).

Bei der Applikation von Methylprednisolonaceponat in topisch wirksamen Dosierungen ist die systemische Wirkung sowohl beim Menschen als auch beim Tier gering. Nach grossflächiger Behandlung hautkranker Patienten sinken die Plasmakortisolwerte ab, bleiben aber innerhalb des Normalbereichs. Der zirkadiane Kortisolrhythmus bleibt erhalten.

### Pharmakokinetik

#### Absorption

Methylprednisolonaceponat wird aus allen Formulierungen (Crème, Salbe, Fettsalbe) verfügbar. Die Konzentration in Hornschicht und lebender Haut nimmt von aussen nach innen hin ab.

Das Ausmass der perkutanen Resorption hängt vom Hautzustand, der Zubereitung und den Applikationsbedingungen (offen/Okklusion) ab.

#### Distribution

Methylprednisolonaceponat wird in Epidermis und Dermis zum Hauptmetaboliten 6 $\alpha$ -Methylprednisolon-17-propionat hydrolisiert. Dieser bindet stärker an den Kortikoidrezeptor, was auf eine «Bioaktivierung» in der Haut hinweist.

Wird die Hornschicht vor der Applikation entfernt, so sind die Kortikoidspiegel in der Haut ca. 3-4fach höher als nach Applikation auf intakte Haut.

#### Metabolismus

Nach dem Erreichen der systemischen Zirkulation wird das primäre Hydrolyseprodukt von MPA, 6 $\alpha$ -Methylprednisolon-17-propionat, rasch mit Glukuronsäure konjugiert und dadurch inaktiviert.

#### Elimination

Die Metaboliten von MPA (Hauptmetabolit: 6 $\alpha$ -Methylprednisolon-17-propionat-21-glukuronid) werden hauptsächlich über den Harn mit einer Halbwertszeit von ca. 16 Stunden ausgeschieden. Nach i.v. Applikation war die Exkretion der 14 C-markierten Substanzen mit Harn und Stuhl innerhalb von 7 Tagen vollständig. Eine Anreicherung von Wirkstoff oder Metaboliten im Organismus findet nicht statt.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

#### Belegte Indikationen

Endogenes Ekzem (atopische Dermatitis, Neurodermitis); Kontaktexzem; chronisches, dyshidrosiformes, nummuläres und andere Formen des vulgären Ekzems; Ekzeme bei Kindern.

### Dosierung/Anwendung

Die dem Krankheitszustand angemessene Advantan-Zubereitung wird im allgemeinen 1x täglich auf die erkrankten Hautpartien dünn aufgetragen.

Die Anwendungsdauer sollte bei Erwachsenen 12 Wochen, bei Kindern 4 Wochen nicht überschreiten.

#### Advantan-Crème

Advantan-Crème eignet sich als fettarme Zubereitung mit einem hohen Wassergehalt besonders für akute und nässende Ekzemstadien, für sehr fettige Haut sowie zur Anwendung auf unbedeckten oder behaarten Körperstellen.

Wenn unter längerer Anwendung von Advantan-Crème die Haut zu stark austrocknet, sollte auf eine fetthaltigere Zubereitung (Advantan-Salbe oder -Fettsalbe) übergegangen werden.

### Advantan-Salbe

Hautzustände, die weder nässend noch sehr trocken sind, verlangen eine Grundlage mit ausgewogenem Fett- und Wasseranteil. Advantan-Salbe fettet die Haut leicht auf, ohne Wärme und Flüssigkeit zu stauen. Advantan-Salbe hat von den drei Zubereitungen den weitesten Anwendungsbereich.

### Advantan-Fettsalbe

Sehr trockene Erscheinungsformen und chronische Stadien verlangen eine wasserfreie Grundlage. Der Okklusiv-effekt der Fettsalbengrundlage fördert den Heilungsverlauf.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Präparats.

Tuberkulöse oderluetische Prozesse im Behandlungsbereich; virale Infektionen (z.B. Herpeserkrankungen, Vaccina, Varicellae).

Von einer Anwendung im Gesicht ist bei Vorliegen einer Rosazea oder perioralen Dermatitis abzusehen.

#### Vorsichtsmassnahmen

Bei bakteriell infizierten Hautkrankheiten und/oder Pilzbefall ist zusätzlich eine spezifische Therapie erforderlich.

Bei Anwendung im Gesicht ist darauf zu achten, dass Advantan nicht ins Auge oder in die Nähe des Auges gelangt.

Bei der Behandlung grösserer erkrankter Hautflächen (40-60% der Hautoberfläche) mit Advantan ist eine partielle Suppression der Hypophysen-Nebennieren-Achse nachweisbar, wobei sich die Plasmakortisolwerte innerhalb der Norm bewegen.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie C. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Embryotoxizität ergaben die auch von anderen Glukokortikoiden bekannten embryoletalen und teratogenen Effekte nach Verabreichung sehr hoher Dosierungen. Diese Befunde sind jedoch für den Menschen bei Anwendung der für die Therapie erforderlichen Dosierungen von MPA ohne praktische Bedeutung.

Bei Anwendung des Präparates während der Stillzeit ist grundsätzlich daran zu denken, dass Glukokortikoide nach systemischer Verabreichung in geringem Ausmass in die Muttermilch übertreten können. Aufgrund der nur geringen systemischen Wirksamkeit des MPA bei Anwendung therapeutischer Dosierungen und der dermalen Applikation besteht für das Neugeborene auf diesem Weg nur ein geringes Risiko für das Auftreten pharmakologischer Effekte.

Bei Schwangeren und Stillenden sollte die Indikation zur Behandlung mit Advantan besonders streng gestellt werden, vor allem ist die Anwendung auf grösseren Flächen oder über längere Zeiträume zu vermeiden.

### Unerwünschte Wirkungen

Gelegentlich können unter der Behandlung mit Advantan lokale Begleiterscheinungen wie Jucken, Brennen, Hautrötung oder Bläschen auftreten.

Unter potenter Kortikoidtherapie kann es, besonders bei langfristiger Anwendung, zu Hautatrophien, Teleangiektasien, Striae oder akneförmigen Erscheinungen der Haut kommen. In der klinischen Erprobung sind diese Nebenwirkungen unter Advantan bei einer Behandlungsdauer bis zu 12 Wochen (Erwachsene) bzw. 4 Wochen (Kinder) nicht aufgetreten.

Wie bei anderen Kortikoiden zur lokalen Anwendung kann es in seltenen Fällen zu folgenden Nebenwirkungen kommen: Follikulitis, Hypertrichosis, periorale Dermatitis, allergische Hautreaktionen auf einen der Bestandteile der Zubereitungen.

### Interaktionen

Keine bekannt.

### Überdosierung

Die Ergebnisse akuter Toxizitätsstudien mit Methylprednisolonaceponat (MPA) lassen nicht erkennen, dass bei einmaligem Auftragen einer Überdosis auf die Haut (grossflächige Verwendung unter resorptionsbegünstigenden Bedingungen) oder versehentlichem Schlucken mit dem Risiko einer akuten Vergiftung zu rechnen ist.

Als Zeichen einer zu langen oder zu intensiven lokalen Applikation von Kortikoidzubereitungen können Symptome einer Hautatrophie wie Hautverdünnung, Teleangiektasien oder Striae (besonders intertriginös) auftreten.

Sollten infolge topischer «Überdosierung» Symptome einer Hautatrophie auftreten, ist die Behandlung abzusetzen. Im allgemeinen bilden sich dann diese Symptome innerhalb von 10-14 Tagen zurück.

**Sonstige Hinweise****Haltbarkeit**

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Advantan-Salbe und -Crème nicht über 25 °C und Advantan-Fettsalbe nicht über 30 °C lagern.

**IKS-Nummern**

51177, 51178, 51179.

**Stand der Information**

Dezember 1997.  
RL88

**Äthylchlorid Sintetica**

Sintetica SA

**Lokalanästhetikum****Zusammensetzung**

*Sprühdose zu 100 g:* Aether chloratus (Äthylchlorid).

**Eigenschaften/Wirkungen**

Äthylchlorid ist eine klare farblose Flüssigkeit. Siedepunkt 12,5 °C, dient vorwiegend zur Kälteanästhesie, weil infolge der Verdunstung an der Stelle der Anwendung starke Wärmeentziehung stattfindet. Es wird eine kurzfristige lokale Empfindungslosigkeit erzielt.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Oberflächenanästhesie, Kälteanästhesie, kleine Chirurgie, Dermatologie und Geburtshilfe. Z.B. bei Abszessen, Entfernung von Warzen, Furunkeln und Fremdkörpern, schmerzenden äusseren Hämorrhoiden.

**Dosierung/Anwendung**

Durch Druck auf das Ventil der Sprühdose tritt die Flüssigkeit in feinem Strahl aus und unterkühlt die zu behandelnde Stelle während des kurzen Eingriffes.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Wegen der geringen Narkosebreite und Gefährdung der Herz- und Lungenfunktion sowie Schädigung der parenchymatösen Organe (Herz, Leber, Niere) sollte Äthylchlorid nicht zur Voll- oder Rauschnarkose verwendet werden.

Das Produkt ist bei offenen Wunden kontraindiziert.

**Vorsichtsmassnahmen**

Äthylchlorid wird ausschliesslich zur äusserlichen Anwendung gebraucht.

**Schwangerschaft, Stillzeit**

Schwangerschaftskategorie C: Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fetale Risiko übersteigt.

**Unerwünschte Wirkungen**

Bei längerer Anwendung können durch Erfrierungen Gewebsschäden entstehen.

**Interaktionen**

Da es sich um eine äusserliche Anwendung handelt und das Produkt sehr rasch verdunstet, sind keine Interaktionen mit anderen Medikamenten bekannt.

**Überdosierung**

Bis heute ist kein Fall von Überdosierung bekannt.

**Sonstige Hinweise****Haltbarkeit**

Äthylchlorid ist feuergefährlich, die Dämpfe sind sehr leicht entzündlich. Die Dose darf nicht beschädigt werden und ist vor Erwärmung zu schützen.

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

**IKS-Nummern**

43993.

**Stand der Information**

Januar 1993.  
RL88

**Albalon®**

Allergan AG

**Liquifilm®**

Augentropfen, Vasokonstriktor

**Zusammensetzung**

*Wirkstoff:* Naphazolinhydrochlorid 1 mg.

*Hilfsstoffe:* Alcohol polyvinilicus, Natrii edetas, Natrii chloridum, Natrii citras dihydr., Acidum citricum monohydricum, Natrii hydroxydum, Aqua purificata ad 1 ml; Conserv.: Benzalkonii chloridum.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Naphazolin wirkt vasokonstriktorisch am Gefässsystem der Conjunctiva. Es wird angenommen, dass dieser Effekt auf eine direkte Wirkung der Substanz auf die (exzitorischen) Alpharezeptoren der glatten Gefässmuskulatur zurückzuführen ist. Naphazolin gehört der Imidazolklasse der Sympathomimetika an und verfügt über eine Wirkungsdauer von 2-6 Stunden. Albalon Liquifilm enthält den viskositätserhöhenden Hilfsstoff Polyvinylalkohol, welcher die Verweildauer des Präparates auf dem Auge erhöht.

**Pharmakokinetik**

Pharmakokinetikstudien am Auge wurden nicht durchgeführt. Eine systemische Wirkung ist möglich. Es liegen aber keine Daten zur Verteilung und Ausscheidung vor.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Albalon Augentropfen bei akuten, unspezifischen Reizerscheinungen des vorderen Augenabschnittes, wie Juckreiz, Brennen und Rötze.

**Dosierung/Anwendung**

1-2 Tropfen alle 3-4 Stunden instillieren.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegen einen Inhaltsstoff.

Engwinkelglaukom.

Rhinitis sicca.

Keratoconjunctivitis sicca.

Säuglinge und Kinder bis zu 6 Jahren.

**Vorsichtsmassnahmen**

Vorsicht ist geboten bei Hypertonie, Herzkrankheiten, Phäochromozytom, Hyperglykämie (Diabetes), Hypothyroidismus. Bei entsprechend disponierten Patienten ist die Entstehung eines Kammerwinkelblocks aufgrund eines erhöhten Pupillenwiderstands möglich. Eine regelmässige Kontrolle des Augeninnendrucks ist somit angezeigt. Das Präparat ist nicht für eine Langzeittherapie bestimmt. Soll die Behandlung länger als 2-3 Tage dauern, muss sie vom Arzt verordnet und überwacht werden.

Es liegen keine kontrollierten Studien bei Kindern vor. Da es infolge systemischer Resorption zu ZNS-Depression evtl. mit Coma und Hypothermie kommen kann, sollte die Anwendung bei Kindern mit Vorsicht erfolgen.

*Hinweis für Kontaktlinienträger:* Kontaktlinsen sollten vor jeder Applikation herausgenommen und erst 15 Minuten nach der Anwendung wieder aufgesetzt werden.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Schwangerschaftskategorie C: Es sind weder kontrollierte Studien an Tieren noch an schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fetale Risiko übersteigt.

**Stillzeit:**

Es ist nicht bekannt, ob Naphazolin in die Muttermilch sezerniert wird; somit ist Vorsicht geboten.

**Unerwünschte Wirkungen**

Pupillenerweiterung mit einer Erhöhung des intraokulären Drucks, reaktive Hyperämie, systemische Effekte infolge der Resorption, nach Absetzen periphere Vasokonstriktion (Hypertonie, Tachykardie, pektanginöse Beschwerden, Hyperglykämie, zentrale Erregung). In einzelnen Fällen kann ein leichtes, vorübergehendes Brennen, Kopfschmerzen und Müdigkeit auftreten. Beim Lenken von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen ist deshalb Vorsicht geboten.

**Interaktionen**

Die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva wird verstärkt, diejenige von Analgetika und Anticholinesterasen vermindert. Auf die gleichzeitige Applikation von MAO-Hemmern sollte verzichtet werden.

**Überdosierung**

Bei Überdosierung soll das Auge mit Leitungswasser gespült werden. Werden die Augentropfen aus Versehen eingenommen, dann soll als einzige Massnahme Flüssigkeit getrunken werden, um die Konzentration zu verdünnen.

**Sonstige Hinweise**

Das Fläschchen nach Gebrauch immer gut verschliessen und die Tropferspritze nicht berühren, da sonst die Flüssigkeit kontaminiert werden kann.

**Haltbarkeit**

Unterhalb 25 °C lagern. Nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwenden. Nach Anbruch der Packung darf das Präparat nicht länger als 1 Monat verwendet werden.

**IKS-Nummern**

37371.

**Stand der Information**

Oktober 1992.  
RL88

**Albumin ZLB 5%**

CSL Behring AG

**Infusionslösung**

*Albumin ZLB 5% ist eine gebrauchsfertige Lösung zur intravenösen Infusion/Therapeutische Gruppe 06.01;-Blutkonserven und Plasmafraktionen;Präparat zur Volumensubstitution*

**Zusammensetzung**

*Wirkstoff:* Humanes Albumin.

**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Albumin ZLB 5% ist eine fast farblose, gelbe, bernsteinfarbene oder grüne, annähernd isotonische Lösung mit einem Proteingehalt von 50 g/l. Die Reinheit des Albumins beträgt mindestens 96%.

*Albumin ZLB 5% 20 ml* enthält 1 g Albumin in 20 ml Lösung.

*Albumin ZLB 5% 100 ml* enthält 5 g Albumin in 100 ml Lösung.

*Albumin ZLB 5% 250 ml* enthält 12,5 g Albumin in 250 ml Lösung.

*Albumin ZLB 5% 500 ml* enthält 25 g Albumin in 500 ml Lösung.

*Hilfsstoffe:* Das Präparat enthält je 4 mmol/l Caprylat und Acetyltryptophanat, 140 mmol/l Na<sup>+</sup> sowie höchstens 2 mmol/l K<sup>+</sup>. Dem Präparat wird kein Konservierungsmittel zugesetzt.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Humanalbumin macht quantitativ mehr als die Hälfte des Gesamteiweisses im Plasma aus und stellt ca. 10% der Eiweissyntheseaktivität der Leber dar. Albumin ZLB 5% ist isoonkotisch. Die wichtigsten physiologischen Funktionen von Albumin resultieren aus dessen Beitrag zum onkotischen Druck des Bluts und aus der Transportfunktion. Albumin stabilisiert das zirkulierende Blutvolumen und ist Träger von Hormonen, Enzymen, Arzneimitteln und Toxinen.

Albumin ZLB 5% wird aus gepooltem humanem Plasma hergestellt. Ausgangsmaterial ist das Plasma aus mindestens 5000 Einzelblutspenden, die in der Schweiz freiwillig und unentgeltlich gespendet wurden. Die Auswahl der Spender erfolgt gemäss den Vorschriften des Blutspendedienstes SRK. Jede Blutspende wird auf die Abwesenheit von HBs-Antigen, HIV- und HCV-Antikörpern und erhöhter ALAT-Aktivität getestet. Jeder Plasmapool wird mit der Polymerasekettenreaktion auf Abwesenheit von Virusmaterial geprüft. Zusätzlich wird das Endprodukt, den internationalen Richtlinien entsprechend, einer 10stündigen Hitzebehandlung bei 60 °C unterzogen. Durch diese Behandlung werden möglicherweise vorhandene pathogene Erreger, zum Beispiel HIV, Hepatitis-C-Viren und Hepatitis-B-Viren, zuverlässig inaktiviert. Das mit Natriumcaprylat und Natriumacetyltryptophanat stabilisierte Albumin bleibt dabei unverändert onkotisch (kolloidosmotisch) wirksam.

Aufgrund seines niedrigen Restgehaltes an Aluminium ist Albumin ZLB 5% geeignet für Dialysepatienten und für Frühgeborene.

**Pharmakokinetik**

Unter normalen Bedingungen beträgt der gesamte austauschbare Albuminpool 4-5 g/kg Körpergewicht, wovon 40-45% intravaskulär und 55-60% im extravaskulären Raum vorliegt. Eine abnorme Verteilung kann in Situationen wie schweren Verbrennungen vorkommen, bei denen die Kapillarpermeabilität gestört ist. Eine erhöhte Kapillarpermeabilität verändert die Kinetik von Albumin. Unter normalen Bedingungen liegt die durchschnittliche Halbwertszeit von Albumin bei ca. 19 Tagen. Das Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau wird normalerweise durch Feedback-Mechanismen erreicht. Die Elimination erfolgt überwiegend intrazellulär durch Lysosomproteasen.

Bei Gesunden verlässt in den ersten 2 Stunden nach der Infusion weniger als 10% des infundierten Albumins das intravaskuläre Kompartiment. Dementsprechend erhöht sich das zirkulierende Plasmavolumen 1-3 Stunden nach der Verabreichung. Bei einigen Patienten kann das Plasmavolumen auch länger erhöht bleiben. Diese Wirkung auf das Plasmavolumen ist individuell sehr unterschiedlich. Bei kritisch kranken Patienten können jedoch erhebliche Mengen Albumin in unvorhersehbaren Raten in den extravasalen Raum austreten.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Wiederherstellung und Erhaltung des zirkulierenden Blutvolumens bei vermindertem Kreislaufvolumen, wenn die Anwendung von Kolloiden angezeigt ist, z.B.:

bei grossem Blutverlust und hypovolämischem Schock;

## Alca-C®

bei Verbrennungen von mehr als 50% der Körperoberfläche: falls 24 Stunden seit Trauma. Humanalbumin kann in besonderen Fällen auch verwendet werden:

zur Behebung des onkotischen Defizites: wenn Serumalbumin <20 g/l;  
bei Aszitespunktion >4 Liter;  
bei Austauschtransfusion.

### Dosierung/Anwendung

Die erforderliche Dosis hängt von der Grösse des Patienten, der Schwere des Traumas bzw. der Erkrankung und einem fortgesetzten Flüssigkeits- oder Proteinverlust ab. Zur Bestimmung der erforderlichen Dosis sollten nicht nur die Plasmaalbuminspiegel sondern auch das zirkulierende Blutvolumen gemessen werden.

Die Infusionsrate ist den individuellen Umständen und der Indikation anzupassen. Sie sollte aber normalerweise nicht höher sein als 5 ml/min.

Werden grosse Volumina verabreicht, sollte das Präparat vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur erwärmt werden. Im Allgemeinen sollte die Dosierung und die Infusionsrate auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten abgestimmt werden.

Während der Verabreichung von Albumin ZLB 5% sollten eine oder mehrere der folgenden Variablen häufig gemessen werden, um Veränderungen des zirkulierenden Blutvolumens, des Füllungsdrucks des Herzens und Kreislaufzustands abzuschätzen:

arterieller Blutdruck und Pulsfrequenz;  
zentraler Venendruck;  
pulmonalarterieller Verschlussdruck;  
Urinproduktion;  
Elektrolyte;  
Hämatokrit/Hämoglobin.

**Pädiatrische Anwendung:** Bei Kindern ist zu berücksichtigen, dass das physiologische Plasmavolumen altersabhängig ist.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen Albuminpräparate.

Überempfindlichkeit gegen einen oder mehrere Bestandteile des Präparates.

Alle Zustände, bei denen Hypervolämie und deren Folgeerscheinungen (z.B. erhöhtes Schlagvolumen, erhöhter Blutdruck) oder Hämodilution ein spezielles Risiko für den Patienten bedeuten.

Beispiele solcher Zustände sind:

dekompensierte Herzinsuffizienz;  
Hypertonie;  
Ösophagusvarizen;  
Lungenödem;  
hämorrhagische Diathese;  
schwere Anämie;  
renale und postrenale Anurie.

#### Vorsichtsmassnahmen

Treten allergische oder anaphylaktoide Reaktionen auf, sollte die Infusion sofort abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Bei anaphylaktischem Schock sind die aktuellen medizinischen Standards zur Schockbehandlung zu befolgen. Die Anwendung von Albumin zur Therapie des hypovolämischen Schocks sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Richtlinien erfolgen.

Besondere Vorsicht ist bei der Verabreichung von Albumin in pathologischen Situationen geboten, in denen die Permeabilität der Kapillargefässe erhöht sein kann, wie z.B. bei grossflächigen Verbrennungen.

Wenn vergleichsweise grosse Volumina ersetzt werden müssen, ist eine Kontrolle der Bluterinnung und des Hämatokrit erforderlich. Auf eine ausreichende Substitution von anderen Blutbestandteilen (Gerinnungsfaktoren, Elektrolyte, Thrombozyten und Erythrozyten) ist zu achten.

Sind Dosis und/oder Infusionsrate zu hoch, kann es zur Hypervolämie kommen. Bei den ersten klinischen Zeichen einer Herz-Kreislauf-Überlastung (Kopfschmerzen, Dyspnoe, Halsvenenstauung) oder bei erhöhtem Blutdruck, erhöhtem Venendruck und Lungenödem muss die Infusion sofort abgebrochen werden.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit Enzephalopathie, Osteopathie oder mikrozytärer Anämie, die durch Aluminiumtoxikation verursacht oder mitverursacht sein könnten, sollte eine zusätzliche Aluminiumzufuhr vermieden werden. In diesen seltenen Fällen sollten deshalb auch aluminiumhaltige Infusionslösungen, zu denen alle Humanalbumin-Lösungen gehören, vorsorglich nicht verabreicht werden. Auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und erheblicher Aluminium-Vorbelastung ist Zurückhaltung in der Anwendung höherer Dosen von Albumin geboten.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C

Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament bei Schwangeren und stillenden Frauen nur verabreicht werden, wenn der erwartete Nutzen das foetale Risiko übersteigt. Aus der klinischen Erfahrung bei der Anwendung von Humanalbumin bei schwangeren Frauen haben sich jedoch bisher keine Hinweise auf schädigende Einflüsse auf die embryonale und/oder foetale Entwicklung ergeben.

### Unerwünschte Wirkungen

Reaktionen wie Flush, Urtikaria, Hautexanthem, Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotension und Übelkeit treten selten auf. Diese Reaktionen gehen in der Regel schnell zurück, wenn die Infusionsrate gesenkt oder die Infusion abgebrochen wird. In sehr seltenen Fällen können Reaktionen bis hin zum Schock auftreten. In diesen Fällen muss die Infusion abgebrochen und sofort eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Das Ausgangsmaterial für die Herstellung des Albumin ZLB 5% wird sorgfältig selektioniert. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass durch das Herstellungsverfahren, insbesondere die Alkoholfraktionierung, sowohl behüllte als auch unbehüllte Modellviren in hohem Masse abgereichert werden und dass die Pasteurisierung bei 60 °C während 10 Stunden getestete Viren effizient inaktiviert. Deshalb ist eine Übertragung transfusionsrelevanter Viren (z.B. Hepatitis B, C und HIV) weitgehend ausgeschlossen. Dennoch bleibt ein theoretisches Risiko einer Übertragung infektiöser Erreger, auch bislang unbekannter Natur, durch dieses Präparat.

Die Möglichkeit einer Übertragung von Parvovirus B19 sollte insbesondere bei immundefizienten Patienten und seronegativen Schwangeren beachtet werden, da diese Personen dadurch besonders beeinträchtigt werden könnten.

### Interaktionen

Es sind keine Wechselwirkungen von Humanalbumin mit anderen Produkten bekannt. Doch ist zu berücksichtigen, dass die Wirkung von Medikamenten, die von Albumin stark gebunden werden, durch Änderung des Albuminspiegels beeinflusst werden kann.

### Überdosierung

Bei zu hohen Dosen oder Infusionsraten kann es zur Hypervolämie kommen. Bei den ersten klinischen Zeichen einer Herz-Kreislauf-Überlastung (Kopfschmerzen, Dyspnoe, Halsvenenstauung) oder erhöhtem Blutdruck, erhöhtem zentralen Venendruck und Lungenödem ist die Infusion sofort zu unterbrechen und die hämodynamischen Parameter sind sorgfältig zu überwachen.

### Sonstige Hinweise

#### Inkompatibilitäten

Albumin ZLB 5% darf weder mit Arzneimitteln einschliesslich Vollblut und Erythrozytenkonzentrat noch mit Proteinhydrolysaten oder alkoholhaltigen Lösungen gemischt werden.

#### Hinweise

Es dürfen nur klare niederschlagsfreie Lösungen appliziert werden. Nach dem Öffnen des Behälters ist die Infusionslösung sofort zu verwenden. Nicht verbrauchte Lösungen dürfen nicht wieder verwendet werden.

#### Halbbarkeit

Albumin ZLB 5% soll vor Licht geschützt und nicht über 25 °C gelagert werden. Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### IKS-Nummern

52476.

#### Stand der Information

März 2000.

RL88

## Alca-C®

Novartis Consumer Health Schweiz AG

*Antipyretikum/Analgetikum mit Vitamin C*

### Zusammensetzung

#### Wirkstoffe:

1 Brausetablette enthält: Carbasalatum calcium 528 mg corresp. Acidum Acetylsalicylicum 415 mg, Acidum ascorbicum 250 mg.

**Hilfsstoffe:** Saccharinum, Cyclamas, Aromatica, Color.: E 120.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Alca-C wirkt fiebersenkend, analgetisch und antiphlogistisch.

Diese Eigenschaften von Acetylsalicylsäure beruhen im wesentlichen auf der irreversiblen Blockierung der Zyklooxygenase, einem Schlüsselenzym der Prostag-

landinsynthese. Prostaglandine werden unter anderem im entzündeten Gewebe freigesetzt und sind dort an der Entstehung von Entzündungssymptomen und Schmerzen beteiligt. Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese wird die Prostaglandin E<sub>2</sub>-Konzentration im Gewebe herabgesetzt und die sensibilisierende Wirkung auf Bradykinin und andere Entzündungs- und Schmerzmediatoren verhindert.

Fieber wird meist durch endogene Pyrogene erzeugt, die das Thermoregulationszentrum im Hypothalamus beeinflussen. Dabei kommt es unter Beteiligung von Neurotransmittern und Prostaglandinen zu einer Verstärkung des Soll-Werts auf ein erhöhtes Temperaturniveau. Durch Hemmung der Prostaglandinsynthese wird die Thermoregulation normalisiert.

Der Zusatz von Ascorbinsäure unterstützt die Abwehrfunktionen des Körpers und fördert die Überwindung von Erkältungen.

Alca-C ist vollständig wasserlöslich und hinterlässt weder im Glas noch im Mund ungelöste Rückstände. Aufgrund der guten Löslichkeit ist Calciumcarbasalat leichter resorbierbar als die freie Acetylsalicylsäure. Dadurch werden in kürzerer Zeit wirksame Blutspiegel erreicht. Zudem ist die lokale Schleimhautverträglichkeit verbessert.

Der systemische Effekt auf die Magenschleimhaut in Verbindung mit der Prostaglandin-Hemmung wird durch die gute Löslichkeit nicht reduziert.

Alca-C Brausetabletten enthalten Natrium (300 mg = 13 mmol/Tab.) und sollten von Patienten mit einer salzarmen Diät nicht über längere Zeit eingenommen werden.

### Pharmakokinetik

Calciumcarbasalat ist gut wasserlöslich und wird rascher resorbierbar als die reine Acetylsalicylsäure (ASS). Die maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30 bis 60 Min. erreicht.

Die ASS wird bereits im Magen, in der Darmwand und bei der ersten Leberpassage innerhalb von ca. 15 Minuten durch Esterasen zu Salicylsäure hydrolysiert.

Die freie Salicylsäure verteilt sich rasch in allen Körpergeweben und -flüssigkeiten. Die Verteilung erfolgt vorwiegend passiv und ist dosis- und pH-abhängig (Verteilungsvolumen 0,1-0,2 l/kg). Die Salicylsäure geht in die Muttermilch über. Die Plazenta ist für Salicylate passierbar.

Im Plasma wird die Salicylsäure konzentrationsabhängig zu 60-90% an Eiweisse, vorwiegend Albumin, gebunden. Die Bioverfügbarkeit beträgt 80-100%.

Metabolismus und Ausscheidung verlaufen nach nicht-linearer dosisabhängiger Kinetik. Hauptsächlichster Metabolisierungsweg ist die Bindung an Glycin v.a. in der Leber. Dabei entsteht Salicylursäure, die mit Glukuron- oder Schwefelsäure konjugiert wird. Die Ausscheidung erfolgt praktisch vollständig renal. Nach niedrigen Dosen (< 3 g täglich) und bei normalem Urin werden 80% als Salicylursäure, 10% als Konjugate und 10% als freie Salicylsäure ausgeschieden. Die freie Salicylsäure wird pH-abhängig tubulär rückresorbiert.

Die biologische Halbwertszeit der Salicylsäure beträgt bei niedriger Dosierung ca. 2-3 Stunden, liegt aber nach höheren Dosen (> 3 g täglich) infolge Sättigung des konjugierenden Enzymsystems höher. Bei stark saurem Urin werden zudem grössere Mengen freier Salicylsäure rückresorbiert, wodurch die Halbwertszeit auf über 10 Stunden verlängert werden kann.

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es aufgrund verzögerter Biotransformation zu einem verlangsamten Abbau der ASS zu Salicylsäure kommen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion können die inaktiven Konjugate der Salicylsäure kumulieren, während der Abbau für die Salicylsäure im Plasma nicht beeinträchtigt wird.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Linderung von Fieber und Schmerzen bei Erkältungskrankheiten.

### Dosierung/Anwendung

#### Erwachsene

1 Brausetablette 2-4x tgl. in einem Glas Wasser oder Tee (bei Bedarf maximal 9 Brausetabletten pro Tag).

#### Kinder

2-6 J.: ¼ Brausetablette bis zu 2-4x tgl.

6-12 J.: ½ Brausetablette bis zu 2-4x tgl.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Bekanntes Überempfindlichkeit gegenüber Salicylat oder anderen Prostaglandinsynthesehemmern, hämorrhagische Diathese, aktives gastroduodenales Ulcus, schwere Leberinsuffizienz, schwere Niereninsuffizienz.

#### Vorsichtsmassnahmen

Alca-C sollte in folgenden Fällen nur unter strenger Kontrolle angewandt werden:

bei Patienten mit peptischem Ulcus in der Anamnese;

bei Niereninsuffizienz;  
bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel;  
bei Asthma, chronischer Urtikaria, Nasenpolypen;  
bei gleichzeitiger Antikoagulation.

Bei Diabetikern, wenn während einer hochdosierten Therapie mit Acetylsalicylsäure Anpassungen der Insulin- resp. der oralen Antidiabetikadosen nötig sein können. Eine vermehrte Kontrolle der Blutzuckerwerte ist erforderlich.

Bei Nephrolithiasis mit Oxalurie.

Bei Kindern unter 12 Jahren, bei denen Verdacht auf Virusgrippe oder Windpocken besteht, sollte die Anwendung von Alca-C mit Vorsicht erfolgen (Reye-Syndrom). Ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln ist bisher allerdings nicht erwiesen.

Bei chronischer Einnahme von Acetylsalicylsäure können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme und damit wiederum zum Unterhalten der Kopfschmerzen führen können (sog. Analgetika-Kopfweg).

Ganz allgemein kann die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

#### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C; letztes Trimester D.

Salicylate haben in Tierversuchen unerwünschte Effekte auf den Fötus gezeigt, und es bestehen keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Aufgrund von bisherigen Erfahrungen scheint jedoch dieses Risiko bei normalen therapeutischen Dosen gering zu sein. Im letzten Trimenon der Schwangerschaft kann die Einnahme von Salicylaten zu einer Verlängerung der Gestationsdauer, vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und zu Wehenhemmung führen.

Salicylate erscheinen in der Muttermilch. Im Urin von gestillten Säuglingen finden sich etwa 0,25% der Dosis, die von der Mutter eingenommen wurde. Salicylate können dosisabhängig Gerinnungsstörungen beim Säugling verursachen.

Alca-C sollte, v.a. in hohen Dosen, in der Stillzeit nicht verwendet werden, oder es muss abgestillt werden.

#### Unerwünschte Wirkungen

Es können gastrointestinale Beschwerden (bis zu Magenulcerationen, Magenblutungen) sowie Überempfindlichkeitsreaktionen an der Haut (z.B. Urtikaria) und in den Atmungsorganen (z.B. Bronchospasmen) auftreten, insbesondere bei Patienten mit Asthma, chronischer Urtikaria und ASS-Überempfindlichkeit.

Bei hochdosierter ASS-Dauertherapie sind Leber- und Nierenfunktionsstörungen möglich. Tinnitus und Schwindel können Zeichen einer Überdosierung sein.

#### Interaktionen

Verstärkt wird die Wirkung gerinnungshemmender Arzneimittel (Vitamin-K-Antagonisten und Heparin), die hypoglykämische Wirkung von Sulfonylharnstoffen, die unerwünschten Wirkungen von Methotrexat sowie das Risiko einer gastrointestinalen Blutung bei gleichzeitiger Verabreichung von Kortikoiden.

Vermindert werden die Wirkungen von Spironolacton und Furosemid sowie die Blutspiegel gewisser nicht-steroidaler Entzündungshemmer (z.B. Diclofenac, Flurbiprofen).

Die durch Probenecid bzw. Sulfinpyrazon erhöhte Harnsäureausscheidung wird bei Salicylatgaben unter 2 g ASS pro Tag vermindert, so dass es zu einem Wirkungsverlust dieser Urikosurika kommen kann. Bei höheren ASS-Dosierungen (ab 4 g pro Tag) ist diese Interaktion nicht zu erwarten.

#### Überdosierung

Bei Überdosierung können Ohrensausen, Hypakusis, Schwindel, Benommenheit auftreten, die bei Absetzen oder Dosisreduktion reversibel sein können.

Als Symptome akuter Überdosierungen können bei Salicylsäure-Plasmaswerten von 350 µg/ml auftreten: Hyperventilation, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Übelkeit, Erbrechen, erhöhte Temperatur, starkes Schwitzen, Verwirrtheit, Lethargien, Konvulsionen, Koma, gastrointestinale Blutungen.

**Behandlung:** Magenspülung, Gabe von Kohle, Korrektur bzw. Aufrechterhaltung des Wasser-, Ionen- und Säuren/Basenhaushaltes. Diurese, Hämodialyse, Atemfunktion unterstützen.

#### Sonstige Hinweise

Alca-C ist wie alle Medikamente ausser Reichweite von Kindern aufzubewahren.

Alca-C Brausetabletten enthalten Natrium und sollten von Patienten mit einer salzarmen Diät nicht im Dauergebrauch eingenommen werden.

#### Haltbarkeit

Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Die Packung ist unter 25 °C zu lagern und vor Feuchtigkeit zu schützen.

**IKS-Nummern**  
33124.

#### Stand der Information

April 1994.  
RL88

## Alcacyl®

Novartis Consumer Health Schweiz AG

#### Tabletten

*Analgetikum, Antipyretikum*

#### Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

**Wirkstoff:** Carbasalatum calcicum 528 mg, corresp. Acidum acetylsalicylicum 415 mg.

**Hilfsstoffe:** Aluminiumoxid hydratum 400 mg; Excip. pro compr.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Alcacyl wirkt analgetisch und fiebersenkend.

Acetylsalicylsäure (ASS) ist der Essig-Ester der Salicylsäure und gehört als Vertreter der Salicylate zur Arzneistoffgruppe der sauren nicht-steroidalen Analgetika/Antiphlogistika (NSAID).

Die periphere analgetische Wirkung kommt durch die Hemmung der Cyclooxygenase zustande. Dadurch wird die Bildung der Prostaglandine gehemmt, die an der Entstehung von Schmerzen beteiligt sind.

Die antipyretische Wirkung beruht auf einer zentralen Wirkung auf das hypothalamische temperaturregulierende Zentrum, wodurch eine periphere Dilatation der Hautgefässe mit Schwitzen und Wärmeverlust resultiert. Die zentrale Wirkung beinhaltet wahrscheinlich auch eine Hemmung der Synthese der Prostaglandine, die den Effekt endogener Pyrogene im Hypothalamus übertragen.

Aufgrund der guten Wasserlöslichkeit ist Calciumcarbasalat leichter resorbierbar als die freie Acetylsalicylsäure (ASS). Dadurch werden in kürzerer Zeit wirksame Blutspiegel erreicht. Der systemische Effekt auf die Magenschleimhaut in Verbindung mit der Prostaglandinsynthese-Hemmung wird durch die gute Löslichkeit nicht reduziert.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Für Alcacyl wurde nach einer oralen Einzeldosis von 528 mg Calciumcarbasalat (entspr. 415 mg Acetylsalicylsäure) für Salicylsäure eine maximale Plasmakonzentration von 25 µg/ml (Cmax) in 0,80 Std. (tmax) erreicht.

Calciumcarbasalat zeigt eine rasche und vollständige Löslichkeit und wird dadurch rascher resorbiert als die reine ASS.

##### Distribution

Die freie Salicylsäure verteilt sich rasch in den meisten Körpergeweben und -flüssigkeiten. Die Verteilung erfolgt vorwiegend passiv und ist dosis- und pH-abhängig (Verteilungsvolumen 0,1-0,2 l/kg). Salicylsäure geht in die Muttermilch über. Die Plazenta ist für Salicylate passierbar. Im Plasma wird die Salicylsäure konzentrationsabhängig zu 60-90% an Eiweisse, vorwiegend Albumin, gebunden. Die Bioverfügbarkeit beträgt 80-100%.

##### Metabolismus

Die ASS wird bereits im Magen, in der Darmwand und bei der ersten Leberpassage innerhalb von 15 Minuten durch Esterasen zu Salicylsäure hydrolysiert.

Metabolismus und Ausscheidung verlaufen nach nicht-linearer dosisabhängiger Kinetik. Hauptstichster Metabolisierungsweg ist die Bindung an Glycin, v.a. in der Leber. Dabei entsteht Salicylsäure, die mit Glukuron- oder Schwefelsäure konjugiert wird.

##### Elimination

Die Ausscheidung erfolgt praktisch vollständig renal. Nach niedrigen Dosen (<3 g täglich) und bei normal-saurem Urin werden 80% als Salicylsäure, 10% als Konjugate und 10% als freie Salicylsäure ausgeschieden. Die freie Salicylsäure wird pH-abhängig tubulär rückresorbiert.

Die biologische Halbwertszeit der Salicylsäure beträgt bei niedriger Dosierung ca. 2-3 Stunden, liegt aber nach höheren Dosen (>3 g täglich) infolge Sättigung des konjugierenden Enzymsystems höher. Bei stark saurem Urin werden zudem grössere Mengen freier Salicylsäure rückresorbiert, was die Halbwertszeit auf über 10 Stunden verlängern kann.

##### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es aufgrund verzögerter Biotransformation zu einem verlangsamten Abbau der ASS zu Salicylsäure kommen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion können die inaktiven Konjugate der Salicylsäure kumulieren, während

der Abbau der Salicylsäure im Plasma nicht beeinträchtigt wird.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

##### Belegte Indikationen

Behandlung von leichten bis mässig starken, akuten Schmerzen (Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Bereich von Gelenken und Bändern, Rückenschmerzen, Schmerzen bei Erkältungskrankheiten).

Symptomatische Behandlung von Fieber.

#### Dosierung/Anwendung

1 Tablette entspricht 415 mg ASS (Acetylsalicylsäure).

##### Analgesie/Antipyrese

*Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren und schwerer als 40 kg*

*Übliche Einzeldosis:* 1-2 Tabletten (415-830 mg ASS).

*Übliches Applikationsintervall:* 4-8 Stunden.

*Maximale Tagesdosis:* 7 Tabletten (2,9 g ASS).

##### Kinder

*9-12 Jahre (30-40 kg):* 1 Tablette (415 mg ASS) bis 3x täglich.

*Maximale Tagesdosis:* 1600 mg ASS.

*6-9 Jahre (22-30 kg):* ½ Tablette (entsprechend etwa 210 mg ASS) bis 5x täglich.

*Maximale Tagesdosis:* 1200 mg ASS.

Für Kinder unter 6 Jahren muss ein genau dosierbares ASS-haltiges Präparat angewendet werden.

##### Korrekte Art der Einnahme

Das Medikament sollte mit viel Flüssigkeit aufgeschwemmt werden (ca. 200 ml) und möglichst nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Salicylate und/oder andere Entzündungshemmer (Antirheumatika), hämorrhagische Diathese, Magen-Darm-Ulcera, schwere Leberfunktionsstörungen, schwere Niereninsuffizienz, letztes Trimenon der Schwangerschaft.

##### Vorsichtsmassnahmen

Die Bioverfügbarkeit dieses Präparates wurde nicht ausreichend untersucht, um es in höheren Dosen als Antirheumatikum zu verwenden.

##### Vorsicht ist geboten bei:

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz, chronischen oder rezidivierenden Magen- oder Duodenalbeschwerden, Asthma bronchiale oder allgemeiner Neigung zu Überempfindlichkeit, Nasenschleimhautpolypen, genetisch bedingtem Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel, gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten, Zuständen mit erhöhter Blutungsgefahr (z.B. Verletzungen, Dysmenorrhoe).

Das Präparat enthält Aluminiumhydroxid und sollte deshalb bei Hypophosphatämie nicht verabreicht werden.

Der Patient muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass Schmerzmittel nicht ohne ärztliche Verordnung über längere Zeit regelmässig eingenommen werden dürfen. Längerdauernde Schmerzen bedürfen einer ärztlichen Abklärung.

Die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass bei chronischer Einnahme von Analgetika Kopfschmerzen auftreten können, die zu erneuter Einnahme und damit wiederum zum Unterhalt der Kopfschmerzen führen können (sog. Analgetika-Kopfweg).

Bei Kindern unter 12 Jahren, bei denen Verdacht auf Grippe oder Windpocken besteht, sollte die Anwendung von Alcacyl mit Vorsicht erfolgen (Reye-Syndrom). Ein Kausalzusammenhang dieses Syndroms mit der Einnahme von Salicylat-haltigen Arzneimitteln ist bisher allerdings nicht eindeutig erwiesen.

##### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C, letztes Trimester D.

Salicylate haben im Tierversuch unerwünschte Effekte (wie erhöhte Sterblichkeit, Wachstumsstörungen, Salicylat-Intoxikationen) auf den Fötus gezeigt, es existieren jedoch keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Aufgrund bisheriger Erfahrungen scheint das Risiko bei normalen therapeutischen Dosen allerdings gering zu sein. Im letzten Trimenon der Schwangerschaft kann die Einnahme von Salicylaten zu Wehenhemmung und Blutungen, zu einer Verlängerung der Gestationsdauer und vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus führen. Salicylate gehen in die Muttermilch über. Die Konzentration in der Muttermilch ist gleich oder sogar höher als die

# Alcacyl® 500 Instant-Pulver

mütterliche Plasmakonzentration. Bei den üblichen kurzzeitig angewandten Dosen (für Analgesie und Antipyrese) sind keine nachteiligen Folgen für den Säugling zu erwarten.

## Unerwünschte Wirkungen

### Magen-Darm-Trakt

**Häufig:** Mikroblutungen, Magenbeschwerden.

**Gelegentlich:** Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen.

**Selten:** Magen-Darm-Blutungen, Magen-Darm-Ulzerationen.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

**Gelegentlich:** Auftreten von Asthma.

**Selten:** Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von erytematösen/ekzematösen Hauterscheinungen, Urtikaria, Rhinitis, Bronchospasmus, angioneurotischem Ödem, Blutdruckabfall bis hin zum Schock.

**Selten:** Schwere Hautreaktionen bis hin zum Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse.

### Leber

**Selten:** Leberfunktionsstörungen.

### Nieren

**Selten:** Nierenfunktionsstörungen.

Bei Niereninsuffizienz und bei langzeitiger Einnahme hoher Dosen kann es aufgrund des Aluminiumgehalts des Präparates zu Aluminiumeinlagerungen in das Nerven- (Aluminium-Encephalopathie) und Knochengewebe sowie zu Hypophosphatämie mit Übelkeit, Erbrechen, Muskelschwäche, Paresen und Krämpfen kommen.

### Blut und blutbildende Organe

Verlängerte Blutungszeit.

**Selten:** Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Leukopenie, aplastische Anämie.

### ZNS-Reaktionen

**Selten:** Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Sehstörungen, Schwerhörigkeit, Verwirrheitszustände.

### Sonstige

**Selten:** Reye-Syndrom bei Kindern unter 12 Jahren mit einer viralen Infektion (z.B. Grippe oder Windpocken).

**Selten:** Hypoglykämie, Eisenmangelanämie, Störungen des Säure-Basen-Haushaltes.

## Interaktionen

Verstärkung der Wirkung von Antikoagulantien, oralen Antidiabetika oder Insulin, Barbituraten, Lithium, Sulfonamiden und Trijodthyronin. Erhöhung der Plasmakonzentration von Phenytoin und Valproat.

Verstärkung von Wirkung und Nebenwirkungen von allen nichtsteroidalen Antirheumatika.

Erhöhung der Methotrexat - Plasmakonzentration (Verstärkung der Nebenwirkungen von Methotrexat). Abschwächung der Wirkung von Aldosteronantagonisten (z.B. Spironolacton), Schleifendiuretika, Urikosurika (z.B. Probenecid, Sulfipyrazon). Verlängerung der Plasmahalbwertszeit von Penicillinen. Zusammen mit Kortikosteroiden steigt das Risiko von Magen-Darm-Blutungen.

Alcacyl enthält Aluminiumhydroxid und sollte daher mit anderen Arzneimitteln nicht gleichzeitig, sondern im Abstand von etwa 2 Stunden eingenommen werden.

## Überdosierung

Schwere Vergiftungserscheinungen können sich langsam, d.h. innert 12-24 Stunden nach Einnahme entwickeln. Nach oraler Einnahme einer Dosis bis 150 mg ASS/kg KG ist mit leichten, bei Dosen >300 mg/kg KG mit schweren Intoxikationen zu rechnen.

### Symptome

Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Ohrensausen, Hörstörungen, Tremor, Verwirrheitszustände, Hyperthermie, Hyperventilation, Störungen des Säure-Basengleichgewichtes und der Elektrolyte, Exsikkose, Koma, Ateminsuffizienz.

### Therapie

Angesichts der lebensbedrohenden Situation bei einer schweren Vergiftung müssen unverzüglich die notwendigen Massnahmen ergriffen werden: Verhinderung resp. Verminderung der Resorption, Magenspülung in Frühfällen (bis eine Stunde nach Einnahme), Aktivkohle repetitiv. Elektrolyte kontrollieren und korrigieren. Glukosezufuhr.

Natriumbikarbonat zur Azidosekorrektur und zur Förderung der Ausscheidung (Urin-pH >8). Glycin: initial 8 g oral, dann alle 2 Stunden 4 g während 16 Stunden. Eventuell Hämo-perfusion oder Hämodialyse (Informationen können im Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum erfragt werden).

## Sonstige Hinweise

Alcacyl enthält kein Natrium und darf somit auch von Patienten mit einer salzarmen Diät eingenommen werden.

## Haltbarkeit

Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Die Packung ist unter 25 °C zu lagern und vor Feuchtigkeit zu schützen.

## IKS-Nummern

10368.

## Stand der Information

April 1999.

RL88

# Alcacyl® 500 Instant-Pulver

Novartis Consumer Health Schweiz AG

Analgetikum, Antipyretikum

## Zusammensetzung

### Wirkstoff:

1 Beutel enthält: DL-Lysin Acetylsalicylas 900 mg, corresp. Acidum acetylsalicylicum 500 mg.

**Hilfsstoffe:** Aromatica, Excip. pro charta.

## Eigenschaften/Wirkungen

Alcacyl 500 Instant-Pulver wirkt analgetisch und fiebersenkend.

Acetylsalicylsäure (ASS) ist der Essig-Ester der Salicylsäure und gehört als Vertreter der Salicylate zur Arzneistoffgruppe der sauren nicht-steroidalen Analgetika/Antiphlogistika (NSAID).

Die periphere analgetische Wirkung kommt durch die Hemmung der Cyclooxygenase zustande. Dadurch wird die Bildung der Prostaglandine gehemmt, die an der Entstehung von Schmerzen beteiligt sind.

Die antipyretische Wirkung beruht auf einer zentralen Wirkung auf das hypothalamische temperaturregulierende Zentrum, wodurch eine periphere Dilatation der Hautgefässe mit Schwitzen und Wärmeverlust resultiert. Die zentrale Wirkung beinhaltet wahrscheinlich auch eine Hemmung der Synthese der Prostaglandine, die den Effekt endogener Pyrogene im Hypothalamus übertragen.

Aufgrund der guten Löslichkeit ist das Lysin Acetylsalicylat leichter resorbierbar als die freie Acetylsalicylsäure (ASS). Dadurch werden in kürzerer Zeit wirksame Blutspiegel erreicht. Der systemische Effekt auf die Magenschleimhaut in Verbindung mit der Prostaglandinsynthese-Hemmung wird durch die gute Löslichkeit nicht reduziert.

## Pharmakokinetik

### Absorption

Kurz nach der Resorption wird Lysin-Acetylsalicylat in Lysin und Acetylsalicylsäure gespalten. Die ASS wird bereits während der Passage durch die Mukosa des Gastrointestinaltraktes durch Esterasen zu Salicylsäure hydrolysiert.

Nach oraler Einzeldosis von 900 mg Acetylsalicylsäure Lysinat (entsprechend 500 mg ASS) kann der Hauptmetabolit Salicylsäure nach 5 Minuten im Blutplasma nachgewiesen werden; bereits nach 15 Minuten werden pharmakologisch wirksame Blutspiegel erreicht. Die maximale Plasmakonzentration für Salicylsäure von 39,3 µg/ml (Cmax) wird in 0,79 h (tmax) erreicht.

### Distribution

Die freie Salicylsäure verteilt sich rasch in den meisten Körpergeweben und -flüssigkeiten. Die Verteilung erfolgt vorwiegend passiv und ist dosis- und pH-abhängig (Verteilungsvolumen 0,1-0,2 l/kg). Im Plasma wird die Salicylsäure konzentrationsabhängig zu 60-90% an Eiweisse, vorwiegend Albumin, gebunden. Die Bioverfügbarkeit beträgt 80-100%.

### Metabolismus

Metabolismus und Ausscheidung verlaufen nach nicht-linearer dosisabhängiger Kinetik. Haupt-sächlichster Metabolisierungsweg ist die Bindung an Glycin, v.a. in der Leber. Dabei entsteht Salicylsäure, die mit Glukuron- oder Schwefelsäure konjugiert wird. Die Ausscheidung erfolgt praktisch vollständig renal. Nach niedrigen Dosen (<3 g täglich) und bei normalem Urin werden 80% als Salicylsäure, 10% als Konjugate und 10% als freie Salicylsäure ausgeschieden. Die freie Salicylsäure wird pH-abhängig tubulär rückresorbiert.

### Elimination

Die biologische Halbwertszeit der Salicylsäure beträgt bei niedriger Dosierung ca. 2-3 Stunden, liegt aber nach höheren Dosen (>3 g täglich) infolge Sättigung des konjugierenden Enzymsystems höher. Bei stark saurem Urin werden zudem grössere Mengen freier Salicylsäure rückresorbiert, was die Halbwertszeit auf über 10 Stunden verlängern kann.

### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es aufgrund verzögerter Biotransformation zu einem verlangsamten Abbau der ASS zu Salicylsäure kommen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion können die inaktiven Konjugate der Salicylsäure kumulieren, während der Abbau der Salicylsäure im Plasma nicht beeinträchtigt wird.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

### Belegte Indikationen

Behandlung von leichten bis mässig starken, akuten Schmerzen (Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Bereich von Gelenken und Bändern, Rückenschmerzen, Schmerzen bei Erkältungskrankheiten).

Symptomatische Behandlung von Fieber.

## Dosierung/Anwendung

Alcacyl 500 Instant-Pulver (1 Beutel entspricht 500 mg ASS)

**Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren und schwerer als 40 kg**

**Übliche Einzeldosis:** 1-2 Beutel (0,5-1 g).

**Übliches Applikationsintervall:** alle 4-8 Stunden.

**Maximale Tagesdosis:** 6 Beutel (3 g).

### Korrekte Art der Einnahme

Das Medikament sollte mit viel Flüssigkeit (ca. 200 ml) möglichst nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Salicylate und/oder andere Entzündungshemmer (Antirheumatika), hämorrhagische Diathese, Magen-Darm-Ulcera, schwere Leberfunktionsstörungen, schwere Niereninsuffizienz, letztes Trimenon der Schwangerschaft.

### Vorsichtsmassnahmen

Die Bioverfügbarkeit dieses Präparates wurde nicht ausreichend untersucht, um es in höheren Dosen als Antirheumatikum zu verwenden.

**Vorsicht ist geboten bei:** Nieren- und/oder Leberinsuffizienz, chronischen oder rezidivierenden Magen- oder Duodenalbeschwerden, Asthma bronchiale oder allgemeiner Neigung zu Überempfindlichkeit, Nasenschleimhautpolypen, genetisch bedingtem Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel, gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten, Zuständen mit erhöhter Blutungsgefahr (z.B. Verletzungen, Dysmenorrhoe).

Der Patient muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass Schmerzmittel nicht ohne ärztliche Verordnung über längere Zeit regelmässig eingenommen werden dürfen. Längerdauernde Schmerzen bedürfen einer ärztlichen Abklärung.

Die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass bei chronischer Einnahme von Analgetika Kopfschmerzen auftreten können, die zu erneuter Einnahme und damit wiederum zum Unterhalt der Kopfschmerzen führen können (sog. Analgetika-Kopfweg).

Bei Kindern unter 12 Jahren, bei denen Verdacht auf Grippe oder Windpocken besteht, sollte die Anwendung von Alcacyl Instant-Pulver mit Vorsicht erfolgen (Reye-Syndrom). Ein Kausalzusammenhang dieses Syndroms mit der Einnahme von Salicylat-haltigen Arzneimitteln ist bisher allerdings nicht eindeutig erwiesen.

### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C, letztes Trimester D. Salicylate haben im Tierversuch unerwünschte Effekte (wie erhöhte Sterblichkeit, Wachstumsstörungen, Salicylat-Intoxikationen) auf den Föten gezeigt, es existieren jedoch keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Aufgrund bisheriger Erfahrungen scheint das Risiko bei normalen therapeutischen Dosen allerdings gering zu sein. Im letzten Trimenon der Schwangerschaft kann die Einnahme von Salicylaten zu Wehenhemmung und Blutungen, zu einer Verlängerung der Gestationsdauer und vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus führen. Salicylate gehen in die Muttermilch über. Die Konzentration in der Muttermilch ist gleich oder sogar höher als die mütterliche Plasmakonzentration. Bei den üblichen kurzzeitig angewandten Dosen (für Analgesie und Antipyrese) sind keine nachteiligen Folgen für den Säugling zu erwarten.

## Unerwünschte Wirkungen

### Magen-Darm-Trakt:

häufig Mikroblutungen, Magenbeschwerden;

gelegentlich Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen;

seltene Magen-Darm-Blutungen, Magen-Darm-Ulzerationen.

### Überempfindlichkeitsreaktionen:

gelegentlich Auftreten von Asthma;



selten Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von erytematösen/ekzematösen Hauterscheinungen, Urtikaria, Rhinitis, Bronchospasmus, angioneurotischem Ödem, Blutdruckabfall bis hin zum Schock; selten schwere Hautreaktionen bis hin zum Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse.

**Leber:**  
selten Leberfunktionsstörungen.

**Niere:**  
selten Nierenfunktionsstörungen.

**Blut und blutbildende Organe:**  
verlängerte Blutungszeit;  
selten Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Leukopenie, aplastische Anämie.

**ZNS-Reaktionen:**  
selten Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Sehstörungen, Schwerhörigkeit, Verwirrheitszustände.

**Sonstige:**  
selten Reye-Syndrom bei Kindern unter 12 Jahren mit einer viralen Infektion (z.B. Grippe oder Windpocken); selten Hypoglykämie, Eisenmangelanämie, Störungen des Säure-Basen-Haushaltes.

#### Interaktionen

Verstärkung der Wirkung von Antikoagulantien, oralen Antidiabetika oder Insulin, Barbituraten, Lithium, Sulfonamiden und Trijodthyronin. Erhöhung der Plasmakonzentration von Phenytoin und Valproat.

Verstärkung von Wirkung und Nebenwirkungen von allen nichtsteroidalen Antirheumatika.

Erhöhung der Methotrexat-Plasmakonzentration (Verstärkung der Nebenwirkungen von Methotrexat). Abschwächung der Wirkung von Aldosteronantagonisten (z.B. Spironolacton), Schleifendiuretika, Urikosurika (z.B. Probenecid, Sulfinpyrazon). Verlängerung der Plasmahalbwertszeit von Penicillinen. Zusammen mit Kortikosteroiden steigt das Risiko von Magen-Darm-Blutungen.

#### Überdosierung

Schwere Vergiftungserscheinungen können sich langsam, d.h. innert 12-24 Stunden nach Einnahme entwickeln. Nach oraler Einnahme einer Dosis bis 150 mg ASS/kg KG ist mit leichten, bei Dosen >300 mg/kg KG mit schweren Intoxikationen zu rechnen.

#### Symptome

Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Ohrensausen, Hörstörungen, Tremor, Verwirrheitszustände, Hyperthermie, Hyperventilation, Störungen des Säure-Basengleichgewichtes und der Elektrolyte, Exsikkose, Koma, Ateminsuffizienz.

#### Therapie

Angesichts der lebensbedrohenden Situation bei einer schweren Vergiftung müssen unverzüglich die notwendigen Massnahmen ergriffen werden: Verhinderung resp. Verminderung der Resorption, Magenspülung in Frühfällen (bis eine Stunde nach Einnahme), Aktivkohle repetitiv.

Elektrolyte kontrollieren und korrigieren. Glukosezufuhr.

Natriumbikarbonat zur Azidosekorrektur und zur Förderung der Ausscheidung (Urin-pH >8). Glycin: initial 8 g oral, dann alle 2 Stunden 4 g während 16 Stunden. Eventuell Hämo-perfusion oder Hämodialyse (Informationen können im Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum erfragt werden).

#### Sonstige Hinweise

Alcacyl 500 Instant-Pulver ist wie alle Medikamente ausser Reichweite von Kindern aufzubewahren.

Alcacyl 500 Instant-Pulver enthält kein Natrium und darf somit auch von Patienten mit einer salzarmen Diät eingenommen werden.

Alcacyl 500 Instant-Pulver ist vollständig wasserlöslich und hinterlässt weder im Glas noch im Mund ungelöste Partikel.

#### Haltbarkeit

Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden. Die Packung ist unter 25 °C zu lagern und vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### IKS-Nummern

48447.

#### Stand der Information

Januar 1998.  
RL88

## Allergo-spasmin®

Viatrix GmbH

### Synchronaerosol Antiasthmaikum

#### Zusammensetzung

**Wirkstoffe:** Natrii cromoglicas, Reproteroli hydrochloridum.

#### Synchron-Aerosol

**Dosis pro Sprühstoss:** 1,0 mg Natrii cromoglicas, 0,5 mg Reproteroli hydrochloridum.

**Hilfsstoffe:** Saccharinum, Aromatica, Excip. et Propellentia ad aerosolum, Doses pro vase 200, FKW/CFC 96% V/V.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Natrii cromoglicas wirkt präventiv bei sämtlichen Asthmaformen, unabhängig von ihrer Pathogenese. Es verhindert die Degranulation der Mastzellen und damit die Freisetzung von entzündungs- und krampfauslösenden Mediatoren.

Die bronchiale Hyperreagibilität wird bei längerfristiger Anwendung reduziert. Provokationstests mit Allergenen haben gezeigt, dass die Substanz sowohl den sofort auftretenden Bronchospasmus (Sofort-Reaktion) als auch die sogenannte Spät-Reaktion (nach mehreren Stunden auftretender Bronchospasmus) verhindern kann.

Reproteroli hydrochloridum ist ein Bronchospasmolytikum (Sympathomimetikum), das selektiv auf die Beta-2-Rezeptoren wirkt. Die Wirkung am Herzen ist wie bei anderen Beta-2-Sympathomimetika gering.

#### Pharmakokinetik

Nach Inhalation von Natrii cromoglicas gelangen bis zu 10% des Wirkstoffes in die tieferen Atemwege und werden dort vollständig resorbiert. Reproteroli hydrochloridum wird von der Lunge gut absorbiert.

Der Wirkstoffanteil von Natrii cromoglicas, der sich in Mund und Rachen niederschlägt, wird verschluckt und ohne nennenswerte Resorption (2%) über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden.

Die Reproteroli hydrochloridum-Plasmaspiegel nach Inhalation von 2 Sprühstößen Allergo-spasmin liegen weit unter 1 µg/ml.

Die Eliminierung von Natrii cromoglicas erfolgt in unmetabolisierter Form mit einer biologischen Halbwertszeit von weniger als 2 Stunden zu etwa gleichen Teilen renal und biliär.

Die Plasma-Halbwertszeit von Reproteroli hydrochloridum liegt bei 0,46-0,64 Stunden, wobei ein Hauptmetabolit (Tetrahydroisochinolin-Derivat) und ein Sekundärmetabolit (konjugierte Form des Primärmetaboliten) gebildet werden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Keiner der Metaboliten weist eine sympathomimetische Wirkung auf.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zur Prävention und Langzeittherapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen, Asthma bronchiale (allergische und nicht-allergische Asthmaformen, ausgelöst durch Belastung, Stress oder Infekt), chronische obstruktive Bronchitis.

Die Komponente Natrii cromoglicas wirkt vor allem antientzündlich, weshalb das Präparat seine beste Wirkung erzielt, wenn es vor zu erwartender Allergenexposition oder als Dauertherapie gegeben wird.

#### Dosierung/Anwendung

Die Dosierung erfolgt individuell nach Art und Schwere der Erkrankung.

Bei der Dauerbehandlung richtet sich die Dosierung nach dem Ausmass der Atemwegssymptomatik (Husten, Auswurf, Atemnot).

Die Initialdosis beträgt für Erwachsene und Kinder 2 Sprühstöße 4x täglich, wobei ein Abstand von mindestens 3 Stunden einzuhalten ist.

Sobald die Krankheit unter Kontrolle ist, kann die Dosierung bis auf das zur Aufrechterhaltung der Symptomfreiheit erforderliche Mass reduziert werden.

Zur gezielten Vorbeugung bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarem Allergenkontakt können etwa 10-15 Minuten vorher zusätzlich zwei Sprühstöße Allergo-spasmin inhaliert werden. Dies ist in der Regel jedoch nur erforderlich, wenn die vorhergehende Inhalation im Rahmen der Dauertherapie mehr als 3 Stunden zurückliegt.

Zur Akutbehandlung plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot kann zusätzlich ein Sprühstoss Allergo-spasmin inhaliert werden. Dies führt in den meisten Fällen bereits zu einer raschen Erleichterung der Atmung. Kann eine sich rasch verschlimmernde Symptomatik durch weitere Inhalation nicht kontrolliert werden, muss unverzüglich ein Arzt oder Spital aufgesucht werden.

Eine Tagesdosis von 16 Sprühstößen sollte nicht überschritten werden, da kein zusätzlicher therapeutischer Nutzen zu erwarten ist.

Der Krankheitsverlauf und Behandlungserfolg sollten durch regelmässige ärztliche Untersuchung überprüft werden. Eine tägliche Selbstkontrolle nach Anleitung durch den Arzt, z.B. durch die Aufzeichnung des mit dem Peak-Flow-Meter gemessenen Atemstosses ist empfehlenswert.

Kommt es mit der verordneten Dosis zu keiner befriedigenden Besserung des Krankheitsverlaufs, ist ärztliche Beratung erforderlich, um den Therapieplan gegebenenfalls durch eine Änderung der Dosierung oder durch Kombination mit anderen antiinflammatorischen oder bronchodilatierenden Arzneimitteln anzupassen bzw. neu festzulegen.

Die Anwendung von Allergo-spasmin Synchron-Aerosol erfolgt mit einem speziellen Inhalator. Durch das aufklappbare Verlängerungsrohr (Spacer) wird der Abstand zwischen Mund und Ventilöffnung vergrössert. Es wird gewissermassen eine «Bremsstrecke» eingebaut. Die zeitliche Koordinierung von Betätigung des Aerosolventils und gleichzeitiger Inhalation wird hierdurch für den Patienten erleichtert. Ausserdem werden die Aerosolpartikel mit zunehmender Entfernung vom Sprühhorn langsamer und erreichen eine atemgerechtere Geschwindigkeit. Gleichzeitig verdunstet das Treibgas, so dass nur die gewünschten Wirkstoffe in die Lunge eingeatmet werden.

Bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren sowie bei Patienten mit erheblichen Koordinationsschwierigkeiten empfiehlt es sich, die Inhalation unter Verwendung einer Vorschaltkammer durchzuführen.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe.

##### Vorsichtsmassnahmen

Vorsicht ist jedoch geboten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit kurzlichem Myocardinfarkt, Angina pectoris, tachykarden Herzrhythmusstörungen, Hyperthyreose, Hypertonie oder Phäochromozytom. Erfahrungsgemäss bereitet es Schwierigkeiten, bei Kindern vor dem Schulalter eine korrekte Inhalation mit einem Dosier-Aerosol durchzuführen. In diesen Fällen sollte die Verordnung einer Vorschaltkammer erwogen werden.

##### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie B.

Die Anwendung während einer Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimesters, ist sorgfältig abzuwägen. Gegen Ende einer Schwangerschaft sollte die wehenhemmende Wirkung von Reproteroli hydrochloridum berücksichtigt werden.

Reproduktionsstudien bei Tieren mit den Einzelsubstanzen haben keine Risiken für die Föten gezeigt. Die Kombination wurde nicht gesondert untersucht. Es sind keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen verfügbar.

#### Unerwünschte Wirkungen

Bei besonders empfindlichen Patienten kann es nach Inhalation von Reproterol zu einem leichten Zittern der Finger, Tachykardie, Schlaflosigkeit und Schweißausbruch kommen. Diese Nebenerscheinungen treten jedoch nur selten auf (unter 0,1%).

Leichte Irritationen des Rachens, Husten und vorübergehende Atembeschwerden können vorkommen. Wie bei anderen inhalativen Therapien kann es direkt nach der Inhalation zu einem paradoxen Bronchospasmus kommen. In solchen Fällen sollte das Präparat abgesetzt und eine alternative Therapie verordnet werden.

In sehr seltenen Fällen wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen (Quincke-Ödem, Bronchospasmus, Hypotonie, Kreislaufkollaps) im Zusammenhang mit Natrii cromoglicas berichtet.

#### Interaktionen

Eine Begleittherapie mit Beta-Sympatholytika (Beta-Blocker) setzt den Wert dieser Therapie herab. Bronchodilatoren können die Nebenwirkungen verstärken.

#### Überdosierung

Symptome einer pharmakodynamisch bedingten Intoxikation sind in tierexperimentellen Untersuchungen auch bei hohen Dosierungen von Natrii cromoglicas nicht aufgetreten. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften der Substanz ist auch beim Menschen durch Überdosierung keine Intoxikation zu erwarten.

Typische Symptome und Anzeichen einer Überdosierung, verursacht durch den Wirkstoff Reproterol, sind: Palpitationen, Arrhythmien, Kopfschmerzen, Angstzustände, Tremor, tonische Muskelkrämpfe. Manchmal kommt es zu einem Blutdruckabfall.

Laborbefunde: Hyperglykämie, Hypokaliämie und manchmal Lactatacidose. Eine festgestellte Hypokaliämie verlangt normalerweise keine Behandlung.

#### Therapie

Bei schwacher Überdosierung ist die Dosis zu reduzieren. Wenn darauf der bronchospasmolytische Effekt ungenügend wird, soll die Dosis sehr langsam gesteigert werden.

Tachykarde Arrhythmien werden evtl. durch Verabreichung eines kardioselektiven Beta-Blockers (z.B. Metoprolol) behandelt. Jedoch sollten Beta-Blocker we-

## Allergovit®

gen einer möglichen bronchialen Obstruktion mit Vorsicht angewendet werden.

Laborwerte wie Säure-Base-Gleichgewicht, Blutzucker und Elektrolyte sollen überprüft werden. Stetige Überwachung von Blutdruck und Herzrhythmus ist angezeigt.

Wenn die  $\beta_2$ -induzierte Reduktion des peripheren Gefässwiderstandes einen deutlichen Blutdruckabfall bewirkt, müssen Plasmaexpander verabreicht werden.

### Sonstige Hinweise

#### Hinweise

Vor Sonnenbestrahlung und Erwärmung schützen. Nicht in Reichweite von Kindern aufbewahren.

#### Halbbarkeit

Verfalldatum beachten.

#### IKS-Nummern

47642.

#### Stand der Information

Oktober 1996.

RL88

## Allergovit®

Allergopharma AG

Zur präseasonalen Kurzzeit-Therapie mit Stärken A und B Allergoid-Depot zur spezifischen Hyposensibilisierung

### Zusammensetzung

**Wirkstoffe:** Allergovit ist ein Allergoid-Depot, hergestellt unter Anwendung des Allergoid-Prinzips aus verschiedenen Allergenen (z.B. Pollen). Die jeweilige Zusammensetzung richtet sich nach dem individuellen Sensibilisierungsspektrum des Patienten. Die einzelnen Allergoide sind anteilmässig auf der Packung angegeben. Die Standardisierung erfolgt in UT (UT = Unité Thérapeutique = Therapeutische Einheit; basierend auf Aktivitätsbestimmung mittels RAST-Inhibition); Stärke A enthält 1000 UT/ml, Stärke B enthält 10 000 UT/ml.

Allergovit steht zur Einleitung der Behandlung und zur Weiterbehandlung mit den Stärken A und B zur Verfügung.

Allergovit liegt als Suspension (Aufschwemmung) vor und zeigt daher nach dem Aufschütteln eine deutlich erkennbare Trübung. In Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial und der Konzentration ist Allergovit unterschiedlich gefärbt (Stärke B ist etwas stärker gefärbt als Stärke A).

**Hilfsstoffe:** Natriumchlorid, Aluminiumhydroxid, Conserv.: 4 mg/ml Phenol, Wasser.

### Eigenschaften/Wirkungen

Bei der subkutanen Hyposensibilisierung mit Allergovit werden steigende Dosen des die allergische Reaktion auslösenden Allergens in Form der Allergoide injiziert, um allergische, IgE-vermittelte Krankheiten zu behandeln.

Die verantwortlichen Allergene sind vorgängig durch eine eingehende allergologische Abklärung (ausführliche Anamnese, Hautteste und evtl. RAST, Provokationsteste usw.) genau zu ermitteln. Testung und Hyposensibilisierung sollen nur von einem allergologisch geschulten Arzt durchgeführt werden.

Als wahrscheinlich wichtigste Veränderung erhöht sich während der subkutanen Hyposensibilisierung der Spiegel des allergenspezifischen Immunglobulin G.

### Pharmakokinetik

Die Allergoide sind an Aluminiumhydroxid gebunden und werden nach der Injektion von diesem Adsorbens langsam freigesetzt.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Allergische (IgE-vermittelte) Krankheiten inhalativer Genese, wie Heuschnupfen, allergisches Asthma bronchiale, allergische Tracheo-Bronchitis, Rhinitis und Konjunktivitis usw., die durch nicht ausschaltbare (ubiquitär) Allergene ausgelöst werden.

### Dosierung/Anwendung

#### I. Allgemeine Hinweise

Grundsätzlich gilt:

Die Dosierung muss individuell erfolgen; die empfohlene Dosierung kann nur als Richtschnur dienen, auch sie muss dem individuellen Therapieverlauf angepasst werden. So kann bei hochsensibilisierten Patienten und Kindern eine vorsichtiger Dosissteigerung unter Einführung von Zwischendosen angezeigt sein.

Der Empfindlichkeitsgrad des Patienten wird nach Anamnese, Hautreaktionen und Provokationsproben bestimmt.

I.1. Die Injektionen werden während der Steigerung der Dosis im Abstand von 7 Tagen verabreicht; keinesfalls dürfen die Injektionsintervalle 7 Tage unterschreiten, jedoch können sie (bei patientenbezogenen

Anlässen) bis auf 14 Tage ausgedehnt werden. Die Dosissteigerung muss schonend bis zur individuellen Toleranzdosis erfolgen. Sie stellt die individuelle Höchstdosis des Patienten dar und darf nicht überschritten werden, da sonst allergische Nebenreaktionen auftreten könnten.

I.2. Die Injektionen werden vom Arzt unter sterilen Kauteilen langsam und tief subkutan alternierend an der Streckseite der Oberarme handbreit über dem Ellenbogen mit einer kurz angeschliffenen Kanüle verabreicht. Eine tiefe subkutane Injektion wird durch Anheben einer Hautfalte erleichtert. Eine intravasale Injektion ist unbedingt zu vermeiden (aspirieren!).

Eine anschliessende breite Kompression der Injektionsstelle für die Dauer von 5 Minuten mit einem Tupfer durch den Patienten selbst kann das Risiko eines versehentlichen intravasalen Allergoideinstroms vermindern. Der Patient muss nach jeder Injektion mindestens 30 Minuten überwacht werden mit anschliessender ärztlicher Beurteilung.

I.3. Auf eine regelmässige Dosissteigerung ist zu achten. Sie darf jedoch nur dann erfolgen, wenn die letzte Dosis ohne gesteigerte Lokalreaktion, milde oder schwere Allgemeinreaktion vertragen wurde. Andernfalls ist mit der Dosis um eine oder mehrere Stufen zurückzugehen. Bei der anschliessenden Weiterbehandlung sind - unter Einhaltung des vorgeschriebenen Injektionsintervalles - Zwischenstufen einzulegen. Die Weiterführung der Behandlung muss unbedingt dem Verlauf und Schweregrad der allergischen Nebenreaktionen entsprechen! Als Anhaltspunkt kann folgendes Schema gelten:

a) Bei Lokalreaktionen von 4-10 cm Schwellungsdurchmesser kann die zuletzt gut vertragene Dosis wiederholt werden.

b) Gesteigerte Lokalreaktion: Die zuletzt gut vertragene Dosis wiederholen.

c) Milde Allgemeinreaktion: Die zuletzt gegebene Dosis um 2-3 Stufen verringern.

d) Schwere Allgemeinreaktion: Neubeginn der Therapie mit Stärke A (oder Stärke 0) mit zusätzlichen Dosiszwischenstufen.

Auch nach Therapieunterbrechungen, z.B. bei Impfungen, Infekten, Urlaub etc. ist die Dosis entsprechend zu reduzieren und die anschliessende Dosissteigerung gemäss der Dosierungsrichtlinie im Abstand von 7 (-14) Tagen durchzuführen.

Vor jeder Injektion ist nach der Verträglichkeit der zuletzt gegebenen Dosis zu fragen und diese zu dokumentieren sowie eine Anamnese in bezug auf eine eventuelle Begleittherapie, Kontraindikationen, verordnete Allergenkarenz etc. zu erheben; bei Asthmatikern ist im Bedarfsfall eine orientierende Lungenfunktion (z.B. Peak flow-Messung) durchzuführen. Aufgrund dieser Zwischenanamnese ist die Dosis für jede Injektion individuell zu bestimmen.

Vor jeder Injektion ist anhand des Patientennamens zu überprüfen, dass das für den Patienten angefertigte Präparat zur Injektion eingesetzt wird.

I.4. Das Behandlungsergebnis hängt u.a. von der erreichten Höchstdosis ab. Die Dosissteigerung soll daher bis zur Toleranzdosis, d.h. der individuellen Höchstdosis des Patienten erfolgen, diese jedoch nicht überschreiten.

Als Maximaldosis gilt 0,6 ml der Stärke B. Dagegen ist die individuelle Höchstdosis eines jeden Patienten von unterschiedlicher Höhe. Sie kann sowohl im Konzentrationsbereich der Stärke A als auch der Stärke B liegen.

I.5. Die Behandlungsdauer beträgt im allgemeinen 2-3 Jahre, möglichst ein Jahr über die Beschwerdefreiheit hinaus.

I.6. Bei Kindern und bei hochsensibilisierten Patienten wird die spezifische Hyposensibilisierung gegebenenfalls mit Stärke 0 (= 1/10 der Stärke A) begonnen, die vom Arzt mittels Verdünnungslösung hergestellt werden kann.

I.7. Vor der ersten Injektion aus einer neuen Packung muss der behandelnde Arzt das gelieferte Präparat hinsichtlich Patientennamen, Zusammensetzung und Konzentration überprüfen. Beim Übergang auf eine neue Packung zur Fortsetzung der Behandlung (z.B. beim Verlust einer Flasche) darf die erste Dosis aus der neuen Packung höchstens die Hälfte der zuletzt gegebenen Dosis betragen. Anschliessend kann die Dosis wieder gemäss der Dosierungsrichtlinie im Abstand von 7 (-14) Tagen gesteigert werden.

I.8. Ist eine parallele Therapie mit zwei (Semi)-Depot-Präparaten angezeigt, so ist zwischen den beiden Injektionen ein Intervall von mindestens 30 Minuten einzuhalten, sofern die Injektionen am selben Tag durchgeführt werden; dabei darf die zweite Injektion nur dann gegeben werden, wenn die erste Injektion ohne gesteigerte Lokalreaktion, milde oder schwere Allgemeinreaktion vertragen wurde. Zur besseren Vermeidung von Kumulationseffekten empfiehlt es sich, die Injektionen im Abstand von 2-3 Tagen zu verabreichen. Das Injektionsintervall für denselben

Extrakt darf 7 Tage nicht unterschreiten. Um die jeweilige Reaktionsschwelle beurteilen zu können, empfiehlt es sich, grundsätzlich den einen Extrakt in den linken und den zweiten Extrakt in den rechten Oberarm zu injizieren.

I.9. Die Flasche ist vor Gebrauch gründlich zu schüttern, um eine gleichmässige Verteilung des Adsorbats zu erreichen.

I.10. Wird die (Allergen-)Zusammensetzung gegenüber einer früheren Zusammensetzung geändert, z.B. weil sich das Sensibilisierungsspektrum des Patienten geändert hat, so muss die Therapie wieder mit der schwächsten Konzentration neu begonnen werden; dies gilt auch für den Fall, dass vorher mit einem anderen Präparat (auch oral) hyposensibilisiert wurde.

### II. Erstbehandlung

II.1. Die Erstbehandlung wird unbedingt mit der niedrigsten Dosis der schwächsten Konzentration (Stärke A oder Stärke 0) eingeleitet.

II.2. Die Einleitung der Behandlung erfolgt bei saisongebundenen Allergenen (z.B. Pollen) präseasonal, d.h. sie kann ca. 7 Wochen vor der zu erwartenden Pollenflugzeit beginnen. Die Injektionen werden bis ca. eine Woche vor Beginn des Pollenfluges durchgeführt.

II.3. Wird die Erstbehandlung um mehr als 2 (bis zu 4) Wochen unterbrochen, darf die Therapie aus Vorsichtsgründen höchstens mit der Hälfte der zuletzt gegebenen Dosis fortgesetzt werden. Bei Unterbrechungen von mehr als vier Wochen muss die Therapie erneut eingeleitet werden.

### III. Weiterbehandlung

III.1. Die Weiterbehandlung mit Allergovit erfolgt im nächsten Jahr präseasonal mit einem neuen Präparat mit den Stärken A und B (siehe «Erstbehandlung»).

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Fieberhafte Infekte und Entzündungen des Respirationstraktes; irreversible Sekundärveränderungen des Reaktionsorgans (Emphysem, Bronchiektasen u.a.); schwere chronische und entzündliche Erkrankungen; multiple Sklerose; Autoimmunerkrankungen, Immundefekte (auch gleichzeitige Immunsuppression), immunkomplexinduzierte Immunopathien; aktive Lungen- und Augentuberkulose; schwere psychische Störungen; Schwangerschaft; gleichzeitige Betablockerbehandlung; Vorsicht bei Herz-Kreislauf-Insuffizienz. Da Adrenalin zur Behandlung von allergischen Nebenreaktionen empfohlen wird, müssen die Adrenalin-Gegenanzeigen beachtet werden.

Bei gleichzeitiger Impfung gegen virale oder bakterielle Krankheitserreger soll zwischen der letzten Allergovit-Injektion und dem Impftermin ein Abstand von einer Woche liegen. Die Fortsetzung der Hyposensibilisierung erfolgt 2 Wochen nach der Impfung mit der Hälfte der zuletzt verabfolgten Dosis, anschliessend kann wieder gemäss der Dosierungsrichtlinie im Abstand von 7 (-14) Tagen gesteigert werden.

Die Hyposensibilisierungsbehandlung wird für Erwachsene sowie für Kinder ab 6 Jahren empfohlen. Bei Kindern unter 6 Jahren wird die Indikation zur subkutanen Hyposensibilisierung zurückhaltend gestellt, u.a. wegen geringerer Akzeptanz und Mitarbeit als bei Erwachsenen.

Zum Zeitpunkt der Hyposensibilisierungsinjektion soll der Patient frei von wesentlichen Erkrankungen sein, insbesondere dürfen keine erheblichen asthmatischen Beschwerden vorliegen.

#### Vorsichtsmassnahmen

Bei Asthmatikern ist besondere Vorsicht geboten. Nach der Injektion sind für ca. 12 Stunden körperliche Anstrengungen (auch Alkohol, Sauna, heisses Dusch etc.) zu vermeiden. Müdigkeit tritt nach der Injektion nur gelegentlich auf, hierauf haben besonders Autofahrer zu achten.

#### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C: Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Eine Schwangerschaft soll als Kontraindikation angesehen werden, da das stets vorhandene, wenn auch geringe Risiko einer überschüssigen allergischen Reaktion eher zu einer Schädigung des Fötus führen könnte, als dies bei Unterlassung einer Hyposensibilisierung gegeben ist.

Eine Hyposensibilisierung während der Stillzeit ist möglich.

### Unerwünschte Wirkungen

Bei genauer Beachtung der Injektionsintervalle und adäquater individueller Dosissteigerung kommen allergische Nebenreaktionen bei der Behandlung mit Allergovit nur gelegentlich vor. Sie sind meist von milder Verlaufsform. So kann eine verzögerte Lokalreaktion (Schwellung) bis zu 10 cm Durchmesser im Umkreis der Injektionsstelle auftreten. Sie ist als sichtbarer Ausdruck der Immunantwort zu werten. Dennoch muss mit gesteigerten Lokal- und/oder Allgemeineraktionen gerechnet werden (dann sofort die Allergoid-

zufuhr unterbrechen!). Aus diesem Grunde muss eine sogenannte «Schockapotheke» bereitstehen. Der Patient muss nach jeder Injektion mindestens 30 Minuten überwacht werden mit anschließender ärztlicher Beurteilung. Zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen wird auf die untenstehenden Richtlinien verwiesen. Je nach Einzelfall ist ein abweichendes ärztliches Handeln erforderlich (siehe auch «Überdosierung»).

Nach der Injektion sind für ca. 12 Stunden körperliche Anstrengungen (auch Alkohol, Sauna, heisses Duschen etc.) zu vermeiden. Müdigkeit tritt nach der Injektion nur gelegentlich auf, hierauf haben besonders Autofahrer zu achten.

In seltenen Fällen können Granulombildungen beobachtet werden, insbesondere bei zu oberflächiger Injektionstechnik.

Ein atopisches Ekzem kann unter der Hyposensibilisierung exazerbieren.

Ein anaphylaktischer Schock kann wenige Sekunden bis Minuten nach der Allergoid-Injektion auftreten, häufig noch vor Ausbildung einer Lokalreaktion. Als typisches Alarmsyndrom gelten Brennen, Jucken und Hitzegefühl auf und unter der Zunge, im Rachen und besonders in den Handtellern und Fusssohlen.

Die vordringliche und lebensrettende Massnahme ist die äusserst vorsichtige und sehr langsame intravenöse Adrenalin-Injektion, die vor allen anderen Massnahmen zu erfolgen hat (mit sofortiger Volumensubstitution). Dosierung der klinischen Situation anpassen! Eine gebrauchsfertige Adrenalin-Spritze muss immer für den sofortigen Einsatz vorbereitet sein. In seltenen Fällen können auch noch Stunden nach der Hyposensibilisierung Nebenreaktionen auftreten, über die der Patient den behandelnden Arzt vor der nächsten Injektion informieren soll. Im Zweifelsfall und insbesondere bei Auftreten von Allgemeinreaktionen soll der Patient seinen Arzt umgehend konsultieren.

#### Interaktionen

Eine gleichzeitige Behandlung mit symptomatischen Antiallergika (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Mastzellstabilisatoren) kann die Toleranzgrenze des Patienten beeinflussen, so dass bei Absetzen dieser Antiallergika die bis dahin erreichte Allergovit-Dosis gegebenenfalls erniedrigt werden muss, um allergische Nebenreaktionen zu vermeiden.

Die gleichzeitige Gabe blutdrucksenkender Mittel, insbesondere von ACE-Hemmern, kann die vasodilatierende Wirkung von Histamin verstärken (additiver Effekt), das bei Überdosierung des Hyposensibilisierungs-Therapeutikums freigesetzt werden kann. Während der Hyposensibilisierung sind die ursächlichen und mit ihnen kreuzreagierenden Allergene so gut als möglich zu meiden.

#### Überdosierung

Bei genauer Beachtung der Injektionsintervalle und adäquater individueller Dosissteigerung kommen allergische Nebenreaktionen bei der Behandlung mit Allergovit nur gelegentlich vor. Dennoch muss mit gesteigerten Lokal- und/oder Allgemeinreaktionen gerechnet werden (dann sofort die Allergoidzufuhr unterbrechen!). Aus diesem Grunde muss eine sogenannte «Schockapotheke» bereitstehen. Ein anaphylaktischer Schock kann wenige Sekunden bis Minuten nach der Allergoid-Injektion auftreten, häufig nach vor Ausbildung einer Lokalreaktion. Als typisches Alarmsyndrom gelten Brennen, Jucken und Hitzegefühl auf und unter der Zunge, im Rachen und besonders in den Handtellern und Fusssohlen. Die vordringliche und lebensrettende Massnahme ist die äusserst vorsichtige und sehr langsame intravenöse Adrenalin-Injektion, die vor allen anderen Massnahmen zu erfolgen hat (mit sofortiger Volumensubstitution). Dosierung der klinischen Situation anpassen! Eine gebrauchsfertige Adrenalin-Spritze muss immer für den sofortigen Einsatz vorbereitet sein.

#### Therapie

Nach Auftreten von Nebenreaktionen ist die Allergovit-Dosis zu reduzieren. Der Patient muss nach jeder Injektion mindestens 30 Minuten überwacht werden mit anschließender ärztlicher Beurteilung. Schockpatienten müssen mindestens 24 Stunden ärztlich überwacht werden.

#### Sonstige Hinweise

##### Haltbarkeit

Die Haltbarkeit ist aus dem Etikett ersichtlich (max. 12 Monate). Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die Lagerung des Präparates muss bei +2 °C bis +8 °C im Kühlschrank erfolgen (nicht gefrieren!). Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

#### IKS-Nummern

51996.

#### Stand der Information

Mai 1993.

RL88

## allo-basan® 300

Sandoz Pharmaceuticals AG

### AMZV 9.11.2001

#### Zusammensetzung

Wirkstoff: Allopurinol.

Hilfsstoffe: Excipients pro compresso.

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tabletten zu 300 mg Allopurinol.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

allo-basan 300 ist indiziert zur Verminderung der Bildung von Uraten/Harnsäure, wenn bereits Urate/Harnsäure abgelagert wurden (z.B. bei Gichtarthritis, Hauttophi und Nephrolithiasis) oder wenn ein vorhersehbares klinisches Risiko besteht (z.B. Malignombehandlung, die zur akuten Harnsäure-Nephropathie führen kann).

Solche Urat-/Harnsäure-Ablagerungen werden beobachtet bei: idiopathischer Gicht, Harnsäurelithiasis, akuter Harnsäure-Nephropathie, Neoplasien und Myeloproliferationen mit erhöhtem Zellerfall, wobei der Uratspiegel spontan oder nach Chemotherapie erhöht sein kann; und bei Überproduktion von Harnsäure infolge Enzymdefekt: Hypoxanthinguaninphosphoribosyl-Transferase (Lesch-Nyhan-Syndrom), Glucose-6-phosphatase (Glycogenspeicherkrankheit), Phosphoribosylpyrophosphat-Synthetase, Phosphoribosylpyrophosphat-Transferase, Adeninphosphoribosyl-Transferase.

allo-basan 300 ist indiziert zur Behandlung bei Nierensteinen, bedingt durch Mangel an Phosphoribosyl-Transferase.

allo-basan 300 wird auch angewendet zur Behandlung rezidivierender Kalzium-Oxalatsteine, wenn gleichzeitig eine Hyperurikosurie vorliegt und wenn Trinkkuren und Diät versagen.

#### Dosierung/Anwendung

##### Übliche Dosierung beim Erwachsenen

Die Dosierung richtet sich nach der Höhe der Serumharnsäure und der Schwere der Erkrankung. Die maximale Dosis liegt bei 900 mg, die kleinste wirksame Dosis bei 100 mg täglich. Sie ist individuell festzulegen (cave: Auslösung einer Gichtkrise!). Die Initialdosis beträgt in der Regel 1-2 Tabletten täglich, die Erhaltungsdosis nach Abbau der erhöhten Harnsäurewerte, ½ bis 1 Tablette täglich.

Ist eine Dosierung auf Körpergewichtsbasis erforderlich, so sollten 2-10 mg/kg täglich verwendet werden.

##### Spezielle Dosierungsanweisungen

##### Kinder

Die Anwendung bei Kindern ist selten indiziert, ausgenommen bei Neoplasien (speziell Leukämien) und bei gewissen Enzymdefekten (Lesch-Nyhan).

##### Kinder unter 15 Jahren

10-20 mg/kg täglich bis zu einer maximalen Dosis von 400 mg täglich.

##### Ältere Patienten

Es gibt keine speziellen Daten. Es sollte die niedrigste Dosierung gewählt werden, die eine befriedigende Harnsäure-Reduktion bewirkt. Es sollten speziell die Abschnitte «Niereninsuffizienz» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» beachtet werden.

##### Niereninsuffizienz

Da Allopurinol und seine Metabolite durch die Niere ausgeschieden werden, kann eine Insuffizienz zu einer Retention der Substanz und/oder ihrer Metaboliten mit einer Verlängerung der Plasmahalbwertszeit führen (siehe auch unter «Pharmakokinetik»).

Bei schwerer Niereninsuffizienz kann es ratsam sein, weniger als 100 mg täglich zu verwenden oder das Zeitintervall (mehr als 1 Tag) zu vergrössern.

Wenn die Möglichkeit besteht, die Plasma-Oxipurinol-Konzentration zu bestimmen, sollte die Dosierung so gewählt werden, dass der Spiegel unter 100 µmol/l (15,2 µg/ml) liegt.

##### Dialyse

Allopurinol und seine Metabolite werden durch die Dialyse entfernt. Wird die Dialyse 2-3mal wöchentlich durchgeführt, sollten unmittelbar danach 300-400 mg allo-basan 300 verabreicht und keine Therapie im Intervall durchgeführt werden.

##### Leberinsuffizienz

Es sollte eine reduzierte Dosis bei Patienten mit ungenügender Leberfunktion verwendet werden. Periodische Leberfunktionsteste sind besonders zu Beginn der Therapie zu empfehlen.

##### Neoplasien, Lesch-Nyhan

Es ist empfehlenswert, eine bestehende Hyperurikämie und/oder Hyperurikosurie vor der Zytostatika-Therapie mit allo-basan 300 zu behandeln, bzw. mit der allo-basan 300-Gabe bereits 1-2 Tage vor der

Strahlen- oder Zytostatika-Therapie zu beginnen.

Eine genügende Flüssigkeitszufuhr ist wichtig, um eine optimale Diurese zu erreichen und um die Uratlöslichkeit zu erhöhen, sollte eine Alkalinisierung des Urins angestrebt werden. Die Dosierung von allo-basan 300 sollte möglichst niedrig gehalten werden.

Besteht eine Harnsäure-Nephropathie oder eine eingeschränkte Nierenfunktion anderer Pathologie sollte der Abschnitt «Niereninsuffizienz» befolgt werden.

Dieses Vorgehen kann das Risiko einer Xanthin- und/oder Oxipurinolablagung, die das klinische Bild komplizieren, vermindern (siehe «Interaktionen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

##### Korrekte Art der Einnahme

allo-basan 300 kann 1x täglich nach einer Mahlzeit mit viel Flüssigkeit eingenommen werden.

Übersteigt die tägliche Dosis 300 mg oder zeigen sich gastrointestinale Unverträglichkeiten, ist eine mehrmals tägliche Dosierung vorzuziehen.

Die Dosis soll der Serumuratkonzentration und dem Urinurat- bzw. Harnsäurespiegel entsprechend angepasst werden.

#### Kontraindikationen

allo-basan 300 ist kontraindiziert bei bekannter Unverträglichkeit gegenüber Allopurinol.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

allo-basan 300 sollte sofort abgesetzt werden beim Auftreten von Hauterscheinungen oder anderen Nebenwirkungen. Bei vorliegenden Leber- oder Nierenkrankungen sollte die Dosis reduziert werden.

Patienten unter antihypertensiver Behandlung oder Herzinsuffizienz, die z.B. Diuretika oder ACE-Hemmer einnehmen, könnten gleichzeitig eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und daher sollte Allopurinol mit Vorsicht gebraucht werden.

Eine asymptomatische Hyperurikämie wird nicht per se als eine Indikation für die Anwendung von allo-basan 300 betrachtet. Eine Änderung der Trinkgewohnheiten und diätetische Massnahmen zusammen mit dem Beheben der auslösenden Ursache können den Zustand verbessern.

Die Allopurinol-Behandlung sollte erst nach vollständigem Abklingen eines akuten Anfalls begonnen werden, da sonst weitere Attacken ausgelöst werden könnten. Auch zu Beginn der allo-basan 300-Therapie kann ein akuter Gichtanfall ausgelöst werden. Es ist daher empfehlenswert, prophylaktisch ein entsprechend entzündungshemmendes Mittel oder Colchizin für mindestens 1 Monat einzusetzen. Es sollte die Literatur resp. die Fachinformation des betreffenden Präparates für die Dosierungsanweisung und Vorsichtsmassnahmen konsultiert werden. Bei Gichtanfällen wird die Allopurinolgabe unverändert fortgeführt und die übliche Therapie (Colchizin, Indometacin) angewendet.

Bei stark erhöhter Bildung von Harnsäure (wie bei Neoplasien und deren Behandlung, Lesch-Nyhan) kann die absolute Konzentration von Xanthin im Urin in seltenen Fällen genügen, um im Harntrakt Konkreme zu bilden. Das Risiko kann vermindert werden durch genügende Flüssigkeitszufuhr sowie Alkalisierung (mindestens Neutralisierung) des Harns.

Adäquate allo-basan 300-Therapie führt zur Auflösung von grossen Harnsäuresteinen im Nierenbecken, was zu Ureter-Konkrementen führen könnte.

#### Interaktionen

**6-Mercaptopurin/Azathioprin:** Azathioprin wird zu 6-Mercaptopurin metabolisiert, das durch die Xanthinoxidase inaktiviert wird. Werden 6-Mercaptopurin (Puri-Methol) oder Azathioprin (Imurek) zusammen mit allo-basan 300 verabreicht, sollte nur ¼ der üblichen Dosis von 6-Mercaptopurin oder Azathioprin gegeben werden, da die Hemmung der Xanthinoxidase deren Wirkung verlängert.

**Adeninarabinosid:** Allopurinol scheint die Plasmahalbwertszeit von Adeninarabinosid zu verlängern, deshalb ist bei gleichzeitiger Gabe eine erhöhte Toxizität zu erwarten.

**Urikosurika:** Oxipurinol, der Hauptmetabolit von Allopurinol und selber therapeutisch aktiv, wird in ähnlicher Weise wie die Urate durch die Nieren ausgeschieden. Daher vermögen Substanzen mit urikosurischer Wirkung wie Probenecid oder hohen Dosen von Salicylaten die Ausscheidung von Oxipurinol zu beschleunigen. Dies könnte die therapeutische Wirksamkeit von allo-basan 300 vermindern. Die klinische Bedeutung muss im Einzelfall überprüft werden.

**Chlorpropamid:** Bei verminderter Nierenfunktion und gleichzeitiger Gabe von Chlorpropamid besteht das Risiko einer verlängerten hypoglykämischen Phase, weil Allopurinol und Chlorpropamid sich bei der Ausscheidung in den renalen Tubuli konkurrenzieren können.

**Antikoagulantien:** Es gibt seltene Berichte über eine verstärkte Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulantien bei einer Komedikation von Allo-

purinol. Deshalb sollten Patienten mit Antikoagulations-Therapie sorgfältig überwacht werden.

**Phenytoin:** Allopurinol kann die Phenytoin-Oxidation in der Leber hemmen, aber klinisch scheint dies ohne Bedeutung zu sein.

**Theophyllin:** Es wurde über eine Hemmung des Theophyllin-Metabolismus berichtet. Der Mechanismus der Interaktion kann damit erklärt werden, dass die Xanthinoxidase an der Biotransformation von Theophyllin beim Menschen mitbeteiligt ist. Die Theophyllinkonzentration sollte überwacht werden, wenn eine allo-basan 300-Therapie begonnen oder die Dosis erhöht wird.

**Ampicillin/Amoxicillin:** Zusammen mit Ampicillin oder Amoxicillin wurde ein erhöhtes Exanthem-Risiko beobachtet, im Vergleich mit Patienten ohne diese Kombination. Die Ursache dafür steht nicht fest. Wenn immer möglich sollte eine Alternative zu Ampicillin oder Amoxicillin gegeben werden, wenn der Patient Allopurinol erhält.

**Zytostatika:** Es gibt Berichte, wonach eine Knochenmarksuppression bei Patienten mit Neoplasien (nicht Leukämien) - ausgelöst durch Cyclophosphamid oder andere Zytostatika - durch Allopurinol verstärkt werden kann. In gut kontrollierten Studien zeigten mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazine und/oder Chloromethin behandelte Patienten keine toxischen Reaktionen auf diese Zytostatika.

**Cyclosporin:** Es wird berichtet, dass die Plasmakonzentration von Cyclosporin sich erhöhen kann bei einer Komedikation von Allopurinol. Die Möglichkeit einer erhöhten Cyclosporin-Toxizität muss daher bei einer Komedikation in Betracht gezogen werden.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Obwohl Allopurinol für viele Jahre auch während der Schwangerschaft ohne Konsequenzen angewendet wurde, ist die Sicherheit nicht belegt.

allo-basan 300 sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn keine sichere Alternative besteht oder wenn die Krankheit selber ein Risiko für Mutter und Kind bedeutet.

Allopurinol und sein Metabolit Oxipurinol gehen in die Muttermilch über. Bei einer Frau, die täglich 300 mg Allopurinol einnahm, konnten in der Muttermilch Konzentrationen von 1,4 mg/l Allopurinol und 53,7 mg/l Oxipurinol nachgewiesen werden. Über die Wirkung auf das Kind hingegen gibt es keine Angaben.

#### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Da unter Behandlung mit Allopurinol von Somnolenz, Schwindel und Ataxie berichtet wurde, sollten Patienten sich vor dem Lenken von Fahrzeugen, Bedienen von Maschinen oder wenn sie sich an gefährlichen Aktivitäten beteiligen, vergewissern, dass ihre Leistungsfähigkeit durch die Medikation nicht beeinträchtigt wird.

#### Unerwünschte Wirkungen

Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen nimmt zu bei Nieren- und Lebererkrankungen.

#### Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

Dies sind die häufigsten Reaktionen (5-10%) und können jederzeit während der Behandlung auftreten. Es kann sich um eine Purpura, ein maculo-papulöses, gelegentlich schuppendes, selten exfoliatives Exanthem handeln. allo-basan 300 sollte sofort abgesetzt werden. Nach Abheilung einer leichteren Reaktion kann allo-basan 300 niedrig dosiert (z.B. 50 mg täglich) wiedergegeben - wenn es gewünscht wird - und langsam gesteigert werden. Sollte die Hauterscheinung wieder auftreten, ist allo-basan 300 endgültig abzusetzen, da schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können.

Hautreaktionen zusammen mit Exfoliation, Fieber, Lymphadenopathie, Arthralgien und/oder Eosinophilie, einschliesslich dem Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer Epidermis-Nekrose sind selten. Zusammen mit Vaskulitis und Organbefall können sie sich verschiedenartig manifestieren, einschliesslich mit Hepatitis, Nierenbeeinträchtigung und sehr selten mit Epilepsie. Tritt eine solche Nebenwirkung auf, muss allo-basan 300 sofort und definitiv abgesetzt werden.

Generalisierte Überempfindlichkeiten traten insbesondere bei Nieren- und/oder Lebererkrankungen auf. Sehr selten wurde über einen akuten anaphylaktischen Schock berichtet.

Kortikosteroide können bei überempfindlichen Hautreaktionen nützlich sein.

#### Angioimmunoblastäre Lymphadenopathie

Sie wurde sehr selten beschrieben nach einer Biopsie bei generalisierter Lymphadenopathie. Sie scheint nach Absetzen von allo-basan 300 reversibel zu sein.

#### Leberfunktion

Seltene Fälle von hepatischer Störung zwischen asymptomatischer Erhöhung der Leberfunktionswerte bis zu Hepatitis (inklusive hepatischer Nekrose und

granulomatöser Hepatitis) wurden berichtet ohne sichere Hinweise auf generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen.

#### Gastrointestinale Störungen

In früheren klinischen Studien traten Übelkeit und Erbrechen oder Verdauungsstörungen auf. Dieses Problem kann behoben werden, indem allo-basan 300 nach einer Mahlzeit eingenommen wird. Rezidivierende Hämatemesis oder Steatorrhoe sind extrem selten.

#### Blut und Lymph-System

Seltene Meldungen von Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastischer Anämie, speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion, verlangen eine besondere Kontrolle dieses Krankengutes.

#### Verschiedenes

Folgende Beschwerden werden gelegentlich erwähnt: Fieber, Unwohlsein, Asthenie, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, Somnolenz, Koma, Depression, Paralyse, Parästhesie, Neuropathie, Sehstörung, Katarakt, Macula-Veränderung, Geschmackstörung, Stomatitis, Änderung der Darmgewohnheit, Infertilität, Impotenz, nächtlicher Samenerguss, Diabetes, Hyperlipidämie, Furunkulose, Alopecie, verfärbte Haare, Angina pectoris, Hypertension, Bradykardie, Ödem, Urämie, Hämaturie, Angioödem, Gynäkomastie.

#### Überdosierung

Es wurden bis zu 22,5 g Allopurinol ohne Nebenwirkungen eingenommen. Symptome bei Einnahmen bis zu 20 g können sein: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Benommenheit. Die Erholung erfolgte nach allgemein unterstützenden Massnahmen.

Massive Absorption von allo-basan 300 kann zu einer beträchtlichen Hemmung der Xanthinoxidase führen, was sich jedoch nur nachteilig auswirkt bei gleichzeitiger Einnahme von 6-Mercaptopurin und/oder Azathioprin. In solchen Fällen ist eine optimale Diurese durch erhöhte Flüssigkeitszufuhr anzustreben oder eventuell eine Hämodialyse durchzuführen.

#### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: M04AA01

#### Wirkungsmechanismus

Allopurinol hemmt die Xanthinoxidase, ein wichtiges Enzym im Purinstoffwechsel, und damit die Harnsäurebildung durch zweifache Wirkung.

$\text{Hypoxanthin} \geq \text{Xanthin} \geq \text{Harnsäure}$ .

1. Durch die Hemmung der Xanthinoxidase wird die Oxidation von Hypoxanthin in Xanthin und von Xanthin in Harnsäure vermindert.

2. Durch diese Wirkung stehen mehr Hypoxanthin und Xanthin zur Wiederverwertung im Purin-Metabolismus zur Verfügung, was durch einen Feedback-Mechanismus die De-novo-Synthese von Purin herabsetzt.

Da Allopurinol die Uratbildung herabsetzt, wird dadurch die Harnsäure-Konzentration sowohl in der Körperflüssigkeit wie auch im Urin reduziert.

Die Reduktion der Uratkonzentration in der Körperflüssigkeit durch Allopurinol erlaubt eine Mobilisation von Uratablagerungen überall im Körper, speziell in Haut, Knochen, Gelenken und Nieren.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Die Bioverfügbarkeit von Allopurinol beträgt ca. 80%. Die maximale Plasmakonzentration von Allopurinol wird gewöhnlich nach ungefähr 1,5 h nach peroraler Aufnahme von allo-basan 300 erreicht, fällt aber sehr rasch ab und ist nach 6 h kaum mehr nachweisbar. Die maximale Plasmakonzentration von Oxipurinol wird gewöhnlich nach 3-5 h erreicht und bleibt über längere Zeit erhalten.

##### Distribution

Das Verteilungsvolumen von Allopurinol ist ungefähr 1,6 l/kg, was eine relativ ausgedehnte Gewebsaufnahme annehmen lässt. Allopurinol zeigt nur geringe Plasmaproteinbindung, daher dürften Schwankungen der Proteinbindung keine wesentliche Änderung der Clearance bedingen.

Über die Placentagängigkeit ist nichts bekannt. Allopurinol und sein Metabolit Oxipurinol gehen in die Muttermilch über.

Die optimale Wirkkonzentration ist im Plasma schwer zu bestimmen, daher wird der therapeutische Effekt anhand der Urikämie gemessen.

##### Metabolismus

Ungefähr 20% des aufgenommenen Allopurinols werden durch den Stuhl und weniger als 10% wird unverändert im Urin ausgeschieden. Allopurinol hat eine Plasmahalbwertszeit von ungefähr 1-2 h. Oxipurinol hemmt die Xanthinoxidase weniger stark als Allopurinol, aber seine Plasmahalbwertszeit ist weitaus länger, dürfte zwischen 13 und 30 h liegen. Dadurch bleibt die Hemmung der Xanthinoxidase über 24 h mit einer einzigen allo-basan 300-Dosis erhalten. Patien-

ten mit einer normalen Nierenfunktion werden Oxipurinol nach und nach akkumulieren bis eine «Steady-state»-Plasmakonzentration erreicht ist. Diese Patienten - bei einer Tagesdosis von 300 mg allo-basan 300 - haben gewöhnlich eine Plasmaoxipurinolkonzentration von 5-10 mg/l. Oxipurinol wird unverändert im Urin ausgeschieden. Da es tubulär rückresorbiert wird, ist die Eliminationshalbwertszeit lang. Sie wird zwischen 13,6 und 29 h angegeben. Die grosse Spannweite mag bedingt sein durch das unterschiedliche Studiendesign und/oder die Kreatinin-Clearance der Patienten.

#### Kinetik spezieller Patientengruppen

##### Niereninsuffizienz

Die Allopurinol- und Oxipurinol-Clearance ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion stark reduziert, was bei Dauertherapie zu einem höheren Plasmaspiegel führt. Bei Niereninsuffizienz bei Kreatinin-Clearance-Werten zwischen 10 und 20 ml/min fand man Plasmakonzentrationen von Oxipurinol von ungefähr 30 mg/l, bei einer täglichen Allopurinoldosis von 300 mg über eine längere Zeit verabreicht. Dies würde ungefähr der Konzentration bei normaler Nierenfunktion und einer täglichen Dosis von 600 mg entsprechen. Eine Dosisreduktion ist daher bei Niereninsuffizienz erforderlich.

##### Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik der Substanz ist nicht verändert, ausser es liegt eine Niereninsuffizienz vor (siehe «Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz»).

#### Präklinische Daten

Keine Angaben.

#### Sonstige Hinweise

##### Haltbarkeit

Verfalldatum beachten.

##### Zulassungsvermerk

48807 (Swissmedic).

##### Zulassungsinhaber

Schönenberger Pharma AG, 5012 Schönenwerd.

#### Stand der Information

April 2002.

## Alzar® 5/10

Teva Pharma AG

#### AMZV 9.11.2001

#### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Amlodipinum ut Amlodipini mesilas.

**Hilfsstoffe:** Excipients pro compresso.

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Alzar 5: Tabletten mit 5 mg Amlodipin.

Alzar 10: Tabletten mit 10 mg Amlodipin.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

##### Arterielle Hypertonie

Alzar ist indiziert für die Basistherapie der Hypertonie. Bei Patienten, deren Blutdruck mit Alzar allein oder mit einem anderen Antihypertensivum allein unbefriedigend eingestellt ist, kann eine Kombinationstherapie von Vorteil sein. Amlodipin ist zusammen mit Thiazid-diuretika, mit Betablockern oder ACE-Hemmern verwendet worden.

**Anfallsprophylaxe bei stabiler Angina pectoris,** die durch eine fixierte Gefässverengung bedingt ist.

##### Prinzmetal oder vasospastische Angina,

die durch eine spastische Vasokonstriktion der Koronargefässe bedingt ist.

Alzar kann dort eingesetzt werden, wo das klinische Bild eine Komponente spastischer Vasokonstriktion vermuten lässt, diese aber nicht abgesichert ist. Alzar kann als Monotherapie verabreicht werden oder in Kombination mit anderen antianginösen Medikamenten, und zwar bei Patienten, deren Angina pectoris nicht genügend auf Nitrate und/oder adäquate Dosen von Betablockern anspricht.

N.B.: Zur Behandlung des akuten Angina-pectoris-Anfalls (Anfallscouperung) ist Alzar wegen des langsamen Wirkungseintritts ungeeignet!

#### Dosierung/Anwendung

##### Übliche Dosierung

Für beide Indikationen - Hypertonie und Angina pectoris - wird üblicherweise die Therapie mit 5 mg Alzar 1x täglich begonnen. Je nach der individuellen Ansprechbarkeit des Patienten kann die Dosierung auf 10 mg Alzar 1x täglich erhöht werden.

Eine Dosisanpassung von Alzar ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Thiazididiuretika, Betablockern oder ACE-Hemmern nicht notwendig.

##### Spezielle Dosierungsanweisungen

##### Geriatric

Spitzenkonzentrationen von Amlodipin im Plasma werden bei älteren und jüngeren Personen annähernd

zur gleichen Zeit erreicht. Bei älteren Patienten besteht eine reduzierte Amlodipin-Clearance, welche im Mittel zu einer Zunahme der AUC (Fläche unter Konzentrationszeitkurve) um ungefähr 50% und zu einer Verlängerung der terminalen Eliminationshalbwertszeit führt. Eine kleinere Anfangsdosis kann daher bei älteren Patienten notwendig sein.

#### Niereninsuffizienz

Alzar wird weitgehend zu inaktiven Metaboliten abgebaut, und nur 10% des Medikamentes werden unverändert im Urin ausgeschieden. Deshalb kann Alzar bei Patienten mit Nierenversagen in normaler Dosierung verabreicht werden. Alzar ist nicht dialysierbar.

#### Leberinsuffizienz

Wie bei allen Calcium-Antagonisten ist bei Leberinsuffizienz die Halbwertszeit von Alzar verlängert. Da keine Dosisempfehlungen für diese Patienten bestehen, soll Alzar bei Leberinsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### Kontraindikationen

Alzar ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Dihydropyridine sowie bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Hilfsstoff gemäss Zusammensetzung.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

In wenigen Fällen wurden bei Patienten mit schwerer chronisch obstruktiver Pneumopathie und pulmonaler Hypertonie ein Druckanstieg im rechten Vorhof, Hypotonie, Brustschmerzen, Dyspnoe und Hypoxie mit der Verabreichung von Calcium-Antagonisten in Zusammenhang gebracht. Bezüglich der Anwendung von Alzar bei Patienten unter 18 Jahren liegen noch keine sicheren Erfahrungen vor.

Kurz wirkende Calcium-Antagonisten vom 1,4-Dihydropyridin-Typ mit raschem Wirkungseintritt sind bei akutem Herzinfarkt und in den folgenden 30 Tagen aufgrund erhöhter Mortalität kontraindiziert. Ob dies auch für die Therapie mit langwirkenden Dihydropyridinen mit verzögertem Wirkungseintritt zutrifft, ist aufgrund der heutigen Datenlage fraglich. Daher sollte in diesem Zeitraum der Arzt über den Therapiebeginn entscheiden und die Patienten zu Beginn besonders sorgfältig überwachen.

#### Interaktionen

Alzar kann zusammen mit Thiaziddiuretika, Betablockern, ACE-Hemmern, Langzeit-Nitraten, Nitroglycerin, nicht-steroidalen Antirheumatika, Antibiotika und oralen Antidiabetika problemlos verabreicht werden.

Untersuchungen an gesunden Probanden haben gezeigt, dass die gemeinsame Verabreichung von Alzar und Digoxin zu keinen Veränderungen der Digoxin-Plasmaspiegel oder der renalen Clearance von Digoxin führt.

Calcium-Antagonisten können den Cytochrom-P450-abhängigen Metabolismus von Cyclosporin, Theophyllin und Ergotamin hemmen. Da bis anhin weder in vitro noch in vivo Interaktionsstudien mit Theophyllin bzw. Ergotamin und Amlodipin verfügbar sind, wird empfohlen, zu Beginn einer gleichzeitigen Verabreichung die Blutspiegel von Theophyllin oder Ergotamin regelmässig zu kontrollieren.

Pharmakokinetische Studien mit Cyclosporin haben gezeigt, dass Amlodipin die Pharmakokinetik von Cyclosporin nicht signifikant verändert.

Die gemeinsame Verabreichung von Alzar und Cimetidin veränderte die Pharmakokinetik von Alzar nicht. Die gleichzeitige Verabreichung von Amlodipin verändert bei gesunden Probanden die Wirkung von Warfarin auf die Prothrombinzeit nicht signifikant.

In vitro Untersuchungen mit Humanplasma zeigen, dass Alzar keinen Einfluss auf die Proteinbindung von Digoxin, Phenytoin, Cumarin, Warfarin oder Indometacin hat.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie B.

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für den Fötus gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen. In Tierstudien zeigte Amlodipin jedoch einen verzögerten Geburtsbeginn und verlängerte Wehen bei Ratten, die das 50-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis erhielten. Bislang liegen jedoch keine Untersuchungen über die sichere Anwendung von Amlodipin bei schwangeren und stillenden Frauen vor. Daher kann der Einsatz von Amlodipin in der Schwangerschaft nur empfohlen werden, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn die Krankheit selbst ein noch grösseres Risiko für Mutter und Kind bedeutet.

Dasselbe gilt für die Stillzeit, da bislang noch keine Untersuchungen über einen möglichen Übertritt von Amlodipin in die Muttermilch vorliegen.

#### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen ist bei Teilnahme am Strassenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

#### Unerwünschte Wirkungen

Bei Placebo-kontrollierten klinischen Untersuchungen an Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Ödeme (11,1%). Die Inzidenz von Schwindel beträgt 3,4%. Häufig traten Kopfschmerzen und Müdigkeit, gelegentlich Muskelkrämpfe, Übelkeit, Somnolenz, Abdominalschmerzen, Herzklopfen und Rötung im Gesicht auf.

Weniger häufig aufgetretene Nebenwirkungen waren Pruritus, Hautausschlag, Dyspnoe, Asthenie, Dyspepsie, Zahnfleisch-Hyperplasie und selten Erythema multiforme. Selten Urticaria, Angioödem, Photosensibilisierung. Wie mit anderen Ca-Antagonisten treten folgende Nebenwirkungen zu Beginn der Ca-Antagonisten-Behandlung oder bei Dosiserhöhung selten auf und können vom normalen Krankheitsverlauf nicht unterschieden werden: Herzinfarkt, Arrhythmie (einschliesslich ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern) und Brustschmerzen.

Es wurden keine klinisch relevanten Abweichungen von Laborresultaten, die mit Amlodipin in Beziehung stehen könnten, beobachtet.

#### Überdosierung

Die Erfahrung bei Menschen mit absichtlicher Überdosierung ist limitiert. Obwohl es noch keine gut dokumentierten Erfahrungen mit Überdosierung von Amlodipin gibt, weisen die vorhandenen Daten darauf hin, dass eine schwere Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und folglich starker und voraussichtlich verlängerter systemischer Hypotonie führt.

Da die Amlodipin resorption langsam ist, kann die Magenspülung in gewissen Fällen hilfreich sein. Eine Magenspülung ist unter den üblichen Sicherheitsvorkehrungen anzuraten.

Eine klinisch bedeutsame Hypotonie, bedingt durch Amlodipin Überdosierung, verlangt Sofortmassnahmen zur Stützung des Herz-Kreislaufsystems: Häufige Überwachung des Kreislaufes, des zirkulierenden Volumens und der renalen Ausscheidung sowie Hochlagerung der unteren Extremitäten. Die Verabreichung vasokonstriktiver Pharmaka kann zur Stützung des Gefässtonus und des Blutdruckes hilfreich sein, sofern keine Kontraindikation für Vasokonstriktiva besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann hilfreich sein zur Umkehrung des Effekts der Ca-Antagonisten.

Da Amlodipin stark proteingebunden ist, kann nicht damit gerechnet werden, dass eine Dialyse Vorteile bringt.

#### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: C08CA01

Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik/Klinische Wirksamkeit

#### Experimentelle Befunde (in vitro)

Amlodipin verhindert den transmembranösen Einstrom von Ca-Ionen in die Herzmuskelzellen und die glatten Gefässmuskelzellen, d.h. Amlodipin blockiert die langsamen Kanäle («slow channel blocker»), bzw. es wirkt als Calciumantagonist («calcium antagonist»).

Der antihypertensive Effekt von Amlodipin beruht auf einer direkten relaxierenden Wirkung an den glatten Muskelzellen der Gefässe.

#### Nachgewiesene therapeutische Wirkungen

Bei Patienten mit Hypertonie führt die 1x tägliche Dosierung zu einer klinisch signifikanten Blutdrucksenkung während 24 h, sowohl im Liegen als auch im Stehen. Die Wirkung tritt langsam ein.

#### Experimentelle Befunde

Die antiischämische Wirkung ist in ihrem genauen Mechanismus noch nicht völlig geklärt. Bekannt ist, dass Amlodipin über die folgenden zwei Wege Anfällen von Angina pectoris vorbeugt. 1. Amlodipin reduziert den peripheren Widerstand («Afterload»), dem das Herz entgegenwirkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, senkt diese Entlastung den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.

2. Der Wirkungsmechanismus von Amlodipin schliesst wahrscheinlich auch eine Dilatation der grossen Koronargefässe ein, und zwar sowohl in gesunden wie in ischämischen Zonen. Diese Gefässdilatation führt zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal oder vasospastische Angina), und vermindert durch Rauchen induzierte koronare Vasokonstriktion.

Bei Anginapatienten erhöht die einmal tägliche Dosierung von Amlodipin die Belastbarkeit, verlängert die Zeit bis zum Anfall und bis zur Senkung von 1 mm

des ST-Segments. Es reduziert auch die Anfallshäufigkeit und den Nitroglycerinbedarf. Hämodynamische Studien und eine kontrollierte klinische Studie bei herzinsuffizienten Patienten der NYHA-Klassen II und III zeigten, dass Amlodipin das klinische Bild, gemessen als Belastbarkeitstoleranz, linksventrikuläre Auswurfsmenge und klinische Symptome, nicht veränderte. Es liegen keine Daten vor bei Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse IV.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Amlodipin wird nach oraler Gabe therapeutischer Dosen gut resorbiert und zeigt zwischen 6 und 12 h nach der oralen Applikation Spitzenplasmakonzentrationen. Die geschätzte Bioverfügbarkeit beträgt 64-80% und ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

##### Distribution

Es besteht ein hepatischer first pass Effekt. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 21 l/kg. In vitro-Studien haben gezeigt, dass ca. 97,5% der zirkulierenden Menge von Amlodipin an Plasmaproteine gebunden sind.

##### Metabolismus/Elimination

Die terminale Plasmaeliminations-Halbwertszeit beträgt ca. 35-50 h und erlaubt eine einzige Tagesdosierung.

Die Steady state-Plasmaspiegel werden nach 7-8 Tagen kontinuierlicher Applikation (1x pro Tag) erreicht. Bezüglich enterohepatischem Kreislauf liegen keine Studienresultate vor. Amlodipin wird weitgehend zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Im Urin werden 10% unveränderte Substanz und 60% in metabolisierter Form ausgeschieden.

#### Präklinische Daten

##### Sonstige Hinweise

##### Inkompatibilitäten

Tabletten: keine.

##### Besondere Lagerungshinweise

Alzar darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden. In der Originalpackung unterhalb von 30 °C aufbewahren.

#### Zulassungsvermerk

56822 (Swissmedic).

#### Zulassungsinhaber

Medika AG, 4147 Aesch.

#### Stand der Information

Juni 2004.

## Ampho-Moronal®

Dermapharm AG

#### Tabletten, Lutschtabletten, Suspension

Antimykotikum zur Behandlung von Candida-Infektionen des Mund- und Rachenraumes sowie des Magen-Darm-Traktes

#### Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

Wirkstoff: 100 mg Amphotericin B. Excipients.

1 Lutschtablette enthält:

Wirkstoff: 10 mg Amphotericin B.

Hilfsstoffe: Saccharinum, Aromatica, Excipients.

1 ml Suspension (gebrauchsfertig) enthält:

Wirkstoff: 100 mg Amphotericin B.

Hilfsstoffe: Saccharinum, Aromatica, Bergamottae aetheroleum, Vanillinum, Color.: E 127, Conserv.: E 211, E 216, E 218, Antiox.: E 223, Excip. ad suspensionem pro 1 ml.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Die Ampho-Moronal-Präparate enthalten Amphotericin B, ein Antimykotikum, das gegen Candida albicans und verwandte Hefearten eine hohe Aktivität besitzt.

Die minimale Hemmkonzentration für die meisten klinisch bedeutsamen Pilze beträgt 0,01-1,0 µg Amphotericin B pro ml.

Primäre Resistenzen gegen Amphotericin B sind sehr selten.

Amphotericin B wird bei oraler, topischer oder vaginaler Applikation nur in unwesentlichen Mengen resorbiert, deshalb treten die bei der intravenösen Applikation von Amphotericin B bekannten Nebenwirkungen nicht auf.

Amphotericin B ist säurestabil und wird im Magen nicht hydrolysiert.

#### Pharmakokinetik

Bei oraler Gabe wird Amphotericin B aus dem Gastrointestinaltrakt nur sehr geringfügig oder überhaupt nicht resorbiert und wird durch den Stuhl wieder ausgeschieden. Die perorale Gabe von 3 g pro Tag - was rund dem 10-fachen der durchschnittlichen empfohlenen Tagesdosis entspricht - führte zu sehr geringen

# Angidin®

Serumspiegeln von maximal 0,1-0,5 µg/ml.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

### Tabletten

**Intestinale Hefemykosen:** zur Beseitigung des intestinalen Hefereservoirs bei bestehender Haut-, Schleimhaut- und/oder vaginaler Mykose; zur Beseitigung der Hefeüberwucherung im Darm während der Behandlung mit Medikamenten, die das Hefewachstum im Magen-Darm-Trakt fördern (Antibiotika, Kortikosteroide, Zytostatika, Immunsuppressiva), da bei hohen Konzentrationen von Hefezellen im Darm die Gefahr der Persorption mit anschließender Invasion ins Blut (Candidasepsis) besteht.

### Lutschtabletten

**Soorinfektionen von Mundhöhle, Zunge, Lippen, Rachen;** durch Soor superinfizierte unspezifische Mundschleimhautrekrankungen.

### Suspension

Therapie des manifesten Mundsoors beim Säugling; Beseitigung der Hefeüberwucherung der physiologischen Darmflora während der Behandlung mit Antibiotika, Immunsuppressiva, Zytostatika und Kortikoiden; Beseitigung des intestinalen Hefereservoirs bei bestehenden Schleimhaut- und Hautmykosen (vor allem Windeldermatitis); Spezialprophylaxe bei gefährdeten Neugeborenen (frühgeborene Kinder von diabetischen Müttern und solchen mit vaginaler Mykose).

## Dosierung/Anwendung

### Tabletten

**Intestinale Hefemykosen:** 4mal täglich 1 Tablette nach den Mahlzeiten bzw. vor dem Schlafengehen während 10 Tagen. Falls notwendig kann die Behandlungsdauer verlängert bzw. die Dosis erhöht werden.

**Zur Beseitigung des intestinalen Hefereservoirs:** 2mal täglich (morgens und abends) 1 bis 2 Tabletten während mindestens 10 Tagen oder solange wie die Behandlung mit Medikamenten, die das Hefewachstum im Darm fördern, anhält.

### Lutschtabletten

4mal täglich 1 Lutschtablette während 5-10 Tagen, nach den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen (eventuell vorhandene Prothesen sollten herausgenommen werden). Sorgfältige Mundhygiene während der ganzen Behandlung ist notwendig und unterstützt den Heilungsvorgang.

Vor Beginn der Behandlung sind eventuelle Ursachen von Schleimhautirritationen, z.B. scharfe Prothesenstellen, ungenügende Zahn- und Mundpflege, unspezifische Schleimhautinfektionen, zu beheben.

### Suspension

4mal täglich 1 ml (eine Pipette), während 6-12 Tagen. Die Suspension wird nach den Mahlzeiten in den Mund geträufelt.

Die vorbeugende Anwendung der Suspension (1 ml 2-4mal täglich) soll solange wie die Behandlung mit Medikamenten, die das Hefewachstum fördern (Antibiotika, Immunsuppressiva, Zytostatika, Kortikosteroide), durchgeführt werden.

**Spezialprophylaxe bei gefährdeten Neugeborenen:** 3mal 1 ml am 2. und 4. Lebenstag.

Flasche vor Gebrauch kräftig schütteln und gut verschlossen aufbewahren!

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber Amphotericin B oder einen der Inhaltsstoffe.

Ampho-Moronal Suspension enthält Natriumdisulfid (E 223), welches bei empfindlichen Patienten allergische Reaktionen einschliesslich anaphylaktischem Schock und lebensbedrohenden Asthma-Anfällen, Brechreiz und Durchfall auslösen kann. Die Prävalenz in der Bevölkerung ist unbekannt. Sulfit-Überempfindlichkeit wird aber öfters bei Asthmatikern als bei Nicht-Asthmatikern gesehen. Ampho-Moronal Suspension sollte daher bei Patienten mit Asthma oder einer Überempfindlichkeit gegen Sulfit-haltige Präparate (Nahrungs- und Genussmittel, andere Arzneimittel) nicht verabreicht werden.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie B. Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für die Föten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

Klinische Untersuchungen haben keinen Anhaltspunkt dafür geliefert, dass die orale Anwendung von Amphotericin B einen schädigenden Einfluss auf die Entwicklung des Fötus ausüben könnte.

Ampho-Moronal soll bei stillenden Müttern nur mit Vorsicht angewendet werden.

## Unerwünschte Wirkungen

Gelegentlich traten bei empfindlichen Patienten gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auf.

## Überdosierung

Bei oralen Gaben von bis zu 10 g Amphotericin B pro Tag konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden.

## Sonstige Hinweise

### Haltbarkeit

Ampho-Moronal soll nicht über 25 °C gelagert werden.

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

### IKS-Nummern

37244, 37245, 37897.

## Stand der Information

Juni 1997.

RL88

# Angidin®

Vifor SA

Lokale Behandlung von Mund-Rachen-Infekten

## Zusammensetzung

1 Lutschtablette enthält:

**Wirkstoffe:** Gramacidinum 1 mg, Tetracaini hydrochloridum 0,15 mg, Benzethonium chloridum 0,8 mg.

**Hilfsstoffe:** Xylitolum, Sorbitolum, Saccharinum, Aromatica; ca. 18 kJ (4,3 kcal) pro pastillo.

## Eigenschaften/Wirkungen

Gramicidin ist ein Polypeptid-Antibiotikum, welches gegen grampositive Erreger, gramnegative Kokken und gewisse Pilze wirksam ist.

Die Entwicklung einer Resistenz in vivo ist selten, und man beobachtet keine vermehrte Kreuzresistenz mit Penicillinen, Streptomycin, Tetracyclinen oder Chloramphenicol.

Tetracain, ein Lokalanästhetikum, gewährt eine Erleichterung der schmerzhaften Symptome, vor allem der Schluckbeschwerden.

Benzethoniumchlorid verstärkt, dank seiner spezifisch bakteriziden und fungiziden Eigenschaft, die Wirkung von Gramicidin und sorgt für eine bessere Löslichkeit auf der Schleimhaut.

## Pharmakokinetik

Gramicidin wird bei topischer Applikation nicht resorbiert.

Tetracain bewirkt durch die topische Anwendung eine Schleimhautanästhesie innerhalb von 5-10 Minuten, welche für ungefähr 30 Minuten anhält. Nach der Resorption wird es durch die Plasma-Pseudocholinesterase zur p-Aminobenzoesäure hydrolysiert. Die Metaboliten werden vor allem durch die Nieren ausgeschieden.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Entzündungen und Infekte des Mund-Rachen-Raumes: Halsschmerzen; als Adjuvans bei Angina, Pharyngitis und Laryngitis.

Schleimhautaffektionen der Mundhöhle: Stomatitis, Glossitis, Aphthen.

## Dosierung/Anwendung

**Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren:** 1 Lutschtablette alle 1-2 Std. (maximal 12 Tabletten pro Tag). Nach Rückbildung der Symptome 1 Lutschtablette alle 3-4 Std.

**Kinder zwischen 5 und 8 Jahren:** 6 Lutschtabletten pro Tag.

Langsam im Munde zergehen lassen.

**Hinweis für Diabetiker:** 10 Tabletten = 1 Obstwert.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe.

### Vorsichtsmassnahmen

Bei Magen-Überempfindlichkeit sollten die Lutschtabletten nicht nüchtern eingenommen werden.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C. Die Unschädlichkeit der Lokalanästhetika auf die fötale Entwicklung konnte nicht bewiesen werden.

Tetracain sollte mit Vorsicht an schwangere Frauen abgegeben werden.

## Unerwünschte Wirkungen

Ein übermässiger oder verlängerter Gebrauch der Lutschtabletten kann lokale Reizerscheinungen hervorrufen. Im Falle von frischen Verletzungen im Munde besteht die Gefahr von Blutungen.

## Interaktionen

Tetracain wird im Plasma zu p-Aminobenzoesäure hydrolysiert und kann die Wirkung von Sulfonamiden beeinträchtigen. Bei üblicher Dosierung ist dieser Effekt jedoch wenig wahrscheinlich.

## Überdosierung

Aufgrund der schwachen Dosierung von Tetracain und seiner schnellen Hydrolyse zu nicht toxischer p-Aminobenzoesäure ist eine systemische, d.h. kardiale, Wirkung unwahrscheinlich.

## Sonstige Hinweise

### Hinweise

Die Lutschtabletten sind gesüsst mit Sorbitol (ca. 570 mg) und mit Xylitol (ca. 505 mg); dies entspricht ca. 18 kJ oder 4,3 kcal pro Lutschtablette.

### Haltbarkeit

Bis zu dem auf der Packung mit «EXP» angegebenen Datum haltbar.

### IKS-Nummern

42450, 44143.

## Stand der Information

Oktober 1992.

RL88

# Angina MCC®

Streuli Pharma AG

Therapeutikum entzündlicher Affektionen desMund- und Rachenraumes

## Zusammensetzung

1 Lutschtablette enthält:

Cetylpyridinii cholidum 1,25 mg, Lidocaini hydrochloridum 1,0 mg, Levomentholum 4 mg, Saccharinum, Cyclamas, Excipients pro compresso.

## Eigenschaften/Wirkungen

Cetylpyridin entfaltet an den Schleimhäuten eine desinfizierende Wirkung.

Das bewährte Oberflächenanästhetikum Lidocain lindert Schmerzen und Schluckbeschwerden. Es wird darin unterstützt durch die kühlende und erfrischende Wirkung von Menthol.

Die Lutschtabletten enthalten keinen Zucker, sondern Mannit und Xylit sowie Saccharin und Cyclamat als Süsstoffe. Dies entspricht einem Gehalt von 19,7 kJ oder 4,7 kcal pro Tablette. Die Lutschtabletten sind deshalb für Diabetiker geeignet.

## Pharmakokinetik

### Lidocain

Lidocain wird über die Schleimhäute und im Magen-Darm-Trakt schnell aufgenommen. Aufgrund des hohen First-Pass-Effektes beträgt die Bioverfügbarkeit lediglich ca. 35%.

Lidocain passiert die Placenta und tritt in die Muttermilch über.

Die Metabolisierung von Lidocain in der Leber ist rasch, und ca. 90% der verfügbaren Dosis werden inaktiviert.

Lidocain und seine Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden, ca. 10% als unverändertes Lidocain.

### Cetylpyridin

Es liegen keine Angaben vor.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Als Adjuvans bei der Behandlung von Entzündungen und Infektionen im Bereich der Mund- und Rachenhöhle sowie des Kehlkopfes; zur symptomatischen Behandlung bei Schluckbeschwerden und Heiserkeit sowie nach zahnärztlichen und chirurgischen Eingriffen.

## Dosierung/Anwendung

**Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren:** Stündlich eine Tablette im Munde zergehen lassen.

**Nach Abklingen der akuten Symptome:** 1 Tablette alle 3-4 Stunden.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe. Bei blutenden Wunden in der Schleimhaut soll das Präparat nicht eingenommen werden.

### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C.

Es sind mit Angina MCC weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt.

Zur Stillphase liegen keine Resultate vor.

## Unerwünschte Wirkungen

Ein übermässiger oder längerer Gebrauch von Angina MCC kann lokale Reizerscheinungen hervorrufen. Im Falle von frischen Verletzungen im Munde besteht die Gefahr von Blutungen.

## Interaktionen

Keine bekannt.

**Sonstige Hinweise**

Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden. Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

**IKS-Nummern**

34497.

**Stand der Information**

August 1993.  
RL88

**Antikeloides Crème Widmer**

Louis Widmer AG

*Narbencreme***Zusammensetzung**

**Wirkstoffe:** Dexamethasonum 1 mg, Uream 20 mg, Retinoli-palmitas 9000 I.E.

**Hilfsstoffe:** Propylenglycol, Antiox. E 321, E 320, Conserv. E 218, E 216; Excipients ad unguentum pro 1 g.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Dexamethason, ein mittelstark wirksames Kortikosteroid der Stärkeklasse II, hemmt die Entzündung und glättet das Narbengewebe v.a. in den ersten sechs Monaten nach Entstehung. Kortikoide wirken im Bindegewebe, hemmen die Bildung von kollagenen Fasern und von Granulationsgewebe. Dadurch wird das hypertrophierte, verhärtete Narbengewebe erweicht. Uream wirkt dank der Erhöhung der Wasserbindungskapazität erweichend auf das verhärtete Keloid bzw. das Narbengewebe.

Vitamin A fördert die Erhaltung der Funktionstüchtigkeit des umliegenden Gewebes und wirkt so einer Atrophie der Narbenumgebung (Eindellung) entgegen.

**Pharmakokinetik**

Mit der vorliegenden galenischen Formulierung wurden keine Penetrations- und Resorptionsstudien durchgeführt. Unter normalen Bedingungen wird nur ein Bruchteil der lokal applizierten Menge Kortikosteroid systemisch verfügbar. Der Penetrations- und Permeationsanteil hängt ab von der Körperregion, dem Zustand der Haut, der galenischen Formulierung, dem Alter und dem Applikationsmodus. Es gilt zu beachten, dass die Freisetzung von Kortikosteroiden aus Externa und deren Penetration in die Haut durch Harnstoff verstärkt werden kann.

Harnstoff hat ein sehr geringes toxisches Potential. Nur wenige Prozente der aufgetragenen Harnstoffmengen penetrieren in die Epidermis und Dermis. Die Ausscheidung des resorbierten Harnstoffs erfolgt u.a. durch den Urin, in geringem Mass auch durch den Schweiß.

Retinoli-palmitas hat ein geringes toxisches Potential und wird bei lokaler Applikation vor allem in die Epidermis eingelagert und dringt nur in toxikologisch unbedeutenden Mengen in tiefere Hautschichten ein.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Narben und Keloide jeder Genese: Unfall- und Operationsnarben, Verbrennungen, Verätzungen, Erfrierungen, Strahlenkeloide.

Prophylaxe gegen Hypertrophie von frischen Narben bei beginnender Keloidbildung.

**Dosierung/Anwendung***Übliche Dosierung*

Die Crème antikeloides wird zweimal täglich gut in das Narbengewebe einmassiert. Der Therapieerfolg tritt nur bei regelmässiger Anwendung nach mehreren Wochen ein.

Okklusivverbände (wo möglich) erhöhen die Wirksamkeit der Behandlung.

**Anwendungseinschränkungen***Kontraindikationen*

Überempfindlichkeit auf einen Bestandteil des Präparates. Hautinfektionen (viraler, bakterieller [inkl. TBC] sowie mykotischer Genese), Impfreaktionen, Hautulzera, Akne, Rosacea und periorale Dermatitis sind Kontraindikationen für lokal applizierte Kortikosteroide.

*Vorsichtsmassnahmen*

Sehr stark, stark und mittelstark wirksame Kortikosteroide sollten im Gesicht und in der Genitalregion nur mit Vorsicht und nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Bei Hautinfektionen und Hautulzera sollen topische Kortikosteroide nur mit besonderer Vorsicht und unter zusätzlicher Behandlung der Infektion angewendet werden.

Eine ununterbrochene Applikationsdauer von zwei bis drei Wochen sollte nach Möglichkeit nicht überschritten werden.

In Augennähe sollen prinzipiell nur schwach wirksame Kortikosteroide angewendet werden.

Kortikosteroide können Symptome einer allergischen Hautreaktion auf einen der Bestandteile des Präparates maskieren.

Der Patient ist anzuweisen, das Präparat nur für seine aktuellen Hautleiden zu gebrauchen und es nicht an andere Personen weiterzugeben.

Die Crème antikeloides soll nicht auf offene Wunden aufgetragen werden, um die Wundheilung nicht zu verzögern. Kontakt mit Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden.

*Schwangerschaft/Stillzeit*

Schwangerschaftskategorie C.

Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament in der Schwangerschaft und Stillzeit nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt.

Topische Anwendung von Kortikosteroiden erwies sich im Tierversuch als teratogen und es existieren keine kontrollierten Humanstudien. Topische Kortikosteroide sollen während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt. Sie sollen während der Schwangerschaft nicht grossflächig, in grossen Mengen oder über lange Zeit angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob topisch applizierte Kortikosteroide in die Milch übergehen, allerdings gelangen systemisch verabreichte Kortikosteroide in die Milch. Topische Kortikosteroide sollen deshalb bei stillenden Frauen nur mit Vorsicht verwendet werden.

**Unerwünschte Wirkungen**

Lokale unerwünschte Wirkungen wie Irritationen der Haut, Brennen, Pruritus und Trockenheit sowie Überempfindlichkeitsreaktionen auf einen Bestandteil des Präparates können vor allem zu Beginn der Therapie auftreten. Bei längerer Anwendung von topischen Kortikosteroiden können atrophische Veränderungen, Teleangiektasien, Hautblutungen, Striae, Steroidakne und rosaceaartige resp. periorale Dermatitis in Erscheinung treten. Es ist zu beachten, dass durch die reduzierte lokale Infektabwehr ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Sekundärinfektionen besteht.

Bei grossflächiger und/oder okklusiver längerdauernder Applikation ist die Möglichkeit systemischer Wirkung gegeben: Endogene Kortikosteroidsynthese-Suppression, Hyperkortikosteroidismus mit Ödemen, Striae distensae, Diabetes mellitus (Manifestwerden eines bisher latenten), Osteoporose und bei Kindern Wachstumsstörungen.

**Interaktionen**

Die Freisetzung anderer Wirkstoffe aus Externa und deren Penetration in die Haut kann durch Harnstoff verstärkt werden.

**Überdosierung**

Bei Überdosierungen können die unter «Unerwünschte Wirkungen» erwähnten Erscheinungen vermehrt auftreten.

**Sonstige Hinweise**

Nur zur äusserlichen Anwendung.

*Haltbarkeit*

Bei 25 °C aufbewahren.

**IKS-Nummern**

43020.

**Stand der Information**

Januar 1993.  
RL88

**Apranax®**

Roche Pharma (Schweiz) AG

**Tabletten***Analgetikum, Antirheumatikum, Antipyretikum***Zusammensetzung****Wirkstoff:** Naproxen-Natrium.**Tabletten** zu 275 mg und 550 mg; color.: E132.**Eigenschaften/Wirkungen**

Apranax hat ausgeprägte analgetische, entzündungshemmende und antipyretische Eigenschaften. Die Wirksubstanz, das nichtsteroidale Propionsäurederivat Naproxen-Natrium, hemmt die Prostaglandinsynthese. Das Natrium-Salz des Wirkstoffes wird rasch und vollständig resorbiert, so dass der analgetische Effekt bereits 15-30 Minuten nach peroraler Verabreichung eintritt.

**Pharmakokinetik***Absorption*

Naproxen-Natrium wird im Magen-Darm-Trakt schnell und vollständig resorbiert. Signifikante Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 20 Minuten nach oraler Verabreichung, maximale Wirkstoffkonzentrationen nach 1-2 Stunden erreicht. Art und Menge der aufgenommenen Nahrung beeinflussen den Absorptions-

vorgang nur unbedeutend.

*Distribution*

Über 99% des Wirkstoffes sind an Serumalbumin gebunden.

*Metabolismus/Elimination*

Die biologische Halbwertszeit im Plasma beträgt ca. 13 Stunden.

Ungefähr 95% einer Apranax-Dosis werden als unverändertes Naproxen, inaktives 6-Desmethylnaproxen oder in Form von Konjugaten des Naproxen im Urin ausgeschieden.

*Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen**Niereninsuffizienz*

Da Naproxen und seine Metaboliten hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer Kumulation bei Niereninsuffizienz. Die Elimination von Naproxen ist bei Patienten mit stark beeinträchtigter Nierenfunktion verringert.

Bei diesen Patienten (Creatinin-Clearance <10 ml/min) wird jedoch mehr Naproxen eliminiert, als man aufgrund des Ausmasses der Niereninsuffizienz schätzen würde.

*Kinder*

Das pharmakokinetische Profil von Naproxen bei Kindern im Alter zwischen 5 und 16 Jahren ist demjenigen bei Erwachsenen ähnlich, obschon die Elimination bei Kindern im allgemeinen rascher erfolgt als bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 5 Jahren wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Naproxen durchgeführt.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Apranax ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen im Zusammenhang mit

entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (rheumatoide Arthritis, Arthrose, Spondylarthritis ankylopoetica);

extraartikulärem Rheumatismus (Bursitis, Tendinitis, Lumbago, usw.);

Dysmenorrhoe;

*operativen Eingriffen und traumatischen Insulten;*

Gicht im akuten Anfall.

**Dosierung/Anwendung***Übliche Dosierung**Erwachsene*

**Entzündliche und degenerative rheumatische Gelenkerkrankungen:** Initial und beim akuten Schub: 1100 mg täglich. Die Erhaltungsdosis besteht je nach Intensität der Schmerzen aus 550-1100 mg/Tag.

**Extraartikulärer Rheumatismus, postoperative Schmerzen und posttraumatische Schmerzen:** Im allgemeinen bewährt sich eine tägliche Dosis von 1100 mg. Die Dosierung soll den individuellen Bedürfnissen angepasst werden, wobei die maximale tägliche Dosis von 1375 mg nicht überschritten werden sollte.

Die tägliche Dosis kann in einer einzelnen Gabe am Abend oder in 2 Gaben, wobei ein 12stündliches Intervall eingehalten werden sollte, verabreicht werden.

**Dysmenorrhoe:** Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 550 mg, gefolgt von 275 mg alle 6-8 Stunden während 3-4 Tagen.

**Gicht:** Die Anfangsdosis sollte 825 mg betragen, gefolgt von 275 mg alle 8 Stunden, bis der akute Anfall vorüber ist.

*Kinder (über 1 Jahr)*

Bei juveniler rheumatoider Arthritis wird eine Dosierung von 11 mg/kg/Tag in 2 Gaben mit 12stündlichem Intervall empfohlen.

*Hinweis zur oralen Anwendung*

Die Filmtabletten werden möglichst mit etwas Flüssigkeit (z.B. Wasser, Milch, Tee, Fruchtsaft) unzerkaut geschluckt.

*Spezielle Dosierungsanweisungen*

Bei Patienten mit Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen sowie bei älteren Patienten soll vorsichtig unter Anwendung der kleinsten noch wirksamen Einheit dosiert werden.

Apranax wird nicht empfohlen für Patienten, deren Ausgangswerte der Creatinin-Clearance weniger als 20 ml/min. betragen, da man in solchen Fällen eine Kumulation von Naproxen-Metaboliten beobachtet hat.

**Anwendungseinschränkungen***Kontraindikationen*

Patienten mit aktiven peptischen Geschwüren oder aktiven Magen-Darm-Blutungen.

Überempfindlichkeit gegenüber Naproxen oder Naproxen-Natrium.

Allergie auf Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer und Analgetika.

*Vorsichtsmassnahmen*

## Avitracid farblos/gefärbt

### *Gastrointestinale Geschwüre, Blutungen und Perforationen*

Bei Patienten mit Magen-Darm-Krankheiten in der Anamnese sollte Apranax unter engmaschiger Überwachung gegeben werden.

Schwere gastrointestinale Nebenwirkungen wie Reizung des Magen-Darm-Traktes, Blutungen, Ulzerationen sowie Perforationen können bei Patienten, jederzeit und ohne warnende Symptome auftreten.

Wie bei anderen nichtsteroidalen Antirheumatika, kann mit Apranax die Häufigkeit und der Schweregrad gastrointestinaler Komplikationen mit wachsender Dosis und Behandlungsdauer zunehmen.

### *Auswirkungen auf die Nieren*

Vorsicht ist bei Patienten angezeigt, deren Erkrankung zu einer Verringerung des Blutvolumens und/oder der Nierendurchblutung führt und bei denen die renalen Prostaglandine eine unterstützende Funktion bezüglich der Nierenperfusion haben. Bei diesen Patienten kann die Verabreichung Naproxen-haltiger Produkte und anderer NSAR zu einer dosisabhängigen Verminderung der Prostaglandinbildung in den Nieren führen und eine manifeste renale Dekompensation oder ein Nierenversagen auslösen. Am meisten gefährdet sind diesbezüglich Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen, Hypovolämie, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder Salzverlustsyndrom leiden, mit Diuretika behandelt werden sowie ältere Patienten. Naproxen-haltige Produkte sind bei diesen Patienten mit grösster Vorsicht zu verwenden, und eine Überwachung der Serumcreatininwerte und/oder der Creatinin-Clearance wird empfohlen. Um der Gefahr einer übermässigen Kumulation von Naproxen-Metaboliten bei diesen Patienten vorzubeugen, sollte eine Reduktion der Tagesdosis erwogen werden.

Apranax wird nicht empfohlen für Patienten, deren Ausgangswerte der Creatinin-Clearance weniger als 20 ml/min betragen, da man in solchen Fällen eine Kumulation von Naproxen-Metaboliten beobachtet hat.

Aufgrund der hohen Proteinbindung von Naproxen lässt sich seine Plasmakonzentration mittels Hämodialyse nicht verringern.

### *Hämatologische Nebenwirkungen*

Naproxen verringert die Thrombozytenaggregation und verlängert die Blutungszeit. Dieser Effekt muss bei der Bestimmung der Blutungszeit berücksichtigt werden. Patienten, die an Gerinnungsstörungen leiden oder medikamentöse Therapien erhalten, welche die Hämostase beeinträchtigen, müssen bei der Behandlung mit Naproxen-haltigen Produkten sorgfältig überwacht werden. Patienten mit hohem Blutungsrisiko sowie Patienten, die voll antikoaguliert sind (z.B. mit Dicoumarolderivaten), können bei gleichzeitiger Verabreichung Naproxen-haltiger Produkte vermehrt zu Blutungen neigen.

### *Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen*

Je nach Disposition kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen.

Ein Bronchospasmus kann bei Patienten ausgelöst werden, die an Asthma oder Allergien oder einer Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure leiden oder früher litten.

### *Auswirkungen auf die Leber*

Wie bei nichtsteroidalen Antirheumatika allgemein, kann es zur Erhöhung eines oder mehrerer Leberfunktionswerte kommen. Schwerwiegende hepatische Reaktionen, einschliesslich Ikterus und Hepatitis, sind im Zusammenhang mit diesem Präparat - wie auch mit anderen nichtsteroidalen Antirheumatika - genannt worden. Fälle mit Kreuzreaktivität wurden ebenfalls gemeldet.

### *Auswirkungen auf die Augen*

In seltenen Fällen wurden bei Benutzern von NSAR - einschliesslich Naproxen - unerwünschte Wirkungen auf die Augen gemeldet, zu denen Papillitis, Retrobulbäreneuritis und Papillenödem gehörten, ohne dass sich jedoch ein kausaler Zusammenhang herstellen lässt. Demzufolge sollten Patienten, bei denen sich während der Behandlung mit Naproxen-haltigen Produkten Sehstörungen einstellen, einer ophthalmologischen Kontrolle unterzogen werden.

### *Ödeme*

Bei einigen Patienten wurden periphere Ödeme beobachtet. Obschon in Stoffwechselstudien keine Natriumretention beobachtet wurde, könnte es sein, dass Patienten mit fraglicher oder beeinträchtigter Herzfunktion einem grösseren Risiko ausgesetzt sind, wenn sie Naproxen nehmen.

### *Kombination mit anderen NSAR*

Die Kombination Naproxen-haltiger Produkte mit anderen NSAR wird nicht empfohlen, da ein kumulatives Risiko schwerwiegender NSAR-bedingter Nebenwirkungen besteht.

### *Vorsichtsmassnahmen bei älteren Patienten und Kindern*

Bei alternden Menschen ist die Plasmakonzentration von nichtprotein gebundenem Naproxen erhöht, obwohl die Gesamtkonzentration unverändert ist. Bei Verabreichung von hohen Apranax-Dosen bei älteren Patienten ist deshalb Vorsicht geboten.

Die Anwendung von Apranax bei Kindern unter 1 Jahr wird nicht empfohlen.

### *Schwangerschaft/Stillzeit*

1. und 2. Trimenon: Schwangerschaftskategorie B. Obwohl im Tierexperiment kein teratogener Effekt festgestellt worden ist, wird von der Anwendung von Apranax während der Schwangerschaft, ausser bei dringender Indikation, abgeraten.

3. Trimenon: Schwangerschaftskategorie D. Wegen der Möglichkeit der Wehenhemmung und der vorzeitigen Schliessung des Ductus arteriosus Botalli soll Apranax nicht verabreicht werden.

Die Anwendung von Apranax bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen. Naproxen geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (Konzentration ca. 1% der Naproxen-Konzentration im Plasma).

### *Unerwünschte Wirkungen*

Folgende unerwünschten Wirkungen wurden mit Apranax am häufigsten beobachtet:

#### *Magen-Darm-Trakt*

Zwischen 3% und 9%: Bauchschmerzen, Obstipation, Sodbrennen, Übelkeit;

>1% und <3%: Durchfall, Dyspepsie, Stomatitis.

#### *Zentralnervensystem*

Zwischen 3% und 9%: Benommenheit, Somnolenz, Kopfschmerzen;

>1% und <3%: Schwindel.

#### *Haut und Anhangsgebilde*

Zwischen 3% und 9%: Kleinfächige Blutungen (Ekchymosen), Juckreiz (Pruritus), Dermatitis;

>1% und <3%: Purpura, Schwitzen.

#### *Sinnesorgane*

Zwischen 3% und 9%: Ohrensausen (Tinnitus);

>1% und <3%: Hörschwierigkeiten, Sehstörungen.

#### *Herz-Kreislauf-System*

Zwischen 3% und 9%: Dyspnoe, Ödeme;

>1% und <3%: Herzklopfen.

#### *Allgemein*

>1% und <3%: Durstgefühl.

Ferner sind die folgenden unerwünschten Wirkungen gemeldet worden (<1%):

*Magen-Darm-Trakt:* abnorme Leberfunktionswerte, Kolitis, Ösophagitis, gastrointestinale Blutungen und/oder Perforationen, Hämatemesis, Hepatitis (einige Fälle von Hepatitis verliefen tödlich), Ikterus, Melaena, nicht-peptische gastrointestinale Geschwüre, Pankreatitis, peptische Geschwüre, Stomatitis ulcerosa, Erbrechen.

*Nieren:* Hämaturie, Hyperkaliämie, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Nephropathie, Niereninsuffizienz, Papillennekrose, Erhöhung des Serumkreatinins.

*Blut und blutbildende Organe:* Agranulozytose, aplastische Anämie, Eosinophilie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

*Zentralnervensystem:* aseptische Meningitis, kognitive Funktionsstörungen, Krämpfe, Depression, Traumveränderungen, Konzentrationsschwäche, Schlafstörungen, Unwohlsein, Muskelschmerzen, Muskelschwäche.

*Haut und Anhangsgebilde:* Haarausfall, toxisch-epidermale Nekrolyse, Erythema exsudativum multiforme, Erythema nodosum, fixes Arzneimittellexanthem, Lichen ruber planus, pustulöse Reaktion, Hautausschläge, Lupus erythematodes visceralis, Stevens-Johnson-Syndrom, Urticaria, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, einschliesslich seltener Fälle, die einer Porphyria cutanea tarda («Pseudoporphyrie») oder einer Epidermolysis bullosa gleichen. Falls Hautverletzlichkeit, Blasenbildung oder andere Symptome auftreten, die an eine Pseudoporphyrie denken lassen, sollte die Behandlung eingestellt und der Patient überwacht werden.

*Sinnesorgane:* Hörschwierigkeiten.

*Herz-Kreislauf-System:* Stauungsinsuffizienz, Hypertonie, Lungenödem, Angiitis.

*Atemwege:* Asthma, eosinophile Pneumonie.

*Allgemein:* anaphylaktoide Reaktionen, angioneurotisches Ödem, Pyrexie (Schüttelfrost und Fieber).

*Sinnesorgane:* Hornhauttrübung, Papillitis, Retrobulbäreneuritis und Papillenödem.

### *Interaktionen*

Die gleichzeitige Verabreichung von Antazida oder Cholestyramin kann die Resorption von Naproxen verzögern, hat aber keinen Einfluss auf den Umfang der Resorption.

Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme kann die Resorption von Naproxen verzögert sein, doch hat dies keinen Einfluss auf den Umfang der Resorption.

Wegen der hohen Serumproteinbindung von Apranax sollten Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Hydantoinen wegen einer eventuellen Dosisanpassung sorgfältig überwacht werden.

Obwohl klinische Studien keine Interaktionen zwischen Apranax und Antikoagulantien oder Sulfonylharnstoffen gezeigt haben, ist trotzdem Vorsicht geboten, da Interaktionen mit anderen Präparaten dieser Stoffklasse beobachtet worden sind.

Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid erhöht den Blutspiegel und verlängert die biologische Halbwertszeit von Naproxen.

Ausserdem wurden die folgenden medikamentösen Interaktionen mit Apranax oder anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern beschrieben: Verminderung des natriuretischen Effekts von Furosemid; Hemmung der renalen Lithium-Clearance; Verminderung des antihypertensiven Effekts von Betablockern; verminderte Urinausscheidung von Methotrexat.

Da Apranax durch Artefakt mit gewissen Bestimmungen von 17-Ketosteroiden interferieren kann, sollte die Behandlung 48 Stunden vor Durchführung der Nebennierenfunktionsprüfung abgebrochen werden. Ebenso kann Apranax mit Urinbestimmungen von 5-Hydroxyindolessigsäure interferieren.

Apranax vermindert (reversibel) die Blutplättchenaggregation und verlängert die Blutungszeit.

Dieser Effekt muss bei Bestimmung der Blutungszeit berücksichtigt werden.

### *Überdosierung*

Bei starker Überdosierung von Naproxen können Benommenheit, Somnolenz, Oberbauchschmerzen, Bauchbeschwerden, Verdauungsstörungen, Übelkeit, vorübergehende Leberfunktionsstörungen, Hypoprothrombinämie, Nierenfunktionsstörungen, metabolische Azidose, Apnoe, Desorientiertheit oder Erbrechen auftreten. Da Apranax mitunter rasch resorbiert wird, ist schon kurz nach der Verabreichung mit hohen Wirkstoffspiegeln im Blut zu rechnen. Bei einigen wenigen Patienten traten Krämpfe auf, doch ist nicht klar, ob diese mit Naproxen zusammenhängen oder nicht.

Sollte ein Patient versehentlich oder absichtlich grosse Mengen Naproxen-haltiger Produkte einnehmen, sollte der Magen entleert und die üblichen unterstützenden Massnahmen ergriffen werden. Prüfungen bei Tieren deuten darauf hin, dass die Verabreichung (über 15 Minuten) von 50-100 g Medizinalkohle in Form eines dünnflüssigen Breis innerhalb von 2 Stunden nach der Überdosis die Absorption des Präparats wesentlich herabsetzen könnte.

Aufgrund der hohen Proteinbindung von Naproxen lässt sich seine Plasmakonzentration mittels Hämodialyse nicht verringern.

### *Sonstige Hinweise*

#### *Hinweise*

Patienten mit Kochsalzdiät: Apranax Tabletten enthalten 50 mg Natrium.

#### *Halbbarkeit*

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit EXP bezeichneten Datum verwendet werden.

### *IKS-Nummern*

43428.

### *Stand der Information*

Juni 1997.

RL88

## Avitracid farblos/gefärbt

Adroka AG

*Alkoholische Händedesinfektionslösung zum Einreiben, zur unverdünnten Anwendung*

### *Zusammensetzung*

#### *Avitracid farblos*

Alcohol Isopropylicus 601 mg, Aromatica, Excip. ad solut. pro 1 ml.

#### *Avitracid gefärbt*

Alcohol Isopropylicus 601 mg, Aromatica, Color.: E 131.

Excip. ad solut. pro 1 ml.

### *Eigenschaften/Wirkungen*

Avitracid dient zur hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion.

Das Bestandteil Isopropanol hat in der vorliegenden Konzentration eine denaturierende Wirkung auf Bakterienproteine.

Durch den Kontakt während des Einreibens werden die Keime abgetötet. Der Zusatz von hauptsächlich Rückfettungssubstanzen vermindert das Austrocknen der Hautoberfläche während der Anwendung.



Avitracid hat eine bakterizide, fungizide und tuberkulozide Wirkung (Einwirkungszeit: 30 Sekunden). Eine Inaktivierung der HBV- und HIV-Erreger ist nach einer Einwirkungszeit von 60 Sekunden gewährleistet.

#### Pharmakokinetik

Es liegen keine Angaben vor.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Hygienische und chirurgische Händedesinfektion.

#### Dosierung/Anwendung

##### Hygienische Händedesinfektion

3 ml werden auf die sauberen und trockenen Handflächen aufgespritzt.

Die Flüssigkeit wird anschliessend durch Reiben der Hände auf der ganzen Handfläche, insbesondere auch auf den Fingerkuppen, gut verteilt. Anschliessend erfolgt eine Reibbewegung der Hände während 20-30 Sekunden, bis die Flüssigkeit verdunstet ist.

##### Chirurgische Händedesinfektion

Die sauberen Hände und Unterarme zweimal hintereinander mit je 5 ml unverdünnter Lösung gut bis zur Eintrocknung einreiben und gesamthaft 3 Minuten wirken lassen. Anschliessend ohne Nachwaschen mit Wasser direkt in sterile Gummihandschuhe schlüpfen.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen in Avitracid enthaltene Substanzen. Nicht auf Schleimhäute auftragen.

##### Vorsichtsmassnahmen

Nicht auf stark beanspruchte trockene Hände oder auf Hände, die Verletzungen aufweisen, auftragen, da wegen des Alkoholgehaltes eine zusätzliche Austrocknung und ein Brennen auftreten kann. Nicht in Kontakt mit den Augen bringen.

##### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C.

Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt.

#### Unerwünschte Wirkungen

Brennen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Austrocknung der Hände.

#### Sonstige Hinweise

Avitracid sollte nur auf die gereinigten ungefetteten Hände aufgetragen werden. Fettreste, z.B. von Handcremen, beeinträchtigen die Desinfektionswirkung. Das alkoholhaltige Präparat ist von Zündquellen fernzuhalten.

##### Haltbarkeit

Das Präparat darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP.» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### IKS-Nummern

37462.

#### Stand der Information

November 1997.

RL88

## Blephamide®

Allergan AG

#### Augensalbe

Corticosteroid-Sulfonamidkombination

#### Zusammensetzung

**Wirkstoffe:** Sulfacetamidum natrium 105 mg; Prednisoloni acetat 2 mg.

**Hilfsstoffe:** Alchoholes Adipis lanae; Excip. ad ungt. ophthal. ad 1 g.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Das Präparat enthält das Glucocorticoid Prednisolonacetat sowie das Sulfonamid Sulfacetamid, welches bakterioinaktivierend wirkt.

Das Wirkungsspektrum umfasst in vitro folgende Keime:

Sensibel (MHK  $\leq$  16 mg/ml):

Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Enterobacter sp., Acinetobacter calcoaceticus, E. coli.

Intermediär (16 < MHK\*  $\leq$  64 mg/ml):

Enterococcus faecalis, Enterococcus sp.

#### Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik wurde am menschlichen Auge nicht untersucht. Über das Ausmass der systemischen Resorption sowohl des Sulfacetamids als auch des Prednisolonacetats und die Verteilung in bestimmte Augengewebe und Flüssigkeiten können somit keine Aussagen gemacht werden.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Oberflächliche sulfacetamidempfindliche Augeninfektionen: Blepharitis, Blepharokonjunktivitis, Konjunktivitis.

#### Dosierung/Anwendung

**Übliche Dosierung:** 3-4mal tagsüber und 1-2mal nachts einen Salbenstrang von ca. 0,5 cm Länge in den Bindehautsack einbringen.

Bei Erkrankungen der Augenlider die Salbe direkt auf die Lider auftragen.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Epitheliale Herpes simplex-Keratitis (dendritische Keratitis) und alle anderen Viruserkrankungen der Cornea und Conjunctiva.

Mykobakterieninfektionen am Auge (Augen-Tuberkulose).

Pilzkrankungen am Auge.

Purulente, tiefere Infektionen sowie ulzerative Hornhautprozesse.

Überempfindlichkeit gegen einen Inhaltsstoff des Präparates oder gegen andere Glukokortikoide bzw. Sulfonamide.

Nach komplikationsloser Entfernung eines Fremdkörpers an der Hornhaut sollte das Präparat nicht appliziert werden.

Da das Ausmass der systemischen Resorption von Sulfacetamid nicht bekannt ist, müssen grundsätzlich alle bei Sulfonamiden geltenden Kontraindikationen berücksichtigt werden: Erythema exsudativum multiforme (auch in der Anamnese), pathologische Blutbildveränderungen mit Leukopenie, angeborener Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten, Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich, schwere Nierenfunktionsstörungen (Keratinin-Clearance unter 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), schwere Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z.B. akute Hepatitis), akute Porphyrie.

Als relative Kontraindikationen gelten leichte Leber- und Nierenfunktionsstörungen.

Schilddrüsenfunktionsstörungen, Überempfindlichkeiten gegen Sulfonamidantidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis.

Kinder: Kontrollierte Studien, welche die unbedenkliche Anwendung von Blephamide an Kindern belegen, liegen nicht vor.

##### Vorsichtsmassnahmen

Eine protrahierte Behandlung kann bei empfindlichen Patienten den Augeninnendruck erhöhen und die Sehnerven schädigen, was eine Abnahme der Sehschärfe und eine Beeinträchtigung des Gesichtsfeldes zur Folge haben kann. Es wird daher empfohlen, regelmässig den Augeninnendruck zu kontrollieren.

Nach Langzeitbehandlung mit topischen Corticosteroiden liegen Berichte über eine posteriore subkapsuläre Kataraktbildung vor.

Die Anwendung kann eine immunsuppressive Wirkung auf die Augengewebe haben und das Potential für sekundäre Augeninfektionen durch Viren, Bakterien oder Pilze steigern und deren Symptome maskieren. Besonders Pilzinfektionen können sich nach einer Steroidbehandlung entwickeln. Daher muss bei persistierenden Hornhautulzera die Möglichkeit eines Pilzbefalls erwogen werden. Reinfektionen nach Suppression des Erregers sind möglich.

Verschiedene Augenkrankheiten und die Langzeitanwendung von topischen Corticosteroiden werden als Ursache eines Dünnerwerdens der Cornea und Sclera angenommen. Liegt eine dünne Cornea oder Sclera vor, dann besteht die Gefahr einer Perforation. Bei Patienten mit anamnestischem Herpes simplex ist bei der Anwendung von Corticosteroiden grösste Vorsicht geboten.

Augensalben können die Heilung der Cornea verzögern.

Eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Sulfacetamid oder Benzalkoniumchlorid (Konservierungsmittel der Augensuspension) kann durch Prednisolonacetat maskiert werden.

Da das Ausmass der systemischen Resorption von Sulfacetamid nicht bekannt ist, müssen grundsätzlich alle bei Sulfonamiden geltenden Vorsichtsmassnahmen berücksichtigt werden: bei der Anwendung von sulfonamidhaltigen Arzneimitteln kann es zur Photosensibilisierung kommen. Dies ist bei starker Sonnenexposition und UV-Licht zu beachten. Bei Auftreten von Halsentzündungen, Fieber oder grippeartigen Symptomen unter der Therapie müssen sofort Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Sehr selten kann es zu einer vorübergehenden Myopie kommen, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Strassenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst werden kann.

Durch die Augensalbe hervorgerufen, kann ebenfalls als Beeinträchtigung Schleierbildung auftreten.

#### Hinweis für Kontaktlinienträger

Bei Infektionen des Auges soll auf das Tragen von Kontaktlinsen verzichtet werden.

#### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C, im 3. Trimenon D: Tierstudien mit Corticosteroiden haben unerwünschte Effekte an Feten gezeigt, es existieren jedoch keine kontrollierten Humanstudien. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das fetale Risiko übersteigt.

#### Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob die Wirkstoffe in die Muttermilch sezerniert werden. Da systemisch zugeführte Corticosteroide in der Muttermilch nachgewiesen werden, das Wachstum beeinträchtigen oder unerwünschte Reaktionen verursachen können, soll das Präparat entweder nicht angewendet oder nicht mehr gestillt werden.

#### Unerwünschte Wirkungen

Kurze Zeit nach der Instillation kann ein leichtes Brennen auftreten.

**Sulfacetamid-Natrium** kann am Auge in Einzelfällen weisse Kornealplaques beim Syndrom des trockenen Auges und transitorische Myopie hervorrufen.

Da das Ausmass der systemischen Resorption von Sulfacetamid nicht bekannt ist, müssen grundsätzlich alle bei Sulfonamiden geltenden unerwünschten Wirkungen berücksichtigt werden:

**Gelegentlich:** gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe,

allergische Reaktionen, wie urtikarielle, erythematöse, makulöse und morbilliforme Hautausschläge, Purpura, Photodermatose, Erythema nodosum, Stevens-Johnson-Syndrom (Erythema exsudativum multiforme), Lyell-Syndrom (Epidermolysis acuta toxica), exfoliative Dermatitis, Arzneimittelfieber sowie Kopf- und Gelenkschmerzen.

**Selten:** cholestatiche Hepatose.

**In Einzelfällen:** Blutbildveränderungen mit Thrombo- und Leukopenie, petechiale Hautblutungen, Agranulozytose, Eosinophilie, aplastische Anämie, fokale und diffuse Lebernekrose, Kristallurie, systemischer Lupus erythematodes und Dermatomyositis.

Zyanose aufgrund von Sulf- und Methämoglobinämie kommt ausser beim angeborenen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten oder bei Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich nicht vor.

**Prednisolonacetat** kann folgende unerwünschte Wirkungen hervorrufen:

Erhöhung des Augeninnendruckes und als Folge die Entwicklung eines Glaukoms, posteriore subkapsuläre Kataraktbildung, trophische Hornhautschäden, Bulbusperforation, verzögerte Wundheilung, Periokuläre Dermatitis, Mydriasis und Ptosis, selten Exophthalmus.

#### Interaktionen

Sulfacetamid- und silberhaltige Präparate sind inkompatibel. Antagonistisch wirkende Substanzen ähnlicher Struktur (Benzocain, Procain, Tetracain) können die Wirkung des Sulfonamids vermindern.

Sulfonamide selbst können die Wirkung anderer Pharmaka (Antikoagulantien, orale Antidiabetika der Sulfonylharnstoffgruppe, Diphenylhydantoin, Methotrexat, Thiopental) verstärken.

#### Überdosierung

Die Symptome der Überdosierung bei Sulfonamiden sind Kristallurie, Oligoanurie, Anurie, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen und Schwindel. Je nach Schwere der Überdosierungserscheinungen müssen im Falle einer Vergiftung bei versehentlicher oraler Aufnahme von Sulfacetamid Massnahmen folgender Art ergriffen werden:

Auspumpen des Magens, Beschleunigung der renalen Ausscheidung mit forcierter Diurese durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr, Hämodialyse, Folsäuregabe. Ausserdem müssen Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Systemisch anzuwendende Kurzsulfonamide beim Erwachsenen werden mit 4-6 g pro Tag dosiert. Daher erscheint die Gefahr einer Intoxikation durch versehentliche orale Einnahme einer Flasche mit 10 ml Sulfacetamid 10% Augentropfen, die 1 g enthält, als relativ gering.

#### Sonstige Hinweise

##### Hinweise

Die Tube nach Gebrauch gut verschliessen und die Tubenspitze nicht berühren, da das Präparat sonst kontaminiert werden kann.

##### Haltbarkeit

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern. Nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwenden. Nach Anbruch der Packung darf das Präparat nicht länger als 1 Monat verwendet werden.

# Braunosan®

**IKS-Nummern**  
47830.

**Stand der Information**  
Oktober 1993.  
RL88

## Braunosan®

B. Braun Medical AG

*Wässriges PVP-Iod-Waschkonzentrat zur Händedesinfektion*

### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Iodum 7,8 mg ut Polyvidonium-Iodum.  
Excip. ad solutionem pro 1 ml.

### Eigenschaften/Wirkungen

Braunosan ist ein wässriges PVP-Iod-Waschkonzentrat zur chirurgischen und hygienischen Händedesinfektion.

Wirkungsspektrum: siehe Braunol®.

### Pharmakokinetik

Die Resorption von Iod und die damit verbundene Veränderung des Iod-Serum-Spiegels ist gering bei Anwendung auf intakter Haut.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zur hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion (bei Unverträglichkeit gegenüber alkoholischen Händedesinfektionsmitteln).

### Dosierung/Anwendung

Chirurgische Händedesinfektion: 5 ml einreiben, mit wenig Wasser verdünnen, 2½ Minuten waschen, abspülen. Vorgang wiederholen.

Hygienische Händedesinfektion: 5 ml einreiben, mit wenig Wasser verdünnen, ca. 1 Minute waschen, abspülen.

### Anwendungseinschränkungen

Siehe Braunol.

### Unerwünschte Wirkungen

Selten Hautreizungen, allergische Reaktionen (Hautrötungen, Iodschuppen, Konjunktivitis).

### Interaktionen

Siehe Braunol.

### Sonstige Hinweise

Siehe Braunol.

### IKS-Nummern

43470.

### Stand der Information

September 1992.  
RL88

## Bricanyl®

AstraZeneca AG

*Selektiver Langzeit-Bronchodilatator*

### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Terbutalini sulfas.

**1 Duriles Retardtablette enthält:**

**Wirkstoff:** Terbutalini sulfas 7,5 mg.

**Hilfsstoffe:** Excip. pro compr.

**1 ml Sirup enthält:**

**Wirkstoff:** Terbutalini sulfas 0,3 mg.

**Hilfsstoffe:** Sorbitolum (70%) 150 mg, Conserv.: Natrii benzoas (E 211), Aromatica; Excipients ad solut. pro 1 ml.

**1 Hub Turbuhaler enthält:**

**Wirkstoff:** Terbutalini sulfas 500 µg pro dosi.

**1 Hub Dosieraerosol enthält:**

**Wirkstoff:** Terbutalini sulfas 250 µg.

**Hilfsstoffe:** Excip. et propell. ad aerosol FCKW 98 Vol.-% pro dosi.

**1 ml Inhalationslösung enthält:**

**Wirkstoff:** Terbutalini sulfas 10,0 mg.

**Hilfsstoffe:** Conserv.: Chlorobutanolum hemihydricum; Aqua ad solutionem pro 1 ml (= 26 Tropfen).

**1 Ampulle enthält:**

**Wirkstoff:** Terbutalini sulfas 0,5 mg.

**Hilfsstoffe:** Natrii chloridum; Aqua ad solutionem pro 1 ml.

### Eigenschaften/Wirkungen

Terbutalin ist ein Adrenalin-Abkömmling, welcher hauptsächlich die β<sub>2</sub>-Rezeptoren stimuliert. Dadurch erschlafft die glatte Bronchialmuskulatur. Bricanyl unterdrückt die Freigabe von endogenen krampfauslösenden Substanzen und durch endogene Mediatoren verursachte Ödeme. Die mukoziliäre Clearance und die Relaxierung der Uterusmuskulatur werden erhöht.

Der bronchiendilatierende Effekt hält gemäss klinischen Studien während 8 Stunden an, bei der Duriles-Form während 12 Stunden.

### Pharmakokinetik

Terbutalin unterliegt einem erheblichen First-pass-Metabolismus in der Darmwand und in der Leber. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 10% und erhöht sich auf etwa 15%, wenn Terbutalin auf nüchternen Magen genommen wird.

Bei peroral verabreichtem Terbutalin werden maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 3 Stunden (bei der Retardtablette innerhalb von 2-6 Stunden) erreicht.

Inhaliertes Terbutalin zeigt innerhalb weniger Minuten seine Wirkung, welche bis zu 6 Stunden anhält. 10% der Dosis wird in der Lunge deponiert.

Der grösste Teil des Wirkstoffs wird in der Darmschleimhaut und in der Leber metabolisiert. Hauptmetabolit ist ein Sulfatkonjugat. Es werden keine aktiven Metaboliten gebildet.

Subkutan injiziertes Terbutalin zeigt in weniger als 5 Minuten seine Wirkung. Der maximal bronchiendilatierende Effekt wird innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 16 Stunden.

90% des intravenös oder subkutan verabreichten Terbutalins wird renal während 48-96 Stunden ausgeschieden, davon 60% unmetabolisiert.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Asthma, chronische Bronchitis sowie andere Lungenkrankheiten mit Bronchospasmen.

### Dosierung/Anwendung

#### Orale Anwendung

#### Duriles Retardtabletten

Die Dosis ist individuell einzustellen.

Für Erwachsene gilt folgende Dosierungsempfehlung: je 1 Bricanyl Duriles Retardtablette morgens und abends einnehmen.

Patienten, bei welchen die Symptome nachts auftreten, kann die ganze Tagesdosis auch abends verabreicht werden.

Bricanyl Duriles Tabletten dürfen nicht geteilt werden und sind unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen.

Das Trägergerüst, in welchem der Wirkstoff verteilt ist, ist in den Magen-Darm-Säften unlöslich. Nach Wirkstofffreigabe kann das Duriles-Trägergerüst als Ganzes mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Die Wirksamkeit wird dadurch nicht beeinflusst.

#### Sirup

Die Dosis ist individuell einzustellen.

Ein graduierter Messbecher (2,5 ml/5 ml) liegt der Packung bei.

**Dosierungsgrundlage für Kinder:** 3x tgl. 0,075 mg/kg Körpergewicht.

#### Empfohlene Dosierung

**Säuglinge und Kleinkinder bis zu 3 Jahren:** 3x tgl. 2,5 ml einnehmen.

**Kinder von 3-6 Jahren:** 3x tgl. 2,5-5 ml einnehmen.

**Kinder von 7-12 Jahren:** 3x tgl. 5-10 ml einnehmen.

**Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren:** 3x tgl. 10-15 ml einnehmen.

Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis verdoppelt werden, vorausgesetzt, dass keine Nebenwirkungsreaktionen auftreten.

#### Inhalative Anwendung

Die symptomorientierte Applikation («nach Bedarf») ist eventuell günstiger als die regelmässige Verwendung.

Bricanyl muss - wie alle Betamimetika - individuell dosiert werden. Die Inhalationstechnik sollte regelmässig überprüft werden. Erst wenn tiefe Dosierungen versagen, sind höhere Dosierungen zu verabreichen. Speziell bei regelmässiger Verwendung und bei jeder chronischen Dosissteigerung ist der Therapieplan zu überprüfen. Die Zugabe oder Dosissteigerung von antientzündlichen Medikamenten (u.a. von inhalativen Steroiden) ist empfehlenswert, um die bronchiale Entzündung zu kontrollieren und Langzeitschäden resp. schwerwiegende Exacerbationen zu verhindern.

Die antientzündliche Basis-Therapie erlaubt meist eine Reduktion der Betamimetika-Dosen.

Der Patient ist anzuweisen, bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Atemnot sofort den Arzt oder das nächste Spital aufzusuchen, wenn zusätzliche Inhalationen keine genügende Besserung herbeiführen.

Kinder dürfen nur unter Aufsicht von Erwachsenen und strikter Befolgung der Anweisungen mit Bricanyl Turbuhaler, Dosieraerosol und Inhalationslösung behandelt werden.

Wenn die übliche Dosis die gewünschte Wirkung nicht mehr erzielt, muss die Asthmatherapie des Patienten neu bestimmt werden.

#### Turbuhaler

Kinder zwischen dem 3. und 12. Lebensjahr sollen üblicherweise einen Inhalationshub alle 6 Stunden inha-

lieren. Die Einzeldosis kann wenn nötig auf 2 Inhalationen erhöht werden. Die Gesamtdosis sollte jedoch 8 Inhalationen innerhalb von 24 Stunden nicht überschreiten.

Erwachsene und Kinder ab dem 12. Lebensjahr sollen üblicherweise 1 Inhalationshub alle 6 Stunden inhalieren. Die Einzeldosis kann wenn nötig auf 3 Inhalationen erhöht werden. Die Gesamtdosis sollte jedoch 12 Inhalationen innerhalb von 24 Stunden nicht überschreiten.

Es ist nicht notwendig, die Freigabe der Dosis und die Inhalation zu koordinieren wie bei einem Dosieraerosol. Die Substanz folgt der Einatmungsluft in die Luftwege. Die Behandlung mit dem Bricanyl Turbuhaler ist sogar bei einer schwachen Einatmungsfliessrate effektiv.

Praktische Schwierigkeiten in der Handhabung des Turbuhalers verunmöglichen die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren.

#### Art der Anwendung

A) Schutzkappe abschrauben.

B) Inhalationsgerät aufrecht halten.

C) Das blaue Dosierrad bis zum Anschlag und wieder zurück in die Ausgangsposition drehen. Das Gerät ist nun zur Inhalation bereit.

D) Ausatmen.

E) Das Mundstück mit den Lippen umschliessen und kräftig und tief einatmen.

F) Gerät vom Mund absetzen. Langsam ausatmen.

G) Schutzkappe aufschrauben.

Wird mehr als eine Inhalation pro Anwendung benötigt, müssen die Schritte C/D/E/F entsprechend wiederholt werden.

#### Regelmässige Pflege des Mundstücks

Das Mundstück sollte täglich mit einem trockenen Tuch (kein Wasser) aussen abgerieben werden.

#### Wann ist der Turbuhaler aufgebraucht?

Beim Erscheinen einer roten Markierung im «Fenster», welches direkt unter dem Mundstück angebracht ist, sind noch ca. 20 Inhalationen möglich.

Das Geräusch, das beim Schütteln des Inhaliergerätes auftritt, wird durch das Trocknungsmittel verursacht. Es ist auch dann noch zu hören, wenn das Gerät keinen Wirkstoff mehr enthält.

#### Wichtige Hinweise

Da der Wirkstoff feuchtigkeitsempfindlich ist, soll nicht durch das Mundstück ausgeatmet und das Gerät nach jedem Gebrauch gut verschlossen werden.

Da jede Dosierung nur reinen Wirkstoff und keine Hilfsstoffe enthält, spürt man in den meisten Fällen das Auftreffen der Teilchen auf die Mundschleimhaut nicht. Vereinzelt ist bei der Anwendung ein leicht bitterer Geschmack feststellbar.

Eine Überdosierung ist auch bei versehentlicher Mehrfachbetätigung des Dosierrades nicht möglich.

#### Dosieraerosol

Kinder zwischen dem 3. und 12. Lebensjahr sollen üblicherweise 1-2 Inhalationshübe alle 6 Stunden inhalieren. Die Einzeldosis kann wenn nötig auf 4 Hübe erhöht werden. Die Gesamtdosis sollte jedoch 16 Hübe innerhalb von 24 Stunden nicht überschreiten.

Erwachsene und Kinder ab dem 12. Lebensjahr sollen üblicherweise 1-2 Inhalationshübe alle 6 Stunden inhalieren. Die Einzeldosis kann wenn nötig auf 6 Hübe erhöht werden. Die Gesamtdosis sollte jedoch 24 Hübe innerhalb von 24 Stunden nicht überschreiten.

#### Art der Anwendung

1. Schutzkappe entfernen.

2. Dosieraerosol zwischen Daumen und Zeigefinger halten und stark schütteln.

3. Das Mundstück mit den Lippen umschliessen, der Metallbehälter soll nach oben zeigen. Langsam und möglichst durch das Mundstück ausatmen. Langsam und tief einatmen und gleichzeitig auf den Metallbehälter drücken.

4. Weiter tief einatmen.

5. Danach langsam ausatmen.

6. Der Vorgang kann auf die gleiche Weise wiederholt werden.

7. Schutzkappe aufsetzen.

In der Regel führt die Anwendung von 1-2 Inhalationen von Bricanyl Dosieraerosol zu einer ausgeprägten Lösung der Bronchialmuskulaturkrämpfe.

#### Inhalationslösung

##### Dosierungsempfehlung

Die Inhalationslösung wird jedesmal frisch mit physiologischer Kochsalzlösung auf 5 ml verdünnt und dann inhaliert.

**Kinder und Erwachsene:** 2-4x tgl. 6-13 Tropfen (2,5-5 mg) inhalieren. 6 Tropfen entsprechen der Markierung 0,25 auf der graduierteren Pipette, 13 Tropfen entsprechen der Markierung 0,5.

1 ml Bricanyl Inhalationslösung 10 mg/ml entspricht der Menge von 26 Tropfen.

Ausbreitung der sensorischen und motorischen Blockade sind abhängig von der verabreichten Dosis.

#### Pädiatrie

Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica ist bei Kindern nicht anzuwenden.

#### Dosierungstabelle für Bupivacain 0,5% hyperbar

##### Erwachsene

Indikation	Konz.	Dosierung	Wir-		
			kungs-	kungs-	
			ein-	dauer-	
			tritt		
	%	ml	mg	min	h
Urologie	0,5	1,5-3	7,5-15	5-8	2-3
Chirurgische					
Eingriffe					
im unteren					
Abdominal-					
bereich,					
untere					
Extre-					
mitäten,					
inkl. Hüft-					
	operationen	0,5	2-4	10-20	5-8
					1,5-3

Es wird empfohlen unter Niveau L3 zu injizieren.

#### Empfohlene Maximaldosen

Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica: 4 ml (20 mg).

#### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Bupivacain, anderen Lokalanästhetika des Amid-Typs oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Intrathekale Anästhesien sind kontraindiziert bei:

Akuten Krankheiten des Zentralnervensystems, wie Meningitis, Tumor, Poliomyelitis und Hirnblutungen. Auch im Falle einer aktiven Tuberkulose oder bei metastasierenden Läsionen im Wirbelsäulenbereich ist Bupivacain kontraindiziert.

Spinalen Stenosen und aktiven Erkrankungen (z.B. Spondylitis, Tumore) oder bei einem kürzlich erlittenen Trauma an der

Wirbelsäule (z.B. Fraktur).

Septikämie.

Perniziöser Anämie mit subakuter kombinierter Degeneration des Rückenmarks.

Pyogener Infektion der Haut, bei oder an der benachbarten Stelle der Punktur.

Kardiales oder hypovolämisches Schock.

Koagulationsstörungen oder Antikoagulationstherapie.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Regional- oder Lokalanästhesie-Verfahren sollten nur an Orten mit entsprechender Ausrüstung und Personal durchgeführt werden. Die notwendige Ausrüstung und Medikamente zur Überwachung und notfalls zur Reanimation sollten sofort verfügbar sein. Patienten, bei denen eine Hauptnerven-Blockade geplant ist, sollten in einem optimalen Zustand sein und es sollte vor der Blockade ein i.v. Zugang gelegt werden. Der verantwortliche Arzt sollte angemessen geschult und erfahren sein im Umgang mit Diagnosen und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischer Toxizität und anderen Komplikationen (siehe «Überdosierung»). Der Anästhesist muss bis zum Ende der Operation anwesend sein und sollte den Patienten überwachen, bis er das Bewusstsein wieder erlangt.

Spinalinjektionen sollten nur vorgenommen werden, nachdem der Subarachnoidalraum durch eine Lumbalpunktion eindeutig identifiziert wurde. Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica darf erst injiziert werden, wenn klare zerebrospinale Flüssigkeit (ZSF) sichtbar aus der Spinalnadel austritt oder durch Aspiration feststellbar ist.

Über Misserfolge bei Spinalanästhesien wurde bei 1-5% der Patienten berichtet. Eine mögliche Ursache kann die schlechte intrathekale Verteilung des Lokalanästhetikums sein (z.B. ein Ansammeln im kaudalen Ende des Duralsacks oder innerhalb einer «Tasche» mit eingeschränkter Verbindung zum grösseren Zerebrospinalflüssigkeitsraum). In diesen Fällen kann durch kurze Änderung der Lagerung des Patienten eine bessere Verteilung und damit eine ausreichende Blockade erreicht werden. Ist eine zusätzliche Blockade notwendig, sollte diese auf unterschiedlichem Niveau und mit reduzierter Menge des Lokalanästhetikums durchgeführt werden. Es sollte nur ein zusätzlicher Versuch vorgenommen werden. Bei Patienten,

#### Art der Anwendung

Die Inhalation von Bricanyl erfolgt mittels der üblichen Inhalationsgeräte.

Die Inhalationstechnik des Patienten soll regelmässig überprüft werden. Die optimale Dosis von Bricanyl muss für jedes Verneblungsgerät individuell angepasst werden.

Die Bricanyl Inhalationstropfen sind auf 5 ml mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen und über einen Zeitraum von 10-15 Minuten zu inhalieren.

Die Inhalationslösung darf nicht mit alkalischen Lösungen verdünnt werden.

Angebrochene Flaschen sollten innerhalb von 3 Monaten aufgebraucht werden.

#### Intravenöse/subkutane Anwendung

##### Injektionslösung

##### i.v.-Injektion

##### Dosierungsempfehlung

**Erwachsene:** 0,25-0,5 mg (0,5-1 ml) wird auf 10 ml mit steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und während 5 Minuten langsam injiziert.

Die Dosis kann nach einem kurzen Intervall (einige Stunden) nochmals wiederholt werden. Die Dosis von 2 mg in 24 Stunden darf nicht überschritten werden.

##### Subkutane Injektion

##### Dosierungsempfehlung

**Kinder:** bis zu 25 µg/kg (0,05 ml/kg) Körpergewicht werden, aufgeteilt in mindestens 4 Verabreichungen, innerhalb von 24 Stunden injiziert.

**Erwachsene:** 1-2 mg (2-4 ml) werden, aufgeteilt in mindestens 4 Verabreichungen, während 24 Stunden injiziert.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Terbutalinsulfat oder einem der Hilfsstoffe.

##### Vorsichtsmassnahmen

Bei Patienten mit frischem Herzinfarkt ist bei der Anwendung von Terbutalin Vorsicht geboten.

Wegen des positiv inotropen Effekts von β-Sympathomimetika soll Terbutalin bei Patienten mit hypertrophischer Kardiomyopathie nicht angewendet werden.

Terbutalin sollte bei einer erwarteten Überempfindlichkeit gegenüber sympathikomimetischen Aminen z.B. bei Patienten mit Hyperthyreose mit Vorsicht angewendet werden.

Infolge des möglichen Risikos einer Hyperglykämie mit β<sub>2</sub>-Agonisten müssen bei Asthmapatienten mit Diabetes bei Beginn der Bricanyl-Therapie zusätzliche Blutglukose-Bestimmungen durchgeführt werden.

Das arrhythmogene Potential der β<sub>2</sub>-Stimulatoren sollte bei der Behandlung von Lungenpatienten berücksichtigt werden.

Hypokaliämie kann bei einer Therapie mit β<sub>2</sub>-Agonisten entstehen und kann durch gleichzeitige Verabreichung mit Xanthinderivaten, Steroiden, Diuretika wie auch durch Hypoxie verstärkt werden. Deshalb soll in diesen Fällen der Kaliumwert im Blut überprüft werden.

##### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie B.

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für die Feten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

Vorsicht ist jedoch während des ersten Trimesters der Schwangerschaft trotzdem geboten.

Terbutalin gelangt in die Muttermilch. Mit einer therapeutischen Dosis ist jedoch ein Einfluss auf das Kind unwahrscheinlich.

#### Unerwünschte Wirkungen

Die Intensität der unerwünschten Wirkungen von peroral verabreichtem Bricanyl hängt von der Dosierung und Art der Anwendung ab.

Für Sympathomimetika sind Tremor, Kopfweg, Palpitationen, tonische Muskelkrämpfe als Nebenwirkungen bekannt. Diese klingen jedoch bei Fortführung der Therapie nach 1-2 Wochen meistens wieder ab.

Urtikaria und Exantheme können auftreten. Eine wehenhemmende Wirkung ist möglich.

Bei Kindern konnten vereinzelt Schlafstörungen und Verhaltensstörungen beobachtet werden.

Eine einschleichende Dosierung kann oft mögliche Nebenwirkungen reduzieren oder vermeiden.

Inhaliertes Terbutalin gelangt in den verabreichten Konzentrationen kaum in die Blutbahn. Deshalb treten systemische Nebenwirkungen selten auf.

#### Interaktionen

Beta-Rezeptorenblocker, vor allem die unselektiv wirkenden, können ganz oder teilweise die Wirkung der Beta-Agonisten unterdrücken.

#### Überdosierung

Typische Symptome und Anzeichen einer Überdosierung sind:

Palpitationen, Arrhythmien, Kopfschmerzen, Angstzustände, Tremor, tonische Muskelkrämpfe. Manchmal kommt es zu einem Blutdruckabfall.

Laborbefunde: Hyperglykämie, Hypokaliämie und manchmal Lactatazidose. Eine festgestellte Hypokaliämie verlangt normalerweise keine Behandlung.

##### Therapie

Bei schwacher Überdosierung ist die Dosis zu reduzieren. Wenn darauf der bronchospasmodische Effekt ungenügend wird, soll die Dosis sehr langsam gesteigert werden.

Bei starker Überdosierung sind folgende Massnahmen zu ergreifen:

Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle.

Arrhythmien werden durch Verabreichung von einem kardioselektiven Beta-Blocker (z.B. Metoprolol) behandelt.

Laborwerte wie Säure-Base-Gleichgewicht, Blutzucker und Elektrolyte sollen überprüft werden. Stetige Überwachung von Blutdruck und Herzaktivität ist angezeigt.

Beta-Blocker sollten wegen einer möglichen bronchialen Obstruktion mit Vorsicht angewendet werden.

Wenn die β<sub>2</sub>-induzierte Reduktion des peripheren Gefässwiderstandes einen deutlichen Blutdruckabfall bewirkt, müssen Plasmaexpander verabreicht werden.

#### Sonstige Hinweise

##### Hinweise

Bricanyl beeinträchtigt nicht die Fahrtüchtigkeit oder die Bedienung von Maschinen.

##### Haltbarkeit

Bricanyl darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Bricanyl muss bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufbewahrt werden.

Die Bricanyl Injektionslösung muss ausserdem lichtgeschützt aufbewahrt werden.

#### IKS-Nummern

39353, 39354, 39355, 40210, 44695, 48943.

#### Stand der Information

Mai 1992.

RL88

## Bupivacain 0,5 % hyperbar Sintetica

Sintetica SA

#### AMZV 9.11.2001

##### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Bupivacaini hydrochloridum anhydricum.

**Hilfsstoffe:** Glucosum anhydricum 80 mg/ml, Aqua ad iniectionem.

##### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionslösung zu 0,5% (5 mg/ml).

(Eine Stechapulle oder eine Ampulle zu 4 ml enthält 20 mg Wirkstoff.)

##### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Subarachnoidalnästhesie (intrathekale Anästhesie) für länger andauernde operative Eingriffe, wie zum Beispiel: urologische Eingriffe;

chirurgische Eingriffe an den unteren Extremitäten (einschliesslich Hüftoperationen) mit einer Dauer von 1,5-3 Stunden; untere Abdominalchirurgie von 1,5-2 Stunden Dauer.

##### Dosierung/Anwendung

##### Erwachsene

Die folgende Tabelle ist eine Dosierungsanleitung für die am häufigsten angewandten Techniken. Klinische Erfahrung und Kenntnis über den physischen Allgemeinzustand des Patienten sind wichtig im Zusammenhang mit der Kalkulierung der erforderlichen Dosierung. Es sollte die für eine adäquate Anästhesie geringste erforderliche Dosis eingesetzt werden. Die Wirkdauer ist abhängig von der Dosierung. Allerdings lässt sich die segmentale Verteilung nur schwer vorhersagen, insbesondere im Falle der isobaren Lösung.

Es wird empfohlen, die Dosis bei älteren Patienten sowie bei Patientinnen in einem späten Stadium der Schwangerschaft zu reduzieren (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Die, in der Tabelle angegebenen Dosierungen sind notwendig, um eine erfolgreiche Blockade zu erreichen und sollten als Anwendungsrichtlinien beim Durchschnitts-Erwachsenen angesehen werden.

Die Wirkung einer spinalen Anwendung mit mehr als 20 mg Bupivacain wurde nicht untersucht. Dauer und

## Bupivacain 0,5 % hyperbar Sintetica

die sich aufgrund ihres hohen Alters oder anderer Risikofaktoren, wie z.B. teilweise oder vollständige Herzreizleitungsblockade, Leber- oder Nierenfunktionsstörung im fortgeschrittenen Stadium, in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, ist besondere Aufmerksamkeit notwendig. Bei diesen Patienten ist die regionale Anästhesie das Verfahren der Wahl. Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron) behandelt werden, sollten überwacht und ein EKG-Monitoring sollte in Betracht gezogen werden, da die kardialen Wirkungen additiv sein können. Wie alle für eine Lokalanästhesie verwendeten Mittel kann auch Bupivacain akute toxische Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und das kardiovaskuläre System verursachen, wenn es für lokale Anästhesieverfahren eingesetzt wird, die zu hohen Plasmakonzentrationen führen. Dies ist besonders nach einer versehentlichen intravaskulären Applikation der Fall. Im Zusammenhang mit einer hohen systemischen Konzentration von Bupivacain sind ventrikuläre Arrhythmie, Kammerflimmern, plötzlicher kardiovaskulärer Kollaps und Todesfälle berichtet worden. Jedoch sind bei den normalerweise für eine intrathekale Anästhesie eingesetzten Dosierungen keine hohen systemischen Konzentrationen zu erwarten. Die intrathekale Anästhesie kann in seltenen Fällen eine hohe oder totale spinale Blockade verursachen, die zu einer kardiovaskulären Depression oder Atemdepression führen kann. Die kardiovaskuläre Depression wird durch eine umfangreiche Sympathikusblockade hervorgerufen, die eine ausgeprägte Hypotonie und Bradykardie oder sogar einen Herzstillstand bewirken kann. Die Atemdepression kann durch die Blockierung der Innervation der Atemmuskeln (einschliesslich des Zwerchfells) verursacht werden. Bei älteren Patienten und bei Patientinnen in einem späten Schwangerschaftsstadium besteht ein erhöhtes Risiko für eine hohe oder totale spinale Blockade. Deshalb wird bei diesen Patienten empfohlen, die Dosis zu reduzieren (siehe «Dosierung/ Anwendung»). Ungeachtet des eingesetzten Lokalanästhetikums können Patienten mit Hypovolämie während einer intrathekalen Anästhesie eine plötzliche und schwere Hypotonie entwickeln.

Neurologische Verletzungen sind eine seltene Folge der intrathekalen Anästhesie und können zu Parästhesie, Anästhesie, motorischer Schwäche und Paralyse führen. Gelegentlich können diese bestehen bleiben. Neurologische Störungen wie z.B. multiple Sklerose, Hemiplegie, Paraplegie oder neuromuskuläre Störungen sollten durch eine intrathekale Anästhesie nicht nachteilig beeinflusst werden. Jedoch ist Vorsicht geboten bevor die Anästhesie eingeleitet wird. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte sorgfältig beurteilt werden.

### Interaktionen

Bupivacain sollte vorsichtig angewendet werden bei Patienten, die andere Lokalanästhetika erhalten oder Wirkstoffe die mit Lokalanästhetika vom Amid-Typ strukturverwandt sind, weil sich deren systemische toxische Wirkungen addieren. Spezifische Interaktionsstudien mit Bupivacain und Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, jedoch ist Vorsicht geboten (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### Schwangerschaft/Stillzeit

Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen sollen die Präparate nicht verabreicht werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich. Es kann davon ausgegangen werden, dass eine grosse Zahl schwangerer Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter mit Bupivacain behandelt wurde. Bisher wurde über keine spezifischen Störungen des Reproduktionsprozesses (z.B. vermehrtes Auftreten von Fehlbildungen) berichtet. Es ist jedoch zu beachten, dass die Dosis bei Patientinnen in einem späten Schwangerschaftsstadium reduziert werden sollte (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### Stillzeit

Wie andere Lokalanästhetika kann auch Bupivacain in die Muttermilch übergehen, aber in so kleinen Mengen, dass im Allgemeinen kein Risiko für das Neugeborene besteht.

### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Beim Führen und Lenken von Maschinen kann es, abhängig von der Dosierung von Lokalanästhetika, zu vorübergehend leichten Konzentrationsstörungen sowie beeinträchtigter Fortbewegungsfähigkeit kommen.

### Unerwünschte Wirkungen

Das Sicherheitsprofil von Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica ist vergleichbar mit dem anderer intrathekal applizierter Lokalanästhetika mit Langzeitwirkung. Die durch das Arzneimittel per se verursachten unerwünschten Wirkungen lassen sich nur schwer unter-

scheiden von: physiologischen Wirkungen einer Nervenblockade (z.B. Blutdruckabfall, Bradykardie, vorübergehende Urinretention), Ereignissen, die direkt oder indirekt durch die Punktion hervorgerufen wurden (z.B. Spinalhämatom bzw. Meningitis, epiduraler Abszess), Ereignissen, die mit einem zerebrospinalen Liquorverlust in Verbindung gebracht werden (z.B. postpunktioneller Kopfschmerz).

### Immunsystem

Selten ( $>1/10'000$ ,  $<1/1'000$ ): allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock.

### Nervensystem

Eine neurologische Schädigung ist eine seltene, jedoch bekannte Folge der Spinalanästhesie. Diese kann auf unterschiedliche Ursachen zurückgeführt werden, wie eine direkte Schädigung des Rückenmarks oder der Spinalnerven, ein vorderes Spinalarterienyndrom, die Injektion einer Substanz, die zu Irritationen führt oder die Injektion einer nicht sterilen Lösung sowie die Entwicklung einer raumfordernden Läsion (Hämatom oder Abszess) innerhalb des Rückenmarkkanals. Als Folge können lokale Parästhesien oder Anästhesien, motorische Schwäche, Ausfall der Spinkterkontrolle, Harn- oder Stuhlinkontinenz sowie Paraplegie auftreten. Gelegentlich sind diese Erscheinungen irreversibel. Neurologische Komplikationen dieser Art konnten bei allen Lokalanästhetika zur Spinalanästhesie beobachtet werden. Häufig ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ): Postpunktioneller Kopfschmerz.

Gelegentlich ( $>1/1'000$ ,  $<1/100$ ): Parästhesie, Parese, Dysästhesie.

Selten ( $>1/10'000$ ,  $<1/1'000$ ): Unbeabsichtigte totale spinale Blockade, Paraplegie, Paralyse, Neuropathie, Arachnoiditis.

### Kardiovaskuläres System

Sehr häufig ( $>1/10$ ): Hypotonie, Bradykardie.

Selten ( $>1/10'000$ ,  $<1/1'000$ ): Herzstillstand.

### Respirationstrakt

Selten ( $>1/10'000$ ,  $<1/1'000$ ): Atemdepression.

### Gastrointestinal-Trakt

Sehr häufig ( $>1/10$ ): Nausea.

Häufig ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ): Erbrechen.

### Muskelskelettsystem

Gelegentlich ( $>1/1'000$ ,  $<1/100$ ): Muskelschwäche, Rückenschmerzen.

### Nieren- und Harnwege

Häufig ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ): Urinretention, Harninkontinenz.

### Überdosierung

#### Akute systemische Toxizität

Systemische Toxizität ist in den empfohlenen Dosierungen sehr unwahrscheinlich und wurde nicht beobachtet. Werden jedoch gleichzeitig andere Lokalanästhetika verabreicht, verhalten sich die toxischen Effekte additiv und können systemisch toxische Reaktionen hervorrufen.

Systemische toxische Reaktionen betreffen vor allem das Zentralnerven- und Herz-Kreislauf-System. Solche Reaktionen werden durch hohe Plasmakonzentrationen von Lokalanästhetika verursacht, welche: – unbeabsichtigt intravaskulär oder überdosiert verabreicht werden oder

– besonders schnell von stark vaskularisierten Regionen absorbiert werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). ZNS-Reaktionen sind ähnlich bei allen Lokalanästhetika des Amid-Typs, während kardiale Reaktionen quantitativ und qualitativ mehr vom Arzneimittel abhängen.

Irrtümlicherweise intravaskulär verabreichte Lokalanästhetika können umgehend (innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten) systemisch toxische Reaktionen hervorrufen. Im Fall einer Überdosierung, erscheinen diese Reaktionen wegen dem langsameren Anstieg der Blutkonzentration von Lokalanästhetika später (15–60 Minuten nach einer Injektion).

#### Toxizität des Zentralnervensystems

Diese verläuft stufenweise mit Anzeichen von zunehmendem Schweregrad. Anfangssymptome sind gewöhnlich: leichte Verwirrtheit, circumorale Parästhesien, Taubheit der Zunge, Hyperacusis, Tinnitus und Sehstörungen. Dysarthrie, Muskelzucken, Tremor sind schwerwiegender und können die Vorläufer allgemeiner Krämpfe sein. Diese Anzeichen dürfen nicht mit neurotischem Verhalten verwechselt werden. Bewusstlosigkeit und epileptische Krämpfe (Grand Mal) können folgen, welche von einigen Sekunden bis zu mehreren Minuten dauern können.

Hyperkapnie und Hypoxie treten während den Krämpfen aufgrund erhöhter Muskelaktivität und Beeinträchtigung der Atmung schnell auf. In schweren Fällen kann Apnoe auftreten. Die Azidose, Hyperkalämie und Hypoxie verschärfen und verlängern die toxi-

schen Wirkungen von Lokalanästhetika.

Die Erholung erfolgt nach der Neuverteilung des Lokalanästhetikums aus dem Zentralnervensystem und der darauffolgenden

Metabolisierung und Ausscheidung. Falls nicht grosse Mengen des Lokalanästhetikums injiziert wurden, kann die Erholung schnell erfolgen.

#### Kardiovaskuläre Toxizität

Den schwerwiegenderen kardiovaskulären toxischen Wirkungen gehen Anzeichen von zentralnervöser Toxizität voraus, ausser der Patient erhält ein allgemeines Anästhetikum.

Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmie und Herzstillstand können, als Resultat hoher systemischer Konzentrationen von Lokalanästhetika, auftreten.

In seltenen Fällen ist ein Herzstillstand ohne prodromale ZNS Anzeichen aufgetreten.

#### Behandlung der akuten Toxizität

Bei Anzeichen einer akuten systemischen Toxizität oder eines totalen Spinalblocks sollte die Injektion des Lokalanästhetikums sofort unterbrochen werden. Kardiovaskuläre und neurologische Symptome (Konvulsionen, ZNS-Depression) müssen adäquat behandelt werden.

Sollte ein Kreislaufzusammenbruch auftreten, ist eine rasche kardiopulmonale Reanimation erforderlich. Optimale Sauerstoffzufuhr, Beatmung und Kreislaufunterstützung sowie auch Behandlung der Azidose sind lebenswichtig, da Hypoxie und Azidose die systemische Toxizität von Lokalanästhetika steigern würden. Adrenalin (0,1–0,2 mg i.v. oder intrakardial) sollte so schnell wie möglich verabreicht und wenn nötig wiederholt werden.

Wenn eine kardiovaskuläre Depression (Hypotonie, Bradykardie) offensichtlich ist, sollte Volumen i.v. zugeführt und Ephedrin 5–10 mg i.v. verabreicht werden. Wenn nötig nach 2–3 Minuten wiederholen.

Wenn Krämpfe auftreten, sollte das Behandlungssziel sein:

Die Sauerstoffzufuhr beibehalten. Stoppen der Krämpfe und Unterstützen des Kreislaufs, wenn nötig müssen zusätzlich Maske und Beutel oder eine tracheale Intubation eingesetzt werden. Ein krampflösendes Mittel sollte i.v. gegeben werden, wenn die Krämpfe sich nicht spontan innert 15–20 Sekunden lösen. Thiopental-Natrium 1–3 mg/kg i.v. unterbindet die Krämpfe schnell. Als weitere Möglichkeit kann Diazepam 0,1 mg/kg i.v. verabreicht werden, obwohl seine Wirkung langsam eintritt. Anhaltende Krämpfe können die Atmung und die Sauerstoffaufnahme des Patienten gefährden. Die Injektion eines Muskelrelaxantiums (z.B. Succinylcholin 1 mg/kg) wird die Krämpfe schnell stoppen, so dass die Atmung erleichtert und die Sauerstoffaufnahme kontrolliert werden kann. In solchen Fällen muss eine endotracheale Intubation in Betracht gezogen werden.

### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: N01BB01

#### Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica ist eine sterile, wässrige Lösung. Durch den Zusatz von 8% Glukose ist die Lösung hyperbar. Die relative Dichte der Lösung ist 1,030 bei 20 °C.

Der pH-Wert der Lösung ist auf 4,0–6,0 eingestellt.

Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ.

Als intrathekales Anästhetikum hat Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica einen schnellen Wirkungseintritt und eine je nach Dosierung mittlere bis lange Wirkungsdauer. Die Ausbreitung von hyperbaren Lösungen im Subarachnoidalraum ist hauptsächlich durch die Schwerkraft, resp. Position des Patienten, während den ersten 20–30 Minuten bedingt. Im Vergleich mit isobaren Lösungen ist die Ausdehnung kopfwärts bei hyperbaren Lösungen auch in der horizontalen Lage stärker ausgeprägt, bei welcher die Schwerkraft kaum einen Einfluss hat. Die Wirkungsdauer der Anästhesie erscheint aufgrund der grösseren intrathekalen Verteilung und der daraus resultierenden geringeren durchschnittlichen Konzentration kürzer. Bupivacain (wie andere Lokalanästhetika) bewirkt eine reversible Blockade der Impuls-Ausbreitung entlang der Nervenfasern, durch Verhindern des Einstroms von Natriumionen durch die Nervenmembrane. Der Wirkort der Lokalanästhetika vom Amid-Typ befindet sich innerhalb der Natriumkanäle der Nervenmembrane.

### Pharmakokinetik

#### Absorption

Die Absorption aus dem Subarachnoidalraum ist relativ langsam. Dies limitiert zusammen mit der erforderlichen niedrigen Dosierung bei der intrathekalen Anästhesie die maximale Plasmakonzentration, welche ungefähr bei 0,4 µg/ml pro 100 mg verabreichter Substanz liegt. Die maximal empfohlene Dosis von 20 mg Bupivacain führt zu Plasmaspiegeln von weniger als 0,1 µg/ml.

**Distribution**

Bupivacain hat einen pKa-Wert von 8,2 und Verteilungskoeffizienten von 346 (25 °C, n-Octanol/Phosphat-Pufferlösung pH 7,4). Die Metaboliten haben eine geringere pharmakologische Aktivität als Bupivacain. Bupivacain hat ein Distributionsvolumen im Steady-state von 73 l.

Bupivacain ist hauptsächlich ein alpha-1-saures Glycoprotein im Plasma gebunden. Die Plasmabindung beträgt 96%. Eine Zunahme von alpha-1-saurem Glycoprotein, welche postoperativ nach grossen Eingriffen auftritt, kann eine Erhöhung der totalen Plasmakonzentration von Bupivacain bewirken. Der Gehalt an ungebundenem Wirkstoff bleibt derselbe. Dies erklärt, warum totale Plasmakonzentrationen über dem anscheinend toxischen Schwellenniveau von 2,6–3,0 mg/l gut toleriert werden.

**Metabolismus/Elimination**

Bupivacain hat eine totale Plasma-Clearance von 0,58 l/min, eine Eliminationshalbwertszeit von 2,7 Stunden und ein Leber-Ausscheidungsverhältnis von 0,40 bezüglich Abbauprodukt.

Bupivacain wird extensiv in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch aromatische Hydroxylierung zu 4-Hydroxy-Bupivacain und durch N-Dealkylierung zu Pipecolylxylidin (PPX) beide mittels Cytochrom P4503A4. Ungefähr 1% von Bupivacain wird unverändert im 24 h-Urin ausgeschieden und ungefähr 5% als PPX. Die Plasmakonzentrationen von PPX und 4-Hydroxy-Bupivacain während und nach kontinuierlicher Verabreichung von Bupivacain sind tief, verglichen mit dem Hauptwirkstoff.

**Kinetik spezieller Patientengruppen**

Bupivacain passiert die Plazentaschranke schnell und das Gleichgewicht hinsichtlich der ungebundenen Konzentration wird schnell erreicht. Der Grad der Plasmaproteinbindung ist beim Fetus geringer als bei der Mutter, was zu einer geringeren totalen Plasmakonzentration führt.

**Präklinische Daten**

Toxizitätsstudien mit Bupivacain ergaben, ausser den Risiken, die aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung von Bupivacain bei einer hohen Dosierung zu erwarten sind (z.B. ZNS-Symptome, Kardiotoxizität), keine weiteren Anhaltspunkte für eine Gefährdung des Menschen.

**Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**

Bupivacain zeigte kein mutagenes Potential in bakteriellen Mutagenitätstests *in vitro* und in Mikrokerntests *in vivo*. Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potential von Bupivacain wurden wegen der zeitlich begrenzten therapeutischen Anwendung nicht durchgeführt.

**Reproduktionstoxizität**

Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten und Kaninchen haben keine negativen substanzbedingten Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung der Nachkommen behandelter Muttertiere gezeigt.

**Sonstige Hinweise**

**Inkompatibilitäten**

Zusätze zu Spinallösungen werden allgemein nicht empfohlen. Insbesondere sollten keine alkalischen Lösungen zugeführt werden, da die Löslichkeit von Bupivacain bei einem pH-Wert von >6,5 begrenzt ist.

**Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter aufgedruckten Verfalldatum verwendet werden.

**Besondere Lagerungshinweise**

In originaler Verpackung vor Licht geschützt und bei Raumtemperatur (15–25 °C) aufbewahren. Die Lösung soll unverzüglich nach Öffnung verwendet werden.

**Hinweise für die Handhabung**

Jegliche nicht verbrauchte Lösung muss nach erstmaligem Benutzen verworfen werden, da die Lösung keine Konservierungsmittel enthält.

**Zulassungsnummer**

55529 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaber**

Sintetica SA, 6850 Mendrisio.

**Stand der Information**

März 2006.

**Burgerstein S**

Antistress Aktiengesellschaft für Gesundheitsschutz

**Kapseln**

Adjuvans bei Hepatopathien

**Zusammensetzung**

**Wirkstoffe:**

Jede Kapsel enthält: Thiamini nitras (Vitamin B 1) 3,3 mg, Riboflavinum (Vitamin B 2) 2,67 mg, Nico-

tinamidum 20,0 mg, Calcii pantothenas 20,0 mg, Pyridoxini hydrochloridum (Vitamin B 6) 10,0 mg, Biotinum 0,05 mg, Acidum folicum 1,1 mg, Acidum paraaminobenzoicum 11,0 mg, Inositolum 53,0 mg, Chololini orotatas monohydricus 53,0 mg, Cyanocobalaminum (Vitamin B 12) 5,0 µg, Betacarotenum 4,0 mg, Acidum ascorbicum (Vitamin C) 66,7 mg, d-alpha Tocopherolum 6,67 mg, Cholecalciferolum (Vitamin D 3) 150,0 I.E., Acidum thiocticum 0,1 mg, Acidum dimethylamino-aceticum 15,0 mg, Acidum ribonucleinicum 10,0 mg, Zincum 10,0 mg, Cysteinum 10,0 mg, Magnesium 20,0 mg.

Hilfsstoffe: Ethylvanillinum.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Die Burgerstein S-Kapseln enthalten den Vitamin B-Komplex, die Vitamine A, D, C, E, weiter die Substanzen Dimethylglycin, Cystein, Ribonukleinsäure, welche infolge ihrer lipotropen und parenchymregenerierenden Eigenschaften als Adjuvans bei Lebererkrankungen Verwendung finden.

**Pharmakokinetik**

Es liegen keine Angaben zur Pharmakokinetik vor.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Adjuvans bei Leberschäden.

**Dosierung/Anwendung**

1 Kapsel zum Frühstück einnehmen.

**Anwendungseinschränkungen**

**Kontraindikationen**

Burgerstein S-Kapseln sollen nicht eingenommen werden bei Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe, bei vorbestehender Hypervitaminose A und D, bei Niereninsuffizienz sowie während einer Therapie mit Retinoiden.

**Vorsichtsmassnahmen**

Burgerstein S-Kapseln sollten nicht über längere Zeit in einer höheren als der empfohlenen Dosierung eingenommen werden, vor allem nicht während der Schwangerschaft.

**Schwangerschaft, Stillzeit**

Kategorie C. Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt.

**Unerwünschte Wirkungen**

Bei Einhalten der empfohlenen Dosierung bisher keine bekannt.

**Interaktionen**

Burgerstein S-Kapseln sollen wegen des Gehaltes an p-Aminobenzoesäure nicht gleichzeitig mit Sulfonamiden eingenommen werden.

**Sonstige Hinweise**

Burgerstein S-Kapseln sind an einem trockenen Ort, verschlossen und ausserhalb der Reichweite von Kindern aufzubewahren. Verfalldatum beachten.

**IKS-Nummern**

41886.

**Stand der Information**

Februar 1994.

RL88

ven σταβιλ συνδ, κ'ινεν δ'ορχη Χεφ'ιβυτεν ιν ηρεµ Ωαχηστου γενηµιτ οερδεν.

Ceftibuten ist gegenüber plasmidvermittelten Penicillinasen und Cephalosporinasen äusserst stabil. Gegenüber bestimmten chromosomal vermittelten Cephalosporinasen, wie sie bei Keimen wie Citrobacter, Enterobacter und Bacteroides vorkommen, ist es jedoch empfindlich. Ceftibuten bindet sich vorzugsweise an PBP-3 von E. coli, was bei ¼ bis ½ der minimalen Hemmkonzentration (MHK) zur Bildung filamentöser Formen und beim 2-fachen der MHK zur Lyse führt. Bei ampicillinempfindlichen und -resistenten E. coli-Formen ist die minimale bakterizide Konzentration (MBK) nahezu identisch mit der MHK. In vitro sind folgende Erreger empfindlich:

	MHK50*	MHK90**
<b>Grampositive Keime</b>		
Streptococcus pyogenes	0,5	1,0
Streptococcus pneumoniae		
(Penicillin-empfindlich)	3,0	8,0
Streptococcus Gruppe C und G	0,5	1,0
<b>Gramnegative Keime</b>		
Haemophilus	<0,06	0,06
Moraxella (Branhamella)		
catarrhalis	1,0	4,0
Escherichia coli	0,125	0,25
Klebsiella pneumonia	0,05	0,13
Proteus mirabilis	0,03	0,03
Proteus vulgaris	0,03	0,05
Providencia	<0,03	0,03
Enterobacter	1,0	>32
Salmonella	0,03	0,06
Shigella	0,06	0,25
Serratia	0,5	8
<b>Resistente Keime</b>		
Acinetobacter anitratus	32	32
Bacteroides spp.	>64	>64
Pseudomonas aeruginosa	>64	>64
Staphylococcus aureus	>64	>64
Streptococcus pneumoniae		
(Penicillin-resistent)	>=16	>=16
Listeria spp.	>64	>64
Enterococcus fragilis/faecium	>64	>64

\* MHK 50 = minimale Hemmkonzentration für 50% der getesteten Stämme

\*\* MHK 90 = minimale Hemmkonzentration für 90% der getesteten Stämme

Zur Vorhersage der Empfindlichkeit von Pneumokokken-Isolaten gegenüber Ceftibuten kann die Empfindlichkeit gegenüber Penicillin dienen, da Penicillin-resistente Pneumokokken meist auch gegenüber Ceftibuten resistent sind.

**Hinweis**

Die Empfindlichkeit gegen Cedax lässt sich im Disk-Diffusionstest oder im Dilutionstest auf Agar oder Bouillon bestimmen, wobei standardisierte Techniken für die Resistenzprüfung Anwendung finden wie diejenigen, welche vom National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) empfohlen werden. Das NCCLS hat für Cedax die folgenden Grenzwerte festgelegt:

test	Empfindlich	Mässig	Resis-
<b>Dilutionstest,</b>			
minimale Hemmkonzentration in mcg/ml	<=8	16	>=32
<b>Diffusionstest Disk</b>			
mit 30 µg Ceftibuten, Hemmhofdurchmesser			
in mm	>=21	18-20	<=17

**Pharmakokinetik**

Urinanalysen haben bei Mehrfachdosierung (400 mg/Tag) eine Resorptionsrate von >=90% ergeben; der grösste Teil wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Nach einmaliger Gabe von 200 mg respektive 400 mg betragen die mittleren Plasmaspitzenkon-



# Cedax®

zentrationen nach 2-3 Stunden 10 µg/ml bzw. 17 µg/ml.

Bei mehrmaliger Dosierung tritt keine nennenswerte Akkumulation des Wirkstoffes auf. Die Bioverfügbarkeit von Cefibuten ist unabhängig vom Alter ab dem 6. Lebensmonat (ältere Patienten siehe «Kinetik in besonderen Situationen»).

Die Plasmaeliminations-Halbwertszeit von Cefibuten schwankt unabhängig von der Dosis oder dem Dosierungsschema zwischen zwei und vier Stunden, wobei die mittlere Halbwertszeit 2,5 Stunden beträgt.

Cefibuten wird an Plasmaproteine gebunden (62-64%).

Cefibuten penetriert in das Gewebe und in die Körperflüssigkeiten. In der Hautbläschenflüssigkeit war die Cefibuten-Konzentration hoch oder sogar höher als im Plasma. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter Otitis media wurden in der Mittelohrflüssigkeit Konzentrationen erreicht, die etwa vergleichbar waren mit der Plasmakonzentration oder diese gar überschritten. Die Cefibuten-Konzentrationen in der Lunge betragen etwa 40% der Plasmakonzentrationen. Die Konzentration im Nasensekret lag bei etwa 46%, die im Trachealsekret bei etwa 20%, im Bronchialsekret bei etwa 24%, in der Flüssigkeit nach einer Bronchoalveolar-Lavage bei etwa 6% und im dabei gewonnenen Zellrückstand bei etwa 81% der Plasmakonzentration.

### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Bei geriatrischen Testpersonen erreichte die Cefibuten-Konzentration nach der fünften Gabe eines zweimal täglichen Dosierungsschemas einen Steady-State. Die mittleren AUC-Werte lagen bei dieser Altersgruppe etwas höher als bei jüngeren Erwachsenen, wobei nach mehrmaliger Verabreichung dies nur zu einer geringfügigen Akkumulation des Wirkstoffes führte.

Die Pharmakokinetik von Cefibuten ändert sich bei einer chronisch aktiven Hepatitis, einer Leberzirrhose, einer alkoholbedingten Hepatopathie oder sonstigen, mit einer Leberzellekrose einhergehenden Lebererkrankung nicht signifikant.

AUC und Plasmahalbwertszeit von Cefibuten steigen mit zunehmender Niereninsuffizienz an. Bei funktionell anephrischen Patienten (Kreatininclearance <5 ml/min) liegen die AUC-Werte und die Halbwertszeit um das 7- bis 8-fache höher als bei Gesunden. Durch eine einzige Dialysebehandlung wurden etwa 65% der Cefibutenkonzentration im Plasma eliminiert.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

#### Belegte Indikationen

Cedax kann zur Behandlung der folgenden Infektionen, sofern sie durch empfindliche Keime verursacht werden, eingesetzt werden:

Infektionen des oberen Respirationstraktes, einschliesslich Pharyngitis, Tonsillitis, akute Sinusitis und Scharlach bei Erwachsenen und/oder Kindern; Otitis media bei Kindern.

Infektionen des unteren Respirationstraktes, wie akute exazerbierende chronische Bronchitis bei Erwachsenen.

Für Infekte mit Penicillin-resistenten Pneumokokken ist Cedax *nicht* das Mittel der Wahl (hohe MHK 90). Harnwegsinfekte bei Erwachsenen und Kindern.

### Dosierung/Anwendung

#### Übliche Dosierung

Bei normaler Nierenfunktion.

#### Erwachsene

Für Infektionen des Respirationstraktes und Harnwegsinfekte wird 1 Kapsel von 400 mg Cedax 1x täglich empfohlen.

#### Kinder

Für Kinder wird die orale Suspension empfohlen. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 9 mg Cedax/kg Körpergewicht/Tag (siehe Tabelle), wobei die Tagesdosis von maximal 400 mg nicht überschritten werden sollte.

Kinder mit einem Körpergewicht über 45 kg oder älter als 12 Jahre können die empfohlene Erwachsenendosis erhalten.

Körpergewicht	Alter	Tagesdosis Cefibuten
5 kg	6 Monate	45 mg
10 kg	1-2 Jahre	90 mg
20 kg	6-7 Jahre	180 mg
40 kg	11-12 Jahre	360 mg
>45 kg	>12 Jahre	400 mg

### Säuglinge

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cedax bei Säuglingen unter dem 6. Lebensmonat wurden noch nicht ausreichend untersucht.

### Geriatrische Patienten

Für Patienten dieser Altersgruppe gelten die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene mit normaler Nierenfunktion.

### Spezielle Dosierungsanweisungen

#### Bei renaler Insuffizienz

Die Pharmakokinetik von Cedax ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und bei leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen kaum verändert, so dass eine Dosismodifikation lediglich bei einer Kreatininclearance von unter 50 ml/min erforderlich ist. Richtlinien zur Dosismodifikation bei dieser Patientengruppe entnehmen Sie bitte der folgenden Tabelle.

Tabelle: Modifikation der Cedax-Dosis bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	>50	30-49	5-29
Cedax-Dosis pro 24 Std.	400 mg	200 mg	100 mg

Bevorzugt man stattdessen eine Anpassung der Dosierungshäufigkeit, dann kann man bei einem Patienten mit einer Kreatininclearance von 30-49 ml/min alle 48 Stunden (2 Tage) bzw. bei einer Kreatininclearance von 5-29 ml/min jeweils alle 96 Stunden (4 Tage), eine Cedax-Dosis von 400 mg verabreichen.

#### Patienten unter Hämodialyse

Cedax ist leicht dialysierbar. Bei Dialyse-Patienten, die zwei- oder dreimal wöchentlich dialysiert werden, sollte unmittelbar nach jeder Dialysebehandlung eine Einmaldosis von 400 mg Cedax verabreicht werden.

#### Therapiedauer

Die Behandlungsdauer schwankt in der Regel zwischen fünf und zehn Tagen. Zur Behandlung von Infektionen durch Streptococcus pyogenes sollte Cedax in der empfohlenen Dosierung über mindestens 10 Tage verabreicht werden.

#### Anwendung

Cedax sollte möglichst vor oder nach (ca. 1-2 Stunden) den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Kapseln sind unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) zu schlucken. Die aus dem Pulver zubereitete Suspension wird mit Hilfe der beiliegenden Dosierspritze unverdünnt eingenommen. Bei magenempfindlichen Patienten empfiehlt sich die Einnahme nach dem Essen.

#### Zubereitung der oralen Suspension

Die Flasche mit dem Pulver leicht beklopfen, um das Pulver aufzuschütteln. Bei der 30-ml-Packung den Messbecher bis zur Öffnung mit Leitungswasser auffüllen, was genau der 25-ml-Markierung entspricht. Bei der 60-ml-Packung den Messbecher bis zur 50-ml-Markierung mit Leitungswasser auffüllen. Das Leitungswasser in die Flasche mit dem Pulver geben. Die Flasche verschliessen und solange schütteln, bis sich das Pulver im Wasser gleichmässig verteilt hat. Dies ergibt 30 ml bzw. 60 ml gebrauchsfertige Suspension. Vor jedem Gebrauch ist die Flasche erneut zu schütteln. Mit der Dosierspritze, die in kg Körpergewicht graduierter ist, das aufgrund des Körpergewichtes erforderliche Volumen der Suspension aufziehen. Den Kolben aus der Spritze ziehen, bis das dem Kind entsprechende Gewicht in kg am oberen Spritzenrand erscheint und dann die Suspension dem Kind verabreichen. Für Kinder mit einem Gewicht von mehr als 20 kg muss dieser Vorgang wiederholt werden, bis die Gesamtdosis aufgrund des Körpergewichtes verabreicht ist.

Die Dosierspritze ist nach dem Gebrauch mit Wasser auszuspülen.

Die gebrauchsfertige Suspension ist im Kühlschrank (2-8 °C) 14 Tage haltbar. Die nicht aufgebrauchte Suspension soll nach 14 Tagen vernichtet werden.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Cedax ist bei Patienten mit bekannter Cephalosporinallergie kontraindiziert.

#### Vorsichtsmassnahmen

Antibiotika der Cephalosporingruppe sollten bei Patienten mit bekannter Penicillinallergie oder dem Verdacht auf eine solche Allergie nur mit äusserster Vorsicht verabreicht werden. Etwa 5% der Patienten mit nachgewiesener Penicillinallergie entwickeln eine Kreuzreaktion gegenüber Antibiotika der Cephalosporingruppe. Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) wurden vereinzelt beschrieben, wobei die Patienten sowohl Penicilline als auch Cephalosporine verabreicht bekamen. Falls eine allergische Reaktion unter Cedax auftritt, sollte die Therapie sofort wieder abgesetzt werden und entsprechende

Massnahmen eingeleitet werden. Bei einer schweren Anaphylaxie ist eine adäquate Notfallbehandlung gemäss des klinischen Zustandes indiziert.

Unter der Behandlung mit Antibiotika wie Cedax kann die Veränderung der Darmflora zu einer antibiotikabedingten Diarrhoe, u.a. auch zu einer durch das Toxin von Clostridium difficile ausgelösten pseudomembranösen Colitis führen. Entweder während oder nach der antibiotischen Behandlung kann eine mittelschwere bis schwere oder gar lebensbedrohliche Diarrhoe mit oder ohne zusätzliche Dehydratation auftreten. Bei jedem Patienten, bei dem unter der Behandlung mit einem Antibiotikum wie Cedax eine persistierende Diarrhoe festgestellt wird, sollte diese Diagnose auf jeden Fall in Erwägung gezogen werden. Orales Vancomycin gilt als Mittel der Wahl.

Bei Personen mit anamnestisch bekannten schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (chronische Colitis) sollte Cedax mit Vorsicht verordnet werden.

#### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaftskategorie B.

In Tierversuchen an Ratten und Hasen wurden keine Fertilitätsstörungen und keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Da keine kontrollierten Studien bei Schwangeren vorliegen, sollten das potentielle Risiko und der Nutzen von Cedax für Mutter und Kind abgewogen werden.

Cefibuten lässt sich nach einmaliger oraler Gabe von 200 mg in der Milch stillender Mütter nicht nachweisen.

### Unerwünschte Wirkungen

In klinischen Studien mit Cedax traten die meisten der beobachteten Nebenwirkungen gelegentlich auf und waren mässig stark ausgeprägt und reversibel. Zu den am häufigsten geschilderten Nebenwirkungen zählten gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit (≤3%) und Diarrhoe (2%) (bei Kindern im Alter von 2 Jahren und darüber 8%, cave: Dehydratation) sowie Kopfschmerzen (2%).

Weitere gelegentlich beobachtete Nebenwirkungen waren dyspeptische Beschwerden, Gastritis, Erbrechen, Schmerzen im Abdomen, Schwindel, Anorexie, Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspnoe, Dysurie, Aufstossen, Müdigkeit, Blähungen, Stuhlverlust, Moniliasis, verstopfte Nase, Parästhesie, Pruritus, Rash, Schlaftrunkenheit, Geschmacksstörungen, Urtikaria, Vaginitis.

Bei Kindern wurde zusätzlich gelegentlich körperliche Unruhe, Windeldermatitis, Hämaturie, Hyperkinesie, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Schüttelfrost beobachtet. Krampfanfälle wurden ebenfalls in seltenen Fällen beobachtet, diese konnten jedoch nicht eindeutig mit der Therapie in Verbindung gebracht werden.

Zusätzlich wurden der Serumkrankheit ähnliche Störungen, Aphasie, Ikterus, Melaena, Psychosen, toxische epidermale Nekrolyse sowie das Auftreten von Clostridium difficile verbunden mit mässiger bis schwerer Diarrhoe (Pseudomembranöse Colitis) als Nebenwirkungen nach Markteinführung beobachtet.

Es wurden gelegentlich folgende Laborwertveränderungen beobachtet: Hämoglobinabfall, Eosinophilie und vorübergehender Anstieg von AST (SGOT) und ALT (SGPT).

In seltenen Fällen wurde über Leukopenie, Thrombozytose und erhöhte LDH berichtet. In seltenen Fällen wurden diese mit einer Cedax-Therapie in Verbindung gebracht.

Nebenwirkungen der Cephalosporin-Gruppe: Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen bei Patienten unter einer Therapie mit Cedax sind unter der Therapie mit Cephalosporinen folgende Nebenwirkungen und Laborwertveränderungen beobachtet worden:

Nebenwirkungen: Allergische Reaktionen, einschliesslich Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Superinfektion, Nierenfunktionsstörungen, toxische Nephropathie, hepatische Cholestase, aplastische und hämolytische Anämie und Hämorrhagie.

Laborwertveränderungen: erhöhte Bilirubinwerte, Glykosurie, Ketonurie, Panzytopenie, Neutropenie und Agranulozytose.

#### Interaktionen

Signifikante Interaktionen wurden bis anhin nicht beobachtet.

#### Überdosierung

Nach einer versehentlichen Überdosierung von Cedax wurden keine toxischen Erscheinungen beobachtet. Eine Magenspülung kann indiziert sein; ansonsten gibt es kein spezifisches Antidot. Durch Hämodialyse können signifikante Mengen an Cedax aus der Blutbahn entfernt werden. Die Wirksamkeit einer Peritoneal-Dialyse wurde nicht geprüft.

Bei gesunden erwachsenen Testpersonen, die Cedax als Einmaldosen bis zu 2 g verabreicht bekamen, stellte man keine ernsthaften Nebenwirkungen fest;

alle klinischen Parameter und Laborbefunde lagen im Normalbereich.

### Sonstige Hinweise

#### Inkompatibilitäten

Sind bisher nicht bekannt.

#### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Laborwertveränderungen: Positiver Befund beim direkten Coombs-Test, falsch positiver Urin-Glucose-Test.

#### Hinweis für den Diabetiker

Die Suspension enthält pro 1 ml 200,8 mg Zucker (Saccharose) und ist deshalb für Diabetiker nicht geeignet.

#### Hinweise

Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung mit «Exp.» bezeichneten Datum verwendet werden.

Cedax soll vor Kinderhand geschützt aufbewahrt werden.

#### Haltbarkeit

Cedax Kapseln/Cedax Pulver zur Herstellung einer Suspension sind unter 25 °C aufzubewahren. Die gebrauchsfertige Suspension kann 14 Tage lang im Kühlschrank bei 2-8 °C aufbewahrt werden.

### IKS-Nummern

52059, 52060.

### Stand der Information

November 2001.

RL88

## Cerumenol®

Interdelta SA

Lösung zum Aufweichen von Ceruminalpfropfen

### Zusammensetzung

1 ml enthält:

**Wirkstoffe:** Paradichlorbenzenum 20 mg; Orthodichlorbenzenum 145 mg; Chlorbutanolum hemihydratum 50 mg; Terebinthinae aetheroleum medicinale 86 mg; 3-Methoxy-butylis acetat 95 mg.

### Eigenschaften/Wirkungen

Cerumenol erweicht und verflüssigt Ceruminalpfropfen und ermöglicht, dass eine Ohrensplüfung erleichtert wird.

### Pharmakokinetik

Es liegen keine Angaben vor.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Verschluss oder Partialverschluss der äusseren Gehörgänge durch Ceruminalpfropfen.

### Dosierung/Anwendung

5 Tropfen bei seitlich geneigtem Kopf oder bei seitlich Liegen ins Ohr einträufeln. Um einem möglichen Ausfliessen von Cerumenol beim Aufrichten des Kopfes zu begegnen, kann ein mit Vaseline bestrichener Wattepfropf in den Gehörgang eingeführt werden. Der aufgeweichte Ceruminalpfropfen wird dann nach etwa 20 Minuten durch Spülung mit Wasser (nicht mit harten Gegenständen wie z.B. Wattestäbchen!) entfernt.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Cerumenol darf nicht angewendet werden bei Otitis externa, Otitis media, bei seborrhoischer Dermatitis, Ekzemen des äusseren Ohres, Schädigung am Ohr wie z.B. Trommelfellverletzung.

#### Vorsichtsmassnahmen

Bei starken Ohrenscherzen Anwendung nur unter ärztlicher Kontrolle.

Nur einmaliger Gebrauch der Lösung mit anschließender Spülung!

Der Patient ist anzuweisen, dass bei Versagen der Therapie der Arzt aufzusuchen ist. Dasselbe gilt, wenn während der Anwendung Schwindel auftritt.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C. Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das foetale Risiko übersteigt. Dasselbe hat Geltung für die Stillzeit.

### Unerwünschte Wirkungen

Für Cerumenol sind bisher keine Nebenwirkungen beobachtet worden.

### Interaktionen

Cerumenol soll nicht eingesetzt werden in Kombination mit anderen Ohrentropfen oder Ohrensprays.

### Überdosierung

Es liegen keine Angaben vor.

### Sonstige Hinweise

#### Haltbarkeit

Eine besondere Lagerung ist nicht erforderlich.

Verfalldatum beachten.

### IKS-Nummern

42694.

### Stand der Information

September 1990.

RL88

## Choriomon®

IBSA Institut Biochimique SA

Humanes Choriogonadotropin (hCG)

### Zusammensetzung

1 Ampulle enthält:

**Wirkstoff:** Humanes Choriogonadotropin 1000, 2000 oder 5000 I.U.

**Hilfsstoff:** Mannitol 75 mg.

**Lösungsmittel:** 2 ml Injektionswasser.

### Eigenschaften/Wirkungen

Humanes Choriogonadotropin (hCG), der Wirkstoff von Choriomon, ist ein Sekret der Plazenta und wird aus dem Urin schwangerer Frauen gewonnen. Seine biologische Aktivität entspricht weitgehend derjenigen des im Hypophysenvorderlappen produzierten luteinierenden Hormons (hLH), es entfaltet jedoch dank seiner wesentlich längeren Halbwertszeit eine grössere Wirksamkeit. hCG wird auch als ICSH bezeichnet. Bei Frauen stimuliert Choriomon die Produktion von Östradiol und Progesteron. Es wirkt in der Endphase der Follikelreifung, wobei es dessen Sprung und die Sekretion von Östrogenen unterstützt und die Funktion des Corpus luteum verbessert.

Bei Männern stimuliert Choriomon die Leydig-Zwischenzellen und damit die Sekretion androgener Hormone.

Bei Kindern, die an Kryptorchismus leiden, stimuliert Choriomon die Reifung der ungenügend entwickelten Hoden, das Wachstum der zu kurzen Samenleiter und das Deszendieren der Genitaldrüsen.

Choriomon wird normalerweise als Begleittherapie zur Behandlung mit hMG oder FSH verabreicht: bei weiblicher Infertilität als Folgetherapie (nach der Behandlung mit hMG oder FSH), bei männlicher Infertilität gleichzeitig mit hMG.

Es gibt keine Beweise dafür, dass hCG den Lipidhaushalt, die Verteilung des Fettgewebes oder den Appetit beeinflusst. Daher ist Choriomon in keiner Weise zur Kontrolle des Körpergewichts indiziert.

### Pharmakokinetik

Bei der Verabreichung von Choriomon werden die maximalen Plasmaswerte von hCG nach ca. 2 bis 6 Std. erreicht (je nach gewählter Dosis).

Die Ausscheidung von Choriogonadotropin erfolgt in zwei Phasen: die biologische Halbwertszeit der ersten Phase beträgt 8 bis 12 Std., diejenige der langsameren zweiten Phase 23 bis 37 Std. hCG wird zu 80-90% in den Nieren metabolisiert. Wegen der langsamen Ausscheidung von hCG können wiederholte Gaben in kurzen Abständen (z.B. täglich) zur Akkumulation führen.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Choriomon ist indiziert, wenn die Funktion der Genitaldrüsen aktiviert werden soll; das therapeutische Resultat hängt von deren Funktionsfähigkeit ab. Im Fall einer Hypersekretion von Gonadotropinen, die auf eine primäre, irreversible Insuffizienz der Genitaldrüsen hindeutet, oder im Fall organischer Anomalien, die eine Fertilität ausschliessen, zeigt eine Behandlung mit Choriomon keinen Erfolg.

**Bei Frauen:** Einleitung der Ovulation nach einer follikelstimulierenden Behandlung mit hMG (humanes Menopausalgonadotropin, Menotropin) oder FSH (follikelstimulierendes Hormon, Urofollitropin) bei folgenden Fällen funktioneller Sterilität:

Primäre Amenorrhoe.

Länger anhaltende sekundäre Amenorrhoe.

Chronische Anovulation.

Darüber hinaus ist Choriomon bei Sterilität indiziert, die auf eine Corpus-luteum-Insuffizienz zurückgeht. Hier führt Choriomon zu verzögerter Blutung und zur Verlängerung der Phase der Entfaltung des Corpus luteum, d.h. zu besseren Voraussetzungen für die Ovulation. In Fällen lang anhaltender Amenorrhoe oder chronischer Anovulation ist eine Behandlung mit hMG (FSH)/hCG nur dann angezeigt, wenn der Progesteronstest negativ ausfällt oder wenn wiederholte Behandlungen mit leichter zu handhabenden Ovulationsstimulantien (z.B. Clomifen) keine guten Ergebnisse brachten.

**Bei Kindern und Männern:** Kryptorchismus, hypogonadotroper Hypogonadismus, verzögerte Pubertät.

Bei angeborenen oder primären Hodenschäden oder anatomischen Obstruktionen zeigt die Behandlung von Kryptorchismus mit Choriomon keine Wirkung. Bei hypogonadotropem Hypogonadismus ist Choriomon vor allem in Fällen von hypogonadotropem Eunuchismus infolge dienzephal-hypophysärer Insuffizienz angezeigt, bei der sich das Hodengewebe in einem präpuberalen Entwicklungsstadium befindet.

Durch kombinierte Behandlung mit Menopausalgonadotropin (hMG) kann auch die Funktion der Samenkanälchen stimuliert und damit die Fertilität erreicht werden.

### Dosierung/Anwendung

Choriomon muss immer intramuskulär injiziert werden. Gonadotropinlösungen halten sich nur begrenzte Zeit: die Choriomonlösung muss daher für jede Spritze mit dem Lösungsmittel ergänzt werden. Nicht verwendete Injektionsreste sind zu beseitigen.

#### Bei Frauen

Primäre Amenorrhoe, lang anhaltende sekundäre Amenorrhoe, chronische Anovulation: falls die Genitalorgane ungenügend entwickelt sind, ist eine mehrmonatige Vorbehandlung mit einem Östroprogestinpräparat nötig, um das Wachstum und die Gefässbildung des Uterus, der Eileiter und der Vagina anzuregen.

Die Behandlung mit Gonadotropinen erfolgt in zwei Phasen:

**Erste Phase:** Tägliche i.m. Injektion von Menopausalgonadotropin (hMG) oder Urofollitropin (FSH) während 7-12 Tagen in einer Dosis von 75 I.E. bis zu dem Zeitpunkt, wo die Erhöhung der Östrogene, die Ultraschallmessung und die Veränderungen des Zervixfaktors auf das Vorhandensein eines reifen Follikels hinweisen (Plasmaöstradiol 1,1-2,9 pmol/ml = 300-800 pg/ml; Durchmesser des dominierenden Follikels 18-22 mm; Zervixscore nach Inslep  $\geq 8$  von 12 Punkten).

**Zweite Phase:** Zur Ovulationseinleitung wird eine Einzeldosis von 5000/10 000 I.E. Choriomon 24-48 Std. nach der letzten Gabe von hMG (oder von FSH) i.m. injiziert. Die Ovulation findet gewöhnlich in den folgenden 32-48 Std. statt. Der Patientin wird geraten, ab einem Tag vor Verabreichung von Choriomon täglich Geschlechtsverkehr auszuüben, bis klare Anzeichen einer Ovulation vorliegen. Wird keine Schwangerschaft erzielt, kann die Behandlung nach dem gleichen Schema wiederholt werden. Weitere Details entnehmen Sie bitte den Arztinformationen über ein hMG- oder FSH-Präparat.

**Sterilität wegen Corpus-luteum-Insuffizienz:** 5000 I.E. Choriomon i.m. am 21., 23. und 25. Tag des Zyklus.

#### Bei Kindern und Männern

**Kryptorchismus:** Die Behandlung muss beginnen, bevor das Kind zwei Jahre alt ist, weil danach die anormale Lage der Hoden irreversible Schäden hervorruft, die sich mit der Zeit verschlimmern. Jedoch ist davon abzuraten, eine Hormontherapie zu beginnen, bevor das Kind 6 Monate alt ist, da es oft vorkommt, dass die Hoden noch spontan deszendieren.

Die empfohlene Behandlung dauert 5 Wochen (10 Injektionen) nach folgendem Schema:

#### Alter

6-12 Monate: 250 I.E. i.m. 2mal pro Woche;

1-6 Jahre: 500 I.E. i.m. 2mal pro Woche;

über 6 Jahre: 1000 I.E. i.m. 2mal pro Woche.

Zeigt die Behandlung nicht das gewünschte Resultat, kann sie nach 2-3 Monaten (eventuell auch nach 6 Monaten) wiederholt werden. Falls auch die zweite Behandlung nicht gänzlich befriedigt, sollte ein chirurgischer Eingriff erfolgen.

**Verzögerte Pubertät:** Ist die Pubertät bis zum Alter von 15 Jahren nicht eingetreten, so kann der Reifungsprozess der Geschlechtsdrüsen durch eine Behandlung mit Choriomon stimuliert werden. Sie fördert den Beginn der Pubertät und die Herausbildung der körperlichen Anzeichen der Geschlechtsreife.

Dosierung: 1000 I.E. i.m. 2mal pro Woche während 8-12 Wochen. Bei Bedarf kann die Behandlung nach 3 Monaten wiederholt werden.

**Hypogonadotroper Hypogonadismus:** Die Behandlung beginnt gewöhnlich mit der Gabe von 500 bis 1000 I.E. Choriomon i.m. alle zwei Tage während 4-6 Wochen, um die Leydig-Zellen zur vollen Reife zu bringen. Danach gibt man 500 I.E. Choriomon abwechselnd mit 75 I.E. hMG i.m. 2- oder 3mal pro Woche während 3 oder mehr Monaten.

Zur Überprüfung des Ansprechens auf die Behandlung wird mindestens einmal im Monat ein Spermogramm gemacht. In gewissen Fällen kann man, wenn die Spermio-genese einmal eingeleitet ist, die Behandlung mit 5000 I.E. Choriomon pro Woche fortsetzen. Wenn die Sterilität auf sekundären Hypogonadismus zurückgeht, ist es besser, eine Substitutionstherapie mit einem Androgen vorzunehmen, um das männliche Aussehen zu festigen und zu erhalten.

**Anwendungseinschränkungen**

**Kontraindikationen**

*Bei Frauen*

Schwangerschaft.  
Sterilität wegen Nichterreichens der normalen Follikelreifung (verursacht z.B. durch Eileiter oder Zervix), mit Ausnahme von Frauen, die an einem künstlichen Fortpflanzungsprogramm teilnehmen.

Ovarialzysten, die nicht auf das polyzystische Ovarialsyndrom zurückzuführen sind.

Gynäkologische Blutungen unbekannter Ätiologie.

Hyperprolaktinämie.

Ovarial-, Endometrium- oder Mammakarzinom.

*Bei Männern*

Infertilität, die nicht auf hypogonadotropen Hypogonadismus zurückzuführen ist.

Androgenabhängige Tumore, wie Prostata- oder Brustdrüsenkarzinom.

*Bei Männern und Frauen*

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber hCG oder anderen Gonadotropinen (hMG, FSH), Hyperprolaktinämie, Hypophysen- oder Hypothalamuskarzinom, von der Schilddrüse oder den Nebennieren verursachte, nicht behandelte endokrine Störungen.

**Vorsichtsmassnahmen**

Eine Behandlung mit gonadotropen Hormonen muss von einem Arzt verordnet werden, der auf die Diagnose und Behandlung von Infertilität spezialisiert ist, und nach Ausschluss aller anderen möglichen Ursachen der Infertilität (mechanische, immunologische oder andrologische).

*Bei Frauen*

Choriomon darf nur im geschlechtsreifen Alter verabreicht werden, da es vor der Pubertät eine unerwünschte Stimulierung der Eierstöcke hervorrufen könnte.

Nach der Menopause hingegen sprechen die Eierstöcke nicht mehr auf Gonadotropine an.

Vor Beginn einer Behandlung mit hMG(FSH)/hCG muss die Patientin eingehenden gynäkologischen und endokrinologischen Untersuchungen unterzogen werden. Die Fertilität des Partners muss festgestellt und das Paar darüber informiert werden, dass eine derartige Behandlung das Risiko einer Überstimulierung der Eierstöcke, einer Mehrlingsschwangerschaft oder eines spontanen Aborts mit sich bringt. Die Behandlung erfordert das Vorhandensein einer geeigneten klinischen Infrastruktur. Bei 5-6% der mit Gonadotropin behandelten Patienten kann eine Überstimulierung der Eierstöcke auftreten, meist 7-10 Tage nach der Verabreichung von hCG. Die Gefahr einer Überstimulierung besteht besonders bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien (chronische hyperandrogene Anovulation). Die therapeutische Breite zwischen ausreichender Dosierung und Überstimulierung ist gering. Um das Risiko einer Überstimulierung auf ein Minimum zu beschränken, muss die Patientin während der ganzen Behandlung und bis zwei Wochen nach deren Beendigung mindestens alle zwei Tage endokrinologisch und klinisch untersucht werden. Falls eine zu starke Östrogenreaktion eintritt (Plasma-Östradiol + 100% in 2 oder 3 Tagen und/oder Spiegel 4 pmol/ml = 1100 pg/ml), oder wenn klinische oder Ultraschalluntersuchungen auf eine Überstimulierung der Eierstöcke deuten (Durchmesser <22 mm eines oder mehrerer Follikel), muss die Behandlung mit hMG (oder FSH) sofort eingestellt werden. Die Injektion von hCG ist in diesen Behandlungszyklen kontraindiziert.

Die Überstimulierung der Eierstöcke ist von einer starken Zunahme der Gefässermeabilität gekennzeichnet, die eine rasche Flüssigkeitsakkumulation in der Bauchhöhle, im Brustkorb und im Perikard hervorruft. Sie manifestiert sich in den meisten Fällen nach der Gabe von hCG in drei Schweregraden: leicht, mittel, schwer.

Im Fall einer leichten Überstimulierung (1. Grades) mit leichter Ovarverdükung (Durchmesser 5-7 cm), übermässiger Sekretion von Steroiden und leichten Bauchschmerzen ist keine Behandlung nötig, aber die Patientin muss darüber informiert und sorgfältig kontrolliert werden. Im Fall einer mittleren Überstimulierung (2. Grades) mit Ovarialzysten (Durchmesser der Eierstöcke 8-10 cm), Bauchschmerzen, Schwindel und Erbrechen ist eine klinische Untersuchung und symptomatische Behandlung zu empfehlen; im Fall einer starken Hämokonzentration wird eine intravenöse Plasmasubstitution empfohlen.

Eine schwere Überstimulierung (3. Grades, Häufigkeit <2%), gekennzeichnet durch grosse Ovarialzysten (Durchmesser der Eierstöcke >12 cm), Aszites, Hydrothorax, starke Bauchblähung, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Salzretention, Hämokonzentration, Erhöhung der Blutviskosität und der Plättchenaggregation, kann das Leben der Patientin in Gefahr bringen und erfordert Spitalbehandlung, um die vitalen Funktionen

zu stabilisieren und das Plasmavolumen, die Nierenperfusion und das Elektrolytgleichgewicht wiederherzustellen.

Bei Patientinnen, deren Amenorrhoe auf das Stein-Leventhal-Syndrom zurückgeht, können sich Ovarialzysten bilden. Sie rufen Pelvisbeschwerden unterschiedlicher Intensität hervor und erfordern einen Unterbruch der Behandlung.

Bei etwa 20% der mit Gonadotropin behandelten Patientinnen treten Mehrlingsschwangerschaften ein, wobei es sich meist um Zwillinge handelt. Das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften bei medizinisch unterstützter Fortpflanzung hängt von der Anzahl der entnommenen Eizellen und der implantierten Embryonen ab.

Die spontane Abortrate ist höher als im Durchschnitt der Bevölkerung, jedoch vergleichbar mit derjenigen bei Frauen mit anderen Infertilitätsproblemen. Es besteht auch ein erhöhtes Risiko extrateriner Schwangerschaften, insbesondere bei Patientinnen mit früheren Eileiterbeschwerden.

*Bei Männern*

Bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom und gleichzeitiger erhöhter Ausscheidung von Gonadotropinen im Urin ist die Behandlung mit Choriomon unwirksam. Bei der Behandlung von Hypogonadismus und hypogonadotropem Eunuchismus, insbesondere bei jungen Patienten, sind klinische und endokrinologische Untersuchungen durchzuführen, um eine übermässige Entwicklung der Hoden zu vermeiden. Wenn Anzeichen verfrühter Pubertät auftreten, muss die Behandlung abgebrochen werden. Um eine mögliche Desensibilisierung der Leydig-Zellen infolge einer Behandlung mit hCG zu vermeiden, sollte die Testosterondosierung während der ganzen Behandlung kontrolliert und die Dosis entsprechend angepasst werden.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Schwangerschaft-Kategorie C: Es gibt keine kontrollierten Studien bei Tieren oder Frauen. Die Verabreichung von hCG in der Frühphase der Schwangerschaft im Fall von Insuffizienz des Corpus luteum und nach der Follikelpunktion und dem Embryonentransfer unterstützt die Entwicklung des Endometriums in der Implantationsphase. Andere Indikationen ausser dieser gibt es für die Verwendung von hCG nicht.

Es ist nicht bekannt, ob hCG in die Muttermilch eindringt und welche Wirkungen es auf den Säugling haben könnte. Während der Stillzeit ist dieses Medikament kontraindiziert.

**Unerwünschte Wirkungen**

In seltenen Fällen wurden Kopfweg, Reizbarkeit, Müdigkeit, Agitiertheit, depressive Zustände und Schmerzen am Injektionsort beobachtet. Bekannt sind auch allergische Reaktionen auf Choriongonadotropin. Gelegentlich können wiederholte zyklische Behandlungen mit hCG zur Bildung von Antikörpern führen und ein negatives Therapieresultat ergeben.

Bei Männern kann die androgene Wirkung hoher Choriomon-Dosen Ödeme verursachen. In einem solchen Fall, insbesondere aber bei Patienten mit latenter oder manifester Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, hohem Blutdruck, Kopfschmerzen (auch in der Anamnese), Asthma oder Epilepsie, ist Choriomon mit Vorsicht und nur in stark reduzierten Dosen zu verabreichen.

Alle schwerwiegenden Komplikationen einer Gonadotropin-Behandlung sind im allgemeinen auf eine Überstimulierung der Eierstöcke bei Frauen und der Androgene bei Männern zurückzuführen.

In seltenen Fällen wurden arterielle Thromboembolien und periphere und zerebrale Gefässverschlüsse (z.B. Embolie oder Lungeninfarkt, Hirnschlag) mit einer Behandlung mit hMG/FSH/hCG in Verbindung gebracht, auch ausserhalb einer Überstimulierung der Eierstöcke.

**Interaktionen**

Es sind keine Interaktionen mit anderen Medikamenten bekannt.

**Überdosierung**

Die akute Toxizität von Choriomon ist sehr niedrig und es wurden bisher keine Fälle akuter Überdosierung mit Choriomon gemeldet.

Jedoch kann die Verabreichung zu hoher Dosen während mehrerer Tage bei Frauen Anzeichen von Überstimulierung der Eierstöcke (vgl. «Vorsichtsmassnahmen») und bei Männern Gynäkomastie, die in manchen Fällen länger anhält, hervorrufen.

**Sonstige Hinweise**

Arzneimittel sollen für Kinder unerreichbar aufbewahrt werden.

**IKS-Nummern**

33524.

**Stand der Information**

Dezember 1997.

RL88

**Claritine®** Essex Chemie AG

**Tabletten/Sirup**

*Antiallergikum*

**Zusammensetzung**

**Wirkstoff:** Loratadin.

**Hilfsstoffe**

*Claritine Tabletten zu 10 mg:* excipients pro compresso.

*Claritine Sirup zu 5 mg/5 ml:* Saccharum 3 g, aromatica: Vanillinum, conserv.: E 211 (Natrii benzoas), excipients ad solutionem pro 5 ml.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Loratadin ist ein oral wirksames, nicht sedierendes Antiallergikum mit Langzeitwirkung. Es ist ein spezifischer H1-Rezeptor-Antagonist ohne zentrale, anticholinergische Begleitwirkungen, da es die Blut-Hirnschranke kaum passiert. Die Antihistaminwirkung setzt nach 1-2 Stunden ein und dauert für mehrere Stunden an. Eine Einmaldosierung pro Tag genügt, um allergische Symptome unter Kontrolle zu halten.

**Pharmakokinetik**

**Absorption**

Nach oraler Gabe wird Loratadin schnell und vollständig resorbiert. Es unterliegt dabei einem ausgedehnten First-pass-Effekt und wird nahezu vollständig metabolisiert. Hauptmetabolit ist das Descarboethoxylo-ratadin (DCL), das selbst H1-antagonistische Aktivität besitzt.

Wegen des ausgedehnten First-pass-Metabolismus unterliegen die pharmakokinetischen Parameter der Muttersubstanz Loratadin grossen interindividuellen Schwankungen. Bioäquivalenz der verschiedenen Formulierungen (Tablette, Sirup) liess sich daher nur bezüglich des aktiven Metaboliten nachweisen, nicht aber bezüglich der Muttersubstanz.

Für die Muttersubstanz Loratadin wurden nach Einmalgabe von 10 mg folgende pharmakokinetischen Parameter gemessen.

Loratadin	Tablette	Sirup	
		Erw.	Kin-
der			
Cmax (ng/ml)	2,1	3,6	4,4
Tmax (h)	1,0	0,9	1,0
AUC (ng × h/ml)	4,64	10,1	9,0

Für den aktiven Hauptmetaboliten Descarboethoxylo-ratadin (DCL) wurden nach Einmalgabe von 10 mg Loratadin folgende Parameter gemessen.

DCL-Metabolit	Tablette	Sirup	
		Erw.	Kin-
der			
Cmax (ng/ml)	3,7	3,7	3,8
Tmax (h)	1,97	0,94	1,69
AUC (ng × h/ml)	48,4	38,8	51,7

Nach Mehrfachgabe von 1x täglich 10 mg Loratadin als Tablette über 10 Tage waren die Plasmakonzentrationen von Loratadin und seinem aktiven Metaboliten am 5. Tag im Steady-State. Nach T max von 1,3 Stunden wurden C max für Loratadin von 3,8 ng/ml gemessen. Nach T max von 2,4 Stunden wurden C max für den aktiven Metaboliten von 4,6 ng/ml gemessen. Die AUC-Werte betragen für Loratadin 10,9 und für den aktiven Metaboliten 73,4 ng × h/ml.

Der Effekt der Nahrungsaufnahme auf das pharmakokinetische Profil von Loratadin und seinem aktiven Metaboliten wird als klinisch nicht signifikant angesehen. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann die maximalen Plasmakonzentrationen um 1 Stunde verzögern.

**Distribution**

Loratadin ist zu 97-99% an Plasmaproteine gebunden, der aktive Hauptmetabolit DCL zu 73-76%. Loratadin und sein aktiver Metabolit werden in die Muttermilch ausgeschieden. Die Konzentrationen in der Muttermilch sind dabei ähnlich den Plasmakonzentrationen.

**Metabolismus**

Loratadin wird nahezu vollständig metabolisiert, wobei die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und 2D6 als beteiligt identifiziert wurden (s. auch unter «Interaktionen»).



**Elimination**

Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit bei normalen Probanden betrug 8,4 Stunden (3-20 Std.) für Loratadin und 28 Stunden (8,8-92 Std.) für den Hauptmetaboliten DCL. Ungefähr 40% der Dosis wird innerhalb 10 Tagen über den Urin und 42% über die Faeces ausgeschieden und das hauptsächlich in Form von konjugierten Metaboliten. Ungefähr 27% der Dosis werden im Urin innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden.

**Kinetik in besonderen klinischen Situationen**

**Geriatric:** Bei gesunden Personen im Alter von 66 bis 78 Jahren waren die Werte für AUC und C<sub>max</sub> für Loratadin und den aktiven Metaboliten DCL ungefähr 50% höher als bei jüngeren gesunden Personen.

**Niereninsuffizienz:** Bei Patienten mit chronischer Nierenschädigung (Creatinin-Clearance  $\leq$  30 ml/min) sind die Werte für AUC und C<sub>max</sub> für Loratadin um ungefähr 73% erhöht und für den aktiven Metaboliten DCL um ungefähr 120% erhöht verglichen mit den jeweiligen Werten bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Eliminationshalbwertszeiten unterscheiden sich mit 7,6 Stunden für Loratadin und 23,9 Stunden für den aktiven Metaboliten nicht signifikant.

**Hämodialyse:** Eine Hämodialyse hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Loratadin oder den aktiven Metaboliten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

**Leberinsuffizienz:** Bei Patienten mit chronischer, durch Alkohol verursachter Lebererkrankung waren die Werte für AUC und C<sub>max</sub> für Loratadin verdoppelt, während das pharmakokinetische Profil des aktiven Metaboliten nicht signifikant verändert war im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Die Eliminationshalbwertszeiten betragen 24 Stunden für Loratadin und 37 Stunden für den aktiven Metaboliten und erhöhten sich mit zunehmender Schwere der Lebererkrankung (Dosisanpassung siehe unter «Dosierung»).

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten****Kinder von 3-12 Jahren (Sirup)**

Linderung der Symptome bei saisonaler Rhinitis wie Rhinorrhö, Niesen, Nasen- und Augenbrennen sowie Nasen- und Augenjucken.

Linderung der Symptome bei Urticaria.

Bei Kindern unter 12 Jahren ist die Sicherheit bei einer 14 Tage überschreitenden Behandlung nicht belegt.

Bei Kindern von 2-3 Jahren bestehen nur begrenzte Erfahrungen, weshalb die allfällige Anwendung mit Vorsicht erfolgen muss.

**Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene (Tabletten, Sirup)**

Prophylaktische und symptomatische Behandlung von Heuschnupfen, chronische allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis sowie chronische Urtikaria.

**Dosierung/Anwendung****Claritine Sirup**

**Kinder von 3-12 Jahren:** Bei einem Körpergewicht von bis zu 30 kg 1mal täglich 1 Messlöffel Claritine Sirup (1 Messlöffel entspricht 5 ml Sirup bzw. 5 mg Loratadin).

Bei einem Körpergewicht von über 30 kg 1mal täglich 2 Messlöffel Claritine Sirup (2 Messlöffel entsprechen insgesamt 10 ml Sirup bzw. 10 mg Loratadin).

Der gebrauchsfertige Sirup wird unverdünnt mit Hilfe des beigegepackten Messlöffels zu 5 ml eingenommen.

**Claritine Tabletten/Sirup**

**Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene:** 1mal täglich 1 Claritine Tablette oder 2 Messlöffel Claritine Sirup (entspricht insgesamt 10 mg Loratadin).

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Für einen raschen Wirkungseintritt sollte Claritine nüchtern eingenommen werden. Wird Claritine mit der Nahrung eingenommen, so kann sich dessen Aufnahme ins Blut etwas verzögern, was jedoch die Wirksamkeit nicht beeinträchtigt.

**Spezielle Dosierungsanweisungen**

Für Patienten mit einer Leberschädigung wird eine reduzierte Dosis empfohlen von 10 mg Loratadin (1 Tablette Claritine oder 2 Messlöffel Claritine Sirup) jeden zweiten Tag.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Claritine ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegenüber einer der Komponenten des Präparates.

Für Claritine Tabletten fehlen klinische Erfahrungen bei Kindern unter 12 Jahren.

Für Claritine Sirup fehlen klinische Erfahrungen bei Kindern unter 2 Jahren.

**Vorsichtsmassnahmen**

Bei Kindern von 2-3 Jahren bestehen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Claritine Sirup, weshalb die allfällige Anwendung mit Vorsicht erfolgen muss.

Bei Kindern unter 12 Jahren ist die Sicherheit bei einer 14 Tage überschreitenden Behandlung nicht belegt.

Claritine sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn zusätzlich andere Medikamente verabreicht werden, die hepatisch metabolisiert werden, speziell wenn die Leberenzyme Cytochrom P450 3A4 und 2D6 an der Metabolisierung beteiligt sind (s. auch unter «Interaktionen»).

**Schwangerschaft, Stillzeit**

Schwangerschafts-Kategorie B.

Ausführliche Tier- und In-vitro-Versuche mit Loratadin haben keine mutagenen, teratogenen oder embryotoxischen Effekte gezeigt. Da aber keine ausreichenden, kontrollierten Studien bei Schwangeren vorliegen, sollte Claritine in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Während der Stillzeit sollte Claritine nicht eingenommen werden, da Loratadin in die Muttermilch ausgeschieden wird.

**Unerwünschte Wirkungen**

Mit einer Häufigkeit von über 2% auftretende unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen (Claritine 8%, Placebo 11%), Schläfrigkeit (Claritine 4%, Placebo 3%), Müdigkeit (Claritine 3%, Placebo 3%) und Mundtrockenheit (Claritine 2%, Placebo 1%) traten in klinischen Vergleichsstudien in der Regel nicht häufiger auf als unter Placebo.

Die Inzidenz der nachfolgend aufgeführten unerwünschten Wirkungen war 2% oder weniger:

**Autonomes Nervensystem**

Veränderter Speichel- und Tränenfluss, Schweißausbruch, Hypoästhesie, Impotenz, Durst, Flush.

**Kardiovaskuläres System**

Hypotonie, Hypertension, Palpitationen, Synkope, Tachykardie.

**Zentrales und peripheres Nervensystem**

Hyperkinese, Blepharospasmus, Parästhesie, Schwindelgefühl, Migräne, Zittern, Dysphonie.

**Gastrointestinales System**

Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz, Gastritis, Obstipation, Diarrhoe, Veränderung des Geschmacksinnes, Appetitzunahme, Anorexia, Dyspepsie, Stomatitis.

**Muskelskelett-System**

Arthralgie, Myalgie.

**Psychische Störungen**

Angstzustände, Depressionen, Agitation, Schläfrigkeit, Amnesie, Konzentrationsschwäche, Verwirrheitszustände, Libidoverlust, Nervosität.

**Respiratorisches System**

Trockene und verstopfte Nase, Epistaxis, Pharyngitis, Dyspnoe, Husten, Rhinitis, Hämoptysis, Sinusitis, Niesen, Bronchospasmus, Bronchitis, Laryngitis.

**Haut und Kopfbereich**

Dermatitis, trockenes Haar, trockene Haut, Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Photosensibilität, Purpura.

**Urogenitalsystem**

Urinverfärbung, verändertes Wasserlassen, Menorrhagie, Dysmenorrhoe, Vaginitis.

**Andere unerwünschte Wirkungen**

Konjunktivitis, unscharfes Sehen, Ohren-, Augen- und Zahnschmerzen, Ohrenklingen, Asthenie, Gewichtszunahme, Rückenschmerzen, Beinkrämpfe, Unwohlsein, Thorax- und Brustschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Verschlechterung der Allergie, Infektion des oberen Respirationstraktes, angioneurotisches Ödem.

Zusätzlich wurden folgende unerwünschte Wirkungen sehr selten beobachtet:

Periphere Ödeme, Leberfunktionsstörungen (einschliesslich Gelbsucht, Hepatitis, hepatische Nekrose), Alopecia, Gynäkomastie, Erythema multiforme, Krampfanfälle, Anaphylaxien.

Die Einnahme von höheren Dosen kann zu Sedation führen.

Spezielle Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit von Claritine in bezug auf zentralnervöse Nebenwirkungen zeigten, dass Claritine in der empfohlenen Dosierung nicht sedierend ist.

**Interaktionen**

Die dämpfende Wirkung von Alkohol und die damit verbundene Leistungsbeeinträchtigung wird durch Claritine nicht verstärkt. Mit Diazepam konnten ebenfalls keine Interaktionen festgestellt werden.

Claritine sollte generell mit Vorsicht angewendet werden, wenn zusätzliche andere Medikamente verabreicht werden, die hepatisch metabolisiert werden.

Claritine unterliegt einem nahezu vollständigen First-pass-Metabolismus unter Beteiligung der Cytochrom-

P450-Isoenzyme 3A4 (CYP3A4) und 2D6 (CYP2D6). Pharmakokinetische Interaktionen mit Arzneistoffen, die ebenfalls über diese Enzyme metabolisiert werden, sind daher wahrscheinlich.

Bisher wurden Interaktionsstudien mit zwei CYP3A4-Inhibitoren (Ketoconazol, Erythromycin) und einem CYP2D6-Inhibitor (Cimetidin) abgeschlossen.

Diese Interaktionsstudien von Claritine mit Ketoconazol, Erythromycin und Cimetidin zeigten bei jeweils gleichzeitiger Verabreichung über 10 Tage in allen drei Fällen höhere Plasmaspiegel für Loratadin, jedoch keine relevanten Änderungen der klinischen Laborparameter, Vitalfunktion oder der EKGs.

**Überdosierung**

Nach Überdosierungen von Loratadin (40-180 mg, entsprechend 4-18 Claritine Tabletten) wurde über Schläfrigkeit, Tachykardie und Kopfschmerzen berichtet. Im Falle einer massiven Überdosierung mit Claritine sollte eine Magenspülung durchgeführt werden und eventuell, falls der Patient bei klarem Bewusstsein ist, mit einem Emetikum Erbrechen induziert werden.

Hämodialyse hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Serumkonzentrationen von unverändertem Loratadin.

**Sonstige Hinweise****Beeinflussung diagnostischer Methoden**

Wird ein Allergie-Test durchgeführt, sollte die Claritine-Therapie 48 Stunden vor der Durchführung des Tests unterbrochen werden, da die Verabreichung von Antihistaminika die positiven Reaktionen verhindern oder abschwächen können.

**Hinweis für Diabetiker**

1 Messlöffel Claritine Sirup (5 ml) enthält 3 g Saccharose, entsprechend 0,25 B.E.

**Halbbarkeit**

Das Präparat darf nur bis zu dem auf der Packung mit «Exp.» bezeichneten Datum verwendet werden.

Claritine und Claritine Sirup bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufbewahren.

Nach Anbruch einer Flasche Claritine Sirup soll deren Inhalt nicht länger als 6 Monate weiterverwendet werden.

**IKS-Nummern**

48243, 52429.

**Stand der Information**

Dezember 1996.

RL88

**Clavamox® Trio**

Grünenthal Pharma AG

**Suspensionen**

**Antibiotikum (Aminopenicillin kombiniert mit Clavulansäure)** Für die Behandlung von Infektionen bei Erwachsenen und Kindern über 40 kg siehe Fachinformation für Clavamox Filmtabletten

**Zusammensetzung****Wirkstoffe**

Clavamox enthält Amoxicillin-Trihydrat sowie das Kaliumsalz der Clavulansäure.

**Galenische Formen (wo zutreffend, nach Zubereitung) und Wirkstoffmengen pro Einheit und deklarationspflichtige Hilfsstoffe**

	Amoxicillinum	Acidum clavulanicum ut
	anhydricum ut	vulanicum ut
	A. trihydricum	Kalii clavulanas
5 ml Suspension	125 mg	31,25 mg
Trio 156,25 mg (125/31,25)		
5 ml Suspension	250 mg	62,50 mg
Trio Forte 312,5 mg (250/62,5)		
	Verhältnis	Hilfsstoffe
	Amoxicillin:	
	Clavulansäure	
5 ml Suspension	4:1	Aspartamum,
Trio 156,25 mg (125/31,25)		Aromatica: Excipients ad pulverem corresp. susp. recons-

# Clavamox® Trio

5 ml Suspension	4:1	tituta 5 ml
Trio Forte		Aromatica, As-
312,5 mg		partamum; Ex-
(250/62,5)		cipiens ad pul-
		verem corresp.
		susp. recons-
		tituta 5 ml

## Eigenschaften/Wirkungen

Clavamox ist ein bakterizides Antibiotikum. Amoxicillin besitzt eine bakterizide Aktivität gegen grampositive und gramnegative Keime. Die bakterizide Wirkung von Amoxicillin beruht auf der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch Blockierung der Transpeptidasen. Amoxicillin ist säurestabil, jedoch empfindlich gegen Penicillinasen.

Clavulansäure besitzt eine geringgradige antibakterielle Wirkung gegen einige Keimstämme. Die Hauptwirkung von Clavulansäure liegt in ihrer enzymhemmenden Aktivität gegen viele Arten von  $\beta$ -Laktamasen. Unter den  $\beta$ -Laktamasen, die von Clavulansäure gehemmt werden, befinden sich diejenigen der Staphylokokken sowie viele chromosomal und plasmid-vermittelte  $\beta$ -Laktamasen gramnegativer Keime wie *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und anaerober Keime wie *Bacteroides fragilis*. Diese Hemmung schützt Amoxicillin vor der Zerstörung durch  $\beta$ -Laktamasen und erlaubt dadurch dem Amoxicillin, seine antibiotische Wirkung voll zu entfalten.

Durch die Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure werden viele Keime empfindlich, die wegen ihrer  $\beta$ -Laktamase-Bildung gegen Amoxicillin resistent wären. Diese synergistische Wirkung zeigt sich bei Clavulansäure-Konzentrationen, welche im Körper nach parenteraler oder oraler Verabreichung erreicht werden.

## Wirkungsspektrum

	MHK-Wert (mg/l)
	für Clavamox*
16	<0,5 0,51-4,0 4,1-

### Grampositive Aerobier

Staphylococcus aureus\*\* ( $\beta$ ) #  $\emptyset$   
 Staphylococcus epidermidis\*\* #  $\emptyset$

Streptococcus pyogenes  $\emptyset$

Streptococcus viridans  $\emptyset$

Streptococcus pneumoniae  $\emptyset$

Streptococcus faecalis  $\emptyset$

(Enterococcus)  $\emptyset$

Listeria monocytogenes  $\emptyset$

### Grampositive Anaerobier

Clostridium Spp.  $\emptyset$

Peptococcus Spp.  $\emptyset$

Peptostreptococcus  $\emptyset$

### Gramnegative Aerobier

Neisseria meningitidis  $\emptyset$

Neisseria gonorrhoeae ( $\beta$ )  $\emptyset$

Moraxella catarrhalis ( $\beta$ )  $\emptyset$

Haemophilus influenzae ( $\beta$ ) #  $\emptyset$

Escherichia coli ( $\beta$ ) #  $\emptyset$

Salmonella Spp. #  $\emptyset$

Shigella Spp. #  $\emptyset$

Klebsiella Spp. ( $\beta$ ) #  $\emptyset$

Proteus mirabilis ( $\beta$ ) #  $\emptyset$

Proteus vulgaris ( $\beta$ ) #  $\emptyset$

Helicobacter pylori ( $\beta$ )  $\emptyset$

Campylobacter jejuni  $\emptyset$

Yersinia enterocolitica #

### Gramnegative Anaerobier

Bacteroides fragilis ( $\beta$ ) #  $\emptyset$

Fusobacterium Spp. #  $\emptyset$

\*Wert für Amoxicillin, Verhältnis 2:1.

\*\*ohne methicillinresistente Staph. aureus.

( $\beta$ )= inkl.  $\beta$ -Lactamase bildende Stämme.

#= 50% der Stämme empfindlich.

$\emptyset$ = 90% der Stämme empfindlich.

### Resistente Keime

Methicillinresistente Staphylokokken

Pseudomonas aeruginosa

Serratia

Providencia

Morganella morganii

Citrobacter

Enterobacter

Proteus rettgeri

Mykobakterien

Acinetobacter

## Pharmakokinetik

### Absorption

Amoxicillin und Clavulansäure werden im Darm gut resorbiert. Für eine optimale Resorption wird die Einnahme zu Beginn einer Mahlzeit empfohlen. Die Resorptionskurven der beiden Komponenten sind ähnlich; die maximalen Serumspiegel von Amoxicillin und Clavulansäure werden ca. 1 bis 1,5 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Nach Einnahme einer Tablette zu 375 mg (250/125) betragen sie rund 5 mg/l (Amoxicillin) und 3 mg/l (Clavulansäure).

Die total absorbierten Mengen betragen in der Regel 80% für Amoxicillin und 70% für Clavulansäure.

### Distribution

Amoxicillin wird zu 18%, Clavulansäure zu 25% an Plasmaproteine gebunden. Die Verteilungsvolumina betragen 22 Liter für Amoxicillin und 16 Liter für Clavulansäure.

Da nach oraler Verabreichung von Clavamox hohe Serum-Konzentrationen von Amoxicillin und Clavulansäure erreicht werden, kann man mit einer guten Penetration in die Körperflüssigkeiten rechnen.

Therapeutische Konzentrationen beider Wirkstoffe wurden in Abdominalgewebe, Gallenblase, Haut, Fett- und Muskelgewebe und in den folgenden Körperflüssigkeiten gefunden: Synovial-, Peritoneal- und Pleuralflüssigkeit, Galle, Sputum, Eiter.

Beide Wirkstoffe diffundieren durch die Plazentarschranke; Reproduktionsstudien am Tier zeigten keine nachteilige Wirkungen, beschränkte klinische Erfahrung liegt auch beim Menschen vor.

Die Konzentrationen von Amoxicillin in der Muttermilch sind gering. Spuren von Clavulansäure wurden ebenfalls in der Muttermilch gefunden. Mit der Ausnahme des Risikos einer Überempfindlichkeitsreaktion, die mit dieser Ausscheidung verbunden ist, sind keine schädlichen Wirkungen für den Säugling bekannt.

### Metabolismus

Amoxicillin wird zu 10-25% in die entsprechende inaktive Penicilloinsäure metabolisiert. Clavulansäure wird zu 35-60% in inaktive Metaboliten umgewandelt.

### Elimination

Amoxicillin und Clavulansäure werden vorwiegend renal ausgeschieden. Nach oraler Einnahme werden innerhalb von 6 Stunden etwa 60-70% des verabreichten Amoxicillins und 40-65% der Clavulansäure unverändert in aktiver Form im Urin ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeiten von Amoxicillin und Clavulansäure betragen bei normaler Nierenfunktion ca. 1-1,5 Stunden.

### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Bei Niereninsuffizienz verzögert sich die renale Elimination beider Wirkstoffe; die Dosis muss entsprechend angepasst werden. Plasmakonzentrationen beider Wirkstoffe werden durch Hämodialyse stark gesenkt.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Clavamox ist indiziert bei grampositiven und gramnegativen bakteriellen Infektionen mit Clavamoxempfindlichen Erregern (speziell Keime, die aufgrund ihrer  $\beta$ -Laktamase-Bildung gegen Amoxicillin resistent sind).

**ORL-Infektionen:** Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis, Otitis media, Sinusitis, hauptsächlich verursacht durch *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und *Streptococcus pyogenes*.

**Infektionen der unteren Atemwege:** akute Bronchitis mit bakterieller Superinfektion und Exazerbation der chronischen Bronchitis, bakterielle Pneumonie, hauptsächlich verursacht durch *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis*.

**Harnwegsinfektionen:** Akute und chronische Pyelonephritis, Zystitis, Urethritis, u.a. verursacht durch *Escherichia coli*.

**GI-Infektionen:** Typhus abdominalis, Paratyphus, Shigellose (Bazillenruhr).

**Venerische Erkrankungen:** Gonorrhoe (spezifische Urethritis).

**Haut- und Weichteilinfektionen:** hauptsächlich verursacht durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes*.

**Gynaekologische Infektionen:** Salpingitis, Adnexitis, Endometritis, bakterielle Vaginitis.

### Dosierung/Anwendung

#### Übliche Dosierung

Die Einnahme von Clavamox erfolgt mit Vorteil zu Beginn einer Mahlzeit; damit werden Resorption und gastrointestinale Verträglichkeit optimiert.

Die Dosis ist abhängig von Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion des Patienten, wie auch vom Schweregrad der Infektion.

**Kinder bis 40 kg**

#### Allgemeine Dosierungsrichtlinien

Alter	Tagesdosis
unter 2 Jahren	25-50 mg/kg/Tag  (20 mg AMX/5 mg CLV bis 40 mg/10 mg)
über 2 Jahren	leichte bis mittelschwere Infektionen 25-37,5 mg/kg/Tag  (20 mg AMX/5 mg CLV bis 30 mg/7,5 mg)
	schwere Infektionen 50-75 mg/kg/Tag  (40 mg AMX/10 mg CLV bis 60 mg/15 mg)

#### Dosierungsempfehlung

Die allgemeinen Dosierungsrichtlinien pro kg und Tag (siehe oben) sind zu beachten!

#### Leichte bis mittelschwere Infektionen

Gewicht	ca. Alter	Galenische Form	Dosierung
5-9 kg	3-12 Monate	Trio 156,25 mg (125/31,25), Suspension	3x täglich 2,5 ml
10-19 kg	1-5 Jahre	Trio 156,25 mg (125/31,25), Suspension	3x täglich 5 ml
20-39 kg	5-12 Jahre	Trio Forte 312,5 mg (250/62,5), Suspension	3x täglich 5 ml
>40 kg	>12 Jahre	Filmtabletten	vgl. Fach- informa- tion Clavamox Film- tabletten

#### Schwere Infektionen

Gewicht	ca. Alter	Galenische Form	Dosierung
5-9 kg	3-12 Monate	Trio 156,25 mg (125/31,25), Suspension	3x täglich 2,5 ml
10-12 kg	1-2 Jahre	Trio 156,25 mg (125/31,25), Suspension	3x täglich 5 ml
13-24 kg	2-7 Jahre	Trio Forte 312,5 mg (250/62,5), Suspension	3x täglich 5 ml
25-39 kg	7-12 Jahre	Trio Forte 312,5 mg (250/62,5), Suspension	3x täglich 10 ml
>40 kg	>12 Jahre	Filmtabletten	vgl. Fach- informa- tion Clavamox Film- tabletten

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

##### Niereninsuffizienz

Die Ausscheidung von Amoxicillin und Clavulansäure ist bei Niereninsuffizienz verlangsamt. Clavamox Trio Suspensionen sollen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/Min. nicht verabreicht werden.

Bei einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/Min. ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### Information

##### Zubereitung der Suspensionen

Die Suspensionen werden normalerweise vom Apotheker zubereitet.

**Clavamox Trio 156,25 mg (125/31,25) Suspension**  
 Die Flasche mit dem Pulver schütteln. Vorsichtig mit Leitungswasser (92 ml) bis zum Strich auf der Etikette auffüllen. Flasche gut schütteln und kurze Zeit stehen

lassen. Bei Bedarf nochmals Wasser bis zum Strich hinzuzufügen. Dies ergibt 100 ml gebrauchsfertige Suspension. Flasche vor jeder Anwendung schütteln. 1 Löffel zu 2,5 ml = 78,1 mg Wirkstoffe (62,5 mg Amoxicillin, 15,6 mg Clavulansäure). 1 Löffel zu 5 ml = 156,25 mg Wirkstoffe (125 mg Amoxicillin, 31,25 mg Clavulansäure).

**Clavamox Trio Forte 312,5 mg (250/62,5) Suspension**  
Die Flasche mit dem Pulver schütteln. Vorsichtig mit Leitungswasser (90 ml) bis zum Strich auf der Etikette auffüllen. Flasche gut schütteln und kurze Zeit stehen lassen. Bei Bedarf nochmals Wasser bis zum Strich hinzuzufügen. Dies ergibt 100 ml gebrauchsfertige Suspension. Flasche vor jeder Anwendung schütteln. 1 Löffel zu 2,5 ml = 156,25 mg Wirkstoffe (125 mg Amoxicillin, 31,25 mg Clavulansäure). 1 Löffel zu 5 ml = 312,5 mg Wirkstoffe (250 mg Amoxicillin, 62,5 mg Clavulansäure).

#### Anwendungsart

Es wird empfohlen, Clavamox zu Beginn der Mahlzeiten mit mindestens einem halben Glas Wasser einzunehmen.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Clavamox ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicilline und Cephalosporine oder gegen einen Inhaltsstoff von Clavamox, wie auch bei Patienten, die während einer früheren Clavamox-Therapie einen Ikterus oder hepatische Dysfunktionen entwickelten.

Infektiöse Mononukleose, lymphatische Leukämie: Unter Amoxicillintherapie sind Patienten, die an diesen Krankheiten leiden, besonders zur Exanthembildung prädisponiert.

##### Vorsichtsmassnahmen

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/Min.) sollen die Clavamox Trio Suspensionen nicht verabreicht werden (siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen»).

Bei einer Langzeitanwendung kann es zur Proliferation von nichtempfindlichen Keimen kommen. In einem solchen Fall muss eine geeignete Abklärung und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Während einer Langzeittherapie wird die periodische Überprüfung der renalen, hepatischen und hämatopoietischen Funktionen empfohlen.

Bei Leberfunktionsstörungen soll Clavamox nur mit Vorsicht angewendet werden.

Es wurde selten über Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten berichtet, die Clavamox eingenommen haben. Sie sollte jedoch überwacht werden, wenn gleichzeitig Anticoagulantien mit Clavamox eingenommen werden.

Clavamox Trio 156,25 mg (125/31,25) Suspension und Clavamox Trio Forte 312,5 mg (250/62,5) Suspension enthalten Aspartam und sind daher bei Patienten mit Phenylketonurie mit Vorsicht zu verwenden. Bevor eine Therapie mit Clavamox begonnen wird, soll nachgefragt werden, ob bereits Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Clavulansäure, Cephalosporine oder andere Allergene festgestellt worden sind.

Notfallmassnahmen für den Fall von anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen sollten vorbereitet sein.

Bei schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und Durchfall ist eine ausreichende Resorption von Clavamox nicht mehr gewährleistet. Es sollte dann eine parenterale Anwendung in Erwägung gezogen werden.

##### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie B.

Reproduktionsstudien bei Tieren (Mäuse und Ratten mit bis zu 10 mal höheren Dosen als beim Menschen) mit oral und parenteral verabreichtem Clavamox zeigten keine teratogenen Auswirkungen.

In einer Studie bei Frauen mit vorzeitigem Riss der foetalen Membran wurde berichtet, dass eine prophylaktische Behandlung mit Clavamox mit einem erhöhten Risiko nekrotisierender Enterokolitis bei Neugeborenen verbunden sein kann (Inzidenz nachgewiesener nekrotisierender Enterokolitis bei Neugeborenen von 1,5% mit Clavamox Behandlung versus 0,5% ohne Clavamox Behandlung).

Wie bei allen Arzneimitteln sollte die Verabreichung von Clavamox bei Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn der potentielle Nutzen übersteigt das potentielle Risiko.

##### Stillzeit

Clavamox kann während der Stillzeit angewendet werden. Da Clavamox in Spuren in die Muttermilch übergeht, besteht bei sensiblen Neugeborenen die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion. Eine Beeinträchtigung der Darmflora von Säuglingen ist theoretisch denkbar, wurde bisher in den empfohlenen Dosierungen nicht festgestellt.

#### Unerwünschte Wirkungen

##### Überempfindlichkeitsreaktionen

**Gelegentlich:** Hautausschlag, Pruritus, Urticaria.

**Selten:** Anaphylaktische Reaktionen (mit Symptomen wie Urticaria, juckendem Erythem, angioneurotischem Ödem; Abdominalschmerzen, Erbrechen u.a. abdominalen Zeichen; Dyspnoe bei Bronchospasmus oder Larynxoedem; Kreislaufsymptome wie Blutdruckabfall bis hin zum anaphylaktischen Schock); serumkrankheit-ähnliches Syndrom, Hypersensitivitätsvaskulitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, bullöse exfoliative Dermatitis und toxische Epidermolyse (wie auch bei andern b-Laktam-Antibiotika). Der anaphylaktische Schock erfordert die sofortige Injektion von Adrenalin (siehe «Hinweise»).

Beim Auftreten von Exanthenen sollte die Behandlung abgebrochen werden.

##### Blutbild

Über reversible Leukopenie und Thrombozytopenie ist während der Behandlung mit Penicillinen berichtet worden.

Anämie, Eosinophilie, Agranulozytose sind während der Behandlung mit Penicillinen aufgetreten. Diese Reaktionen sind gewöhnlich reversibel bei Abbruch der Behandlung und werden den Überempfindlichkeits-Phänomenen zugerechnet. Eine leichte Thrombozytose ist selten bei Patienten unter Clavamox-Therapie bemerkt worden.

Eine Verlängerung der Blutungszeit und Prothrombinzeit ist ebenfalls beobachtet worden (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

##### Niere

**Selten:** interstitielle Nephritis.

##### Gastrointestinale Reaktionen

**Häufig:** weiche Stühle.

**Gelegentlich:** Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Bauchschmerzen.

**Selten:** durch Antibiotika hervorgerufene Kolitis (inklusive pseudomembranöse Kolitis und haemorrhagische Kolitis); schleimhautbezogene Candidiasis. Die Häufigkeit der gastrointestinalen Reaktionen wird durch das Verabreichen von Clavamox zusammen mit dem Essen verringert.

##### Leber

Ein Anstieg der Enzyme AST und /oder ALT wurden gelegentlich bei Patienten beschrieben, welche Clavamox erhielten.

Bei Behandlung mit Clavamox sind in seltenen Fällen Hepatitis und cholestatischer Ikterus beobachtet worden. Diese Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Erste Symptome können während der Therapie auftreten, aber auch erst mehrere Wochen nach der Behandlung. Die Symptome sind gewöhnlich reversibel. In seltenen Fällen, vor allem bei Patienten mit schweren Grundkrankheiten oder mit Begleitmedikation, verliefen die Nebenwirkungen tödlich.

Das Risiko scheint bei längerer Therapiedauer, Alter  $\geq 65$  Jahren und bei Männern erhöht. Bei Kindern wurde äusserst selten über solche Nebenwirkungen berichtet. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen unter Clavamox sind ca. 5mal höher als unter Amoxicillin alleine.

##### ZNS-Symptome

**Selten:** reversible Hyperaktivität, Erregung, Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrung, Verhaltensänderungen, Benommenheit, Kopfschmerzen, Krämpfe. Krämpfe können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die hohe Dosen erhalten, auftreten.

##### Allgemein

**Selten** wurde über oberflächliche Zahnverfärbung berichtet, vorallem nach Gebrauch der Suspension. Diese Erscheinung verschwindet gewöhnlich mit Zahnputzen wieder.

#### Interaktionen

##### Klinische Interaktionen

Probenecid hemmt die renale Elimination von Amoxicillin, nicht aber der Clavulansäure. Von der gleichzeitigen Anwendung ist abzuraten.

Antibiotika können die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva verhindern.

Weil Amoxicillin nur auf Bakterien in der Wachstumsphase wirkt, besteht eine Interaktion mit bakteriostatischen Antibiotika.

Es existiert die Möglichkeit einer Interaktion mit Glykosiden (z.B. Digoxin), weil durch Antibiotika eine Schädigung der Darmflora auftreten kann, die bei einigen Patienten zu einer erhöhten Resorption der Glykoside führt.

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol während der Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit allergischer Hautreaktionen erhöhen. Über die Kombination von Clavamox mit Allopurinol liegen keine Daten vor.

#### Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung können gastrointestinale Symptome und eine Störung des Flüssigkeits- und Elektrolyt-Haushaltes auftreten. Sie kann symptomatisch mit Aktivkohle und Flüssigkeitszufuhr behandelt werden.

Clavamox kann mittels Hämodialyse aus dem Organismus entfernt werden.

#### Sonstige Hinweise

##### Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

##### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Bei Schwangeren erniedrigte Östriol-Werte.

Amoxicillin kann die Glucose-Bestimmung mit Benedict- oder Fehling-Lösung sowie mit Clinitest beeinflussen. Die Glucose-Bestimmung mit enzymatischen Methoden (Dextrostix, Diastix oder Clinistix) wird nicht gestört.

Der direkte Coombs-Test kann positiv ausfallen, ohne dass jedoch eine Hämolyse auftritt.

Bei der Aminosäure-Chromatographie des Urins können Amoxicillin oder seine Abbauprodukte Ninhydrin-positive Flecken ergeben.

##### Hinweise

Der anaphylaktische Schock erfordert die sofortige Injektion von Adrenalin (cave: Herzrhythmusstörungen). Bei Bedarf kann die Adrenalingabe wiederholt werden. Danach i.v. Applikationen von Glukokortikoiden (z.B. 250-1000 mg Prednisolon). Die Glukokortikoidgabe kann bei Bedarf wiederholt werden.

Bei Kindern ist die Dosierung der Präparate dem Körpergewicht bzw. dem Alter entsprechend anzupassen. Weitere Therapiemassnahmen wie z.B. intravenöse Gabe von Antihistaminika und Volumensubstitution sind zu erwägen. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist erforderlich, da die Symptome rezidivieren können.

##### Halbbarkeit

Bei max. 25 °C und trockener Lagerung behalten Trio Suspensionen von Clavamox ihre Aktivität bis zum angegebenen Verfalldatum.

Die Suspensionen können nach der Rekonstitution 7 Tage im Kühlschrank (2-8 °C) aufbewahrt werden.

#### IKS-Nummern

55019.

#### Stand der Information

Januar 2002.

RL88

## Clopixon®/- Acutard®/- Depot

Lundbeck (Schweiz) AG

#### Neuroleptikum

#### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Zuclophenixol.

##### Clopixon

**Filmtabletten:** Zuclophenixolum 2 mg, 10 mg, 25 mg, bzw. 40 mg ut Zuclophenixoli dihydrochloridum, Excipients pro Compresso obducto.

**Tropfen 2%:** Zuclophenixolum 20 mg ut Zuclophenixoli dihydrochloridum, Excipients ad Solutionem pro 1 ml corresp. 20 Guttae corresp. Ethanolum 14 Vol.-%.

##### Clopixon-Acutard

**Injektionslösung 5%:** Zuclophenixolum acetat 50 mg, Oleum vegetabile q.s. ad Solutionem pro 1 ml.

##### Clopixon Depot

**Injektionslösung 20%:** Zuclophenixolum decanoat 200 mg, Oleum vegetabile q.s. ad Solutionem pro 1 ml.

#### Eigenschaften/Wirkungen

**Clopixon** ist ein Neuroleptikum mit antipsychotischer und sedierender Wirkung. Neben seiner Wirkung auf die Kernsymptome der Schizophrenie, wie Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Gedächtnisstörungen, zeigt Zuclophenixol eine Wirkung bei psychomotorischer Unruhe, Agitation, Feindseligkeit und Aggression.

**Clopixon-Acutard** wird bei der Behandlung von akuten und subakuten Psychosen eingesetzt. Die antipsychotische Wirkung tritt innerhalb von 4 Stunden nach der Injektion ein und hält während 2-3 Tagen an. Die sedative Wirkung ist dosisabhängig und nach 2 Stunden signifikant. Sie erreicht ihren Höhepunkt innerhalb von 8 Stunden und sinkt dann relativ rasch wieder ab. In der Regel genügen 1-3 Injektionen im Abstand von je 1-3 Tagen, bevor auf eine Langzeittherapie übergegangen werden kann.

**Clopixon Depot** wird bei der Langzeitbehandlung eingesetzt, insbesondere bei Patienten mit schlechter Compliance bei den oralen Formen. Bei vorheriger Behandlung mit Clopixon-Acutard kann der Übergang zur Depotbehandlung mittels Kombinationsinjektionen (Clopixon-Acutard und Clopixon Depot in derselben

# Clopixol®/- Acutard®/- Depot

Spritze aufziehen und injizieren) erreicht werden. Die unpezifisch sedative Wirkung von Clopixol ist einer relativ raschen Toleranzentwicklung unterworfen und nimmt im Verlauf der Langzeitbehandlung entsprechend rasch ab.

## Pharmakokinetik

### Absorption

#### Clopixol

Die Absorption von Zuclopenthixol erfolgt relativ rasch. Maximale Serumkonzentrationen können 4 Stunden (Bereich 2-12 Stunden) nach oraler Verabreichung beobachtet werden. Die biologische Verfügbarkeit nach peroraler Verabreichung beträgt 49 ( $\pm$  11)% (Bereich 38-68%).

Die Serumkonzentrationen verhalten sich dosislinear. Steady-state-Konzentrationen werden bei den meisten Patienten in 5-7 Tagen erreicht. Im «steady-state» entspricht eine tägliche Dosis von 20 mg (10 mg  $\times$  2) einem Serumspiegel von ungefähr 13 ng/ml (33 nmol/l).

#### Clopixol-Acutard

Durch die Veresterung mit Essigsäure wird Zuclopenthixol in die lipophilere Substanz Zuclopenthixol Acetat umgewandelt. In Öl aufgelöst und intramuskulär injiziert, diffundiert die Substanz ziemlich langsam ins umgebende Körperwasser, wo sie enzymatisch zur aktiven Komponente Zuclopenthixol abgebaut wird.

Spitzenwerte im Plasma werden innerhalb von 24-48 Stunden erreicht, im Durchschnitt nach 36 Stunden. Die mittlere Halbwertszeit der Plasma-Elimination beträgt ca. 32 Stunden. Drei Tage nach der Injektion beträgt die Plasmakonzentration noch etwa 1/3 des Spitzenwertes. Die Serumkonzentrationen verhalten sich dosislinear. Die Spitzenwerte von Zuclopenthixol im Plasma bei einer Dosis von 100 mg Clopixol-Acutard sind ungefähr 41 ng/ml (102 nmol/l).

#### Clopixol Depot

Durch die Veresterung mit Dekansäure wird Zuclopenthixol in die lipophilere Substanz Zuclopenthixol Decanoat umgewandelt. In Öl aufgelöst und intramuskulär injiziert, diffundiert die Substanz langsam ins umgebende Körperwasser, wo sie enzymatisch zur aktiven Komponente Zuclopenthixol abgebaut wird. Maximale Serumkonzentrationen von Zuclopenthixol werden gegen Ende der ersten Woche nach der Injektion beobachtet. Die durchschnittliche Maximum/Minimum-Fluktuation der Serumkonzentration ist gering und betrug 1,6 für ein Intervall von 2 Wochen und 2,5 für 4 Wochen. Bei einer geschätzten Halbwertszeit von ca. 3 Wochen (bedingt durch die verzögerte Wirkstoffabgabe aus dem Depot) stellen sich Steady-state-Werte nach ca. 3 Monaten ein. Steady-state-Plasmawerte von Zuclopenthixol, gemessen vor der Depot-Injektion, erwiesen sich als dosislinear. Im «steady-state» entspricht eine Dosis von 200 mg Clopixol Depot jede 2. Woche einem Serumspiegel (C<sub>min</sub>) von ungefähr 10 ng/ml (25 nmol/l).

Bei leichten (bis moderaten) Krankheitsbildern betragen die Richtwerte der Plasmakonzentration von Zuclopenthixol (oral und Depot) 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l).

### Distribution

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 20 ( $\pm$  5) l/kg und die Proteinbindung 98-99%. Zuclopenthixol wird im Organismus verteilt wie andere Neuroleptika, d.h. hohe Konzentrationen der Wirksubstanz und deren Metaboliten finden sich in Leber, Lunge, Darm und Niere, niedrigere in Herz, Milz, Hirn und Blut. Geringe Mengen Zuclopenthixol durchdringen die Plazentabariere. Auch mit der Muttermilch wird Zuclopenthixol in geringen Mengen ausgeschieden.

### Metabolismus

Zuclopenthixol wird auf drei Arten metabolisiert: durch Sulfoxydation, Dealkylierung der N-Seitenkette und Glukuronsäurekonjugation. Die Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Einige der Metabolisierungsarten von Zuclopenthixol sind vom CYP2D6 abhängig und unterliegen einem genetischen Polymorphismus. Die klinische Signifikanz dieses Polymorphismus ist unbekannt.

### Elimination

Zuclopenthixol wird hauptsächlich über die Faeces ausgeschieden und in geringerem Grad (etwa 10%) mit dem Harn. Nur 0,1% der Dosis wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die extrarenale Dosisfraktion bei Gesunden, Q<sub>0</sub>, ist praktisch 1. Die biologische Halbwertszeit beträgt 20,4 ( $\pm$  5,3) Stunden (Bereich 12-28 Stunden). Die systemische Clearance ist 0,86 ( $\pm$  0,14) l/Min. Die pharmakokinetischen Parameter von Zuclopenthixol erwiesen sich als vom Alter des Patienten weitgehend unabhängig.

### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Effekte von reduzierter Nieren- und Leberfunktion sind nicht untersucht worden. Aufgrund des vorwiegend extrarenalen Eliminationsweges dürfte eine reduzierte

Nierenfunktion kaum Einflüsse auf Plasmakonzentrationen zeitigen, hingegen müsste dies bei starker Leberfunktionsstörung zu erwarten sein.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

### Clopixol

Akute und chronische Schizophrenien und andere Psychosen.

Manische Phase der manisch-depressiven Psychosen. Schwere Konfusions- und Unruhezustände bei senil dementen oder arteriosklerotischen Patienten und bei Oligophrenie.

### Clopixol-Acutard

Initialbehandlung akuter Psychosen einschliesslich Manie sowie Exazerbationen chronischer Psychosen, insbesondere Schizophrenie.

### Clopixol Depot

Akute und chronische Schizophrenie sowie andere paranoide und halluzinatorische Syndrome, insbesondere bei Patienten, deren Krankheitsbild durch Unruhe, psychomotorische Übererregtheit, Feindseligkeit und affektive Reaktionen gekennzeichnet ist.

## Dosierung/Anwendung

Die Dosierung ist wie bei anderen Neuroleptika individuell und in Anbetracht des therapeutischen Effektes und der Verträglichkeit zu bestimmen.

### Clopixol (oral)

Akute Schizophrenie und andere akute Psychosen, schwere akute Unruhezustände, Manie:

20-50 mg täglich mit 10 (-20) mg jeden 2.-3. Tag auf 75 mg oder mehr täglich ansteigend. (Für Tropfen: 1 mg entspricht 1 Tropfen).

### Chronische Schizophrenie und andere chronische Psychosen

Erhaltungsdosis 20-40 mg täglich. (Für Tropfen: 1 mg entspricht 1 Tropfen).

### Schwere senile Unruhe- und Konfusionszustände

2-6 mg täglich, die spät am Tage verabreicht werden können. Evtl. bis auf 10 (-20) mg täglich ansteigend. (Für Tropfen: 1 mg entspricht 1 Tropfen).

### Schwere Unruhe und Konfusionszustände bei Oligophrenie

10-40 mg täglich. (Für Tropfen: 1 mg entspricht 1 Tropfen).

Die tägliche Dosis wird in der Regel auf mehrere Gaben verteilt.

### Übergang von Clopixol oral auf Clopixol Depot

Die orale Form sollte nach der 1. Depotinjektion noch während 1 Woche ausschleichend verabreicht werden.

### Clopixol-Acutard

Clopixol-Acutard wird intraglütal injiziert. Der Dosierungsbereich liegt normalerweise zwischen 50 und 150 mg (1-3 ml) i.m. Die Injektion kann bei Bedarf wiederholt werden, am besten in Intervallen von 2-3 Tagen. Einige Patienten benötigen evtl. eine zusätzliche Injektion 1-2 Tage nach der 1. Injektion.

Für die Erhaltungstherapie sollte die medizinische Behandlung mit Clopixol p.o. oder mit Clopixol Depot weitergeführt werden.

### 1. Übergang von Clopixol Acutard auf Clopixol oral 2-3 Tage nach der letzten Clopixol-Acutard-Injektion

Nach der letzten Injektion mit 100 mg Clopixol-Acutard sollte die orale Therapie mit einer Dosis von ungefähr 40 mg täglich, evtl. aufgeteilt auf mehrere Gaben, aufgenommen werden. Bei Bedarf kann diese Dosis um 10-20 mg alle 2-3 Tage bis auf 75 mg oder mehr täglich erhöht werden.

### 2. Übergang von Clopixol Acutard auf Clopixol Depot

Gleichzeitig mit der letzten Clopixol-Acutard-Injektion (100 mg) werden 200-400 mg (1-2 ml) Clopixol Depot i.m. verabreicht. Verabreichung von Clopixol Depot alle 2 Wochen. Bei Bedarf höhere Dosis und/oder kürzerer Injektionsintervall.

Clopixol-Acutard und Clopixol Depot können als Kombinationsinjektion in derselben Spritze verabreicht werden.

Dosis und Intervall der oralen bzw. der Depot-Behandlung sind anschliessend individuell anzupassen.

### Clopixol Depot

Dosis und Intervall werden je nach klinischem Effekt und eventuellen Nebenwirkungen festgesetzt. Clopixol Depot wird intraglütal injiziert.

In der Erhaltungstherapie liegt der Dosierungsbereich normalerweise zwischen 200-400 mg (1-2 ml) i.m. jede 2.-4. Woche. Einige Patienten brauchen evtl. grössere Dosen oder kürzere Injektionsintervalle. Injektionen von mehr als 2 ml sollten an zwei verschiedenen Stellen appliziert werden.

### Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei älteren Patienten genügen in der Regel Dosierungen bis 100 mg. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen muss keine Dosisreduktion erfolgen, hingegen

ist eine solche bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angezeigt.

Die Anwendung bei Kindern wird aufgrund ungenügender Erfahrungen nicht empfohlen.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen Zuclopenthixol oder andere Thioxanthene oder gegen einen in Clopixol enthaltenen Hilfsstoff. ZNS-Depressionen wie akute Alkohol-, Barbiturat- und Opiatvergiftungen, komatöse Zustände. Phäochromozytom. Blutydrasie.

### Vorsichtsmassnahmen

Patienten, die unter langfristiger Therapie stehen, insbesondere mit hohen Dosierungen, sollten regelmässig sorgfältig beobachtet werden, um entscheiden zu können, ob die Erhaltungsdosis evtl. reduziert werden kann.

Extrapyramidale Störungen treten vor allem in der ersten Phase der Behandlung auf. In den meisten Fällen können diese Nebenwirkungen durch eine Dosisreduktion und/oder ein Antiparkinsonmittel ausreichend kontrolliert werden. Von einem routinemässigen prophylaktischen Einsatz von Antiparkinsonmitteln wird abgeraten. Selten sind Spätdyskinesien (die irreversibel sein können) gemeldet worden. Antiparkinsonmittel verbessern Spätdyskinesien nicht und können diese sogar verschlimmern. Dosisreduktion oder, falls möglich, ein Abbruch der Behandlung wird empfohlen. Bei persistierender Akathisie empfiehlt sich die Verabreichung von Benzodiazepinen oder Propranolol.

Zuclopenthixol sollte bei Patienten mit Epilepsie (das Medikament erniedrigt die Krampfschwelle), organischen Hirnschäden oder fortgeschrittenen Leber-, Nieren- oder kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Clopixol sollte vorsichtig verabreicht werden bei Patienten mit Parkinsonsyndrom oder psychoorganischem Syndrom sowie bei Patienten mit Myasthenia gravis. Vor allem bei älteren Patienten, die anfällig für orthostatische Dysregulationen sind, sollte Clopixol vorsichtig angewendet werden. Wenn auch anticholinerge Symptome kaum beobachtet werden, sollte Clopixol bei Patienten mit Prostatahypertrophie oder Engwinkelglaukom doch mit Vorsicht angewendet werden.

Unter Neuroleptika kann in seltenen Fällen ein malignes neuroleptisches Syndrom (Hyperthermie, Rigidität, Bewusstseinsveränderungen, Instabilität des autonomen Nervensystems) auftreten. Das Risiko ist bei Patienten mit psychoorganischem Syndrom, Oligophrenie oder Alkohol- bzw. Opiaten-Abhängigkeit erhöht.

### Behandlung

Absetzen des Neuroleptikums und unterstützende symptomatische Massnahmen. Die Gabe von Dantrolene oder Bromocriptin kann dafür geeignet sein.

Die Symptome können mehr als eine Woche nach dem Absetzen der oralen Neuroleptika-Therapie andauern; nach den Depot Formen kann die Dauer noch länger sein.

Clopixol kann, ebenso wie andere Neuroleptika, zu einer u.U. schwerwiegenden (cholestatischen) Hepatitis führen, besonders in den ersten 2-4 Wochen der Therapie. Nicht anderweitig erklärbare Müdigkeit, Inappetenz, Nausea und das Auftreten von Juckreiz, oder eines Ikterus u.a. müssen an dieses Risiko denken lassen und erfordern eine sofortige Abklärung (Leberenzyme, Bilirubin, weisses Blutbild mit Frage nach Eosinophilie u.a.).

Ein deutlich pathologischer Ausfall dieser Parameter oder ihre Verschlechterung erfordert ein sofortiges Absetzen der Therapie.

### Vigilant/Reaktionsbereitschaft

Clopixol sowie die psychotische Grundkrankheit können die Aufmerksamkeit und die Reaktionsbereitschaft beeinträchtigen sowie das Verhalten und die psychomotorischen Funktionen beeinflussen. Patienten unter Clopixol sollten kein Motorfahrzeug fahren oder gefährliche Maschinen verwenden, bis sie ihre persönliche Reaktionen auf das Medikament kennen. Fahrtüchtigkeit und Konzentrationsfähigkeit können beeinträchtigt werden, besonders bei gleichzeitiger Alkoholeinwirkung.

Clopixol kann die Thermoregulation beeinflussen, Vorsicht ist geboten bei hohen Temperaturen.

Die Wirkungen von Clopixol auf das ZNS sowie seine antiemetischen Eigenschaften können die Symptomatik gewisser Krankheiten maskieren.

Bei Patienten unter langfristiger Therapie mit Clopixol müssen der psychologische und der neurologische Status, das Blutbild und die Leberfunktion regelmässig überwacht werden.

Ein abruptes Absetzen der Therapie ist zu vermeiden. Es gibt Hinweise, dass mit verminderter körperlicher Aktivität ein erhöhtes Thromboserisiko verbunden ist. Neuroleptika können über sedierende Effekte die kör-

perliche Aktivität von Patienten vermindern. Die Patienten sollten deshalb speziell nach Zeichen einer venösen Thromboembolie befragt werden und angehalten werden, sich körperlich zu bewegen.

#### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C.

Clopidol sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potentielle Risiko für den Fötus übersteigt. Neugeborene von Müttern, die in der Spätschwangerschaft oder während der Geburt mit Neuroleptika behandelt wurden, können Toxizitätszeichen wie Letargie, Tremor und Uebererregbarkeit zeigen und einen niedrigen Apgar Score haben.

Reproduktionsstudien mit Zuclopenthixol an Tieren ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Auftreten von Schädigungen der Föten oder auf einen schädigenden Einfluss auf den Reproduktionsprozess.

Zuclopenthixol wurde in geringer Konzentration in der Muttermilch festgestellt. Die eingenommene Dosis beim Kind beträgt weniger als 1% der auf das Körpergewicht normierten (mg/kg) eingenommenen Dosis der Mutter. Es ist jedoch zu bedenken, dass Psychopharmaka Einflüsse auf die neurologische und psychologische Entwicklung des Kindes haben könnten.

#### Unerwünschte Wirkungen

Die meisten unerwünschten Wirkungen sind dosisabhängig. Die Häufigkeit und Stärke sind am ausgeprägtesten bei Behandlungsbeginn und nehmen später ab. In kontrollierten klinischen Studie traten folgende Nebenwirkungen auf:

##### Clopidol oral (n=635)

###### Häufig (über 5%)

**Nervensystem:** Schläfrigkeit (29%), Extrapyramidale Symptome, darunter Tremor (18%), Hypertonie (18%), Akathisie (17%), Hypokinesie (8%), Dystonie (6%), Spätdyskinesie (2,5%) abnormaler Gang (1,7%), akute Dyskinesie (0,5%), okulogyre Krisen (0,2%), Insomnie (15%), Schwindel (10%), Konzentrationsschwäche (10%), Depression (10%), Angstzustand (9%), Nervosität (9%), Agitation (9%), Apathie (6%).

**Sinnesorgane:** Akkomodationsstörungen (7%).

**Verdauungssystem:** Mundtrockenheit (14%), erhöhter Speichelfluss (8%), Verstopfung (7%).

**Metabolismus:** Gewichtsabnahme (6%).

**Kardiovaskuläres System:** Tachykardie/Palpitation (7%).

**Ganzer Körper:** Asthenie (17%).

###### Gelegentlich (0,1-5%)

**Haut:** Vermehrtes Schwitzen (5%), photosensible Reaktion (1,4%), Seborrhoe (1,3%), Pruritus (1,1%), allgemeine Hautkrankheiten (1,1%), Ausschläge (0,8%).

**Nervensystem:** Kopfweh (5%), Amnesie (4,4%), abnormale Träume (4,3%), verminderte Libido (4,3%), Anorexie (3,1%), Halluzinationen (2,8%), Konfusion (2,4%), Appetitzunahme (0,8%), Melancholie (0,8%), Paranoia (0,8%), vermehrte Libido (0,8%), Krämpfe (0,6%), Sprechstörungen (0,6%), Ataxie (0,3%).

**Sinnesorgane:** Sehstörungen (2,8%).

**Verdauungssystem:** Erbrechen (4,3%), Diarrhoe (1,7%), Nausea (1,4%), Bauchschmerzen (0,6%).

**Metabolismus:** Gewichtsabnahme (3,9%), Durst (0,8%).

**Kardiovaskuläres System:** orthostatische Hypotension (2,0%), Hypotension (1,4%).

**Respirationssystem:** verstopfte Nase (0,8%), Dyspnoe (0,6%).

**Urogenitalsystem:** Miktionsstörungen (5%), Ejakulationsstörungen (1,7%), erektile Dysfunktion (1,7%), Menstruationsstörungen (5%), Galactorrhoe (Milchfluss) (0,7%), trockene Vagina (0,7%), Anorgasmie (0,3%), Gynäkomastie (0,3%).

**Ganzer Körper:** Unwohlsein (1,9%), Schmerzen (1,9%), Synkope (0,9%), Müdigkeit (0,3%), Hitzewallungen (0,3%), allergische Reaktionen (0,2%).

##### Clopidol Acutard (n=812)

###### Häufig (über 5%)

**Nervensystem:** Extrapyramidale Symptome, darunter Hypertonie (28%), Tremor (24%), Hypokinesie (22%), Dystonie (19%), Hyperkinesie (18%), Spätdyskinesie (0,1%), Schwindel (16%), Konzentrationsschwäche (6%).

**Sinnesorgane:** Akkomodationsstörungen (10%).

**Verdauungssystem:** Mundtrockenheit (21%), erhöhter Speichelfluss (9%).

**Kardiovaskuläres System:** Tachykardie (8%).

**Ganzer Körper:** Asthenie (6%).

###### Gelegentlich (0,1-5%)

**Haut:** Ausschläge (0,9%), vermehrtes Schwitzen (0,9%).

**Nervensystem:** Amnesie (4,4%), Nervosität (3,7%), Depression (2,5%), Paraesthesie (2,2%), Insomnie (2,1%), Apathie (1,8%), abnormale Träume (1,6%),

Kopfweh (0,9%), Schwindel (0,7%), vermehrte Libido (0,5%), Krämpfe (0,4%), verminderte Libido (0,2%).

**Verdauungssystem:** Erbrechen (0,6%), Diarrhoe (0,4%), Nausea (0,2%).

**Kardiovaskuläres System:** orthostatische Hypotension (0,2%).

**Respirationssystem:** Dyspnoe (0,2%), verstopfte Nase (0,2%).

**Urogenitalsystem:** Miktionsstörungen (1,2%), Galactorrhoe (Milchfluss) (0,3%).

**Ganzer Körper:** allergische Reaktionen (0,1%).

##### Clopidol Depot (n=777)

###### Häufig (über 5%)

**Nervensystem:** Extrapyramidale Symptome, darunter Akathisie (13%), Hypokinesie (10%), Tremor (9%), Dystonie (7%), Hypertonie (5%), abnormale Gangart (1,4%), Spätdyskinesie (0,9%), Hyperreflexie (0,9%), akute Dyskinesie (0,8%), Hypotonie (0,3%), okulogyre Krisen (0,1%), Somnolenz (15%), Insomnie (8%), Depression (8%), Angstzustand (6%).

**Verdauungssystem:** Mundtrockenheit (12%), erhöhter Speichelfluss (6%).

**Ganzer Körper:** Asthenie (7%).

###### Gelegentlich (0,1-5%)

**Haut:** Vermehrtes Schwitzen (5%), Pruritus (2,2%), Ausschläge (0,5%), Photosensibilisierungsreaktionen (0,3%), abnormale Pigmentierung (0,3%), Seborrhoe (0,3%), Dermatitis (0,1%).

**Muskuloskeletales System:** Myalgie (1,3%).

**Nervensystem:** Schwindel (5%), Kopfweh (4,0%), Nervosität (3,1%), Appetitzunahme (2,3%), Parästhesie (1,9%), Konzentrationsschwäche (1,8%), Amnesie (1,7%), Anorexie (1,5%), abnormale Träume (1,5%), Agitation (1,4%), verminderte Libido (1,4%), Apathie (0,9%), Paranoia (0,6%), vermehrte Libido (0,5%), Konfusion (0,4%), Ataxie (0,4%), Sprechstörungen (0,3%), Krämpfe (0,1%), Migräne (0,1%).

**Sinnesorgane:** Akkomodationsstörungen (4,2%), Sehstörungen (1%), Hyperakusis (0,5%), Tinnitus (0,3%).

**Verdauungssystem:** Verstopfung (5%), Erbrechen (2,2%), Dyspepsie (1,3%), Diarrhoe (1,2%), Bauchschmerzen (0,8%), Nausea (0,6%), Meteorismus (0,5%), Magengeschwür (0,1%).

**Metabolismus:** Gewichtszunahme (2,2%), Gewichtsabnahme (1,8%), verstärkter Durst (0,8%).

**Kardiovaskuläres System:** Tachykardie (2,7%), Palpitation (1,9%), Hypotension (0,6%).

**Respirationssystem:** verstopfte Nase (0,8%), Dyspnoe (0,5%).

**Blut:** Purpura (0,1%).

**Urogenitalsystem:** Menstruationsstörungen (4,2%), Miktionsstörungen (3,5%), Ejakulationsstörungen (0,8%), erektile Dysfunktion (0,8%), trockene Vagina (0,7%), Anorgasmie (0,1%).

**Ganzer Körper:** Schmerzen (1,0%), Synkope (0,6%), Hitzewallungen (0,3%), Reaktionen an der Applikationsstelle (0,3%).

#### Post-Marketing-Erfahrungen

Ein malignes neuroleptisches Syndrom wurde beobachtet bei oraler Anwendung von Clopidol sowie mit Clopidol Acutard und Depot (vgl. «Vorsichtsmassnahmen»).

Bei oraler Anwendung und mit Clopidol Depot wurden seltene Fälle von veränderter Leberfunktion gemeldet. Vereinzelt Fälle von Hepatitis und/oder Gelbsucht wurden gemeldet, bei denen Clopidol involviert sein könnte.

#### Interaktionen

Zuclopenthixol kann die sedative Wirkung von Alkohol und die Wirkung von Barbituraten und anderen zentraldämpfenden Pharmaka verstärken.

Gleichzeitige Verabreichung von Neuroleptika und nachstehenden Medikamenten kann folgende Auswirkungen haben:

Medikament	Effekt der Kombination
Zentraldämpfende Pharmaka und Barbiturate	Wirkungsverstärkung
Antihypertonika (Guanethidin etc.)	Blutdruckänderung, Blockierung des antihypertensiven Effektes
Lithium	Erhöhtes Risiko einer Neurotoxicität
Trizyklische Antidepressiva	Gegenseitige Hemmung des Metabolismus. Verstärkte Neuroleptika/Antidepressiva-Nebenwirkungen
L-Dopa	Reduzierte L-Dopa-Wirkung

Adrenergika	Reduzierter adrenerger Effekt
Metoclopramid,	Erhöhtes Risiko extrapyramidaler Symptome
Piperazin	daler Symptome

#### Überdosierung

##### Symptome

Somnolenz, Koma, extrapyramidale Symptome, Krämpfe, Blutdruckabfall, Schock, Hyper- oder Hypothermie

##### Behandlung

Magententleerung und -spülung nach peroraler Einnahme. Behandlung mit Carbo medicinalis. Symptomatische und unterstützende Behandlung. Massnahmen zur Stützung der Atmung und des kardiovaskulären Systems sollten ergriffen werden. Epinephrin (Adrenalin) sollte nicht verwendet werden, da dies zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann. Konvulsionen können mit Diazepam, extrapyramidale Symptome mit Biperiden behandelt werden.

#### Sonstige Hinweise

##### Inkompatibilitäten

Clopidol Depot sollte nicht mit anderen Injektionsflüssigkeiten gemischt werden, ausser mit Flupentixol Decanoat in Oleum vegetabile.

Clopidol-Acutard sollte nicht mit Depotpräparaten gemischt werden, die Sesam-Öl enthalten, da dies zu unwiderruflichen Änderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften beider Präparate führen kann.

Clopidol-Acutard und Clopidol Depot können als Kombinationsinjektion in derselben Spritze verabreicht werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

##### Halbbarkeit

##### Clopidol

**Filmtabletten:** Bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufbewahren.

**Tropfen 2%:** Im Kühlschrank (2-8 °C) aufbewahren.

**Clopidol Acutard 5% (50 mg/ml)**

**Ampullen zu 1 ml bzw. 2 ml:** Bei Raumtemperatur (15-25 °C), vor Licht geschützt aufbewahren.

**Clopidol Depot 20% (200 mg/ml)**

**Ampullen zu 1 ml:** Bei Raumtemperatur (15-25 °C), vor Licht geschützt aufbewahren.

Verfalldatum beachten.

Die Ampullen von Clopidol Acutard und Clopidol Depot sind nach dem Öffnen sofort zu verwenden. Allfällige Reste sind zu verwerfen.

#### IKS-Nummern

40275, 44744, 44747, 47783.

#### Stand der Information

Juli 2001.

RL88

## Co-Dafalgan®

Bristol-Myers Squibb SA

#### Brausetabletten mit Bruchrille/Tabletten

Analgetikum kombiniert mit schwachem Opioid

#### Zusammensetzung

**Wirkstoffe:** Paracetamol, Codeini phosphas hemihydricus.

##### Tabletten

**Tabletten** zu 500 mg Paracetamol und 30 mg Codeinphosphat.

Excipients q.s. ad compr.

##### Brausetabletten mit Bruchrille

**Brausetabletten** zu 500 mg Paracetamol und 30 mg Codeinphosphat.

**Hilfsstoffe:** Aspartam, Aromatica, Conserv. Natriumbenzoat (E 211); Excipients q.s. ad compr.

#### Eigenschaften/Wirkungen

##### Paracetamol

Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Für die analgetische Wirkung ist nachgewiesen, dass die Hemmung der Prostaglandin-Synthese zentral stärker ist als peripher.

Paracetamol verfügt über keine ausgeprägte antiphlogistische Wirkung und hat keinen Einfluss auf die Hämostase oder die Magenschleimhaut.

##### Codein

Es ist ein dem Morphin nahestehendes Alkaloid (methyliertes Morphin), welches zentral analgetisch wirkt. Die analgetische Wirkung von Codein ist wesentlich geringer als die von Morphin und beruht weitgehend auf einer metabolischen Umwandlung (Demethylierung) in Morphin, da Codein selbst nur eine geringe Affinität zu den Opioid-Rezeptoren aufweist.

#### Pharmakinetik

##### Absorption

# Co-Dafalgan®

**Co-Dafalgan Tabletten:** Nach einer oralen Dosis von 500 mg Paracetamol und 30 mg Codein wurde für Paracetamol eine maximale Plasmakonzentration von 6,2 µg/ml (Cmax) in 50 Minuten (tmax) und für Codein von 73 ng/ml (Cmax) in 71 Minuten (tmax) erreicht.

**Co-Dafalgan Brausetabletten mit Bruchrille:** Nach einer oralen Dosis von 500 mg Paracetamol und 30 mg Codein wurde für Paracetamol eine maximale Plasmakonzentration von 7,5 µg/ml (Cmax) in 22 Minuten (tmax) und für Codein von 84 ng/ml (Cmax) in 48 Minuten (tmax) erreicht.

### Distribution

Schätzungsweise liegt das Verteilungsvolumen von Paracetamol bei 1,5 l/kg, dasjenige von Codein bei 3,5 l/kg. Die Plasmaproteinbindung ist schwach und beläuft sich auf 5-13% für Paracetamol und auf etwa 10% für Codein. Die Affinität zwischen Codeinphosphat und Opioid-Rezeptoren ist gering.

### Metabolismus

Der metabolische Abbau von Paracetamol erfolgt in der Leber vorwiegend über zwei Wege. Es wird mit dem Urin teils in glukuronkonjugierter Form (60-80%), teils in sulfokonjugierter Form (20-40%) ausgeschieden. Ein kleiner Bruchteil (weniger als 4%) wird durch Vermittlung von Cytochrom P 450 über den oxydativen Weg in einen Metaboliten verwandelt, der als hepatotoxisch gilt. Gewöhnlich wird er durch Konjugation mit Glutathion entgiftet. Bei älteren Patienten besteht keine Veränderung der Konjugationskapazität.

Codeinphosphat wird in der Leber abgebaut. Es unterliegt einer O-Demethylierung. Diese Reaktion wird hauptsächlich durch das Enzym CYP2D6 katalysiert, welches einem genetischen Polymorphismus folgt. Die Umwandlung in Morphin findet in unterschiedlichem Ausmass, abhängig vom Phänotyp der O-Demethylierung des Patienten, statt. Die Metaboliten werden mit dem Urin in glukuronkonjugierter Form eliminiert.

### Elimination

Die Halbwertszeit von Paracetamol liegt bei 2-4 Stunden, diejenige von Codein bei 2-3 Stunden. Beide Substanzen werden über die Nieren ausgeschieden. Paracetamol geht nicht in die Galle über. Es passiert die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über. Eine minimale Menge Codein wird mit der Galle ausgeschieden. Nach der Absorption von hohen Codeindosen liegen in der Muttermilch pharmakologisch aktive Dosen von Codein vor.

Die Paracetamol-Kinetik wird durch Codeinphosphat nicht beeinflusst, was auch umgekehrt gilt.

### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

**Leberinsuffizienz:** Eine Dosisreduktion ist notwendig, da sowohl die Plasmahalbwertszeit von Paracetamol als auch von Codein verlängert ist.

**Niereninsuffizienz:** Bezüglich Paracetamol liegen für niereninsuffiziente Patienten nur wenige Daten vor, es wird jedoch eine Dosisanpassung empfohlen. Für Codein ist eine Verlängerung der Plasmahalbwertszeit auf 9-18 Stunden beschrieben. Nach Anwendung von Codein wurde über Atemstillstand bei Niereninsuffizienz berichtet.

Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 10-50 ml/Min.) sollte die Codeindosis auf 75%, bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/Min.) auf 50% der empfohlenen täglichen Codein-Dosis gesenkt werden. Bei leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance >50 ml/Min.) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Alte Leute:** Die Halbwertszeit kann bei alten Personen verlängert sein und mit einer Verminderung der Medikamenten-Clearance einhergehen.

**Kinder:** Bei Kindern wurde mit Paracetamol keine signifikante Änderung der Halbwertszeit verglichen zu Erwachsenen beschrieben. Für Codein liegen keine Daten vor.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

#### Belegte Indikationen

Behandlung von mässig starken Schmerzen (Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Bereich von Gelenken und Bändern, Rückenschmerzen, Schmerzen nach Verletzungen), die auf Paracetamol allein ungenügend ansprechen.

### Dosierung/Anwendung

Übliches Dosierungsintervall: 4-8 Stunden.

**Tabletten und Brausetabletten:** Kinder ab 6 Jahren und Erwachsene:

Alter Jahre	Körpergewicht kg	Einzel-dosis	Maximale Tagesdosis	Dosierungsschema
>12	>40	1-2	4 g/240 mg	bis zu 4x

Alter Jahre	Körpergewicht kg	Einzel-dosis	Maximale Tagesdosis	Dosierungsschema
3-6	15-22	¼	1 g/60 mg	bis zu 4x ¼ Tablette

Alter Jahre	Körpergewicht kg	Einzel-dosis	Maximale Tagesdosis	Dosierungsschema
9-12	30-40	1	2 g/120 mg	bis zu 4x 1 Tablette
6-9	22-30	1	1,5 g/90 mg	bis zu 3x 1 Tablette

### Brausetabletten: Kinder von 3 bis 6 Jahren

Alter Jahre	Körpergewicht kg	Einzel-dosis	Maximale Tagesdosis	Dosierungsschema
3-6	15-22	¼	1 g/60 mg	bis zu 4x ¼ Tablette

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit auf Codein oder Paracetamol und verwandte Substanzen.

Schwere Leberfunktionsstörungen/akute Hepatitis.

Schwere Nierenfunktionsstörungen.

Hereditäre konstitutionelle Hyperbilirubinämie (Morbus Meulengracht).

Krankheitszustände, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss (z.B. Ateminsuffizienz).

Schwere Obstruktion der Bronchien, Asthmaanfall, Lungenödem.

Koma.

Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren (für die Tabletten) und bei Kindern unter 3 Jahren (für die Brausetabletten mit Bruchrille).

Phenylketonurie (die Brausetabletten enthalten Aspartam).

#### Vorsichtsmassnahmen

Vorsicht ist geboten bei:

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz.

Hämolytischer Anämie bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

Gleichzeitigem Gebrauch von potentiell lebertoxischen oder leberenzyminduzierenden Medikamenten. Gallenkolik/Pankreatitis.

Epilepsie.

Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion (z.B. Schlafapnoe, Myasthenie).

Bewusstseinsstörungen.

Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, Patienten mit Schädel-Hirntrauma (Beurteilung vom Bewusstseinszustand und Pupillenweite erschwert).

Patienten mit Asthma und/oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Aktueller oder früherer Abhängigkeit von Opioiden, Suchtgefährdung.

Vorsicht ist geboten bei Alkoholkonsum. Einerseits kann Alkoholkonsum die Hepatotoxizität von Paracetamol steigern, dies insbesondere bei gleichzeitiger Nahrungskarenz. In solchen Fällen kann bereits eine therapeutische Paracetamol-dosis zu Leberschädigung führen. Andererseits kommt es bei gleichzeitiger Anwendung von Alkohol und Codein zu einer additiven oder synergistischen Dämpfung des ZNS.

Höhere Codeindosen sollten nicht bei Hypovolämie eingesetzt werden (Blutdruckabfall).

Bei chronischer Obstipation sollte Co-Dafalgan nicht über längere Zeit eingenommen werden.

Im Falle einer salzarmen Diät ist zu beachten, dass jede Brausetablette 380 mg Natrium (16,5 m Eq) enthält. Dies soll bei der täglichen Ration berücksichtigt werden.

Der Patient muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass Co-Dafalgan nicht ohne ärztliche Überwachung über längere Zeit regelmässig eingenommen werden darf.

Die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass bei chronischer Einnahme von Analgetika Kopfschmerzen auftreten können, die zu erneuter Einnahme und damit wiederum zum Unterhalt der Kopfschmerzen führen können (sogenanntes Analgetikakopfweg).

#### Vigilant, Reaktionsbereitschaft

Die Fähigkeit ein Motorfahrzeug zu lenken oder eine Maschine zu bedienen kann durch die Einnahme von Codein beeinträchtigt werden. Dies gilt im verstärkten Masse, wenn Alkohol oder andere ZNS-wirksame

Substanzen zusammen mit Codein eingenommen werden.

#### Abhängigkeit

Nach chronischer Gabe von Codein besteht eine gewisse Gefahr der Entwicklung einer körperlichen und/oder psychischen Abhängigkeit, mit Entzugerscheinungen nach Absetzen.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie: C.

Es sind keine kontrollierten Studien mit der Kombination, weder bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Das Medikament soll nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das foetale Risiko übersteigt.

Bei Codein ist ein schwaches teratogenes und/oder embryotoxisches Potential nicht ausgeschlossen, daher sind bei der Anwendung in der Frühschwangerschaft (1. Trimenon) Nutzen und Risiko besonders sorgfältig abzuwägen. Vor der Geburt oder bei drohender Frühgeburt darf Codein nicht angewendet werden, weil Codein die Placentaschranke passiert und bei Neugeborenen zu Atemstörungen (Atemdepression) führen kann.

Reproduktionsstudien mit Paracetamol bei Tieren haben keine Risiken für die Foeten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Das Risiko einer Paracetamol-Einnahme während der Schwangerschaft bezüglich Funktions- oder Organschäden, Missbildungen und Adaptionsstörungen in korrekter Dosierung gilt z.Zt. als gering.

**Stillzeit:** Paracetamol tritt in die Muttermilch über. Die Konzentration in der Muttermilch ist ähnlich wie die momentane Konzentration im Plasma der Mutter. Es sind jedoch keine nachteiligen Folgen für den Säugling bekannt.

Codein geht in die Muttermilch über, so dass gestillte Säuglinge Codeinwirkungen zeigen, wenn die Mutter Codein in hohen Dosen einnimmt. Nach der Anwendung üblicher therapeutischer Dosen werden geringe Mengen Codein in der Muttermilch gefunden, es wird angenommen, dass diese Mengen zu klein sind, um beim gestillten Säugling Probleme zu verursachen.

### Unerwünschte Wirkungen

#### Magen-Darm-Trakt

Häufig: Übelkeit und Erbrechen vor allem zu Beginn der Behandlung.

Häufig: Obstipation.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Gelegentlich: erythematöse, urtikarielle Hautreaktionen und Hautrötungen, selten Pruritus.

Selten: allergische Reaktionen wie Quincke-Oedem, Atemnot, Bronchospasmus, Schweissausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock.

Ein kleiner Teil (5-10%) der Patienten mit Acetylsalicylsäure-induziertem Asthma oder anderen Manifestationen einer sogenannten Acetylsalicylsäure-Intoleranz kann in ähnlicher Weise auch auf Paracetamol reagieren (Analgetika-Asthma).

#### Blut- und blutbildende Organe

Selten: allergisch bedingte Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, hämolytische Anämie.

#### Leber

Siehe unter «Vorsichtsmassnahmen».

#### Urogenitaltrakt

Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur, Harnverhaltung.

#### Herz, Kreislauf

Unter Opiatagonisten können Bradykardie und andere cholinergische Effekte auftreten.

#### ZNS-Reaktionen

Häufig: leichte Kopfschmerzen und leichte Somnolenz, Sedation.

Bei höheren Dosen oder bei besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die visuomotorische Koordination und die Sehleistung verschlechtert sein bzw. eine Euphorie auftreten.

Opiate führen zu einer Verengung der Pupillen.

Selten: Schlafstörungen, Ohrgeräusche.

Gelegentlich: Verwirrtheit, Schwindel.

#### Atemsystem

Selten: Atemdepression.

#### Sonstige

Selten: Mundtrockenheit.

In Einzelfällen führt Codein zu einer Gewichtszunahme.

Wie bei allen codeinhaltigen Präparaten kann es zu einer Abhängigkeit kommen (siehe unter «Vorsichtsmassnahmen»).

### Interaktionen

#### Paracetamol

Enzyminduktoren wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Isonicotinsäurehydrazid (INH) und Rifam-

picin steigern die Hepatotoxizität von Paracetamol. Alkohol (siehe unter «Vorsichtsmassnahmen»).

Mittel, welche die Magenentleerung verlangsamen (z.B. Propranthenin) senken die Resorptionsgeschwindigkeit.

Mittel, welche die Magenentleerung beschleunigen (z.B. Metoclopramid) steigern die Resorptionsgeschwindigkeit.

Chloramphenicol: Die Eliminationshalbwertszeit von Chloramphenicol wird durch Paracetamol um das 5-fache verlängert.

Salicylamid: Salicylamid verlängert die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol und vermehrt den Anfall lebertoxischer Metabolite.

Chlorzoxazon: Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chlorzoxazon steigt die Hepatotoxizität beider Substanzen.

Durch die gleichzeitige Anwendung von Zidovudin und Paracetamol wird die Neigung zu einer Neutropenie verstärkt.

#### Codein

Medikamente, die eine dämpfende Wirkung auf das ZNS ausüben wie Anxiolytika, Antidepressiva, MAO-Hemmer, Hypnotika, Narkoanalgetika und Barbiturate, können eine Dämpfung des Zentralnervensystems verstärken (siehe unter «Vorsichtsmassnahmen»).

Wegen der metabolischen Umwandlung von Codein in Morphin via CYP2D6 können andere Medikamente die durch CYP2D6 abgebaut werden oder das CYP2D6 hemmen, die Wirksamkeit des Codeins herabsetzen. Dazu gehören Chinidin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (z.B. Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin), Neuroleptika (z.B. Chlorpromazin, Haloperidol, Levomepromazin, Thioridazin), trizyklische Antidepressiva (z.B. Imipramin, Clomipramin, Amitriptylin, Nortriptylin).

Simultane Einnahme von Anticholinergika mit Codein kann zur Hemmung der Darmtätigkeit mit Gefahr eines paralytischen Ileus führen.

Codein kann den Metabolismus von Zidovudin durch kompetitive Hemmung der Glukuronidierung oder durch direkte Hemmung des hepatischen mikrosomalen Metabolismus verändern.

#### Überdosierung

Aufgrund der Erfahrung mit den Einzelsubstanzen ist bei einer Überdosierung der Kombination mit folgenden Symptomen zu rechnen:

##### Paracetamol

Nach oraler Einnahme von 7,5-10 g Paracetamol bei Erwachsenen und von 150-200 mg/kg beim Kind (bei prädisponierten Patienten wie z.B. solchen mit erhöhtem Alkoholkonsum oder verminderter Glutathionreserve bei Nahrungskarenz schon in geringeren Dosen) kommt es zu akuten Vergiftungsscheinungen an Zellen der Leber und des Nierentubulus in Form von lebensgefährlichen Zellnekrosen.

Plasmakonzentrationen von >200 µg/ml nach 4 h, von >100 µg/ml nach 8 h, von >50 µg/ml nach 12 h und von >30 µg/ml nach 15 h führen zu Leberschäden mit tödlichem Verlauf im Coma hepaticum. Die Hepatotoxizität steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration.

##### Symptome

1. Phase (= 1. Tag): Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Appetitlosigkeit, allgemeines Krankheitsgefühl.

2. Phase (= 2. Tag): subjektive Besserung, Lebervergrößerung, erhöhte Transaminasewerte, erhöhte Bilirubinwerte, Thromboplastinzeit verlängert.

3. Phase (= 3. Tag): Transaminasewerte stark erhöht, Ikterus, Hypoglykämie, Leberkoma.

##### Therapie

Eine wirksame Therapie sollte bereits bei Verdacht auf eine Intoxikation unverzüglich eingeleitet werden und folgende Massnahmen umfassen:

Magenspülung (ist nur innerhalb der ersten 1 (-2) Stunden sinnvoll), nachfolgend Verabreichung von Aktivkohle.

Orale Gabe von N-Acetyl-Cystein. In Situationen, wo die orale Applikation des Antidots nicht oder nicht gut möglich ist (z.B. durch heftiges Erbrechen, Bewusstseinsstrübung), kann dieses intravenös verabreicht werden.

Paracetamolkonzentration im Plasma messen (nicht früher als 4 h nach Einnahme).

##### Codein

##### Symptome

Das Charakteristikum der Überdosierung von Codein ist die extreme Atemdepression.

Die Symptome gleichen weitgehend der Morphinvergiftung mit extremer Somnolenz bis zu Stupor und Koma, meist verbunden mit Miosis, oft mit Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhaltung, Zyanose, Hypoxie, Hypothermie, Hautrötungen und Schwellungen, Skelettmuskel-Tonusverlust und Areflexie kommen vor, manchmal Bradykardie und Blutdruckabfall,

gelegentlich, vor allem bei Kindern, nur Krämpfe.

##### Therapie

Die Wirkung von Codein kann mit Opiatantagonisten wie z.B. Naloxon aufgehoben werden. Naloxon kann auch als Infusion verabreicht werden. Die Gabe von Naloxon muss wiederholt werden, da die Wirkungs-dauer von Codein länger ist als die von Naloxon. Ausserdem sind symptomatische Massnahmen, vor allem stabile Seitenlagerung, Beatmung und Schockbehandlung indiziert.

##### Sonstige Hinweise

Die Tabletten bei weniger als 25 °C lagern. Die Brausetabletten bei weniger als 25 °C und vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

An Kinder, die versehentlich Alkohol eingenommen haben, dürfen Paracetamol- und codeinhaltige Medikamente nicht verabreicht werden.

##### IKS-Nummern

47353, 51321.

##### Stand der Information

Januar 2000.

RL88

## CoLiquifilm®

Allergan AG

### Augensalbe

#### Zusammensetzung

Alcoholes adipis lanae, Paraffinum perliquidum 425 mg, Vaselinum album 573 mg ad ungt. ophthal. ad 1 g.

#### Eigenschaften/Wirkungen

CoLiquifilm ist ein Adjuvans, das am Auge Gleit- und Schutzmittelfunktionen erfüllt. Es bildet auf dem Auge einen Film, der dieses vor dem Austrocknen schützt und sich besonders für die Anwendung beim trockenen Auge eignet.

#### Pharmakokinetik

CoLiquifilm bildet auf dem Auge einen vollständigen Film, der eine Schutzwirkung vor dem Austrocknen hat. Die Inhaltsstoffe von CoLiquifilm werden nicht resorbiert.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Wirksam als Adjuvans mit Gleit- und Schutzeigenschaften bei Keratitis, die mit mangelndem Lidschluss einhergeht: Bellsches Phänomen, Ektrapien, Exophthalmus, traumatische Lidschäden sowie bei verminderter Empfindlichkeit der Cornea: Trigeminiulähmung, Herpes-simplex-Keratitis.

#### Anwendungsmöglichkeiten

**Rezidivierende Hornhauterosionen:** Die Gefahr von Verklebungen mit dem Lid kann vermindert werden.

**Keratitis sicca:** Nachts zum Schutz vor dem Austrocknen als Ergänzung der Tages-Therapie mit Liquifilm Augentropfen.

**Ophthalmologische Operationen:** Als Schutz- und Gleitmittel des nicht operierten Auges während des chirurgischen Eingriffs, als postoperatives Gleitmittel.

**Nicht-ophthalmologische Eingriffe:** Als Schutz- und Gleitmittel der Augen.

#### Dosierung/Anwendung

Je nach Indikation und Schweregrad der Erkrankung mehrmals täglich und zur Nachtzeit einen Salbenstrang in den Bindehautsack einbringen.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen einen Inhaltsstoff.

##### Vorsichtsmassnahmen

Bis anhin keine bekannt.

**Hinweis für Kontaktlinienträger:** Während der Behandlung sollte auf das Tragen von Kontaktlinsen verzichtet werden.

##### Schwangerschaft/Stillzeit

CoLiquifilm wird nicht resorbiert und kann in der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden.

#### Unerwünschte Wirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen.

#### Interaktionen

Bis heute sind keine bekannt.

#### Sonstige Hinweise

##### Hinweise

Tube nach Gebrauch sofort verschliessen. Tubenspitze nicht berühren, da sonst die Augensalbe kontaminiert werden kann.

##### Halbbarkeit

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern. Nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwenden. Nach Abbruch nicht länger als 1 Monat verwenden.

#### IKS-Nummern

46440.

#### Stand der Information

Juli 1993.

RL88

## Collyre Bleu Laiter

F. UHLMANN-EYRAUD SA

#### Sterile Augentropfen

#### Zusammensetzung

1 ml Collyre Bleu Laiter enthält: Tetramethylthionin 0,2 mg, Naphazolininnitrat 0,5 mg, Konservans: Chlorhexidylglukonat, Excipts ad collyrium.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Naphazolin ist vasokonstringierend und Methylenblau besitzt eine mässige antiseptische Wirkung.

#### Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Collyre Bleu Laiter wurde weder beim Menschen noch beim Tier studiert. Es liegt keine Studie zu den systemisch aufgenommenen Mengen vor.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Nicht infizierte Bindehautentzündungen, unspezifische Bindehautreizungen.

#### Dosierung/Anwendung

**Erwachsene und Kinder über 7 Jahre:** 1 Tropfen, 2 bis 6 mal pro Tag.

Von der Anwendung bei Kindern unter 7 Jahren wird abgeraten.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe.

Engwinkelglaukom.

Keratokonjunktivitis sicca.

Kinder unter 7 Jahren.

##### Vorsichtsmassnahmen

Dieses Medikament eignet sich nicht für eine Dauerbehandlung. Wenn die Behandlung länger als 2 bis 3 Tage dauern sollte, muss sie vom Arzt verschrieben und kontrolliert werden.

Bei Rhinitis sicca mit Vorsicht anwenden.

Wegen möglicher systemischer Wirkungen mit Vorsicht anwenden bei Patienten, die an Herz-Kreislaufkrankheiten, an Hypertonie, Hyperthyroidismus, an Diabetes leiden.

**Hinweis für Kontaktlinienträger:** Collyre Bleu Laiter kann weiche oder flexible Kontaktlinsen durch Verfärbungen beschädigen. Es ist deshalb vorzuziehen, während der Behandlung auf das Tragen der Kontaktlinsen zu verzichten.

##### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C:

Es liegen keine kontrollierten Studien weder bei der schwangeren Frau noch beim Tier vor. Das Medikament sollte nur verwendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob das Naphazolin oder das Methylthionin in die Muttermilch übertreten.

#### Unerwünschte Wirkungen

Störende Mydriase möglich, Erhöhung des Augeninnendrucks, seltene Überempfindlichkeitsreaktionen, reaktive Hyperämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität, Hypertonie, Herzbeschwerden, Hyperglykämie.

#### Interaktionen

Wegen des systemischen Übertritts des Naphazolins wird empfohlen, keine MAO-Hemmer zu verwenden (Risiko hypertensive Krise), siehe Vorsichtsmassnahmen.

Die Wirkung der trizyklischen Antidepressiva ist erhöht und diejenige der Analgetika und der Anticholinesterasen vermindert.

#### Überdosierung

Die versehentliche Einnahme vor allem bei Kindern, kann toxische Wirkungen, Schwindel, Hypothermie, Bradykardie, plötzlichen Blutdruckabfall, Koma zur Folge haben.

#### Sonstige Hinweise

Collyre Bleu Laiter darf nicht über das auf der Packung mit «Exp.» bezeichnete Datum hinaus angewendet werden. Jede angebrochene Flasche muss innert 30 Tagen aufgebraucht werden.

#### IKS-Nummern

44872.

#### Stand der Information

März 1994.

RL88

# Combizym® forte

## Combizym® forte

Sankyo Pharma (Schweiz) AG

*Hochaktive magen- und darmwirksame Enzymkombination gegen Verdauungsbeschwerden*

### Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält:

**Wirkstoffe:** Pancreatis pulvis corresp. Lipasum 30 000 U.Ph.Eur., Proteasum 1500 U.Ph.Eur., Amylasum 22 000 U.Ph.Eur., Aspergilli oryzae enzymata corresp. Proteasum 50 U.FIP\*, Amylasum 850 U.FIP, Cellulasum (1974) 400 U.FIP.

\* Fédération Internationale Pharmaceutique.

Excipients pro compresso obducto.

### Eigenschaften/Wirkungen

Combizym forte enthält eine Kombination hochkonzentrierter standardisierter pflanzlicher und pankreatischer Enzyme zur Substitution körpereigener Verdauungsenzyme.

Bereits im Magen bauen die Aspergillus-Proteasen das Nahrungseiweiss zu Aminosäuren ab. Sie sind in einem breiten pH-Bereich stabil und setzen die Eiweissverdauung auch im Dünndarm fort. Die Amylase baut kohlenhydratreiche Kost bereits im Magen ab. Die Aspergillus-Cellulasen schliessen schwer verdauliche pflanzliche Zellwände und Gerüstsubstanzen frühzeitig auf und vermindern somit Blähungen.

Nach erfolgter Pyloruspassage entfalten die Pankreasenzyme ihre Wirkung im Darm: Amylase und Protease führen den Kohlenhydrat- und Proteinabbau weiter fort, Lipase sorgt für eine bessere Fettverdauung.

### Pharmakokinetik

Als Zweistufen-Präparat gewährleistet Combizym forte eine zeitgerechte Freisetzung der Enzyme im Verdauungstrakt.

Im in vitro Versuch wurde unter Simulierung physiologischer Verhältnisse für Combizym forte eine praktisch vollständige Bioverfügbarkeit ermittelt. Als Leitenzym für die pflanzlichen Fermente wurde die Protease bestimmt, die nach Inkubation im Magensaft sehr schnell (innerhalb 15 Minuten) ihre volle Enzymaktivität erreicht. Im neutralen bis alkalischen Milieu beginnt der magensaftresistente Pankreatinkern innerhalb von 15 Minuten zu zerfallen. Die als Repräsentant für die gesamten pankreatischen Enzyme bestimmte Lipase entwickelt innerhalb von 45 Minuten ihre maximale Enzymaktivität.

Die in Combizym forte enthaltenen Enzyme werden nicht resorbiert. Sie unterliegen der natürlichen Eiweissverdauung.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Enzymsubstitution bei Maldigestion infolge Pankreasinsuffizienz (z.B. chronische Pankreatitis, zystische Fibrose, Zustand nach Gastrektomie). Wird verwendet bei unspezifischen Verdauungsbeschwerden (Blähungen, Völlegefühl), hervorgerufen durch z.B. unangereicherte Diäten, rohe vegetarische Nahrung, ungenügendes Kauen.

### Dosierung/Anwendung

Allgemein soll die minimal wirksame Dosis appliziert werden. Die empfohlene obere Tagesdosis von 10 000-12 000 Einheiten Lipase pro kg Körpergewicht soll im Regelfall nicht überschritten werden.

Generell ist zu empfehlen, die Therapie mit einer kleinen Dosis zu beginnen und diese anschliessend individuell unter Berücksichtigung von Menge und Zusammensetzung der Mahlzeiten zu steigern, wobei die Dosiserhöhung eine Verbesserung der Symptomatik bewirken muss.

Bei Kindern mit zystischer Pankreas-Fibrose soll Combizym forte dann angewendet werden, wenn ein ausreichender therapeutischer Effekt mit niedrigdosierten Enzympräparaten nicht erreicht werden kann.

Wichtig ist eine korrekte Einnahme des Präparates: Es ist während der Mahlzeiten und über den Tag verteilt einzunehmen. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

### Übliche Dosierung

1 Filmtablette während der Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Nicht anwenden bei bekannter Allergie gegen Schweine-Eiweiss oder gegenüber Aspergillus-Extrakten mit Atemwegs- und Hautreaktionen.

Wie bei allen Pankreatinpräparaten ist die Anwendung von Combizym forte bei akuter Pankreatitis und während akuter Schübe einer chronischen Pankreatitis während der floriden Erkrankungsphase nicht indiziert. In der Abklingphase während des diätetischen Aufbaus ist jedoch gelegentlich die Gabe bei Hinweisen auf noch oder weiterhin bestehende Pankreasinsuffizienz sinnvoll.

### Vorsichtsmassnahmen

Für die Anwendung bei zystischer Pankreas-Fibrose siehe Kapitel «Dosierung/Anwendung».

Bei Kindern mit zystischer Pankreas-Fibrose sollen regelmässige Kontrollen in spezialisierten Zentren vorgenommen werden.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie C. Die in Combizym forte enthaltenen Enzyme sind im Magen-Darm-Trakt wirksam und werden nicht resorbiert.

Kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen liegen nicht vor, aber in der jahrzehntelangen Anwendung haben sich keine Hinweise auf eine teratogene oder mutagene Wirkung ergeben.

Gegen eine Anwendung von Combizym forte während der Stillzeit bestehen keine Bedenken.

### Unerwünschte Wirkungen

In seltenen Fällen kann leichter Durchfall auftreten.

Bei einigen Patienten mit zystischer Fibrose wurden unter der Therapie mit Pankreasenzym-Präparaten Strikturen im Colon ascendens beobachtet, welche zu Bauchschmerzen, Erbrechen und Verstopfung führten und operativ behoben werden mussten. Die bisherigen Berichte betrafen grösstenteils Kinder männlichen Geschlechts.

### Interaktionen

Es liegen keine Hinweise auf Wechselwirkungen vor.

### Überdosierung

Intoxikationen nach Einnahme hoher Dosen von Combizym forte sind bisher nicht bekannt geworden.

Theoretisch sind nach exzessiver Zufuhr von Pankreatin Übelkeit und Durchfall zu erwarten.

### Sonstige Hinweise

#### Halbbarkeit

Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung angegebenen Datum verwendet werden.

#### IKS-Nummern

41641.

#### Stand der Information

September 1998.

RL88

## Condrosulf®

IBSA Institut Biochimique SA

### AMZV 9.11.2001

#### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** chondroitini sulfas natricus.

Der Wirkstoff von Condrosulf ist ichthyischer Herkunft (Fisch).

#### Hilfsstoffe

Beutel: saccharinum, aromatica, antiox. E 320, excipients ad granulum pro charta.

Tabletten: excipients pro compresso.

Kapseln: color. E 104, E 132, excipients pro capsula.

Condrosulf 400 enthält pro Beutel, Tablette bzw. Kapsel 35 mg (1,5 mmol) Natrium.

Condrosulf 800 enthält pro Beutel bzw. Tablette 70 mg (3 mmol) Natrium.

Diabetikerhinweis: Der Energiegehalt eines Beutels Condrosulf zu 400 mg beträgt 4,3 kcal (18,0 kJ) und derjenige eines Beutels Condrosulf zu 800 mg beträgt 8,7 kcal (36,4 kJ).

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Beutel mit 1,8 g bzw. 3,6 g Granulat enthalten 400 bzw. 800 mg chondroitini sulfas natricus.

Tabletten zu 400 und 800 mg chondroitini sulfas natricus.

Kapseln zu 400 mg chondroitini sulfas natricus.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Degenerative Gelenkerkrankungen wie Gonarthrose, Coxarthrose, Fingergelenkarthrose.

#### Dosierung/Anwendung

**Anfangsbehandlung (während 2 Wochen):**

2x täglich 2 Beutel/Tabletten/Kapseln zu 400 mg oder 2x täglich 1 Beutel/Tablette zu 800 mg.

Erhaltungstherapie (während 2-3 Monaten): 1x täglich 2 Beutel/Tabletten/Kapseln zu 400 mg oder 1x täglich 1 Beutel/Tablette zu 800 mg.

Die Tabletten und die Kapseln sollten unzerkaut und mit genügend Flüssigkeit vor, während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei Patienten mit empfindlichem Magen empfiehlt sich die Einnahme nach dem Essen.

Bei den Beuteln soll deren Inhalt zuerst in ein Glas gegeben und dann mit etwas Wasser aufgelöst werden.

#### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Bei bestimmungsgemässer Anwendung sind keine besonderen Massnahmen zu treffen.

Beutel: Da dieses Arzneimittel Sorbitol enthält, sollte es von Patienten mit Fructose-Intoleranz nicht eingenommen werden.

### Interaktionen

Keine bekannt.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Kontrollierte Studien bei schwangeren oder stillenden Frauen fehlen.

### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Condrosulf hat keinen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder auf die Fähigkeit Maschinen zu bedienen.

### Unerwünschte Wirkungen

Gelegentlich wurden Fälle gastrointestinaler Beschwerden (z.B. Nausea, Obstipation) beobachtet, die aber in der Regel keinen Behandlungsunterbruch erforderten, sowie selten Fälle allergischer Reaktionen.

Granulat: Gelegentlich können Verdauungsstörungen und Diarrhöe auftreten, da das Granulat den Hilfsstoff Sorbitol enthält.

In seltenen Fällen wurden bei Patienten mit Nieren- und/oder Herzinsuffizienz Ödeme und/oder Wasserretention beobachtet. Dieses Phänomen könnte auf eine osmotische Wirkung von Chondroitinsulfat zurückzuführen sein (der Natriumgehalt dagegen ist sehr klein, siehe «Zusammensetzung»).

### Überdosierung

Ein Fall von Überdosierung wurde registriert (Dosis: 80 Tabletten zu 800 mg), der für den Patienten jedoch keine Folgen hatte (kein Erbrechen, keine Übelkeit, Elektrolyte im Normbereich).

### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: M09AX25

#### Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

Chondroitinsulfat ist ein Mucopolysaccharid und einer der Hauptbestandteile des Knorpels. Es zeichnet sich durch seine hohe Wasserbindungsfähigkeit aus. Dadurch sichert es die mechanisch-elastischen Eigenschaften des Knorpels.

Bei den arthrotisch-degenerativen Prozessen beobachtet man eine Abnahme des Chondroitinsulfatgehalts im Knorpel, verursacht durch spezifische lytische Enzyme. Die Folge sind ein Verlust des Wasserbindungsvermögens, eine progressive Knorpeldegeneration und eine Verschlechterung der Gelenkfunktion. In vitro hemmt Chondroitinsulfat die knorpelabbauende Elastase.

Die Zufuhr von exogenem Chondroitinsulfat durch Verabreichung von Condrosulf führt zu einer Wiederherstellung des metabolischen Gleichgewichts.

#### Klinische Wirksamkeit

Die klinischen Studien haben gezeigt, dass die Schmerzen bei einer Therapie mit Condrosulf abnehmen oder verschwinden, und dass sich in den meisten Fällen die Gelenkbeweglichkeit verbessert.

#### Pharmakokinetik

Die Resorption und die Bioverfügbarkeit von Chondroitinsulfat nach oraler Verabreichung wurden sowohl beim Tier als auch beim Menschen nachgewiesen.

Die maximale Plasmakonzentration wird beim Menschen nach 5 bis 6 Stunden erreicht. Gleichzeitig beobachtet man eine Erhöhung des Chondroitinsulfatgehalts in der Synovialflüssigkeit.

Die Studien beim Menschen zeigten, dass nach Einnahme von 800 mg die maximalen Plasmakonzentrationen rund 2,7 µg/ml betragen und die Plasmahalbwertszeit ca. 8,5 Stunden.

Chondroitinsulfat zeigte in Tierversuchen eine Affinität zum gesunden Knorpel und reicherte sich in diesem an.

#### Präklinische Daten

Die chemische Struktur des Chondroitinsulfates in Condrosulf ähnelt derjenigen des endogenen Chondroitinsulfates, das im menschlichen Bindegewebe natürlich vorkommt.

Condrosulf zeigte in den entsprechenden Untersuchungen eine geringe akute Toxizität (LD50 >2000 mg/kg per os und >160 mg/kg i.v. bei Ratte und Hund).

Die Studien zur chronischen Toxizität (26 Wochen per os in Ratte und Hund) zeigten keine systemischen oder histopathologischen Veränderungen.

Weitere Studien bestätigten, dass Chondroitinsulfat (Condrosulf) Fertilität, Reproduktion und Schwangerschaft (Ratte per os und Kaninchen i.m.) nicht beeinflusst und keine peri- oder post-natale Toxizität aufweist.



**Sonstige Hinweise****Haltbarkeit**

Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» angegebenen Datum verwendet werden.

**Zulassungsvermerk**

42277, 48557, 51610 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaber**

IBSA Institut Biochimique SA, 6903 Lugano.

**Stand der Information**

Oktober 2005.

**Cyklokupon®**

Pfizer AG

**Antifibrinolytikum/Hämostatikum****Zusammensetzung**

1 Filmtablette enthält:

**Wirkstoff:** Acidum tranexamicum 500 mg.

**Hilfsstoffe:** Vanillinum, Excip. pro compr.

1 Brausetablette enthält:

**Wirkstoff:** Acidum tranexamicum 1000 mg.

**Hilfsstoffe:** Aromatica.

1 Ampulle enthält:

**Wirkstoff:** Acidum tranexamicum 500 mg.

**Hilfsstoffe:** Aqua q.s. ad solut. pro 5 ml (pH: 6,5-8,0).

**Eigenschaften/Wirkungen**

Tranexamsäure hat eine starke Hemmwirkung auf die Aktivierung von Plasminogen, d.h. auf die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin. Da Plasmin das fibrinolytisch aktive Enzym ist, d.h. Fibrin spaltet, wird durch die Hemmung der Plasminbildung die Auflösung von Fibrin verhindert. Somit werden durch Gabe von Cyklokupon Blutverluste reduziert, die auf einer generalisierten oder lokal erhöhten fibrinolytischen Aktivität beruhen.

Die antifibrinolytische Wirksamkeit der Tranexamsäure ist etwa 10mal stärker als diejenige der Aminokapronsäure.

**Pharmakokinetik****Absorption**

Nach oraler Gabe wird Tranexamsäure rasch im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 40%. Die Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Maximale Serumspiegel werden 2-3 Stunden nach Einnahme erhalten.

**Distribution**

Die Serumproteinbindung von Tranexamsäure beträgt nur etwa 3% und scheint allein durch die Bindung an Plasminogen bedingt zu sein.

Orale Dosen von 20 mg/kg ergeben Serumspiegel von 10-20 µg/ml. Nach wiederholten Gaben von 10-20 mg/kg werden im Serum antifibrinolytisch wirksame Tranexamsäurespiegel 7-8 Stunden lang aufrechterhalten, in den Geweben bis zu 17 Stunden und im Urin bis zu 48 Stunden.

Tranexamsäure verteilt sich im extrazellulären Raum und passiert die Plazenta. Sie geht auch in die Muttermilch (1% der Serumkonzentration), Samenflüssigkeit und Synovialflüssigkeit über und passiert die Blut-Hirn-Schranke.

**Elimination**

Tranexamsäure wird weitgehend unverändert renal ausgeschieden. Die biologische Halbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden.

**Kinetik in besonderen klinischen Situationen**

Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss mit einer Kumulation des Wirkstoffes gerechnet werden.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Therapie und Prophylaxe von Blutungen infolge gesteigerter lokaler oder generalisierter Fibrinolyse/Fibrinogenolyse.

Hereditäres angioneurotisches Ödem.

Eine erhöhte lokale Fibrinolyse ist möglich bei Prostatektomie und allen Arten von Operationen an den Harnwegen, bei Hämaturie, bei rezidivierenden Blutungen des Gastrointestinaltraktes, Colitis ulcerosa, essentieller oder IUP-induzierter Hypermenorrhoe, Zervixkonisation, Epistaxis sowie nach Zahnextraktion bei Patienten mit Koagulopathien.

Eine erhöhte generalisierte Fibrinolyse kann vorkommen bei Malignomen der Prostata und des Pankreas, Leukämie, obstetrischen Komplikationen wie Ablatio placentae und postpartale Hämorrhagien, Lebererkrankungen, thrombolysischer Therapie (z.B. Streptokinase) sowie nach Thoraxchirurgie oder anderen grösseren chirurgischen Eingriffen.

**Dosierung/Anwendung**

Cyklokupon wird oral, intravenös oder lokal verabreicht. Die intravenöse Verabreichung ist nur dann indiziert, wenn die orale Verabreichung schwierig oder nicht durchführbar ist.

**Übliche Dosierung****Erhöhte lokale Fibrinolyse**

**Standarddosierung:** 2-3mal täglich 2-3 Filmtabletten bzw. 2-4mal täglich 1 Brausetablette oder 1-2 Ampullen als langsame intravenöse Injektion (1 ml/Minute).

Für die nachstehenden Indikationen werden folgende Dosierungen empfohlen:

**Operation an den Harnwegen, Prostatektomie**

1-2 Ampullen langsam intravenös alle 8 Stunden (die erste Injektion intraoperativ) während 3 Tagen, anschliessend 2-3mal täglich 2-3 Filmtabletten oder 2-4mal täglich 1 Brausetablette bis makroskopisch keine Hämaturie mehr nachweisbar ist.

**Hämaturie**

2-3mal täglich 2-3 Filmtabletten oder 2-4mal täglich 1 Brausetablette bis makroskopisch keine Hämaturie mehr nachweisbar ist.

**Blutungen des Gastrointestinaltraktes**

Orale oder intravenöse Gabe von 1,5 g (3 Filmtabletten, 1-2 Brausetabletten oder 3 Ampullen) 3mal täglich während 7 Tagen.

**Essentielle oder IUP-induzierte Hypermenorrhoe**

Sofort nach Beginn profuser Blutungen am 1. Tag 2 Filmtabletten/1 Brausetablette 4mal täglich, am 2. und 3. Tag 2 Filmtabletten/1 Brausetablette 3mal täglich.

**Zervixkonisation**

Postoperativ 3mal täglich 3 Filmtabletten oder 3-4mal täglich 1 Brausetablette während 12-14 Tagen.

**Epistaxis**

Lokale Therapie mit Nasentamponaden getränkt mit Cyklokupon-Injektionslösung; bei langanhaltenden oder rezidivierenden Blutungen 2 Filmtabletten oder 1 Brausetablette 3mal täglich während 7 Tagen.

**Zahnextraktion bei Patienten mit Koagulopathien**

Unmittelbar vor dem Eingriff, eventuell gleichzeitig mit der Substitution des entsprechenden Gerinnungsfaktors, intravenöse Gabe von Cyklokupon-Injektionslösung 10 mg/kg Körpergewicht.

Postoperativ: Orale Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht 3-4mal täglich während 6-8 Tagen.

**Generalisierte Fibrinolyse**

**Standarddosierung:** 2 Ampullen Cyklokupon (entsp. 15 mg/kg KG) alle 6-8 Stunden langsam intravenös (1 ml/Minute).

**Hereditäres angioneurotisches Ödem**

2-3 Filmtabletten 2-3mal täglich resp. 1 Brausetablette 2-4mal täglich intermittierend (bei Prodromalsymptomen) oder als Dauertherapie.

**Spezielle Dosierungsanweisungen**

Wegen Kumulationsgefahr ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Dosierung gemäss folgendem Schema zu reduzieren:

**Dosierung von Cyklokupon**

Serumkreatinin	Amp. i.v.		Filmtabletten/ Brausetablet-
	ten		
120-250 µmol/l	10 mg/kg alle 12 Std.	15 mg/kg alle 12 Std.	
250-500 µmol/l	10 mg/kg alle 24 Std.	15 mg/kg alle 24 Std.	
>500 µmol/l	10 mg/kg alle 48 Std. oder 5 mg/kg alle 24 Std.	15 mg/kg alle 48 Std. oder 7,5 mg/kg alle 24 Std.	

**Hinweis zur Anwendung**

**Brausetabletten:** Eine Brausetablette in einem halben Glas Wasser auflösen.

**Injektionslösung:** Cyklokupon Injektionslösung ist langsam intravenös zu injizieren, mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 1 ml/Minute. Betr. Mischbarkeit/Kompatibilität der Injektionslösung siehe Kapitel «Sonstige Hinweise».

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegen Tranexamsäure oder gegen einen anderen Bestandteil des Arzneimittels.

Manifeste Hyperkoagulabilität, da hierbei bereits gebildete Thromben durch eine medikamentös gehemmte Fibrinolyse in unerwünschter Weise stabilisiert werden können.

Ablaufende Verbrauchskoagulopathie (Defibrinierungssyndrom; Sicherung der Diagnose durch Gerinnungstests, siehe auch Empfehlungen unter Vorsichtsmassnahmen).

Subarachnoidalblutung.

**Vorsichtsmassnahmen**

Bei unregelmässiger Menstruationsblutung muss, bevor mit Cyklokupon behandelt wird, die Ursache der Unregelmässigkeit geklärt werden.

Im Falle einer unzureichenden Wirkung bei Hypermenorrhoe sollte eine andere Therapie in Erwägung gezogen werden.

Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Hypermenorrhoe von Patientinnen unter 15 Jahren.

Bei massiver Hämaturie aus den oberen Harnwegen (insbesondere bei Hämophilie) darf Cyklokupon nur mit äusserster Vorsicht verabreicht werden (Gefahr einer Ureterobstruktion durch Thrombenbildung).

Patienten mit Thromboseeignung und erhöhtes Thromboserisiko müssen unter der Behandlung mit Cyklokupon überwacht werden.

Bei Langzeitanwendung bei hereditärem Angioödem sollte regelmässig die Leberfunktion getestet werden. Bei klinischen Hinweisen auf verändertes Farbsehen sind ausgewählte Kontrollen vorzunehmen.

Bei Behandlung einer reaktiven Fibrinolyse infolge einer Verbrauchskoagulopathie muss neben Cyklokupon unbedingt (und unter ständiger Kontrolle der Gerinnungsparameter) gleichzeitig Heparin verabreicht und nötigenfalls auch Fibrinogen substituiert werden.

Bei Niereninsuffizienz ist die Dosierung der Kreatinin-clearance anzupassen (siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen»).

Bei betagten Patienten sind keine besonderen Vorsichtsmassnahmen erforderlich, solange kein Hinweis auf eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Schwangerschaftskategorie B.

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für den Fötus gezeigt, aber es existieren keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

Tranexamsäure gelangt in die Muttermilch, doch nur zu etwa 1% der Serumkonzentration. Bei therapeutischer Dosierung sind Nebenwirkungen beim Kind unwahrscheinlich.

**Unerwünschte Wirkungen**

Gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe können nach oraler Gabe vorkommen (über 5% der Fälle), verschwinden aber nach Reduktion der Dosis. Bei intravenöser Injektion wurde in seltenen Fällen über Schwindel und Blutdruckabfall berichtet. Die Häufigkeit dieser unerwünschten Wirkungen erhöht sich mit zunehmender Injektionsgeschwindigkeit. Gelegentlich wurden allergische Hautreaktionen beobachtet. Während der Postmarketingsurveillance traten folgenden Ereignisse selten auf: thromboembolische Ereignisse, Störungen des Farbensehens sowie andere Sehstörungen und Schwindel.

**Interaktionen**

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Heparin, Cumarinderivaten, Salicylaten oder Thrombozytenaggregationshemmern kann die Wirkung von Cyklokupon wie auch von anderen Antifibrinolytika abgeschwächt werden.

**Überdosierung**

Symptome einer Überdosierung: Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, orthostatische Symptome und Blutdruckabfall.

Als Therapie empfiehlt sich wenn notwendig, Auslösen von Erbrechen, Magenspülung, Gabe von medizinischer Kohle sowie symptomatische Behandlung. Auf ausreichende Diurese achten, eventuell antikoagulatorische Behandlung.

Erfahrungen liegen nicht vor. Lediglich bei einem 17-jährigen Patienten führten 37 g per os nach Magenspülung zu einer leichten Intoxikation.

**Sonstige Hinweise****Kompatibilitäten**

Die Cyklokupon-Injektionslösung kann mit den meisten Infusionslösungen gemischt werden, wie Elektrolytlösungen, Kohlenhydratlösungen, Aminosäurelösungen und Dextranlösungen sowie auch mit Heparin. Die Mischung hat am Injektionstag zu erfolgen.

**Inkompatibilitäten**

Die Cyklokupon-Injektionslösung darf weder penicillinhaltigen Injektionslösungen noch Blutkonserven zugemischt werden.

**Beeinflussung diagnostischer Methoden**

Die Prothrombinzeit (Quick-Test) wird durch Cyklokupon im allgemeinen nicht nennenswert verändert.

**Haltbarkeit**

Cyklokupon bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufbewahren und nur bis zu dem auf der Verpackung mit «EXP» bezeichneten Datum (Jahr/Monat/Tag) verwenden.

**IKS-Nummern**

33740, 33741, 52660.

**Stand der Information**

Mai 2001.  
RL88

**Daivonex®**

Leo Pharmaceutical Products Sarath Ltd.

**Salbe/Crème**

*Topisches Präparat zur Behandlung von chronischer plaqueförmiger Psoriasis vulgaris*

**Zusammensetzung****Salbe**

**Wirkstoff:** 1 g Salbe enthält 50 µg Calcipotriol.

**Hilfsstoffe:** Die Salbengrundlage besteht aus Propylenglycol, flüssigem Paraffin, Polyoxyethylen-(2)-stearyläther, DL- $\alpha$ -Tocopherol, Natriumhydrogenphosphat, Na-EDTA, Wasser und weisser Vaseline.

**Crème**

**Wirkstoff:** 1 g Crème enthält 50 µg Calcipotriol.

**Hilfsstoffe:** Die Crèmegrundlage besteht aus Cetomacrogol 1000, Cetostearylalkohol, Glycerin, flüssigem Paraffin, Na-EDTA, Dinatriumphosphat dihydrat, weisser Vaseline und Wasser.

**Konservierungsmittel:** Chloroallylhexaminiumchlorid (Quaternium-15).

**Eigenschaften/Wirkungen**

Calcipotriol ist ein Derivat von Calcitriol, der bioaktiven Form von Cholecalciferol (1,25-Dihydroxy-Vitamin D 3). Durch die lokale Anwendung auf der Haut wird die Proliferation der Keratinozyten gehemmt und gleichzeitig deren Differenzierung gefördert. Durch diesen Mechanismus wird den abnormen Veränderungen der Keratinozyten bei Psoriasis entgegengewirkt.

**Pharmakokinetik****Absorption**

Nach einmaliger Applikation auf die erkrankte Haut wird höchstens 1% des Calcipotriols systemisch absorbiert. Im Serum werden 6 Stunden nach der Applikation Maximalkonzentrationen festgestellt, die in der Größenordnung der zirkulierenden Mengen von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D 3 liegen.

**Metabolismus/Elimination**

Systemisches Calcipotriol wird schnell metabolisiert: Aus Tierversuchen ist bekannt, dass die Halbwertszeit von oral verabreichtem Calcipotriol im Serum <2 h beträgt. Es wird deshalb angenommen, dass die beim Menschen einige Stunden nach Applikation gefundenen zirkulierenden Restmengen mehrheitlich inaktive Metaboliten darstellen.

Calcipotriol und seine Metaboliten werden - wie Untersuchungen an Tieren zeigten - vorwiegend von Leber und Niere und in geringerem Umfang vom Fett- und Muskelgewebe sowie der Milz aufgenommen. Die Elimination erfolgt auf renalem und hepatischem Wege.

Es ist nicht bekannt, ob Calcipotriol nach systemischer Aufnahme in die Muttermilch gelangen kann.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten****Belegte Indikationen****Daivonex Salbe**

Daivonex Salbe ist indiziert für die topische Behandlung von chronischer plaqueförmiger Psoriasis vulgaris und kann auch in Kombination mit Phototherapie oder topischen Kortikosteroiden angewendet werden. Für schwere Formen kommt auch eine Kombination mit Ciclosporin oder Acitretin in Frage. Allerdings sollten solche kombinierten Behandlungen nur durch Ärzte durchgeführt werden, die mit den genannten Präparaten vertraut sind.

**Daivonex Crème**

Daivonex Crème ist indiziert für die topische Behandlung von chronischer plaqueförmiger Psoriasis vulgaris und kann auch in Kombination mit topischen Kortikosteroiden angewendet werden.

**Dosierung/Anwendung****Daivonex Salbe**

Daivonex Salbe sollte dünn auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen werden. Während der 2 ersten Wochen der Behandlung soll die Salbe 2x täglich angewendet werden. Die Anwendungshäufigkeit kann je nach Krankheitsverlauf auf 1x täglich reduziert werden. Ein deutlicher therapeutischer Effekt tritt in der Regel nach maximal 4-8 Wochen ein. Folgende Maximaldosen sollten dabei nicht überschritten werden:

**Kinder unter 6 Jahren:** siehe Kontraindikationen.

**Kinder von 6-12 Jahren:** 50 g pro Woche.

**Kinder ab 12 Jahren:** 75 g pro Woche.

**Kinder ab 16 Jahren und Erwachsene:** 100 g pro Woche.

Im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann die Applikationshäufigkeit auch reduziert werden.

Aufgrund der Behandlung mit Daivonex Salbe können lokale Irritationen der lädierten Haut auftreten, die aber nur in seltenen Fällen einen Behandlungsabbruch erfordern.

Die Kombination von Daivonex Salbe mit Phototherapie, Ciclosporin oder Acitretin und topischen Kortikosteroiden (z.B. Daivonex am Morgen, Kortikoid am Abend) vermindert die Verträglichkeit nicht. Der Zusatz von Daivonex bei diesen Therapien verbessert deren Wirksamkeit und erlaubt eine Reduktion der Dosierung von Ciclosporin und Acitretin sowie der benötigten Strahlendosis bei der Phototherapie. Bei Kindern liegen keine Erfahrungen über Kombinationstherapien mit Daivonex Salbe vor.

**Daivonex Crème**

Daivonex Crème sollte dünn auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen werden. Während der 2 ersten Wochen der Behandlung soll die Crème 2x täglich angewendet werden. Die Anwendungshäufigkeit kann je nach Krankheitsverlauf auf 1x täglich reduziert werden. Ein deutlicher therapeutischer Effekt tritt in der Regel nach maximal 4-8 Wochen ein. Folgende Maximaldosen sollten dabei nicht überschritten werden:

**Kinder unter 6 Jahren:** siehe Kontraindikationen.

**Kinder von 6-12 Jahren:** 50 g pro Woche.

**Kinder ab 12 Jahren:** 75 g pro Woche.

**Kinder ab 16 Jahren und Erwachsene:** 100 g pro Woche.

Im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann die Applikationshäufigkeit auch reduziert werden.

Aufgrund der Behandlung mit Daivonex Crème können lokale Irritationen der lädierten Haut auftreten, die aber nur in seltenen Fällen einen Behandlungsabbruch erfordern.

Die Kombination von Daivonex Crème mit topischen Kortikosteroiden (z.B. Daivonex am Morgen, Kortikoid am Abend) vermindert die Verträglichkeit nicht. Bei Kindern liegen keine Erfahrungen über Kombinationstherapien mit Daivonex Crème vor.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Daivonex ist kontraindiziert bei Hypersensitivität gegenüber Bestandteilen der Salbe bzw. Crème sowie bei Hypercalcämie.

Da noch keine Erfahrungen bei Kindern unter 6 Jahren vorliegen, darf Daivonex bei diesen nicht angewendet werden.

**Vorsichtsmassnahmen**

Daivonex Salbe bzw. Crème sollte nicht im Gesicht angewendet werden, da die Gesichtshaut mit Juckreiz und Erythem reagieren kann; desgleichen sollte Daivonex nicht in Körperfalten appliziert werden. Der Patient sollte angewiesen werden, das Verschleppen der Salbe bzw. Crème aus anderen Körperregionen ins Gesicht zu vermeiden, u.a. durch Waschen der Hände nach jeder Anwendung.

Bei einer Dosis von mehr als 100 g/Woche sind bei Erwachsenen Hypercalcämien beobachtet worden. Bei Überschreitung der üblichen Dosierung soll daher das Calcium im Serum kontrolliert werden.

Bei Kindern sollte bei Anwendung der Maximaldosis der Calciumspiegel in jedem Fall kontrolliert werden, da in den durchgeführten Studien nur sehr wenige Daten bei Kindern unter Behandlung mit der Maximaldosis vorliegen.

**Schwangerschaft, Stillzeit**

Schwangerschaftskategorie C. Tierstudien haben keine teratogenen Effekte gezeigt. Bei hoher oraler Dosierung ergaben sich bei den Föten jedoch Anzeichen eines veränderten Calcium-Metabolismus.

Es ist nicht bekannt, ob Daivonex nach systemischer Aufnahme in die Muttermilch gelangen kann. Mangels kontrollierter Studien beim Menschen sollte Daivonex während der Schwangerschaft und der Stillzeit nicht angewendet werden.

**Unerwünschte Wirkungen**

In unterschiedlichen Studien traten bei 4-20% der Patienten transiente Irritationen im Bereich der psoriatischen Läsionen auf. Eine überwiegend milde und transiente faciale Dermatitis wurde bei 10% der Patienten festgestellt. Wurde eine Aussparung der Gesichtshaut angestrebt, lag die Inzidenz bei maximal 2%. Seltene Fälle von Photosensibilisierung wurden beobachtet.

**Interaktionen**

Daivonex Salbe bzw. Crème dürfen nicht mit Salicylsäure-haltigen Zubereitungen gemischt werden, da die Salicylsäure Calcipotriol rasch inaktiviert. Salicylsäure wird nicht absorbiert und bleibt einige Stunden auf der Hautoberfläche, so dass auch eine zeitlich versetzte Calcipotriol-Anwendung wirkungslos bleiben kann. Über mögliche Interaktionen mit anderen antipsoriatischen Produkten liegen keine Erfahrungen vor.

**Überdosierung**

Starke Überschreitung der empfohlenen Dosis kann eine Hypercalcämie verursachen, die sich nach Abbruch der Behandlung jedoch rasch wieder normalisiert.

**Sonstige Hinweise****Hinweise**

Das Produkt soll bei Zimmertemperatur (15-25 °C) aufbewahrt werden.

**Haltbarkeit**

Die Haltbarkeit von Daivonex Salbe bzw. Crème wird durch das unter «Verfall/Péremption» angegebene Datum begrenzt.

**IKS-Nummern**

51407, 52587.

**Stand der Information**

März 1999.

RL88

**Daktacort®**

Janssen-Cilag AG

*Antimykotikum und Hydrocortison*

**Zusammensetzung**

**Wirkstoffe:** Miconazol-nitrat 20 mg/g, Hydrocortison 10 mg/g.

**Hilfsstoffe:** Antiox.: E 320 (Butylhydroxyanisol); Konserv. E 210 (Benzoessäure), Excip. ad unguentum pro 1 g.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Daktacort kombiniert die antimykotische Therapie von Miconazol mit der entzündungshemmenden, antiallergischen und antipruriginösen Wirkung von Hydrocortison.

Miconazol-nitrat ist ein Wirkstoff aus der Klasse der Imidazole und wirkt gegen Dermatophyten, Hefen, andere humanpathogene Pilze und gegen gewisse grampositive Bakterien. Miconazol hemmt die Ergosterol-Biosynthese und verändert die Zusammensetzung anderer Lipide der Zellmembran. Dies führt schliesslich zur Nekrose der Erregerzelle. Das Wirkungsspektrum von Miconazol-nitrat umfasst die meisten humanpathogenen Pilze, wie Dermatophyten (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton), Hefepilze, Aspergillen und dimorphe Pilze (Blastomyces, Histoplasma capsulatum) und andere sowie gewisse grampositive Bakterien (z.B. Erysipelothrix insidiosa, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus).

Hydrocortison ist ein relativ schwach wirksames Kortikosteroid (Stärkeklasse I) mit entzündungshemmender und antipruriginöser Wirkung.

Miconazol-nitrat in Kombination mit Hydrocortison bekämpft sehr schnell Juckreiz, welcher durch Dermatophyten- und Hefeinfektionen hervorgerufen wird. Diese symptomatische Besserung wird beobachtet, bevor ein erstes Zeichen einer Heilung auftritt. Eine Behandlung mit Hydrocortison ist symptomatisch, und Läsionen können nach Absetzen der Therapie wieder aufflammen.

**Pharmakokinetik****Absorption/Distribution**

Miconazol ist im Stratum corneum auch mehrere Tage nach lokaler Applikation noch messbar. Systemisch wird nur eine unbedeutend kleine Menge des Wirkstoffs resorbiert (max. 1-2% der applizierten Dosis). Mehr als 90% der absorbierten Fraktion werden an Plasma-Proteine gebunden.

Mit der vorliegenden galenischen Formulierung wurden keine Penetrations- und Resorptionsstudien durchgeführt. Unter normalen Bedingungen wird nur ein Bruchteil der lokal applizierten Menge Kortikosteroid systemisch verfügbar. Der Penetrations- und Permeationsanteil hängt ab von der Körperregion, dem Zustand der Haut, der galenischen Formulierung, dem Alter und dem Applikationsmodus.

**Metabolismus/Elimination**

Der Metabolismus von Hydrocortison findet in der Leber und im Gewebe statt. Die Metaboliten werden über die Niere, meist als Glucuronide, zusammen mit einer ganz kleinen Fraktion von unverändertem Hydrocortison eliminiert. Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 100 Minuten.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Entzündliche Hautpilzkrankungen, welche durch Dermatophyten, Hefen oder andere Pilze verursacht sind.

Mit grampositiven Bakterien superinfizierte Dermatomykosen.

**Dosierung/Anwendung****Übliche Dosierung**

1-2x täglich etwas Crème auf die erkrankte Hautstelle auftragen und gründlich in die Haut einreiben.

**Therapiedauer**

Die Behandlung mit Daktacort Crème soll bis zum Rückgang der entzündlichen Symptomatik, jedoch nicht länger als zwei Wochen, dauern. Danach soll die Behandlung ohne Unterbruch mit Daktarin Crème bis zur vollständigen Heilung weitergeführt werden. Therapiedauer insgesamt meist 2-5 Wochen.

Beim erstmaligen Gebrauch von Daktacort Crème die Tube öffnen und die Abdeckung der Öffnung mit dem Dorn in der Verschlussrückseite durchstossen.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Antimykotika vom Imidazoltyp, Hydrocortison oder einem anderen Inhaltsstoff.

Wie dies für alle kortikoidhaltigen Präparate gilt, soll Daktacort bei tuberkulösen,luetischen, virusbedingten Hautaffektionen (Herpes, Varizellen) oder Impffreaktionen nicht angewendet werden.

Von einer Anwendung im Gesicht bei Vorliegen einer Rosacea oder perioralen Dermatitis ist abzusehen.

**Vorsichtsmassnahmen**

Eine ununterbrochene Applikationsdauer von 2 Wochen sollte nach Möglichkeit nicht überschritten werden.

Wenn eine auftretende Reaktion eine Überempfindlichkeit vermuten lässt oder Irritationen auftreten, sollte die Therapie abgebrochen werden. Wenn die Dermatomykose ungenügend auf die Behandlung anspricht, ist u.a. eine Allergie oder ein Infekt durch resistente Keime in Betracht zu ziehen.

Bei Kindern und Kleinkindern ist bei Behandlung von grösseren Hautflächen oder bei Okklusivverbänden (z.B. Windeln) besondere Vorsicht notwendig, damit eine eventuelle systemische Kortikoidwirkung frühzeitig erkannt werden kann. Bei Kleinkindern sollte eine Behandlung über längere Zeit vermieden werden; es kann auch ohne Okklusion zu einer Nebennierenrinden-Suppression kommen.

Ebenfalls ist bei Kindern und Kleinkindern die Anwendung im Gesicht zu vermeiden.

Der Kontakt von Daktacort mit den Augen ist zu vermeiden.

Bei bakteriellen Mischinfektionen mit gramnegativen Erregern kann zusätzlich eine spezifische Therapie erforderlich sein.

Kortikosteroide können Symptome einer allergischen Hautreaktion auf einen der Bestandteile des Präparates maskieren.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Schwangerschafts-Kategorie C.

**Miconazol-nitrat:** Schwangerschafts-Kategorie B: Im Tierversuch ist keine teratogene oder embryotoxische Wirkung von topischem Miconazol beobachtet worden. Beim Menschen sind bisher keine schädigenden Einflüsse auf die Schwangerschaft oder das Neugeborene festgestellt worden.

**Hydrocortison:** Schwangerschafts-Kategorie C: Topische Anwendung von Kortikosteroiden erwies sich im Tierversuch als teratogen, und es existieren keine kontrollierten Humanstudien. Während der Schwangerschaft sind, wegen des enthaltenen Kortikoids, Nutzen und allfälliges Risiko einer Behandlung mit Daktacort sorgfältig gegeneinander abzuwägen, insbesondere grossflächige oder langdauernde Anwendung sowie eine Anwendung in grossen Mengen ist zu vermeiden.

Im ersten Trimenon sollen grundsätzlich keine kortikoidhaltigen Zubereitungen zum äusserlichen Gebrauch angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob topisch appliziertes Miconazol-nitrat in die Muttermilch übergeht, weshalb bei stillenden Müttern Vorsicht geboten ist. Ebenfalls ist nicht bekannt, ob topisch applizierte Kortikosteroide in die Milch übergehen, allerdings gelangen systemisch verabreichte Kortikosteroide in die Milch. Topische Kortikosteroide sollen deshalb bei stillenden Frauen mit Vorsicht verwendet werden.

**Unerwünschte Wirkungen**

Wie bei allen lokal angewendeten Präparaten können individuelle Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Miconazol kann in seltenen Fällen lokale Irritationen oder Brennen verursachen. Bei längerer Anwendung können folgende lokale Begleiterscheinungen, ausgelöst durch das Kortikoid, auftreten: Hautatrophien, Teleangiektasien, Striae, Steroidakne, rosaceaartige resp. periorale Dermatitis, Hautblutungen, Hypertrichosis.

Bei grossflächiger und/oder okklusiver längerdauernder Applikation ist die Möglichkeit systemischer Wirkung gegeben: endogene Kortikosteroidsynthese-Suppression, Ödeme, Cushing-Syndrom, Diabetes mellitus (Manifestwerden eines bisher latenten), Osteoporose und bei Kindern Wachstumsverzögerungen.

**Interaktionen**

Keine bekannt.

**Überdosierung**

Bei Überdosierung können die unter «Unerwünschte Wirkungen» erwähnten Erscheinungen vermehrt auftreten.

Sollte fälschlicherweise eine grössere Menge Daktacort eingenommen worden sein, ist eine Magenspülung empfohlen.

**Sonstige Hinweise****Haltbarkeit**

Daktacort muss im Kühlschrank (2-8 °C) aufbewahrt werden!

Bitte aufgedrucktes Verfalldatum beachten.

**IKS-Nummern**

41599.

**Stand der Information**

November 1993.

RL88

**Daktarin® Mundgel**

Janssen-Cilag AG

**Orales Antimykotikum****Zusammensetzung**

**Wirkstoff:** Miconazolium 20 mg.

**1 g Gel** enthält: 20 mg Miconazolium, Saccharinum, Aromatika, Ethanolum 1% V/V, Excip. ad gelatum.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Miconazol ist ein Imidazol-Derivat mit einer antimykotischen Wirkung gegen Dermatophyten, Hefen (z.B. Candida-Arten) und andere humanpathogene Pilze.

Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der Ergosterolsynthese und auf der Veränderung der Lipidzusammensetzung der Zellmembran. Dies führt schliesslich zur Nekrose der Erregerzelle.

In vivo kann die Wirksamkeit von Miconazol verschieden von der in vitro festgestellten Aktivität sein.

**In vitro-Wirkungsspektrum**

**Sehr hohe Empfindlichkeit (MHK  $\leq 0,1 \mu\text{g/ml}$ ):** Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Trichosporon cutaneum, Pityrosporum orbiculare, P. pachydermatitidis, Blastomyces dermatitidis, B. brasiliensis, Histoplasma capsulatum, Streptomyces madurae, Madurella mycetomi, Cladosporium werneckii, C. trichoides, Phialophora pedrosoi.

**Hohe Empfindlichkeit (MHK 0,1-1  $\mu\text{g/ml}$ ):** Microsporium canis, M. audouinii, Trichophyton ferrugineum, T. rubrum, T. interdigitale, T. verrucosum, T. violaceum, Candida tropicalis, C. krusei, C. parapsilosis, Cryptococcus neoformans, Basidiobolus meristosporus, Entomophthora coronata, Nocardia asteroides, N. brasiliensis, Streptomyces pelletieri, Alternaria sp., Sporothrix schenckii, Cephalosporium recifei, Allescheria boydii, Langeronia soudanense.

**Mittlere Empfindlichkeit (MHK 1,0-10  $\mu\text{g/ml}$ ):** Candida albicans, C. pseudotropicalis, C. stellatoidea, Saccharomyces cerevisiae, Microsporium gypseum, Trichophyton tonsurans, Torulopsis glabrata, Saprolegnia sp., Aspergillus fumigatus, A. niger, Penicillium notatum.

**Mässige Empfindlichkeit (MHK 10-100  $\mu\text{g/ml}$ ):** Aspergillus flavus, A. nidulans, Geotrichum candidum, Scopulariopsis brevicaulis, Madurella grisea.

**Geringe bis keine Empfindlichkeit (MHK  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ ):** Absidia ramosa, Rhizopus sp., Mortierella sp., Rhodotulida sp., Mucor sp., Fusarium sp., Phialophora verrucosa.

Die orale Form von Miconazol wirkt vor allem lokal im Mund-Rachenraum und im Magen-Darmtrakt. Daktarin Mundgel haftet gut im Mundinnern und gewährleistet auch bei Säuglingen einen langdauernden Kontakt mit der Mukosa.

**Pharmakokinetik****Absorption**

Miconazol wird schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 25-30%. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden ca. 2-4 Stunden nach der Einnahme erreicht und betragen bei einer Einmaldosis von 1 g 0,3-1,2  $\mu\text{g/ml}$ . Diese Plasmaspiegel sind zur Behandlung von System- und Oberflächenmykosen ungenügend.

**Distribution**

Systemisch aufgenommenes Miconazol wird zu 98% an Plasmaproteine (Albumin) gebunden. Es ist nicht bekannt, ob ein Übertritt in die Muttermilch oder durch die Plazenta erfolgt.

**Metabolismus**

Miconazol wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Der Hauptabbauweg führt zu einem in-(2,4-dichlorophenyl)-1-H-imidazolethanol, einem inaktiven Metaboliten.

**Elimination**

Die Hauptmenge des Wirkstoffes wird mit den Faeces, teils metabolisiert (60-90% der verabreichten Dosis), teils unverändert, ausgeschieden. Im Urin liegt praktisch nur metabolisierter Wirkstoff vor ( $Q_o = 1$ ). Die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2 \beta}$ ) beträgt ca. 24 Stunden.

**Kinetik in besonderen klinischen Situationen**

Niereninsuffizienz beeinflusst die Plasmakonzentration und Elimination von Miconazol Mundgel praktisch nicht.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

**Säuglinge und Kleinkinder:** Zur Therapie von Candidosen und anderen Pilzkrankungen im Bereich des Mund-Rachenraumes (Mundsoor, Perlèche) und des Magen-Darmtraktes.

**Erwachsene und Kinder im Schulalter:** Zur Behandlung von Mundmykosen (auch bei Zahnprothesenträgern).

**Dosierung/Anwendung****Übliche Dosierung**

1 Messlöffel enthält 5 ml Mundgel (= 124 mg Miconazol).

Als Richtlinie für die Tageshöchstdosis gilt 20 mg/kg Körpergewicht.

**Pilzkrankungen des Magen-Darmtraktes bei Säuglingen und Kleinkindern**

**Säuglinge:** 4x  $\frac{1}{4}$  Messlöffel täglich.

**Kleinkinder:** 4x  $\frac{1}{2}$  Messlöffel täglich.

**Mundsoor**

**Säuglinge und Kleinkinder:** 4x  $\frac{1}{4}$  Messlöffel täglich.

**Erwachsene und Kinder:** 4x  $\frac{1}{2}$  Messlöffel täglich.

Das Mundgel soll auf der Mundschleimhaut verteilt und vor dem Schlucken möglichst lange im Mund gehalten werden. Bei Säuglingen wird das Mundgel am besten mit einem Finger auf die befallenen Stellen im Mund aufgetragen.

Zahnprothesen werden nachts entfernt, gereinigt und mit Daktarin Mundgel eingestrichen.

Das Gel weist einen Orangen-Geschmack auf und wird deshalb von Kindern gut akzeptiert.

**Therapiedauer**

**Magendarmsoor:** ca. 4 Wochen.

**Mundsoor:** 1-2 Wochen.

Die Behandlung ist nach dem Verschwinden der Beschwerden noch einige Tage fortzusetzen. Die Heilung sollte klinisch und kulturell gesichert sein.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe und bei Leberfunktionsstörungen darf Daktarin Mundgel nicht angewendet werden.

Terfenadin, Astemizol, Mizolastin, Cisaprid, Triazolam, orales Midazolam, Dofetilid, Chinidin, Pimozid, CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren wie Simvastatin und Lovastatin sind während der Behandlung mit Daktarin Mundgel kontraindiziert (siehe «Interaktionen»).

**Vorsichtsmassnahmen**

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Miconazol und Anticoagulantien sollte die Wirkung der Anticoagulantien sorgfältig überwacht und titriert werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Miconazol und Phenytoin sollten die Blutspiegel beider Substanzen überwacht werden (siehe «Interaktionen»).

Spezielle Vorsicht ist bei der Verabreichung von Daktarin Mundgel an Kleinkinder und Kinder geboten. Es sollte sichergestellt werden, dass Daktarin Mundgel den Rachen nicht blockiert. Auch sollte der Mundgel nicht in den hinteren Teil des Rachens verabreicht werden, und die volle Dosis sollte in mehrere kleine Dosen aufgeteilt werden. Der Patient sollte auf mögliche Anzeichen von Ersticken beobachtet werden.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Schwangerschafts-Kategorie C.

Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll Daktarin Mundgel nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt.

Es ist nicht bekannt, ob Miconazol in die Muttermilch übergeht. Deshalb sollte Daktarin Mundgel mit Vorsicht stillenden Müttern verschrieben werden.

**Unerwünschte Wirkungen**

**Magen-Darmtrakt:** Gelegentlich können Übelkeit, Erbrechen und nach Lanzeitbehandlung Diarrhoe auftreten.

**Überempfindlichkeit:** Allergien in Form von Hautausschlägen wurden selten beobachtet.

**Andere:** Seltene Fälle von Hepatitis wurden beobachtet, jedoch konnte kein kausaler Zusammenhang mit Daktarin Mundgel festgestellt werden.

# Daktarin® Topische Formen

## Interaktionen

Miconazol kann den Metabolismus von Substanzen hemmen, welche durch die Cytochrom-Systeme 3A und 2C9 metabolisiert werden. Dies kann zu einer Erhöhung und/oder Verlängerung von deren Wirkungen, einschliesslich Nebenwirkungen, führen. Beispiele sind:

Substanzen, die nicht gleichzeitig mit Miconazol eingenommen werden sollten:

Terfenadin, Astemizol, Mizolastin, Cisaprid, Triazolam, orales Midazolam, Dofetilid, Chinidin, Pimozid und durch CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wie z.B. Simvastatin und Lovastatin.

Medikamente, deren Plasmaspiegel, Wirkungen und Nebenwirkungen überwacht werden sollten: Wenn diese gleichzeitig mit Miconazol verabreicht werden, sollte deren Dosis, falls nötig, reduziert werden:

Orale Antikoagulantien;

HIV Protease-Inhibitoren wie Saquinavir;

gewisse antineoplastische Agentien wie Vinca-Alkaloide, Busulfan und Docetaxel;

CYP3A4 metabolisierte Calcium-Kanal-Blocker wie z.B. Dihydropyridine und möglicherweise Verapamil; gewisse Immunsuppressiva: Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus (= Rapamycin);

andere: Orale Hypoglykämika (CYP2C9), Phenytoin (CYP2C9), Carbamazepin, Buspiron, Alfentanil, Sildenafil, Alprazolam, Brotizolam, Midazolam i.v., Rifabutin, Methylprednisolon, Trimetrexat, Ebastin und Reboksetin.

Während der Behandlung sollte auf Alkohol verzichtet werden, da die Möglichkeit einer Alkohol-Unverträglichkeit (Disulfiram-Effekt) besteht. Sie wird durch Hautrötung, Hautausschläge, Ödeme usw. charakterisiert.

## Überdosierung

### Symptome

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung kann es zu Erbrechen und Durchfall kommen.

### Behandlung

Es werden symptomatische und unterstützende Massnahmen empfohlen. Es gibt kein spezifisches Antidot. Miconazol ist nicht dialysierbar.

## Sonstige Hinweise

### Haltbarkeit

Daktarin Mundgel sollte bei Raumtemperatur (15-25 °C) in der verschlossenen Originalpackung, ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden.

Bitte aufgedrucktes Verfalldatum beachten.

### IKS-Nummern

43494.

## Stand der Information

März 2002.

RL88

# Daktarin® Topische Formen

Janssen-Cilag AG

## Antimykotikum

## Zusammensetzung

### Wirkstoff

Crème, Lotion, Puder: Miconazol-nitrat 20 mg/g.

Tinktur: Miconazol 20 mg/ml.

### Hilfsstoffe

Crème, Lotion: Antiox.: E 320, Conserv.: E 210.

Tinktur: Ethanol, Propylenglykol.

## Eigenschaften/Wirkungen

Miconazol ist ein Wirkstoff aus der Klasse der Imidazole und wirkt gegen Dermatophyten, Hefen, andere humanpathogene Pilze und gegen gewisse grampositive Bakterien. Miconazol hemmt die Ergosterol-Biosynthese und verändert die Zusammensetzung anderer Lipide der Zellmembran. Dies führt schliesslich zur Nekrose der Erregerzelle.

Das Wirkungsspektrum von Daktarin umfasst die meisten humanpathogenen Pilze, wie Dermatophyten (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton), Hefepilze, Aspergillen und dimorphe Pilze (Blastomyces, Histoplasma capsulatum) und andere sowie gewisse grampositive Bakterien (z.B. Erysipelothrix insidiosa, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus).

## Pharmakokinetik

Miconazol ist im Stratum corneum auch mehrere Tage nach lokaler Applikation noch messbar. Systemisch wird nur eine unbedeutend kleine Menge des Wirkstoffs resorbiert (max. 1-2% der applizierten Dosis).

Die Elimination erfolgt hauptsächlich mit den Fäzes in metabolisierter und mikrobiologisch unwirksamer Form.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Pilzinfektionen der unbehaarten und behaarten Haut. Mykotisch-bakterielle Mischinfektionen mit grampositiven Bakterien.

Nagelmykosen.

*Daktarin Crème* ist eine abwaschbare O/W-Emulsion und hat breite Anwendungsmöglichkeiten.

*Daktarin Lotion* eignet sich besonders für behaarte Körperstellen; zusätzlich bei Mykosen im äusseren Gehörgang (bei intaktem Trommelfell).

*Daktarin Puder* dient vor allem zur Behandlung nässender Infektionen und kann auch zur Prophylaxe in die Strümpfe und Schuhe gestreut werden.

*Daktarin Tinktur* kann auf die befallenen Stellen der Haut und auf die Nägel aufgespritzt werden und hinterlässt einen Film.

## Dosierung/Anwendung

Daktarin 2x täglich auftragen und leicht einreiben. Die Behandlung muss so lange ununterbrochen durchgeführt werden, bis die Hautveränderungen nicht mehr sichtbar sind, was im allgemeinen 2-5 Wochen dauert. Zur Rezidivprophylaxe empfiehlt sich die Fortführung der Behandlung während ca. 1 Woche nach Abheilung.

Bei Nagelmykosen 2x täglich eine Schicht Daktarin Tinktur auf den befallenen Nagel und das umgebende Gewebe auftragen und trocknen lassen. Der Nagel sollte so kurz wie möglich geschnitten werden. Die Behandlung muss ununterbrochen bis zur vollständigen Regeneration des Nagels durchgeführt werden, was im allgemeinen mehrere (2-3) Monate lang dauert. Das Abschleifen des Nagels sowie ein Okklusivverband während der Behandlung können zum Erfolg beitragen. Die Lackschicht wird 2x wöchentlich mit einem Nagellackentferner abgewischt.

Bei Mykosen im äusseren Gehörgang 2x täglich eine kleine Menge Daktarin Lotion ins Ohr einträufeln.

## Anwendungseinschränkungen

### Vorsichtsmassnahmen

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe soll Daktarin nicht angewendet werden. Daktarin Tinktur soll wegen ihres Alkoholgehalts nicht auf offene Wunden aufgetragen werden. Daktarin ist nicht zur Anwendung im Auge geeignet.

### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie B: Im Tierversuch ist keine teratogene oder embryotoxische Wirkung von topischem Miconazol beobachtet worden. Beim Menschen sind bisher keine schädigenden Einflüsse bei Anwendung von topischem Miconazol auf die Schwangerschaft oder das Neugeborene festgestellt worden. Dennoch sollte eine grossflächige Behandlung während der Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden.

## Unerwünschte Wirkungen

Die lokale Verträglichkeit von Daktarin ist gut. Selten kann eine lokale Irritation auftreten.

## Sonstige Hinweise

### Haltbarkeit

Bitte aufgedrucktes Verfalldatum beachten.

### IKS-Nummern

37063, 37064, 43892, 43893.

## Stand der Information

Juni 1992.

RL88

# Deanxit®

Lundbeck (Schweiz) AG

Kombination Antidepressivum/Neurolepticum

## Zusammensetzung

Wirkstoffe: Melitracen und Flupentixol.

1 Dragée enthält: Melitracenum 10 mg ut Melitraceni hydrochloridum, Flupentixolum 0,5 mg ut Flupentixoli dihydrochloridum.

Color: E 127, (Erythrosin) E 132 (Indigocarmin).

Excipients pro compresso obducto.

## Eigenschaften/Wirkungen

Deanxit ist ein Kombinationspräparat aus Flupentixol und Melitracen.

Flupentixol, ein Neurolepticum der Thioxanthenreihe, hat in kleinen Dosen eine angstdämpfende, antidepressive und stimmungsstabilisierende Wirkung. Bei Dosen von weniger als 3 mg/Tag wirkt Flupentixol nicht sedierend, sondern leicht aktivierend.

Melitracen ist ein trizyklisches Antidepressivum mit den für diese Gruppe charakteristischen pharmakologischen Eigenschaften. In Dosierungen von weniger als 150 mg wirkt es nicht sedierend.

Deanxit als Kombinationspräparat von 0.5 mg Flupentixol und 10 mg Melitracen hat eine antidepressive und anxiolytische Wirkung ohne Sedation. In präklini-

schen Untersuchungen haben sich aufgrund der niedrigen Dosierung von Flupentixol kaum Hinweise auf antipsychotische und extrapyramidal-motorische Effekte ergeben.

## Pharmakokinetik

### Flupentixol

Flupentixol besteht aus zwei geometrischen Isomeren, dem aktiven cis(Z)- und dem trans(E)-Flupentixol im Verhältnis 1:1. Die folgenden pharmakokinetischen Daten beziehen sich auf das cis(Z)-Isomer. Die Pharmakokinetik ist linear.

### Absorption

Maximale Serumkonzentrationen können 4-5 Stunden (Bereich 1-8 Stunden) nach oraler Verabreichung beobachtet werden. Die biologische Verfügbarkeit nach peroraler Verabreichung beträgt 40,4 (±17,4)% (Bereich 24-71%).

Steady-State Konzentrationen werden in 7-10 Tagen erreicht.

Die tiefste Steady-State Konzentration, welche nach oraler Einnahme von x 5mg Flupentixol pro Tag erreicht wird, beträgt 1,7ng/ml (3,9 nmol/l).

### Distribution

Das theoretische Verteilungsvolumen liegt bei 14,1 l/kg (Bereich 12,5-17,2 l/kg). Die Bindung an Plasmaproteine ist etwa 99%. Hohe Konzentrationen der Wirksubstanz und deren Metaboliten finden sich in Leber, Lunge, Darm und Niere, niedrigere in Herz, Milz, Hirn und Blut. Geringe Mengen durchdringen die Plazentabarriere. Auch mit der Muttermilch werden geringe Mengen ausgeschieden.

### Metabolismus

Flupentixol wird extensiv in der Leber metabolisiert.

Die Metabolisierung erfolgt durch Sulfoxydation, Dealkylierung der N-Seitenkette und Glukuronsäurekonjugation. Die Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Im Hirn und anderen Geweben überwiegt das Flupentixol gegenüber seinen Metaboliten.

### Elimination

Flupentixol wird in Form von Metaboliten hauptsächlich über die Faeces und in geringerem Grad mit dem Harn ausgeschieden, bei einem Verhältnis von ca. 4:1. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) beträgt 34,7 (±9,5) Stunden (Bereich 15,4-50,2 Stunden). Die systemische Clearance ist 0,29 (±0,13) l/Min. (Bereich 0,15-0,51 l/Min.).

### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Die Pharmakokinetik von Flupentixol wurde bei älteren Patienten nicht untersucht. Bei Zuclophenixol, einem verwandten Thioxanthen-Derivat erwiesen sich die pharmakokinetischen Parameter als vom Alter des Patienten weitgehend unabhängig.

Der Einfluss von Leber- und Nierenfunktionsstörungen wurde nicht untersucht. Aufgrund der Ausscheidungscharakteristik ist anzunehmen, dass Nierenfunktionsstörungen keinen wesentlichen Einfluss auf die Elimination haben.

Hingegen ist bei schweren Leberfunktionsstörungen eine verlangsamte Elimination zu erwarten.

### Melitracen

### Absorption

Maximale Serumkonzentrationen werden etwa 4 Stunden (Bereich 2-6 Stunden) nach oraler Verabreichung erreicht. Steady-State Konzentrationen werden innerhalb einer Woche erreicht.

Die orale Bioverfügbarkeit ist nicht bekannt.

### Distribution

Die Bindung an Plasmaproteine beträgt bei Ratten etwa 89%. Hohe Konzentrationen der Wirksubstanz und deren Metaboliten finden sich bei Ratten in Leber, Darm, Lungen und Nieren, niedrige in Herz, Hirn und Milz und beträchtlich niedrigere im Blut.

### Metabolismus

Die Metabolisierung erfolgt durch N-Demethylierung zum pharmakologisch aktiven Litracen und durch Hydroxylierung in der Ringstruktur. Litracen wird im Organismus wie Melitracen verteilt. Der Abbau erfolgt ebenfalls durch Hydroxylierung.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) beträgt etwa 19 (12-24) Stunden.

Bei Ratten wird Melitracen hauptsächlich mit den Faeces und in geringerem Grad mit dem Urin ausgeschieden (Verhältnis ca. 2,5:1).

### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Die Pharmakokinetik von Melitracen wurde bei älteren Patienten sowie bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Leichte bis mittelschwere Zustände depressiver Gemüthsstimmung und Angst.

**Dosierung/Anwendung****Erwachsene**

In der Regel 2 Dragées täglich: morgens und mittags. In schweren Fällen kann morgens die Dosis auf 2 Dragées erhöht werden. Die tägliche Maximaldosis beträgt 4 Dragées.

**Ältere Patienten (über 65 Jahre)**

Morgens 1 Dragée. In schweren Fällen morgens und mittags je 1 Dragée.

**Spezielle Dosierungsanweisungen**

Bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

Bei herabgesetzter Nieren- sowie Leberfunktion kann Deanxit in der empfohlenen Dosierung verabreicht werden.

**Hinweis:** Bei Auftreten von Schlafstörungen unter Deanxit ist eine Dosisreduktion zu erwägen oder eventuell zusätzlich abends ein leichtes Sedativum zu verabreichen.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Bei Überempfindlichkeit gegen Melitracen, Flupentixol oder gegen in Deanxit Dragées enthaltene Hilfsstoffe. Bei ZNS-Depression (z.B. akute Alkohol-, Barbiturat- oder Opiatvergiftungen), komatösem Zustand, Phäochromozytom, Blutdyskrasien ist Deanxit kontraindiziert. Deanxit wird nicht empfohlen in der akuten Erholungsphase nach Myokardinfarkt, bei Herzblock jeden Grades, bei Erregungsleitungsstörungen sowie bei koronarer Insuffizienz.

Die gleichzeitige Verabreichung mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert.

Nach vorangehender Therapie mit MAO-Hemmern vom irreversiblen Hemmtyp muss eine Behandlungspause von 14 Tagen eingelegt werden (siehe «Interaktionen»).

**Vorsichtsmassnahmen**

Deanxit sollte bei Patienten mit organischen Hirnschäden, Krampfanfällen, Harnverhalt, Schilddrüsenüberfunktion, Parkinson-Syndrom, Myasthenia gravis, fortgeschrittener Lebererkrankung sowie bei Herzkreislaufstörungen mit Vorsicht angewandt werden.

Deanxit ist aufgrund seiner aktivierenden Eigenschaften bei erregten und überaktiven Patienten nicht zu empfehlen. Falls der Patient vorgängig mit sedierenden Medikamenten behandelt wurde, müssen diese ausschleichend abgesetzt werden.

Die Suizidgefahr bleibt bei depressiven Patienten während der Behandlung bestehen, bis eine wesentliche Remission der depressiven Symptomatik eintritt. Während der Behandlung sollten suizidgefährdete Patienten keinen Zugang zu grösseren Mengen des Medikamentes haben.

Wie mit anderen Psychopharmaka beschrieben, kann Deanxit die Glukose- und Insulintoleranz verändern, eine Anpassung der antidiabetischen Behandlung kann notwendig sein.

Bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder flachen vorwiegend Kammerwinkel kann Deanxit durch Pupillenverweiterung einen akuten Glaukomanfall auslösen.

Lokalanästhetika, welche während einer Therapie mit tri-/tetrazyklischen Antidepressiva verabreicht werden, können das Risiko von Arrhythmien und Hypotonie erhöhen. Wenn möglich sollte eine Deanxit-Behandlung einige Tage vor einer geplanten Operation unterbrochen werden. In Notfällen, wo die Therapie im voraus nicht abgesetzt werden kann, ist der Anästhesist zu informieren.

Wie bei allen Neuroleptika kann selten ein (potentiell lebensbedrohliches) neuroleptisches Syndrom auftreten.

Extrapyramidale Störungen können in sehr seltenen Fällen vor allem am Anfang einer Behandlung mit Flupentixol auftreten. Bei länger dauernder Behandlung mit Neuroleptika wie Flupentixol sind potentiell irreversible Spätdyskinesien möglich.

Bei Patienten unter langfristiger Therapie mit Flupentixol müssen der psychologische und der neurologische Status, das Blutbild und die Leberfunktion regelmässig überwacht werden.

Es gibt Hinweise, dass mit verminderter körperlicher Aktivität ein erhöhtes Thromboserisiko verbunden ist. Neuroleptika können über sedierende Effekte die körperliche Aktivität von Patienten vermindern. Die Patienten sollten deshalb speziell nach Zeichen einer venösen Thromboembolie befragt werden und angehalten werden, sich körperlich zu bewegen.

**Vigilanz/Reaktionsbereitschaft**

Die Grundkrankheit, das Medikament oder die Kombination von beiden können aber die Aufmerksamkeit und die Reaktionsbereitschaft beeinträchtigen. Patienten unter Deanxit sollten kein Motorfahrzeug fahren oder gefährliche Maschinen verwenden, bis sie ihre persönliche Reaktionen auf das Medikament kennen.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Schwangerschaftskategorie B.

Für die Kombination der beiden Wirkstoffe, Melitracen und Flupentixol haben Reproduktionsstudien bei Tieren keine Risiken für die Föten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt. Da Entzugerscheinungen beim Neugeborenen nicht ausgeschlossen werden können, wird empfohlen, 14 Tage vor Geburtstermin die Deanxit Therapie schrittweise abzusetzen.

Flupentixol wird mit der Muttermilch in kleinen Mengen ausgeschieden. Das Verhältnis Milchkonzentration/Serumkonzentration ist bei Frauen im Durchschnitt 1:3. Bei therapeutischer Dosierung ist eine Einwirkung auf das Kind unwahrscheinlich. Die vom Kind aufgenommene Menge ist weniger als 0,5% der gewichtsbezogenen (mg/kg) Dosis der Mutter.

Zur Ausscheidung von Melitracen in der Muttermilch gibt es weder Studien am Tier noch am Menschen.

Anderere Trizyklia jedoch, z.B. Amitriptylin und Nortriptylin, werden nur in geringen Mengen mit der Muttermilch ausgeschieden. Die vom Kind aufgenommene Dosis beträgt etwa 2% der gewichtsbezogenen (mg/kg) Dosis der Mutter. Während der Behandlung mit Amitriptylin und Nortriptylin darf gestillt werden. Da Melitracen die gleichen lipophilen Eigenschaften wie Amitriptylin aufweist, kann man annehmen, dass es in der Muttermilch in ähnlichen Konzentrationen vorkommt. Während einer Deanxit Therapie kann gestillt werden; es wird jedoch empfohlen, den Säugling zu überwachen, vor allem während den ersten 4 Wochen nach der Geburt.

**Unerwünschte Wirkungen**

In klinischen Studien traten folgende unerwünschten Wirkungen auf

**Häufig (über 5%)**

Schlafstörungen (6%), Mundtrockenheit (5,4%).

**Gelegentlich (0,1-5%)**

Unruhe (2,5%), Schwindel (2,1%), Tremor (2,1%), Agitation (1,7%), Verstopfung (1,5%), Sehstörungen (1,5%), Müdigkeit (1%).

Die oben erwähnten unerwünschten Wirkungen können auch Symptome der Depression sein. Diese Symptome klingen im allgemeinen ab, wenn der depressive Zustand sich bessert.

**Post-Marketing-Erfahrung**

Vereinzelte Fälle von cholestatischer Hepatitis wurden gemeldet.

**Interaktionen****MAO-Hemmer**

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Melitracen und einem MAO-Hemmer (nicht-selektive wie auch selektive MAO-A-Hemmer [Moclobemid] und MAO-B-Hemmer [Selegilin]) kann ein Serotonin-Syndrom auftreten. Die Symptomatik äussert sich u.a. in Hypertonie, Myoklonie, Rigidität, Tremor, Agitiertheit, Verwirrung, Bewusstseinsstörungen, autonomer Dysfunktion (Kreislaufinstabilität).

Wie mit anderen trizyklischen Antidepressiva sollte Melitracen nicht an Patienten verabreicht werden, welche MAO-Hemmer einnehmen. Die Behandlung mit Deanxit darf erst 14 Tage nach Absetzen der Behandlung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern sowie Selegilin und frühestens einen Tag nach Absetzen der Behandlung mit Moclobemid begonnen werden. Nach Beendigung einer Deanxit-Therapie soll 14 Tage gewartet werden, bis eine MAO-Hemmer-Therapie eingeleitet wird.

**Sympathomimetika**

Melitracen kann die kardiovaskuläre Wirkung von folgenden Präparaten verstärken: Adrenalin, Ephedrin, Isoprenalin, Noradrenalin, Phenylephrin und Phenylpropanolamin (z.B. enthalten in Anästhetika und abschwellenden Mitteln für die Nasenschleimhaut).

**Antihypertensiva**

Deanxit kann der blutdrucksenkenden Wirkung von Guanethidin, Reserpin, Clonidin und Methylidopa entgegen wirken.

**Anticholinergika**

Trizyklische Antidepressiva können die Wirkung dieser Medikamente auf Auge, ZNS, Herz, Darm und Harnblase verstärken. Die gleichzeitige Verabreichung sollte wegen erhöhtem Risiko von paralytischem Ileus, erhöhtem Augeninnendruck, Harnverhalt, Hyperpyrexie etc. vermieden werden.

**ZNS dämpfende Mittel**

Deanxit kann die Wirkung von Alkohol, Barbituraten sowie von anderen das ZNS dämpfenden Medikamenten (z.B. Hypnotika, Anxiolytika, Antihistaminika, Opiate, Anästhetika) verstärken.

Die gleichzeitige Verabreichung von Neuroleptika (Flupentixol) und Lithium erhöht das Risiko einer Neurotoxizität.

Deanxit kann die Wirkung von Levodopa vermindern und das Risiko für kardiale Nebenwirkungen erhöhen.

**Überdosierung**

Bei Vergiftung steht die Melitracen-Wirkung, mit schweren anticholinergen Symptomen im Vordergrund. Nur selten manifestieren sich die extrapyramidale-motorischen Symptome einer Flupentixol-Vergiftung.

**Symptome**

Müdigkeit oder Exzitation, Agitiertheit, Halluzinationen. Anticholinerge Wirkungen: Mydriasis, Tachykardie, Harnverhalt, trockene Schleimhäute, herabgesetzte Darmmotilität. Konvulsionen, Fieber, plötzlich auftretende ZNS Dämpfung, Koma, Atemdepression. Kardiale Symptome: Arrhythmien (ventrikuläre Tachyarrhythmien, Torsade de Pointes, Kammerflimmern), Herzversagen, Hypotonie, kardiogener Schock. Metabolische Azidose, Hypokaliämie.

**Behandlung**

Einlieferung ins Spital (Intensivstation). Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Magenentleerung und -spülung auch im späten Stadium, Behandlung mit Aktivkohle. Massnahmen zur Unterstützung des respiratorischen und kardiovaskulären Systems. Kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion durch EKG während 3-5 Tagen. Adrenalin sollte nicht eingesetzt werden, um eine weitere Blutdrucksenkung zu vermeiden. Konvulsionen können mit Diazepam, extrapyramidale Symptome mit Biperiden behandelt werden.

**Sonstige Hinweise**

Ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.

**Halbbarkeit**

Deanxit sollte unterhalb 25 °C aufbewahrt werden.

Das Medikament ist nur bis zu dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum verwendbar.

**IKS-Nummern**

35859.

**Stand der Information**

Dezember 2001.

RL88

**Dequonal®**

Globopharm AG

Gebrauchsfertiges Mund- und Rachenantiseptikum

**Zusammensetzung**

1 g Lösung enthält:

**Wirkstoffe:** Benzalkoniumchlorid 0,35 mg, Dequaliniumchlorid 0,15 mg.

**Hilfsstoffe:** Aromatica, Ethanol 6% V/V, Excip. ad solut.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Die antimikrobielle lokale Wirkung von Dequonal beruht auf den oberflächenaktiven Eigenschaften seiner beiden Wirkstoffe Benzalkoniumchlorid und Dequaliniumchlorid. Benzalkoniumchlorid wirkt gegen grampositive Keime und sog. behüllte Viren (Herpes simplex und Influenza-Viren); gramnegative Keime und Pilze sind weniger empfindlich. Das Wirkungsspektrum von Dequaliniumchlorid umfasst grampositive und gramnegative Keime sowie speziell Pilze, es ist aber nicht wirksam gegen Viren.

Durch die sich ergänzenden Wirkungsspektren beider Wirkstoffe ist Dequonal antibakteriell, antimykotisch, antiviral und plaquevermindernd wirksam.

Je nach Indikation wird Dequonal als Lösung zum Mundspülen und Gurgeln oder auch als Sprühlösung (Spray) eingesetzt. Die Anwendung der Sprühlösung empfiehlt sich speziell bei tiefer im Rachen lokalisierten Entzündungen, die mittels Gurgeln infolge des Schluckreflexes nicht wirksam genug benetzt werden können. Ebenso können Kinder und ältere oder schwerkranke Patienten, die nicht fähig sind zu gurgeln, mit der Sprühlösung behandelt werden.

**Pharmakokinetik**

Quaternäre Ammoniumbasen können über die Mund- und Darmschleimhaut resorbiert werden. Sie werden weitgehend unverändert, langsam ausgeschieden.

Bedingt durch die Art der Anwendung von Dequonal ist eine mögliche Resorption der Wirkstoffe ohne Bedeutung.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Lokale Behandlung von akuten entzündlichen Erkrankungen in Mund und Rachen, wie Aphthen, Gingivitis, Stomatitis, Glossitis. Mykosen im Mund- und Rachenraum (Candidiasis). Parodontopathien, Mundgeruch, Zahnfleischbluten.

Als Adjuvans bei Tonsillitis, Laryngitis, Pharyngitis.

# Dermacalm-d®

## Dosierung/Anwendung

### Gurgellösung

Morgens, abends und nach den Mahlzeiten etwa 20-30 Sekunden lang mit unverdünntem Dequonal - pro Anwendung 1 Esslöffel voll - gurgeln (bei Rachenentzündung) oder spülen (bei Erkrankungen der Mundhöhle). Bei Bedarf ist eine häufigere und längere Anwendung möglich.

### Sprühlösung

Alle 2 Stunden, in schweren Fällen auch häufiger, die Dequonal Sprühlösung bei angehaltenem Atem in Mund und Rachen sprühen. Pro Anwendung 3-5 Sprühstöße. Sprühventil jeweils bis zum Anschlag niederdrücken (pumpen!).

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe.

### Vorsichtsmassnahmen

Bisher keine bekannt.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie C. Man verfügt weder über kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen. Deshalb soll Dequonal während Schwangerschaft und Stillzeit nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das Risiko übersteigt.

## Unerwünschte Wirkungen

Die Verträglichkeit von Dequonal auf Haut und Schleimhaut ist gut. Bei längerem Gebrauch kann in Einzelfällen eine vorübergehende Verfärbung an Zähnen und Zunge auftreten.

## Interaktionen

Bisher keine bekannt.

## Überdosierung

Eine Überdosierung von Dequonal ist wegen der Art der Applikation kaum möglich. Ein versehentliches Verschlucken oder Trinken der Lösung ist unschädlich.

## Sonstige Hinweise

Die Dequonal Lösung schmeckt nach Pfefferminz und Fenchel.

Die Sprühflasche enthält kein Treibgas.

Dequonal enthält 6 Vol.-% Alkohol. Die Möglichkeit eines Rezidivs nach Alkoholentzugsbehandlung ist zu beachten.

## IKS-Nummern

44348.

## Stand der Information

Mai 1997.

RL88

# Dermacalm-d®

Bayer (Schweiz) AG

## Crème

Kortikoid-Crème mit Dexpanthenol

## Zusammensetzung

1 g Crème enthält:

**Wirkstoffe:** 5 mg Hydrocortisonazetat, 50 mg Dexpanthenol.

**Hilfsstoffe:** Wollwachs. Konservierungsmittel: Chlorhexidin-di-Hydrochlorid.

## Eigenschaften/Wirkungen

Dermacalm-d enthält das schwach wirksame Hydrocortisonazetat (Klasse I), das durch seine gefässverengenden und gefässabdichtenden Eigenschaften antiallergisch, entzündungshemmend und juckreizlindernd wirkt.

Dexpanthenol fördert die Regeneration des Hautgewebes und die Vernetzung.

## Pharmakokinetik

Das auf die Haut aufgetragene Hydrocortison dringt in die Hornschicht, die Epidermis und die Dermis ein, doch gelangt es nur in einer geringen Konzentration in das Blut (etwa 1% der aufgetragenen Menge). Die Absorption hängt vom Zustand der Haut, der Arzneiform, der Anwendung und dem Alter des Patienten ab sowie von der Körperstelle, auf welcher die Crème aufgetragen wird; sie kann daher auch etwas höhere Werte erreichen (Achselhöhle, Stirn, Skrotum).

Dexpanthenol wird in der Haut rasch in Pantothensäure - ein natürlicher Bestandteil des Organismus - umgewandelt.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Lokale Behandlung nicht infizierter Entzündungen und Irritationen der Haut, die vor allem durch den Kontakt mit reizenden oder allergisierenden Substanzen (z.B. Pflanzen, Metalle, Reinigungsmittel, Kosmetika) hervorgerufen werden.

Bei Hautreaktionen nach Insektenstichen, bei Juckreiz und Sonnenbrand.

## Dosierung/Anwendung

1-2x täglich dünn auftragen. Die Crème anschliessend leicht einmassieren.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Hautinfektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze. Lokale Reaktionen nach Impfungen. Die Crème darf nicht mit den Augen in Berührung kommen und nicht auf offene Wunden aufgetragen werden.

Im Fall von Rosacea, Akne und akneähnlichen Ausschlägen, perioraler Dermatitis oder Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe darf die Crème nicht angewendet werden.

### Vorsichtsmassnahmen

Wie jedes kortikoidhaltige Präparat sollte Dermacalm-d nicht auf grosse Hautflächen aufgetragen und auch nicht über längere Zeit angewendet werden.

Bei Kindern unter zwei Jahren sollte Dermacalm-d mit Vorsicht angewendet werden.

Kortikoide können die Symptome einer allergischen Hautreaktion auf einen der Inhaltsstoffe des Produkts verschleiern.

### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie C.

Kortikoide sind im Tierversuch teratogen. Eine risikolose Verwendung von topischen Steroiden während der Schwangerschaft konnte bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden.

Obwohl Dermacalm-d eine sehr geringe Kortikoidkonzentration enthält und nur in geringen Mengen absorbiert wird, sollte dieses Präparat während der ersten drei Monate der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter eine eventuelle Gefährdung des Fötus rechtfertigt.

Es ist bekannt, dass die systemischen Kortikoide in die Muttermilch gelangen; ob dies auch bei einer topischen Anwendung der Fall ist, konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Daher ist es empfehlenswert, topische Kortikoide bei stillenden Müttern nur mit grösster Vorsicht anzuwenden.

## Unerwünschte Wirkungen

Zu Beginn der Therapie können lokal unerwünschte Wirkungen wie z.B. Pruritus, Brennen oder Irritation der Haut, auftreten. Diese Symptome sind Zeichen einer Überempfindlichkeit auf einen oder mehrere Bestandteile der Crème oder einer Nebenwirkung des Hydrocortisons. Letzteres kann ebenfalls eine Austrocknung der Haut bewirken.

Bei mehrwöchiger oder zu häufiger Anwendung ist das Risiko, dass Symptome wie Hautatrophie, Teleangiektasien, Hautblutungen, Striemen, periorale oder Rosacea-artige Dermatitis, akneähnliche Hautausschläge oder Hypertrichosis auftreten, nicht auszuschliessen. Aufgrund der Schwächung der lokalen Infektionsabwehr kann es zu sekundären Infektionen kommen.

Das Auftragen auf grosse Hautflächen und/oder unter Okklusivverband über längere Zeit kann zu unerwünschten systemischen Nebenerscheinungen führen, wie Hemmung der Biosynthese von Kortikoiden, Hyperkortizismus in Begleitung von Ödemen, Diabetes mellitus (Aufreten eines latenten Diabetes), Osteoporose und Wachstumsstörungen bei Kindern.

## Interaktionen

Bisher sind keine Interaktionen mit anderen Arzneimitteln bekannt.

## Überdosierung

Aufgrund des niedrigen Hydrocortisonanteils und der topischen Anwendung ist das Risiko einer Überdosierung äusserst gering.

## Sonstige Hinweise

### Halbbarkeit

Das Medikament sollte bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufbewahrt werden.

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

## IKS-Nummern

51464.

## Stand der Information

Juli 1995.

RL88

# Dexamethason Helvepharm

Helvepharm AG

## Ampullen

Fluoriertes Glukokortikoid

## Zusammensetzung

**Dexamethason Helvepharm 5 mg**

1 Ampulle zu 1 ml enthält:

**Wirkstoff:** Dexamethasoni natrii phosphas 5 mg (entsprechend 3,8 mg Dexamethason).

**Hilfsstoffe:** Natrii edetas, Natrii citras, Natrii hydroxidum, Antiox.: E 223 1 mg, Conserv.: Alcohol benzylicus 10,5 mg, Aqua ad solutionem pro 1 ml.

**Dexamethason Helvepharm 26 mg**

1 Ampulle zu 1 ml enthält:

**Wirkstoff:** Dexamethasoni natrii phosphas 26,31 mg (entsprechend 20 mg Dexamethason).

**Hilfsstoffe:** Natrii edetas, Natrii citras, Natrii hydroxidum, Antiox.: E 223 1 mg, Conserv.: Alcohol benzylicus 10,5 mg, Aqua ad solutionem pro 1 ml.

## Eigenschaften/Wirkungen

Dexamethason Helvepharm Ampullen enthalten das gut lösliche und mit Lokalanästhetika mischbare Dexamethason-21-phosphat-Natrium. Dexamethason Helvepharm Ampullen sind für alle Arten der parenteralen Verabreichung geeignet. Dexamethason ist ein synthetisches Glukokortikoid mit einer etwa 7mal stärkeren entzündungshemmenden Wirkung als Prednisolon und einer etwa 30mal stärkeren Wirkung als das natürliche Nebennierenrindenhormon Kortison. Es zeichnet sich insbesondere durch seine geringe Mineralokortikoidwirkung und seine geringe wasser- und salzretinierende Wirkung aus und ist deshalb besonders für die Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Hypertonie geeignet. Da sich Dexamethason des weiteren durch eine lange biologische Halbwertszeit auszeichnet (36-54 Stunden), ist es speziell für diejenigen Indikationen geeignet, bei denen eine kontinuierliche Glukokortikoidwirkung erwünscht ist. Therapeutisch von Bedeutung ist vor allem die starke antiphlogistische und immunsuppressive (anti-allergische) Wirkung.

Die relative Äquivalenzdosis von Dexamethason im Vergleich zu anderen Glukokortikoiden beträgt: 1 mg Dexamethason = 6 mg Triamcinolon bzw. Methylprednisolon = 7,5 mg Prednisolon bzw. Prednisolon = 30 mg Hydrocortison = 35 mg Cortison.

## Pharmakokinetik

### Absorption

Dexamethason-Phosphat wird nach intramuskulärer Injektion rasch resorbiert und fast vollständig zu Dexamethason hydrolysiert.

Nach i.v. Injektion werden maximale Plasmakonzentrationen innerhalb weniger Minuten erreicht. Die maximale pharmakologische Wirkung tritt jedoch verzögert (etwa 2 Stunden nach der Injektion) ein und hält länger an, als der Plasmahalbwertszeit entspricht.

### Distribution

Das totale Verteilungsvolumen von Dexamethason beträgt etwa 0,58 l/kg. Der Wirkstoff wird in Abhängigkeit von der Dosis bis zu 77% an Plasmaproteine, speziell an die Albuminfraktion gebunden. Im Liquor sind 4 Stunden nach intravenöser Applikation maximale Dexamethasonkonzentrationen vorhanden (etwa 15-20% der Plasmakonzentration). Der Abfall der Dexamethasonkonzentration im Liquor erfolgt sehr langsam; etwa 2/3 der maximalen Konzentration sind noch nach 24 Stunden zu finden. Dexamethason tritt durch die Plazenta, wovon 54% zu einem inaktiven Ketosteroidabkömmling metabolisiert werden; es geht auch in die Muttermilch über.

### Elimination

Dexamethason und seine Metaboliten werden überwiegend durch die Nieren ausgeschieden. Die Clearance verläuft über extrarenale, vermutlich hepatische Biotransformationsmechanismen. 60% einer Dosis erscheinen innerhalb von 24 Stunden in glukuronisierter Form und weniger als 10% als freies Dexamethason im Urin. Die totale Plasmaclearance beträgt 2-5 ml/Min./kg. Die Eliminations-Halbwertszeit liegt zwischen 3 und 4,5 Stunden.

### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Bei schweren Lebererkrankungen (z.B. Hepatitis, Leberzirrhose) und Hypothyreose ist die Eliminationshalbwertszeit von Dexamethason verlängert. Bei Neugeborenen ist die Plasmaclearance geringer als bei Kindern und Erwachsenen.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

### Intravenöse Injektion

Eine solche soll nur bei akuten lebensbedrohenden Situationen erfolgen wie: Schock nach schweren Traumata, (bei substituierten Patienten), Status asthmaticus, anaphylaktischer Schock [nach (Nor-)Adrenalininjektion], Zwischenfällen bei Bluttransfusionen, Myokardinfarkt.

### Intramuskuläre und subkutane Injektion

Diese erfolgt in akuten, aber nicht lebensbedrohlichen Situationen, bei welchen der Arzt die Gewissheit über die dem Patienten verabreichte Kortikosteroid-Menge haben will. Sie ist selbstverständlich auch in all jenen

Fällen angezeigt, bei denen die orale Verabreichung nicht möglich ist, wie z.B. bei Bewusstlosigkeit, bei gastrointestinalen Störungen oder während der Nar-kose.

Die hauptsächlichen Indikationen sind:

Substitutionstherapie (zusätzlich zur Verabreichung eines Mineralokortikoids bei primärer oder sekundärer NNR-Insuffizienz und bei adrenogenitalem Syndrom), akute Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Asthma bronchiale, schwere Agranulozytose, Thyreoiditis, Lupus erythematoses, Pemphigus, akute Dermatitis, Dermatomyositis, akute Blutkrankheiten, Prophylaxe und Therapie von zytostatika-induziertem Erbrechen.

#### *Intraartikuläre Injektion*

In allen grossen und kleinen Gelenke mit Ausnahme der intervertebralen: Arthrosen, Hydrarthrose, entzündliche Arthritiden.

#### *Periartikuläre Injektion*

Periarthritis humeroscapularis, Epicondylitis humeri, Tendovaginitis.

#### *Infiltration des erkrankten Gebietes*

Weichteilrheumatismus, Sehnen- und Muskelzerrung, Keloid, Dupuytren-Kontraktur, Clavi, Ganglien.

#### **Dosierung/Anwendung**

Dexamethason Helvepharm kann intravenös, intramuskulär, subkutan oder lokal injiziert oder in das erkrankte Gebiet infiltriert werden.

#### *Intravenöse Injektion*

Die intravenöse Injektion muss langsam über eine Zeitdauer von 4-5 Minuten pro 1 ml erfolgen.

**Dosierung:** Die übliche Dosis für den Notfall beträgt 4-20 mg, je nach Schweregrad des Krankheitsbildes. Diese Dosis kann wiederholt werden, bis der Patient genügend anspricht.

#### *Intramuskuläre und subkutane Injektion*

4-8 mg täglich.

#### *Intraartikuläre Injektion*

Grosse Gelenke: 4-6 mg.

Kleine Gelenke: 0,8-2 mg.

In der Regel genügt eine einmalige Injektion.

#### *Periartikuläre Injektion*

2-4 mg. Wenn notwendig wiederholt man diese Injektion.

#### *Infiltration des erkrankten Gebietes*

1-4 mg.

Intraartikuläre und periartikuläre Injektionen sollten strikt aseptisch durchgeführt werden (siehe «Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

#### *Dosierung bei Kindern*

Bei Kleinkindern und Kindern sind im allgemeinen geringere Dosen als die oben angegebenen ausreichend, doch sollte die Dosierung mehr auf die Schwere der Krankheit als auf Alter, Körpergewicht oder Körpergrösse abgestellt werden.

Für den Fall, dass Dexamethason Helvepharm eine Therapie mit einem anderen Glukokortikoid ersetzen soll, sind die Äquivalenzdosen zu berücksichtigen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

#### **Anwendungseinschränkungen**

##### *Kontraindikationen*

**Bei systemischer Anwendung:** Magen- und Darmgeschwüre, systemische Pilzinfektionen, gewisse virale Infektionen wie Varicella, Herpes genitalis, Herpes corneae; Glaukom.

**Bei lokaler Anwendung:** Infektionen an der Injektionsstelle, z.B. infektiöse Arthritis infolge Gonorrhoe oder Tuberkulose, Bakteriämie oder systemische Pilzinfektionen; instabiles Gelenk.

**Für alle Verabreichungsarten:** Überempfindlichkeit gegenüber Dexamethason, Überempfindlichkeit gegen sulfithaltige Arznei-, Nahrungs- oder Genussmittel; Asthmatiker, Neu- und Frühgeborene (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Im allgemeinen bestehen jedoch keine Kontraindikationen bei Zuständen, in denen die Verabreichung von Glukokortikoiden lebensrettend sein kann.

Eine über die Notfalltherapie hinausgehende, längerdauernde Anwendung von Dexamethason darf nicht erfolgen bei:

- gastrointestinalen Ulzera;
- Herpes simplex;
- Herpes zoster (virämische Phase);
- Varizellen;
- etwa 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen;
- Amöbeninfektion;
- Systemmykosen;
- Poliomyelitis (mit Ausnahme der bulbärenzephalischen Form);
- Lymphome nach BCG-Impfung;
- schwerer Hypertonie;
- Eng- und Weitwinkelglaukom;

schwerer Herzinsuffizienz;

schwerer Osteoporose;

Diabetes mellitus;

Niereninsuffizienz;

psychiatrischer Anamnese;

Schwangerschaft.

In solchen Fällen sollte der Nutzen der Dexamethason-Therapie sorgfältig gegen mögliche unerwünschte Effekte abgewogen werden.

#### *Vorsichtsmassnahmen*

Bei akutem Hirnödem und Status asthmaticus ist Dexamethason Helvepharm nicht als Ersatz der konventionellen Behandlung, sondern zusätzlich zu dieser zu verabreichen.

Kortikoide können die Symptome einer Infektion verschleiern und unter Kortikoidtherapie können neue Infektionen auftreten.

Bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten muss die Infektion durch Antibiotika bzw. Chemotherapeutika unter Kontrolle gehalten werden.

Bei Anwendung eines Lebendimpfstoffes muss die immunsuppressive Wirkung des Glukokortikoids berücksichtigt werden.

Varizellen, die während einer systemischen Behandlung mit Kortikosteroiden auftreten, können eine schwere Verlaufsform annehmen und insbesondere bei Kindern tödlich enden. Sie erfordern eine sofortige Behandlung, z.B. mit Aciclovir i.v. Bei Risikopatienten ist eine Prophylaxe mit Aciclovir oder eine passive Immunprophylaxe mit Varizella-zoster-Immunglobulin angezeigt.

Bei einer Langzeittherapie und insbesondere bei Diabetes mellitus sollte der Glukosemetabolismus regelmässig kontrolliert werden, da die Glukosetoleranz herabgesetzt werden kann.

Vorsicht ist des weiteren geboten bei Leberzirrhose und Hypothyreose, da in solchen Fällen die Wirkung von Glukokortikoiden verstärkt ist, sowie bei Myasthenia gravis, wenn dabei gleichzeitig Cholinesterasehemmerstoffe gegeben werden.

Bei postmenopausalen und geriatrischen Patienten, bei welchen das Risiko einer Osteoporose erhöht ist, sollte im Falle des Auftretens einer Osteoporose eine parenterale Behandlung mit Glukokortikoiden nur bei strenger Indikationsstellung und unter sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt werden.

Nach parenteraler Verabreichung von Glukokortikoiden wurden in seltenen Fällen schwere anaphylaktische Reaktionen wie Glottisödem und Bronchospasmus beobachtet, vorwiegend bei Patienten mit Allergien in der Anamnese. In solchen Fällen ist eine intensiv-medizinische Versorgung des Patienten (langsame i.v. Injektion von 0,1-0,5 mg Adrenalin, künstliche Beatmung) erforderlich.

Die wiederholte intramuskuläre, intraartikuläre und subläsionale Verabreichung von Dexamethason (oder einem anderen Glukokortikoid) kann zu schweren lokalen Gewebeschädigungen (bis zu Atrophien und Nekrosen) führen.

Kleinkinder und Kinder unter Dexamethason-Langzeittherapie müssen wegen des Risikos eines vorzeitigen Epiphysenschlusses sorgfältig auf Wachstum und Entwicklung überwacht werden.

Es kann zu erhöhtem Augeninnendruck kommen. Normalerweise ist dies reversibel, bei genetisch prädisponierten Personen und Diabetikern können jedoch ein irreversibles Glaukom und Blindheit auftreten. Der Augeninnendruck sollte deshalb bei Patienten, die unter Langzeit-Kortikoidtherapie stehen, regelmässig gemessen werden.

#### *Schwangerschaft/Stillzeit*

Schwangerschaftskategorie C.

Tierstudien haben unerwünschte Effekte auf den Fötus gezeigt, und es existieren keine kontrollierten Humanstudien. Dexamethason passiert die Plazentaschranke.

Bei Langzeittherapie während der Schwangerschaft sind intrauterine Wachstumsstörungen nicht auszuschliessen, und bei einer Behandlung zum Ende der Schwangerschaft besteht für den Fötus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionstherapie beim Neugeborenen erforderlich machen kann. Deshalb sollte Dexamethason Helvepharm, wie alle Kortikosteroide, während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, nur unter strenger Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Dabei sollte bei bestehender Indikation Prednisolon (oder Prednison) allen anderen - insbesondere den fluorierten Glukokortikoiden vorgezogen werden, da dessen Plazentagängigkeit am geringsten ist.

Die Patientinnen sollten darüber informiert werden, bei einer vermuteten oder eingetretenen Schwangerschaft unbedingt den Arzt zu verständigen.

Kortikosteroide werden mit der Muttermilch ausgeschieden und können das Wachstum und die NNR-

Funktion des Säuglings beeinträchtigen oder andere unerwünschte Wirkungen zeigen. Mütter, welche therapeutische Kortikoiddosen erhalten, sollten deshalb abstillen.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Die Häufigkeit und der Schweregrad unerwünschter Kortikoidnebenwirkungen sind von der Behandlungsdauer und Dosierung sowie von Alter, Geschlecht und Grunderkrankung des Patienten abhängig. Eine kurzfristige Anwendung von Glukokortikoiden, selbst in hoher Dosierung, verursacht kaum Nebenwirkungen. Bei längerer Anwendung, hochdosierter Anwendung, d.h. wenn die Cushing-Schwellendosis (>1,5 mg Dexamethason pro Tag) überschritten wird, können jedoch folgende Effekte auftreten:

**Endokrine und metabolische Effekte:** Stammfettleibigkeit, Mondgesicht, Menstruationsstörungen, Hirsutismus, negative Stickstoff- und Kalziumbilanz, verminderte Glukosetoleranz (insbesondere bei Diabetes mellitus), Funktionsausfall der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse bis zur NNR-Atrophie, welche über ein Jahr und länger anhalten kann und für den Patienten ein lebensbedrohliches Risiko in Stress- und Belastungssituationen bedeutet.

**Wasser- und Elektrolythaushalt:** Natrium- und Wasserretention, Ödeme, Gewichtszunahme, Hypertonie, Kalium- und Phosphatverlust, hypokaliämische Alkalose.

**Muskeln und Skelett:** Osteoporose, aseptische Knochennekrose, Myopathie, vorzeitiger Epiphysenschluss bei Kindern und Jugendlichen (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

**Immunsystem:** erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, verminderte Ansprechbarkeit auf Impfungen und Hauttests; Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

**Haut:** verzögerte Wundheilung, Erytheme, Striae, Petechien, Ekchymosen, Akne, Hautausdünnung; gesteigertes Schwitzen.

**Gastrointestinaltrakt:** peptische Ulzeration mit Möglichkeit einer Hämorrhagie oder Perforation, Pankreatitis.

**Augen:** erhöhter intraokulärer Druck, subkapsulärer Katarakt.

**Zentralnervensystem:** psychische Störungen (von euphorischen bis zu echten psychotischen Erscheinungen), Konvulsionen, bei Kindern Pseudotumor cerebri (benigne intrakranielle Hypertonie) mit Erbrechen und Stauungspapille.

**Lokale Nebenwirkungen:** erythematöse Reaktionen nach der Injektion sowie eine schmerzlose Gelenkerstörung, ähnlich einer Charcot-Arthropathie, vor allem bei wiederholten intra-artikulären Injektionen.

Bei lokaler Infiltration sind Atrophien des subkutanen Fettgewebes möglich (Epicondylitisbehandlung).

**Übrige:** leichte Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, erhöhter Appetit, Erhöhung des Thromboserisikos, Pankreatitis.

Bis auf die Osteoporose, die aseptische Knochennekrose und die Wachstumsstörungen im Kindesalter sind die möglichen Nebenwirkungen nach Absetzen der Therapie mit Dexamethason in Abhängigkeit von Dosis und Dauer meist reversibel.

Dexamethason Helvepharm enthält als Hilfsstoffe Benzylalkohol und Natriumdisulfid (E 223).

Benzylalkohol kann in seltenen Fällen Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hautreaktionen, Angioödem) verursachen, und mit Benzylalkohol wurden Fallberichte über bleibende neuropsychiatrische Mangelzustände sowie systemübergreifende Organinsuffizienzen in Zusammenhang gebracht. Deshalb sollte das Präparat nicht an Neugeborene, insbesondere nicht an Frühgeborene verabreicht werden.

Natriumdisulfid kann bei empfindlichen Patienten allergische Reaktionen einschliesslich anaphylaktischen Schocks und lebensbedrohender Asthma-Anfälle, Brechreiz und Durchfall auslösen. Die Prävalenz in der Bevölkerung ist unbekannt. Sulfid-Überempfindlichkeit wird jedoch öfters bei Asthmatikern als bei Nicht-Asthmatikern gesehen. Dexamethason Helvepharm sollte daher bei Patienten mit Asthma oder einer Überempfindlichkeit gegen sulfithaltige Präparate (Nahrungs- und Genussmittel, andere Arzneimittel) nicht verabreicht werden.

#### **Interaktionen**

Substanzen, die Leberenzyme induzieren, wie Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin, können den metabolischen Abbau von Kortikosteroiden beschleunigen und so zu erniedrigten Plasmaspiegeln und verminderter physiologischer Wirkung führen. Andererseits können Glukokortikoide bei gleichzeitiger Verabreichung von Östrogenen in ihrer Wirkung gesteigert werden. Die Steroiddosis muss gegebenenfalls dementsprechend angepasst werden.

D

## Diamox®

Bei Patienten mit Hypoprothrombinämie sollte Acetylsalicylsäure in Kombination mit Kortikosteroiden nur vorsichtig verabreicht werden.

Kaliumausschwemmende Diuretika können den kaliumausschwemmenden Effekt von Glukokortikoiden erhöhen. Deshalb sollten diese Patienten sorgfältig bezüglich einer Hypokalämie überwacht werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die gleichzeitig Herzglykoside erhalten, da eine kortikoidinduzierte Hypokalämie die Toxizität dieser Medikamente erhöht. Selten wurde beobachtet, dass Kortikosteroide die Gerinnbarkeit des Blutes erhöhen und Patienten unter oraler Antikoagulationstherapie eine höhere Dosis benötigen.

Bei nichtsteroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika kann es durch Erhöhung des Risikos von gastrointestinalen Ulzerationen zu einer erhöhten Blutungsgefahr im Magen-Darm-Bereich kommen.

Wenn während einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden gleichzeitig Salizylate verabreicht werden, sollte jede Dosisreduktion des Glukokortikoids vorsichtig vorgenommen werden, da in solchen Fällen Salizylatvergiftungen auftreten können.

Gleichzeitig eingenommene Antidiabetika können in ihrer blutzuckersenkenden Wirkung vermindert werden, so dass eine Erhöhung des Antidiabetikabedarfs erforderlich werden kann.

Ephedrin erhöht die Dexamethason-Clearance im Blut und die Harnausscheidung seines Metaboliten.

Atropin und andere Cholinergika können zu einer weiteren Steigerung eines bereits erhöhten Augeninnendrucks führen.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis können Kortikosteroide die Wirkung von Cholinesterasehemmstoffen herabsetzen (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

### Überdosierung

Intoxikationen durch akute Überdosierung mit Kortikosteroiden sind ungewöhnlich, und die Wahrscheinlichkeit, dass es zu schwerwiegenden Effekten führt, ist gering. Im Falle einer Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot, die Behandlung ist symptomatisch.

Bei einer chronischen Überdosierung ist mit einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen und der unter «Vorsichtsmassnahmen» beschriebenen Risiken zu rechnen.

### Sonstige Hinweise

#### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Erhöhte Serum-Digoxin-Werte beim Immunoassay. Erniedrigung von Plasma-Cortison, Kalium, Östrogene.

Störung der Glukosetoleranz.

Erniedrigte Prolactin Spiegel.

Erniedrigte TSH-, FSH-, LH-Werte.

Erniedrigte GH-Antwort auf verschiedene Stimuli.

Erhöhte T3-Spiegel.

#### Inkompatibilitäten

Keine. Der Inhalt ist mit Lokalanästhetika mischbar.

#### Halbbarkeit

Dexamethason Helvepharm Ampullen müssen geschützt vor Licht und Feuchtigkeit bei Raumtemperatur (15-25 °C) und für Kinder un erreichbar aufbewahrt werden. Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

### IKS-Nummern

41074.

### Stand der Information

Juni 1996.

RL88

## Diamox®

Vifor SA

### Carboanhydrasehemmer

#### Zusammensetzung

##### Diamox Injektionspräparat

1 Trockenampulle (= Praeparatio cryodesiccata) enthält: Acetazolamidum 500 mg ut Acetazolamidum natrium (pH 9,2) pro vitro.

##### Diamox Tabletten

1 Tablette enthält: Acetazolamidum 250 mg, Excipients pro compresso.

##### Diamox Sustets

(Kapseln mit verzögerter Freisetzung)

1 Sustet 500 mg enthält: Acetazolamidum 500 mg.

Hilfsstoffe: Ethylvanillinum, Conserv.: E 216/E 218, Color.: E 127; Excipients pro capsula.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Acetazolamid hemmt das Enzym Carboanhydrase. Durch Gabe von Diamox wird deshalb die Reaktion  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$  verlangsamt. Die Folge ist eine verringerte Abgabe von Wasserstoffio-

nen an das Lumen der Nierentubuli und eine verringerte tubuläre Rückresorption von Bicarbonat- und Natriumionen. Die verstärkte Ausscheidung von Bicarbonat-, Natrium- und Kaliumionen führt zur Diurese.

Durch Hemmung der Carboanhydrase im Auge bewirkt Diamox eine Reduktion der Kammerwasserbildung und dadurch eine Senkung des Augeninnendrucks. Diamox wird deshalb zur Glaukombehandlung eingesetzt. Bei Ateminsuffizienz mit respiratorischer Azidose führt Diamox durch Bicarbonatausschwemmung zur verbesserten Ansprechbarkeit des Atemzentrums. Hirnödeme und bestimmte Epilepsieformen werden günstig beeinflusst. Im Pankreas wird die Sekretion vermindert.

#### Pharmakokinetik

Acetazolamid wird schnell und fast vollständig vom Gastrointestinaltrakt absorbiert. Der Wirkungseintritt nach parenteraler oder oraler Verabreichung erfolgt ca. 1 Stunde nach Applikation. Ca. 93% des Wirkstoffes im Plasma sind proteingebunden. Der Wirkstoff verteilt sich jedoch schnell in andere Gewebe und konzentriert sich vor allem in den Erythrocyten, dem Plasma und den Nieren. Acetazolamid kumuliert nicht in den Geweben. Bei den Tabletten liegen max. Serumkonzentrationen von 26 µg/ml nach 2 Stunden, min. Serumkonzentrationen von 13 µg/ml nach 6 Stunden vor. Nach Mehrfachapplikation stellen sich innert 7 Tagen max. Serumkonzentrationen von mehr als 10 µg/ml über 12 Stunden hinweg ein. Bei den Kapseln liegen max. Serumkonzentrationen von 21 µg/ml nach 2-3 Stunden und min. Serumkonzentrationen von 11 µg/ml nach 12 Stunden vor.

Die Serumhalbwertszeit von Acetazolamid beträgt durchschnittlich 6,3 Stunden. Die Eliminations-Plasmahalbwertszeit nach intravenöser Applikation von Dosierungen im Bereich von 5-20 mg/kg beträgt 95 Minuten. In den ersten 24 Stunden werden über den Urin 70-100%, im Durchschnitt 90% des Acetazolamids unverändert ausgeschieden bei den retardierten Kapseln 47%.

Acetazolamid durchdringt in unbekannter Menge die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Glaukom, Ödeme unterschiedlicher Genese, Ateminsuffizienz mit respiratorischer Azidose, Epilepsie, Hirnödeme, Pankreatitis, Pankreasfisteln, Prophylaxe der Höhenkrankheit.

#### Dosierung/Anwendung

**Glaukom:** In akuten Fällen ½-2 Ampullen oder 1-4 Tabletten (250-1000 mg) während 24 Stunden, je nach Fall in unterteilten Dosen, z.B. ½ Ampulle oder 1 Tablette alle 4 Stunden oder 2 x täglich. Eventuell auch initial 1 Ampulle oder 2 Tabletten (500 mg) applizieren und alle 4 Stunden ¼-½ Ampulle.

**Dauermedikation:** ¼-1 Ampulle (125-500 mg) oder ½-1 Tablette (125-250 mg) täglich.

Sobald als möglich sollte auf die orale Therapie mit Diamox Tabletten zu 250 mg oder Sustets Retard-Kapseln zu 500 mg umgestellt werden. Eine Kombination mit Miotika ist sinnvoll, da einerseits die Kammerwassersekretion reduziert, andererseits der Abfluss gefördert wird.

**Ödeme:** Initial 2-3 Tage lang täglich morgens ½-¾ Ampulle (5 mg/kg Kpgw.) i.v. oder 1-1½ Tabletten (5 mg/kg Kpgw.), anschliessend 2x wöchentlich ½-¾ Ampulle i.v. oder 1-1½ Tabletten. Eine Dosiserhöhung ergibt keine gesteigerte, sondern u.U. sogar eine verminderte Diurese, wobei zugleich Schläfrigkeit und/oder Parästhesien auftreten können. Andererseits wurden unter bestimmten Voraussetzungen sehr hohe Dosen von Diamox mit anderen Diuretika verabreicht, um bei vollständig refraktärer Insuffizienz die Diurese zu sichern.

**Ateminsuffizienz mit respiratorischer Azidose:** Kontinuierliche tägliche Gabe von 1-1½ Ampullen oder 2-3 Tabletten (500-750 mg) Diamox über längere Zeit.

**Epilepsie:** ½-2 Ampullen oder 1-4 Tabletten (250-1000 mg) täglich in unterteilten Dosen. Der Therapiebeginn oder eine Umstellung auf Diamox hat einschleichend zu erfolgen. In Kombination mit anderen Antiepileptika beträgt die Anfangsdosis 250 mg täglich. Bei Status epilepticus 500 mg täglich (2x ½ Ampulle) i.v.

**Akute Pankreatitis, Pankreasfisteln:** 2-5 Ampullen (1000-2500 mg) täglich langsam i.v. oder als Dauertropfinfusion.

**Zur Prophylaxe der Höhenkrankheit:** 1 Tablette (250 mg) 2x täglich oder 1 Sustet (500 mg) alle 24-Stunden über mindestens 4 Tage, beginnend 1 Tag vor der Exposition.

**Anwendung des Diamox Injektionspräparates:** Jede Ampulle ist in mindestens 5 ml Aqua bideest. zu lösen. Diamox parenteral wird bevorzugt langsam intravenös injiziert oder im Dauertropf infundiert. Es kann auch intramuskulär appliziert werden, die Injektion ist je-

doch der alkalischen Lösung wegen schmerzhaft.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Bei erniedrigtem Natrium- und/oder Kaliumspiegel, schweren Nieren- und Lebererkrankungen, Nebennierenrindensuffizienz, hyperchlorämischer Azidose und bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden ist die Anwendung von Diamox kontraindiziert.

Eine Diamox-Langzeitbehandlung ist kontraindiziert bei Patienten mit chronischem, nicht kongestivem Glaukom mit geschlossenem Kammerwinkel, weil dadurch die Gefahr der Maskierung des Glaukoms besteht.

##### Vorsichtsmassnahmen

Bei Patienten mit Lungenobstruktion oder Emphysem, bei denen die alveoläre Ventilation eingeschränkt ist, sollte Diamox nur mit Vorsicht angewendet werden, weil dadurch eine Azidose ausgelöst oder verstärkt werden kann.

Es gibt keine relevanten Berichte über eine Einschränkung der Reaktionsbereitschaft.

##### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C. Tierstudien haben unerwünschte Effekte auf den Fötus gezeigt (Teratogenität, Embryotoxizität o.a.), und es existieren keine kontrollierten Humanstudien. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt.

Acetazolamid tritt in die Muttermilch über.

#### Unerwünschte Wirkungen

Solche sind während einer Kurzzeittherapie unbedeutend. Es wurden Parästhesien, besonders ein «kribbelndes» Gefühl in den Extremitäten, leichter Appetitverlust, Polyurie und vereinzelte Fälle von Benommenheit und Verwirrtheit beobachtet. Während der Langzeittherapie kann gelegentlich ein azidotischer Zustand eintreten, der sich gewöhnlich durch die Gabe von Bicarbonat korrigieren lässt.

Es wurde über vorübergehende Myopie berichtet. Diese Störung verschwindet, wenn die Dosis verringert oder das Präparat abgesetzt wird.

Andere, gelegentlich auftretende Nebenwirkungen sind Urticaria, Meläna, Hämaturie, Glukosurie, Leberinsuffizienz, schlaffe Paralyse und Konvulsionen.

Da Acetazolamid ein Sulfonamidderivat ist, können typische Sulfonamidnebenwirkungen wie Exanthem (einschliesslich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse), Fieber, Kristallurie, Nierensteine, Knochenmarkdepression, thrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Agranulozytose auftreten. Es sollte darauf geachtet werden, dass derartige Reaktionen möglichst frühzeitig erkannt werden. Bei deren Diagnose ist das Präparat abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Um die bei Sulfonamiden bekannten hämatologischen Reaktionen zu überwachen zu können, wird empfohlen, vor der Behandlung mit Diamox und in regelmässigen Abständen während der Therapie ein Blutbild des Patienten anzufertigen. Beim Auftreten signifikanter Veränderungen ist der frühzeitige Behandlungsabbruch und das Einleiten einer geeigneten Therapie von besonderer Bedeutung.

#### Interaktionen

Die Wirkung von Acetazolamid wird durch Probenecid und Sulfinpyrazon verstärkt. Seinerseits verstärkt es die Wirkung von Sulfonylharnstoffen, oralen Antikoagulantien und Barbituraten sowie die Toxizität von Methotrexat. Bei gleichzeitiger Verabreichung verändert Acetazolamid den Metabolismus von Phenytoin. Dadurch werden die Serumkonzentrationspiegel von Phenytoin erhöht. Mit Hexamethylenetetramin besteht die Gefahr der Konkrementbildung im Urin.

Bei Patienten, die gleichzeitig hohe Dosen von Acetylsalicylsäure erhalten, ist besondere Vorsicht geboten, da in seltenen Fällen über das Auftreten von Anorexie, Tachypnoe, Lethargie und Koma als Folge einer möglichen Interaktion berichtet wurde.

Über Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Alkohol liegen keine Berichte vor.

#### Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Acetazolamid. Überdosierungen sollten mit unterstützenden Massnahmen behandelt werden. Die Flüssigkeitszufuhr (unter Berücksichtigung der Elektrolyterhaltung) sollte forciert werden.

#### Sonstige Hinweise

##### Besondere Hinweise

Während einer Langzeittherapie mit Diamox muss für eine ausreichende Zufuhr von Kalium gesorgt werden. Hierzu eignen sich Diätmassnahmen (Gemüse, Obst,



vor allem getrocknete Aprikosen) oder Gabe von Kaliumpräparaten.  
Das Medikament ist ausser Reichweite von Kindern aufzubewahren.

#### Haltbarkeit

Diamox parenteral, Diamox Tabletten und Diamox Sustets dürfen nur bis zum angegebenen Verfalldatum verwendet werden.

Gelöstes Diamox ist bei Raumtemperatur (15-25 °C) 12 Stunden und im Kühlschrank (2-8 °C) 3 Tage haltbar. Die Lösung enthält kein Konservierungsmittel.

#### IKS-Nummern

21191, 22002, 28983.

#### Stand der Information

September 2001.  
RL88

### Dicetel®

Solvay Pharma AG

*Muskulotropes Darm-Spasmolytikum*

#### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** 1 Tablette enthält 50 mg Pinaveriumbromid.

**Hilfsstoffe:** Farbstoff E 110 und andere Hilfsstoffe.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Pinaveriumbromid ist ein muskulotropes Spasmolytikum, das seine Wirkung über einen Kalziumantagonismus ausübt.

Es beschleunigt die Magenentleerung.

Schwache anticholinerge Wirkungen können nicht ausgeschlossen werden.

Bei der empfohlenen therapeutischen Dosis von 150 mg tgl. (d.h. ca. 2,5 mg/kg) besteht eine grosse Sicherheitsmarge, liegt die LD<sub>50</sub> p.o. doch vergleichsweise bei ungefähr 1200 mg/kg.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Pinaveriumbromid wird wie alle Produkte mit einer ähnlichen chemischen Struktur im Gastrointestinaltrakt nur schwach resorbiert (4-7% der verabreichten Dosis).

##### Distribution

Die maximale Serumkonzentration wird nach ungefähr 1 Stunde erreicht.

Eine autoradiographische Tierstudie zeigte eine elektrische Imprägnierung im Gastrointestinaltrakt.

Proteinbindung: 97%.

##### Metabolismus

Das Produkt erfährt eine rasche Metabolisierung in der Leber.

##### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 1,5 Std.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Gallenwege.

Die metabolische Elimination über die Leber ist sehr hoch.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Empfiehlt sich bei der Behandlung spasmodischer Symptome bei funktionellen Kolopathien.

Vorbereitung auf radiologische Untersuchungen (Bariumsulfateinlauf und Magendarmpassage).

#### Dosierung/Anwendung

3 Tabletten zu 50 mg pro Tag, in drei Einnahmen (d.h. 150 mg tgl.).

Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen (zum Beispiel während der Mahlzeiten mit einem Glas Wasser) und dürfen weder zerkaut noch gelutscht werden.

Um etwaigen ösophagalen Störungen vorzubeugen, sollten die Tabletten weder im Liegen noch kurz vor dem Zubettgehen eingenommen werden.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Aspirin-Additiva-Intoleranz, z.B. Überempfindlichkeit gegenüber Azofarbstoffen und Prostaglandinsynthesehemmern.

Ileus und ähnliche Krankheitsbilder.

##### Vorsichtsmassnahmen

Dieses Medikament darf einzig an Erwachsene abgegeben werden.

Es empfiehlt sich, die Anwendungsanweisungen sehr genau zu befolgen. Dem Bromidgehalt ist Rechnung zu tragen.

##### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie B.

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für die Föten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Dicetel ist bei schwangeren Frauen grundsätzlich kontraindiziert.

Auf eine Verabreichung während der Stillzeit sollte verzichtet werden, da keine diesbezüglichen Studien vorliegen.

#### Unerwünschte Wirkungen

Es wurden einige vereinzelte Fälle leichter Verdauungsstörungen gemeldet (Verstopfung, epigastrische Schmerzen).

Der Farbstoff E 110 kann, insbesondere bei Patienten mit Asthma, chronischer Urtikaria oder einer Aspirin-Intoleranz, zu Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut und der Atemwege führen.

#### Interaktionen

Mit Digitalispräparaten, Insulin, oralen Antidiabetika und oralen Antikoagulantien (Cumarine) konnten in klinischen Prüfungen keine medikamentösen Interaktionen festgestellt werden.

Hinsichtlich der Interaktion mit MAO-Hemmern liegen keine Studien vor.

#### Überdosierung

Beim Menschen bewirkt Dicetel bis zu einer Dosis von 1,2 g mit Ausnahme von Diarrhoe und/oder Blähungen keine unerwünschten Wirkungen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Es kann eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

#### Sonstige Hinweise

##### Haltbarkeit

Aufbewahrung bei Raumtemperatur (15-25 °C).

Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung mit «Exp.» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### IKS-Nummern

46337.

#### Stand der Information

Juli 1993.  
RL88

### Diopine® 0,1%

Allergan AG

#### Augentropfen

*Glaukompräparat*

#### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Dipivefrinum hydrochloridum 1 mg;

**Hilfsstoffe:** Benzalkoniumchloridum (Conserv.); Excip. ad sol. pro 1 ml.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Diopine (Dipivefrinhydrochlorid) ist ein Prodrug des Epinephrins. Dipivefrin hat keine oder nur eine geringe pharmakologische Aktivität bis es in vivo zu Epinephrin hydrolysiert wurde. Das Spektrum der pharmakologischen Wirkung ist im allgemeinen vergleichbar mit jenem von Epinephrin, der Wirkungsgrad von Dipivefrin unterscheidet sich von jenem des Epinephrins, weil es anders intraokular absorbiert wird. Dipivefrin ist lipophiler als Epinephrin, so dass es zu einer höheren intraokularen Absorption und Verteilung des Prodrugs kommt.

Nach der Instillation senkt Diopine 0,1% sowohl den erhöhten Augeninnendruck um 15-25% als auch - in geringerem Ausmass - den normalen Augeninnendruck.

Zwei Instillationen von Diopine 0,1% täglich senken den erhöhten Augeninnendruck gleich stark wie zwei Instillationen Epinephrin 1% täglich, aber weniger stark als 2 Instillationen Epinephrin 2% täglich.

Es gibt Hinweise dafür, dass Diopine 0,1% auch den Druck im kontralateralen unbehandelten Auge geringfügig senkt.

Bei Glaukompatienten kann eine dosisabhängige Mydriasis auftreten.

Eine Langzeitbehandlung kann zu Toleranz führen.

Der Wirkungsmechanismus ist zwar nicht vollständig aufgeklärt, aber nach der Hydrolyse von Dipivefrin zu Epinephrin werden adrenerge  $\alpha$ - und/oder  $\beta$  2-Rezeptoren stimuliert, die den Abfluss des Kammerwassers verbessern. Sowohl der druckunabhängige (uveosclerale) als auch zu einem geringeren Masse der druckabhängige (trabekuläre) Kammerwasserabfluss wird erhöht, was in einer Senkung des erhöhten Augeninnendrucks resultiert.

Diopine 0,1% verursacht weder Miosis noch Akkommodationsstörungen, wie diese mit cholinergen Substanzen (Miotika) normalerweise beobachtet werden. Verschwommenes Sehen und schlechte Adaption bei Dämmerung und Dunkelheit, wie sie mit Miotika auftreten, wurden bei Diopine 0,1% nicht beobachtet.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Diopine 0,1% (Dipivefrinhydrochlorid) ist ein Prodrug, das nach der Instillation rasch und praktisch vollständig durch Esterasen in der Cornea, Conjunctiva und im Kammerwasser hydrolysiert wird. Bei Patienten mit

Weitwinkelglaukom wurden 30 und 120 Minuten nach der Instillation einer Lösung von Dipivefrinhydrochlorid 0,5% ca. 7% der Dosis im Kammerwasser festgestellt. 80-100% der absorbierten Dosis liegen als Epinephrin vor.

Der Wirkungseintritt nach einem Tropfen Diopine 0,1% erfolgt nach 30 Minuten, die maximale Wirkung wird nach einer Stunde festgestellt. Die Wirkungsdauer beträgt 12 Stunden und mehr. Nach dem Absetzen der Behandlung mit Dipivefrinhydrochlorid kann die drucksenkende Wirkung noch zwei Wochen lang anhalten.

Mydriasis kann innert 30 Minuten auftreten und ist über Stunden feststellbar.

#### Distribution

Dipivefrin und Metaboliten werden in der Cornea und im Kammerwasser gefunden. Die Verteilung in den Geweben und den Flüssigkeiten des menschlichen Auges ist nicht völlig geklärt. Im kontralateralen unbehandelten Auge werden in der Cornea und im Kammerwasser ebenfalls Wirkstoff-Spiegel festgestellt, die jedoch unter denen des behandelten Auges liegen.

#### Elimination

Die Halbwertszeiten der Elimination der Cornea, des Kammerwassers und Iris, inkl.: Ziliarkörpers betragen im Mittel 1,8, 0,9 und 3,1 Stunden.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

##### Belegte Indikationen

Diopine 0,1% eignet sich zur Initialbehandlung des erhöhten intraokulären Drucks beim chronischen Weitwinkelglaukom. Patienten, die unzureichend auf konventionelle Glaukompräparate ansprechen, zeigen möglicherweise eine Wirkung, wenn Diopine 0,1% zusätzlich appliziert wird.

#### Dosierung/Anwendung

##### Patienten über 18 Jahre

**Übliche Dosierung bei der initialen Glaukombehandlung:** 1 Tropfen alle 12 Stunden in das erkrankte Auge instillieren.

##### Umstellung auf Diopine 0,1%

Wird ein Patient mit Weitwinkelglaukom von einem Präparat, das nicht Epinephrin als Wirkstoff enthält, auf Diopine 0,1% umgestellt, dann soll am ersten Behandlungstag zusätzlich zur früheren Behandlung alle 12 Stunden 1 Tropfen Diopine 0,1% instilliert werden; ab dem zweiten Behandlungstag soll nur noch mit Diopine 0,1% weiterbehandelt werden und zwar:

1 Tropfen alle 12 Stunden in das erkrankte Auge instillieren. Ist der Patient mit Epinephrin vorbehandelt, dann kann das Präparat abgesetzt und direkt mit Diopine 0,1% weiterbehandelt werden und zwar:  
1 Tropfen alle 12 Stunden in das erkrankte Auge instillieren.

##### Kombinationstherapie

Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf andere Antiglaukompräparate können im Rahmen einer Stufentherapie Diopine 0,1% als Kombinationspartner erhalten. Das Therapieschema und die Dosierung müssen individuell ermittelt werden. (Keine Kombination mit Cholinesterasehemmern [siehe Interaktionen]).

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Patienten, die auf einen Inhaltsstoff von Diopine 0,1% oder Epinephrin überempfindlich reagieren.

Patienten mit einem engen Kammerwinkel, da eine Pupillenerweiterung einen Glaukomanfall auslösen könnte.

Ausreichende Erfahrungen bezüglich unerwünschten Arzneimittelwirkungen und kontrollierte klinische Studien an Kindern unter 18 Jahren liegen nicht vor.

##### Vorsichtsmassnahmen

Bei aphaken Patienten, die mit Epinephrin behandelt wurden, sind bis zu 30% Makulaödeme aufgetreten. Nach dem Absetzen von Epinephrin war diese Makulopathie in der Regel reversibel.

Vorsicht ist geboten bei

hochfrequenter absoluter Arrhythmie;

paroxysmaler Tachykardie;

Hypertonie, Zerebral- und Koronarsklerose, Thyreotoxikose, unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellage, Hypokalzämie, Hypokaliämie.

**Hinweis für Kontaktlinienträger:** Kontaktlinsen sollten vor jeder Applikation herausgenommen und erst 15 Minuten nach der Anwendung wieder aufgesetzt werden.

##### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft-Kategorie B. Reproduktionsstudien haben keine Risiken für die Feten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Unter diesen Umständen sollte Diopine 0,1% nur verwendet werden, wenn der potentielle Nutzen das fetale Risiko übersteigt.

## Dismenol® N

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Diopine 0,1% in die Muttermilch sezerniert wird, somit ist Vorsicht geboten.

### Unerwünschte Wirkungen

#### Kardiovaskuläre Effekte

Die Anwendung von Diopine 0,1% am Auge kann in seltenen Fällen systemische sympathomimetische Wirkungen im kardiovaskulären Bereich hervorrufen wie Tachykardie, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und Hypertonie.

#### Lokale Effekte

Bei 6,5% der Patienten reaktive Gefässerweiterung (Injektion), bei 6% Brennen und Stechen. Selten sind mit Diopine 0,1% folliculäre Conjunctivitis, Mydriasis und allergische Reaktionen aufgetreten.

Eine Behandlung mit Epinephrin kann zu Adrenochromablagerungen in der Conjunctiva und in der Cornea führen.

### Interaktionen

Die gleichzeitige Therapie von Diopine 0,1% mit Beta-rezeptorenblockern, Miotika oder Carboanhydrasehemmern kann bei der Behandlung von schwer einstellbaren Glaukopatienten von Nutzen sein. Dipivefrin nicht gleichzeitig mit Cholinesterasehemmern geben, da diese unspezifisch die adrenalinfreisetzende Esterase mithemmen.

### Überdosierung

Aufgrund des Verhältnisses Dosis: Körpergewicht ist vor allem bei Kleinkindern mit systemischen (kardiovaskulären) Wirkungen (siehe oben) zu rechnen. Eine Intoxikation äussert sich im Gegensatz zum Erwachsenen beim Kleinkind als Sedierung.

### Sonstige Hinweise

#### Hinweise

Das Fläschchen nach Gebrauch immer gut verschliessen und die Tropferspitze nicht berühren, da sonst die Flüssigkeit kontaminiert werden kann.

#### Haltbarkeit

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern. Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit Verfalldatum bezeichneten Datum verwendet werden.

Nach Anbruch der Packung darf das Präparat nicht länger als 1 Monat verwendet werden.

### IKS-Nummern

43584.

### Stand der Information

November 1993.

RL88

## Dismenol® N

Merz Pharma (Schweiz) AG

Antiphlogistikum, Analgetikum, Antipyretikum

### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Ibuprofenum 200 mg, Excip. pro compr. obducto.

### Eigenschaften/Wirkungen

Dismenol N enthält den nichtsteroidalen Wirkstoff Ibuprofen, ein Phenylpropionsäurederivat. Die Wirkung von Ibuprofen beruht auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Inhibition der Cyclooxygenase. Dismenol N besitzt entzündungshemmende, analgetische und antipyretische Eigenschaften. Auf demselben Mechanismus beruhen die therapeutisch nicht genutzte Thrombozytenaggregationshemmung und die ulzerogene Wirkung, die Natrium- und Wasserretention sowie bronchospastische Reaktionen als mögliche unerwünschte Wirkungen.

### Pharmakokinetik

Ibuprofen wird rasch resorbiert. Maximale Wirkstoffkonzentrationen von durchschnittlich 15 bzw. 25 mg/l werden im Serum 1-2 Stunden nach oraler Zufuhr von 200 mg resp. 400 mg Ibuprofen erreicht. Wird es nach dem Essen genommen, ist die Resorption, die vor allem im Dünndarm erfolgt, wesentlich langsamer und die Serumkonzentrationen sind tiefer. Die Serumhalbwertszeit beträgt 1,5-2 Stunden, die Eiweissbindung ca. 99%. Ibuprofen wird rasch durch die Nieren, vor allem in Form von inaktiven Metaboliten ausgeschieden. Eine Kumulation von Ibuprofen findet auch bei mehrmaliger Gabe nicht statt. Ibuprofen oder seine Metaboliten sind 24 Stunden nach der letzten Dosis praktisch vollständig ausgeschieden.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Menstruationsschmerzen  
Rückenschmerzen  
Kopfschmerzen, Zahnschmerzen  
Schmerzen im Bereich von Gelenken und Bändern  
Fieber bei grippalen Zuständen  
Schmerzen bei Verletzungen

### Dosierung/Anwendung

#### Erwachsene und Kinder über 12 Jahren

1-2 Tabletten, bei Bedarf alle 4-6 Stunden mit etwas Flüssigkeit einnehmen. Maximaldosis: 6 Tabletten (1200 mg) pro Tag.

Die Dosen werden über den Tag verteilt.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Ulcus pepticum.

Patienten, bei denen Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer Asthma, Rhinitis oder Urticaria auslösen können.

Störungen der Blutgerinnung oder Hämatopoese.

#### Vorsichtsmassnahmen

Bei Patienten, die an Asthma bronchiale leiden oder früher daran gelitten haben, kann durch Dismenol N ein Bronchospasmus ausgelöst werden.

Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion oder mit peptischen oder duodenalen Ulcera in der Anamnese.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

1. und 2. Trimenon: Schwangerschaftskategorie B.

Tierstudien haben keine Risiken für den Fötus gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

3. Trimenon: Schwangerschaftskategorie D.

Wegen möglichen vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli und möglicher Wehenhemmung soll Dismenol N nicht gegeben werden.

Ibuprofen geht nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über (ca. 1% der natürlichen Plasmaspiegel).

### Unerwünschte Wirkungen

**Häufig:** Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Völlegefühl, Sodbrennen, Magenschmerzen, Appetitlosigkeit, Durchfälle oder Verstopfung, Erbrechen, erosive Gastritis, okkulte Blutverluste (bis zur Anämie).

**Gelegentlich:** Zentralnervöse Nebenwirkungen wie Einschränkung des Reaktionsvermögens (insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol), Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Depressionen, Angstgefühle, Verwirrheitszustände, Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Sehstörungen, toxische Amblyopie. In seltenen Fällen psychotische Erscheinungen.

**Selten:** Ulzerationen im gastrointestinalen Bereich mit Hämorrhagien. Überempfindlichkeitsreaktionen im Sinne von Urtikaria, Purpura, Juckreiz, Hautausschlägen; sehr selten Stevens-Johnson-Syndrom, Bronchospasmen, Lupus erythematoses-Syndrom.

Blutbildschäden (Agranulozytose, Thrombozytopenie, autoimmunhämolytische Anämie). Nierenpapillennekrosen, interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörungen mit Ödembildung. Gefahr eines akuten Lungenödems bei herzinsuffizienten Patienten. Leberfunktionsstörungen.

Vereinzelte Fallberichte über aseptische Meningitis unter Ibuprofen, meist bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten wie Lupus erythematoses.

#### Beeinflussung von Laborwerten

**Selten:** Anstieg von Harnstoff-Stickstoff, Transaminasen und alkalischer Phosphatase im Serum; erniedrigte Hämoglobin- und Hämatokritwerte; Hemmung der Blutplättchenaggregation, verlängerte Blutungszeit.

### Interaktionen

#### Andere NSA und/oder Glukokortikoide sowie Alkohol:

Verstärkung der gastrointestinalen Nebenwirkungen, erhöhtes Risiko von Magen-Darm-Blutungen. Salicylsäure verdrängt Ibuprofen aus der Eiweissbindung.

**Probenecid, Sulfipyrazon:** Verzögerte Ibuprofen-Ausscheidung, die urikosurische Wirkung von Probenecid und Sulfipyrazon wird abgeschwächt.

**Orale Antikoagulantien:** Die in Analogie zu anderen Antiphlogistika zu erwartende erhöhte Blutungsgefahr konnte in verschiedenen Studien zu dieser Fragestellung für Ibuprofen nicht gesichert werden.

**Orale Antidiabetika:** Eine Verstärkung der blutzuckerensenkenden Wirkung wurde nicht beobachtet.

**Diuretika, Antihypertensiva:** Mit einer Abschwächung der Wirksamkeit von Diuretika und Antihypertensiva muss gerechnet werden.

**Histamin-H2-Antagonisten:** Eine klinisch bedeutungsvolle Interaktion von Ibuprofen mit Cimetidin oder Ranitidin ist nicht erwiesen.

**Digoxin:** Die Plasmakonzentration von Digoxin kann erhöht sein.

**Phenytoin:** Die Plasmakonzentration von Phenytoin kann erhöht sein.

**Lithium:** Eine besondere Kontrolle der Plasmakonzentration von Lithium ist angezeigt.

**Methothrexat:** Erhöhte Methothrexat-Toxizität.

**Baclofen:** Erhöhte Baclofen-Toxizität.

**Chinolone:** Die zentrale Wirkung dieser Substanzen kann erhöht werden.

### Überdosierung

#### Symptome

Zentralnervöse Störungen mit Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit sowie Abdominalschmerzen, Nausea, Ermesis, Hypotension, Atemdepression und Zyanose. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

#### Therapeutische Massnahmen

Magen des Patienten so rasch als möglich durch Spülung oder Provokation von Erbrechen entleeren. Wenn das Medikament schon resorbiert ist, sollen alkalisierende Substanzen gegeben werden, welche die Urinausscheidung des sauren Ibuprofens begünstigen.

### Sonstige Hinweise

#### Haltbarkeit

Dismenol N darf bis zu dem auf der Schachtel mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden. Es ist vor Kinderhand geschützt aufzubewahren.

### IKS-Nummern

51162.

### Stand der Information

Juni 1999.

RL88

## Distraneurin®

AstraZeneca AG

Sedativum, Hypnotikum, Antikonvulsivum

### Zusammensetzung

1 Kapsel Distraneurin 0,3 g enthält:

**Wirkstoff:** Clomethiazolum 192 mg.

**Hilfsstoff:** Excipients pro capsula.

10 ml Distraneurin Mixtur enthält:

**Wirkstoff:** Clomethiazoli edisilas 500 mg.

**Hilfsstoffe:** Sorbitolum, Aromatica, Excipients ad solutionem.

**Dosis-Äquivalenz zwischen den verschiedenen Arzneiformen:**

192 mg Clomethiazol Base entsprechen 300 mg Clomethiazol edisilat.

### Eigenschaften/Wirkungen

Clomethiazol ist nahe verwandt mit dem Thiazol-Teil des Vitamin B1-Moleküls. In der Mixtur liegt die aktive Substanz in Form des Edisilat-Salzes vor, in den Kapseln hingegen als 5-(2-Chloroethyl)-4-Methylthiazol Base.

Clomethiazol ist ein kurz wirksames Sedativum/Hypnotikum und Antikonvulsivum. Es hemmt Konvulsionen, die experimentell durch verschiedene chemokonvulsive Substanzen, wie Pentylentetrazol (Metrazol, Leptazol), Bicucullin, Isoniazid, Picrotoxin und N-Methyl-DL-Aspartat ausgelöst wurden. Clomethiazol potenziert die elektrophysiologische Wirkung der hemmenden Neurotransmitter GABA und Glycin, es beeinflusst aber nicht die inhibitorische Antwort auf Acetylcholin und Adenosin.

Anders als die Barbiturate hat Clomethiazol keinen Einfluss auf die elektrophysiologische Wirkung exzitatorischer Aminosäuren.

Eine Potenzierung von GABA wird wahrscheinlich durch die Interaktion mit einer seitlichen Assoziationsstelle des Chlorid-Ionen-Kanals am GABAA-Rezeptor erreicht. Zusätzlich hat Clomethiazol eine direkte Wirkung auf den Chlorid-Kanal. Diese Daten weisen darauf hin, dass Clomethiazol über andere Wirkungsmechanismen verfügt als Benzodiazepine und Barbiturate.

### Pharmakokinetik

#### Absorption

Nach oraler Verabreichung wird Clomethiazol normalerweise rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach Einnahme der Kapseln innerhalb von 90 Minuten und innerhalb von 60 Minuten nach Einnahme der Mixtur erreicht.

Die Bioverfügbarkeit von oralem Clomethiazol ist niedrig und sehr variabel (bei gesunden Erwachsenen und gesunden älteren Probanden beträgt die Bioverfügbarkeit nach Einnahme von 2 Kapseln 5-60%; bei höheren Dosen und bei Einnahme der Mixtur kann die Bioverfügbarkeit erhöht sein). Eine beachtliche Erhöhung der Bioverfügbarkeit wurde auch bei Patienten mit einer schweren Alkohol-bedingten Leberzirrhose beobachtet.

#### Distribution

Das Verteilungsvolumen liegt im Bereich von 9 l/kg bei gesunden Erwachsenen und bei ca. 13 l/kg bei gesunden älteren Probanden.

**Metabolismus**

Bevor Clomethiazol den systemischen Kreislauf erreicht, unterliegt es in der Leber einer hohen Metabolisierungsrate. Clomethiazol wird extensiv metabolisiert durch die Isoenzyme CYP2A6, CYP3A4/5 und in geringerem Ausmass durch CYP2B6, CYP1A1 und CYP2C19.

**Elimination**

Die Halbwertszeit von Clomethiazol beträgt bei jungen Probanden in der Eliminationsphase ca. 4 Stunden. Weniger als 1% der verabreichten Dosis wird unverändert durch den Urin ausgeschieden.

Nach intravenöser Infusion verfügt Clomethiazol über eine Plasmaclearance von 2 l/min.

**Kinetik in besonderen klinischen Situationen****Beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion**

Die Eliminations-Halbwertszeit ist leicht verkürzt bei Alkoholikern ohne Lebererkrankung, jedoch stark verlängert (bis 9 Stunden) bei Alkoholikern mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose.

**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten kann die Eliminations-Halbwertszeit aufgrund des höheren Distributionsvolumens verlängert sein und beträgt ca. 8 Stunden.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Altersbedingte Schlafstörungen (nicht als Dauertherapie).

Verwirrheitszustände verbunden mit Erregtheit und Unruhe bei älteren Personen.

Akute Alkoholentzugssymptome.

Delirium tremens.

**Dosierung/Anwendung**

Das Ziel der Distraneurin-Therapie soll die Kontrolle der Symptome sein, ohne eine übermässige Sedierung zu bewirken.

Die optimal wirksame Dosierung wird am besten individuell bei jedem Patienten durch Dosis-Titration bestimmt. Dies ist in Anbetracht der variablen Bioverfügbarkeit besonders wichtig (vgl. Rubrik «Pharmakokinetik»).

Wie bei allen Sedativa, Hypnotica und Tranquilizern soll die Dosis so niedrig wie möglich gewählt und regelmässig kontrolliert werden. Die Therapie soll bald möglichst abgesetzt werden.

**Korrekte Art der Einnahme**

Die Kapseln sollen ganz geschluckt werden.

Die Mixtur kann mit Wasser oder Saft verdünnt werden. Verdünnungen müssen immer frisch hergestellt und sofort eingenommen werden.

**Schlafstörungen bei älteren Personen**

Beim Zubettgehen sind 10 ml der Mixtur oder 2 Kapseln einzunehmen. Ein graduierter Messbecher (5 ml/10 ml) liegt der Mixtur-Packung bei.

Wird am frühen Morgen eine erhöhte Schläfrigkeit beobachtet, soll die Dosis erniedrigt werden.

Die Gefahr der Gewöhnung bzw. Abhängigkeit ist gegeben. Deshalb wird Distraneurin nicht für eine Dauertherapie empfohlen.

**Verwirrheitszustände, verbunden mit Erregtheit und Ruhelosigkeit bei älteren Personen**

3x täglich 1 Kapsel oder 5 ml Mixtur.

Die Dosis muss dem Schweregrad der Symptome und dem Zustand des Patienten entsprechend individuell gewählt werden.

**Akute Alkoholentzugssymptome**

Clomethiazol ist nicht eine «spezifische» Therapie bei Alkoholismus.

Die Behandlung sollte grundsätzlich im Spital durchgeführt werden. In Ausnahmefällen kann eine Behandlung ausserhalb des Spitals unter Einbeziehung von entsprechend ausgebildetem Personal durchgeführt werden. Es muss gewährleistet sein, dass die tägliche Dosierung von Distraneurin zum Beispiel durch die Spitex-Dienste der Gemeinden gut überwacht wird.

Die Dosis soll individuell gewählt werden, je nach Intensität der auftretenden Symptome und Zustand des Patienten. Der Patient soll sediert, aber noch ansprechbar sein.

Ein stark sedierter Patient soll sorgfältig überwacht werden. Da ein erhöhtes Risiko für eine vermehrte nasopharyngeale/bronchiale Sekretion besteht, soll verhindert werden, dass der Patient während der Therapie auf dem Rücken liegt (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

Folgendes Therapieschema wird empfohlen:

Initialdosis: 2-4 Kapseln. Wenn nötig kann diese Dosis nach einigen Stunden wiederholt werden.

1. Tag (erste 24 Std.): 9-12 Kapseln in 3-4 Dosen aufgeteilt.

2. Tag: 6-8 Kapseln in 3-4 Dosen aufgeteilt.

3. Tag: 4-6 Kapseln in 3-4 Dosen aufgeteilt.

4.-6. Tag: stufenweise Reduktion der Dosis.

Eine Therapie über mehr als 10 Tage wird nicht empfohlen. Jede Kapsel entspricht 5 ml Distraneurin-Mixtur. Falls gewünscht kann jede Kapsel entsprechend substituiert werden.

**Delirium tremens**

Initial werden 2-4 Kapseln verabreicht. Wenn die Sedierung innerhalb von 1-2 Stunden nicht eintritt, können nochmals 1-2 Kapseln gegeben werden, bis der Patient einschläft. Im Zeitraum von 2 Stunden jedoch nicht mehr als 8 Kapseln geben. Als Alternative dient die Mixtur (5 ml Mixtur entspricht ca. einer Kapsel).

Ein stark sedierter Patient soll sorgfältig überwacht werden. Da ein erhöhtes Risiko für eine vermehrte nasopharyngeale/bronchiale Sekretion besteht, soll verhindert werden, dass der Patient während der Therapie auf dem Rücken liegt (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

Wenn die Symptome beherrscht sind, kann die Behandlung beibehalten werden unter Berücksichtigung der im Abschnitt «Alkoholentzugssymptome» empfohlenen Richtlinien. Die Dosis soll anschliessend täglich stufenweise vermindert und die Behandlung innerhalb von 9-10 Tagen abgeschlossen werden.

**Ältere Patienten**

Besondere Vorsicht ist geboten, da mit einer verzögerten Elimination von Clomethiazol gerechnet werden muss.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Bei Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff Clomethiazol oder einen der Hilfsstoffe sowie bei akuter Atmunginsuffizienz.

**Vorsichtsmassnahmen**

Distraneurin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit chronisch pulmonaler Insuffizienz angewendet werden, da das Risiko einer respiratorischen Depression besteht. Über einen fatal verlaufenden kardiorespiratorischen Kollaps wurde berichtet, als Distraneurin mit ZNS-dämpfenden Substanzen kombiniert verabreicht wurde. Wenn solche Substanzen zusammen verabreicht werden, muss die Dosierung entsprechend reduziert werden.

Wird Distraneurin überdosiert, besteht immer das Risiko einer zentral induzierten respiratorischen Depression und eines Kreislaufkollapses.

Eine Hypoxie, verursacht beispielsweise durch kardiale und/oder respiratorische Insuffizienz, kann sich als akuter Verwirrungszustand äussern. Diese Hypoxie muss erkannt werden und eine spezifische Therapie der Ursache ist bei solchen Patienten unerlässlich. Sedativa/Hypnotica sowie Distraneurin sind in diesem Fall zu vermeiden.

Leichte Leberstörungen in Verbindung mit Alkoholismus schliessen die Anwendung von Distraneurin nicht aus. Eine damit verbundene Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit und eine verzögerte Elimination der Substanzen muss jedoch beachtet werden.

Jedoch ist grosse Vorsicht geboten bei Patienten mit schweren Leberschäden und eingeschränkter Leberfunktion. Dies besonders, weil ein beginnendes Leberkoma durch die Sedierung maskiert werden kann. Während der Therapie mit Distraneurin wird von abnormer Leberfunktion, einschliesslich einer Erhöhung der Transaminasen, und in seltenen Fällen von Gelbsucht und cholestatischer Hepatitis berichtet. Ebenso müssen Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen mit Vorsicht behandelt werden.

Beim Lennox-Gastaut Syndrom kann eine paradoxe Verschlechterung auftreten.

Die nasopharyngeale/bronchiale Sekretion kann erhöht sein, in einem Zeitpunkt, in welchem der Patient stark sediert ist und deshalb nicht in der Lage ist, zu husten.

Da Distraneurin psychische und/oder physische Abhängigkeit erzeugen kann, ist die Verschreibung von Distraneurin an suchtgefährdete Patienten oder an Patienten, deren Krankheitsgeschichte vermuten lässt, dass sie eigenmächtig die Dosis erhöhen könnten, mit grosser Vorsicht vorzunehmen.

Distraneurin kann nach längerer Einnahme von hohen Dosen eine physische Abhängigkeit mit Entzugssymptomen wie Konvulsionen, Tremor und organischer Psychose erzeugen. Dies trat vorwiegend bei Verschreibungen an ambulant behandelte Alkoholiker auf.

Distraneurin soll nicht Patienten verschrieben werden, die weiterhin Alkohol konsumieren oder an Alkoholabhängigkeit leiden. Alkohol kombiniert mit Distraneurin, insbesondere bei Alkoholikern mit Zirrhose, kann zu einer fatalen respiratorischen Depression führen, auch wenn es nur kurze Zeit angewendet wird.

Wie mit allen Sedativa/Hypnotika soll während der Behandlung mit Distraneurin die Führung eines Motorfahrzeugs oder die Bedienung von Maschinen unterlassen werden; dies gilt in verstärktem Mass im Zusammenwirken mit Alkohol.

Wird Distraneurin als Hypnotikum korrekt dosiert eingesetzt, sind «Hangover»-Symptome ungewöhnlich, können aber trotzdem auftreten.

Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten, da sie oft über eine erhöhte Bioverfügbarkeit und eine verzögerte Eliminierung von Clomethiazol verfügen.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Schwangerschaftskategorie C.

Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fetale Risiko übersteigt.

Bei Verabreichung von Clomethiazol an Schwangere zusammen mit dem Antihypertonikum Diazoxid wurden in einem Fall neonatale Schädigungen beobachtet; diese Kombination sollte deshalb vermieden werden.

Clomethiazol geht in die Muttermilch über. Es gibt keine Untersuchungen über die Wirkungen von bereits geringen Mengen an Sedativa/Hypnotika und Antikonvulsiva auf das Gehirn des Kindes.

**Unerwünschte Wirkungen**

Häufig treten ein juckendes Gefühl in der Nase und eine Verstopfung der Nase ca. 15-20 Minuten nach der Einnahme auf.

Irritationen der Konjunktiva wurden ebenfalls in einigen Fällen festgestellt. Gelegentlich sind diese Symptome schwerwiegend und können von Kopfschmerzen begleitet sein. Dies ist in der Regel normal nach der Initialdosis. Der Schweregrad dieser Nebenwirkungen nimmt gewöhnlich in den nachfolgenden Dosierungen schnell ab.

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden in den letzten 21 Jahren beobachtet, ohne dass ein kausaler Zusammenhang mit Clomethiazol bestätigt wurde.

**Haut**

Rash, Pruritus und Urticaria.

In seltenen Fällen bullöse Eruptionen.

**Zentrales und peripheres Nervensystem**

Juckendes Gefühl in der Nase, Parästhesien und Kopfschmerzen.

**Augen**

Konjunktivitis.

**Psychische Störungen**

Für Distraneurin wird über Medikamentenmissbrauch und Medikamentenabhängigkeit berichtet. Diese Patienten leiden alle an Alkoholabhängigkeit.

**Gastrointestinale Störungen**

Nausea, Erbrechen, abdominale Schmerzen und Durchfall.

**Störungen im Leber- und Gallensystem**

Abnormale Leberfunktion mit erhöhten Transaminasen. In seltenen Fällen Gelbsucht und cholestatische Hepatitis.

**Kardiovaskuläre Störungen**

In seltenen Fällen Hypotonie, Tachykardie, Herzstillstand, meist im Zusammenhang mit Atemdepression, insbesondere bei Verabreichung von hohen Dosen und bei gleichzeitiger Gabe zusätzlicher ZNS-dämpfender Substanzen.

**Atemwege**

Rhinitis, erhöhte bronchiale Sekretion, Atemdepression (siehe auch unter «Herzstillstand»).

**Allgemeine Störungen**

Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Gesichtssödeme, allergische Reaktionen.

**Interaktionen**

Es gibt klare Hinweise, dass der Metabolismus von Clomethiazol durch Cimetidin gehemmt wird, da die gleichzeitige Verabreichung der beiden Substanzen zu einem erhöhten Blut-/Plasmaspiegel von Clomethiazol führt.

Der Mechanismus der Interaktion zwischen Clomethiazol und Cimetidin ist nicht genau bekannt. Wahrscheinlich vermindert Cimetidin zahlreiche verschiedene P450-Enzyme in vivo. Clomethiazol wird extensiv metabolisiert durch die Isoenzyme CYP2A6, CYP3A4/5 und in geringerem Ausmass durch CYP2B6, CYP1A1 und CYP2C19. Cimetidin hemmt CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 und P450 unspezifisch durch Bindung und/oder durch Bildung eines MI-(Metabolite-Intermediate)-Komplexes.

Zentral dämpfende Substanzen, einschliesslich Alkohol und Benzodiazepine, können die Wirkung von Distraneurin potenzieren und/oder werden durch Distraneurin selber potenziert.

Die Kombination von Propranolol und Clomethiazol hat bei einem Patienten zu einer starken Bradykardie geführt.

Die orale Plasma-Clearance von Chlorzoxazon für Clomethiazol-behandelte Alkoholiker war vermindert im Vergleich mit unbehandelten, gesunden Personen, 4,0±1,8 l/h versus 12,7±5,6 l/h, ungeachtet der ange-

D

# DoloStop®

nommenen induzierten Aktivität von CYP2E1 bei Alkoholikern.

## Überdosierung

Eine Überdosierung von Distraneurin kann zur Bewusstlosigkeit mit tiefem Koma führen, begleitet von respiratorischer und kardiovaskulärer Depression, vergleichbar mit einer Überdosierung von Barbituraten.

### Therapie der Überdosierung

Sicherung der Luftwege, Verabreichung von Sauerstoff (eventuell Kontrolle durch künstliche Beatmung) und Unterstützung des Kreislaufes.

Mit einer erhöhten Sekretion in den oberen Luftwegen, Hypotonie und Hypothermie muss je nach auftretenden Symptomen gerechnet werden. Diese müssen entsprechend behandelt werden.

Fälle von Überdosierungen von Distraneurin mit fatalem Ausgang sind berichtet worden. Dieses Risiko wird erhöht, wenn Distraneurin zusammen mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen (einschliesslich Alkohol) verabreicht wird und insbesondere, wenn die Leberfunktion signifikant beeinträchtigt ist (z.B. bei Alkoholikern mit einer Leberzirrhose).

Es gibt kein spezifisches Antidot für Clomethiazol. Eine Hämo-perfusion mit Hilfe einer Aktivkohlen-Säule zeigt keine Wirkung bei Clomethiazol-Vergiftungen.

## Sonstige Hinweise

### Haltbarkeit

Distraneurin darf nur bis zu dem auf der Packung aufgedruckten Verfalldatum verwendet werden.

Die Kapseln sind bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufzubewahren.

Die Mixtur ist im Kühlschrank (2-8 °C) aufzubewahren.

### IKS-Nummern

40629, 40632.

### Stand der Information

Oktober 2000.

RL88

# DoloStop®

Max Zeller Söhne AG

## Schmerzmittel

### Zusammensetzung

**Wirkstoffe:** 150 mg Propyphenazonum, 250 mg Paracetamololum, 50 mg Coffeinum pro Tablette.

### Eigenschaften/Wirkungen

Die im DoloStop kombinierten Arzneistoffe wirken analgetisch und antipyretisch. Der Wirkungseintritt von Propyphenazon erfolgt nach ca. 15-30 Minuten und seine Wirkung hält 1-3 Stunden an. Bei Paracetamol beträgt die Wirkungs-dauer ca. 4-6 Stunden. Der Zusatz von Coffein hat eine synergistische Wirkung.

### Pharmakokinetik

Paracetamol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch und vollständig (0,5-1,5 Stunden bis zum Erreichen maximaler Serumkonzentrationen) resorbiert. Die normalerweise geringe Plasmaproteinbindung kann bei Überdosierung ansteigen. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber. Die Metaboliten, vor allem Konjugate der Glucuron- und Schwefelsäure, sind unwirksam und werden renal ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 1,5-2,5 Stunden; die vollständige Ausscheidung erfolgt innerhalb 24 Stunden. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4-6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

Propyphenazon wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach oraler Gabe nach 30 Minuten erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 1,5 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist gering (ca. 10%). Der Wirkungseintritt erfolgt rasch (15-30 Minuten); die Wirkdauer beträgt bei normaler Dosierung ca. 1-3 Stunden. Propyphenazon wird hauptsächlich in der Leber, meist über Demethylierung, enzymatisch umgeformt. N-Desmethyl-Propyphenazon, der Hauptmetabolit, tritt im Harn als Enolglucuronid (80%) auf. Die Metaboliten werden zum grössten Teil als Glucuronsäure-Konjugate renal ausgeschieden; unverändertes Propyphenazon findet man nur zu 1% im Harn.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Bei Schmerzen verschiedener Art: rheumatische und postoperative Schmerzen, Migräne, Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Nervenschmerzen, Menstruationsbeschwerden, Schmerzen bei fiebrigen Erkrankungen.

### Dosierung/Anwendung

**Erwachsene** nehmen 1-2 Tabletten bei Bedarf bis 3x tägl. mit reichlich Flüssigkeit, nach dem Essen. Maximale Tagesdosis: 6 Tabletten in 24 Stunden.

**Kinder ab 7 Jahren** nehmen die halbe Erwachsenen-dosis.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Bei bekanntem genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Gefahr hämolytischer Anämie), bei Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe, bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie bei akuter intermittierender Porphyrie.

### Vorsichtsmassnahmen

Bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum Schulalter ist von der Einnahme des Medikamentes abzusehen, da kein ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorliegt.

Paracetamol- und propyphenazonhaltige Arzneimittel sollen nicht über längere Zeit ohne ärztlichen Rat eingenommen werden.

Das Blutbild soll bei Patienten mit Blutbildschäden in der Anamnese überwacht werden.

Selten kann ein Schock eintreten. Warnzeichen dafür sind: Kalter Schweiß, Atemnot, Schwindel, Übelkeit und Benommenheit. Es können Beklemmungsgefühl in der Herzgegend, Pulsjagen und Blutdruckabfall hinzukommen. Diese Erscheinungen können unmittelbar oder bis zu einer Stunde nach Anwendung des Präparates auftreten.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie C. Es sind für DoloStop weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt.

Propyphenazon und Paracetamol sind plazentagängig und treten in der Muttermilch auf; da das Enzymsystem beim Säugling noch nicht voll ausgebildet ist, sollte die Anwendung während der Stillperiode unterbleiben.

## Unerwünschte Wirkungen

Für die Wirkstoffe sind in der Literatur folgende unerwünschte Wirkungen beschrieben: allergische Reaktionen (Hautausschläge, Urticaria) (Paracetamol und Propyphenazon); sehr selten sind Exantheme (Paracetamol und Propyphenazon), allergische Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie (Paracetamol), Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom (Propyphenazon). Sofortreaktionen mit Schocksymptomatik sind beobachtet worden (Propyphenazon). In Einzelfällen kann bei prädisponierten Personen ein Bronchospasmus ausgelöst werden (Analgetika-Asthma) (Paracetamol).

## Interaktionen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol sowie Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z.B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden.

## Überdosierung

Bei erhöhter Einnahme kann es zu Leberfunktionsstörungen bis zum Leberkoma kommen. Ebenfalls wurden Nierenschädigungen durch Nekrosen der Tubuli beschrieben (Paracetamol).

Massnahmen bei einer Intoxikation sind: Magenspülung (in den ersten sechs Stunden nach der Intoxikation), Dialyse, intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren (z.B. Cysteamin, N-Acetyl-Cystein) in den ersten acht Stunden nach der Intoxikation, damit der zytotoxische Metabolit abgebaut werden kann.

## Sonstige Hinweise

### Hinweise

Arzneimittel sollen für Kinder unerreikbaar aufbewahrt werden.

DoloStop ist für Diabetiker geeignet.

### Haltbarkeit

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behältnis mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

### IKS-Nummern

16316.

### Stand der Information

September 1991.

RL88

# Doxylag®

Lagap SA

Antibiotikum der Tetracyclin-Gruppe

## Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Doxycyclinum.

**1 Kapsel** enthält: Doxycyclini hyclas, entspr. 100 mg Doxycyclin.

**Hilfsstoffe:** Color: E 132, Excip. ad capsulum.

## Eigenschaften/Wirkungen

Doxycyclin ist ein Antibiotikum, das gegen eine grosse Anzahl grampositiver und gramnegativer Krankheitserreger wirkt.

Die Wirkung von Doxycyclin ist bakteriostatisch und beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung der Protein-synthese.

### Das bakterielle «in vitro» Erregerspektrum

(Die Zahlen in Klammern geben die Situationen/Organe an, wo der Erreger pathogen wirkt. Siehe Anmerkungen 1-6).

Mehrheitlich empfindliche Erreger (MHK-Wert  $\leq 4$  mg/l):

	MHK-Werte (mg/l);	Anmerkungen
	*MHK90 (mg/l)	
	** Durchschnittswerte	
	oder Bandbreite	

Grampositive bakterielle Erreger		
Staphylococcus aureus	0,1*	(1) (2)
Streptococcus pneumoniae (Diplococcus pneumoniae)	0,19-3;1**	(2)
Gramnegative bakterielle Erreger		
Acinetobacter sp. calcoaceticus	3,2*	(2)
Actinomyces sp.	1,0*	(5)
Bacillus anthracis	0,12-5,0**	(5)
Bacteroides sp.	0,25->8**	
Borrelia burgdorferi	$\leq 0,25$ -2**	
Borrelia recurrentis	1-10**	
Borrelia duttonii	1-10**	
Branhamella (Neu: Moraxella) catarrhalis	0,25*	(2)
Bruceella sp. (bei gleichzeitiger Gabe von Streptomycin)	0,5-2,0**	
Campylobacter fetus (Vibrio fetus)	1,56*	
Chlamydia psittaci	0,03	
Chlamydia trachomatis	$\leq 0,5$ *	
Clostridium sp.	0,1-6,2**	(5)
Francisella tularensis (Pasteurella tularensis)	2-10**	
Hemophilus ducreyi	1,0*	
Hemophilus influenzae	0,5*	(2)
Klebsiella pneumoniae	1->10**	
Leptotrichia sp. (Fusobacterium spec.)	0,1-25**	(5)
Listeria monocytogenes	0,25-1,0**	(5)
Neisseria gonorrhoeae	1,4*	(2)
Neisseria meningitidis	<1,0*	(5)
Rickettsiae sp.	1-10**	(6)
Vibrio cholerae (Vibrio comma)	1,4*	
Yersinia pestis (Pasteurella pestis)	2-10**	
Andere bakterielle Erreger		
Mycoplasma pneumoniae	1,6	
Ureaplasma urealyticum	0,05-0,2**	

Teilweise empfindliche und mehrheitlich mässig empfindliche bakterielle Erreger (MHK-Wert  $>4$ -<16)

	MHK-Werte (mg/l);	Anmerkungen
	*MHK90 (mg/l)	
	** Durchschnittswerte	

	oder Band-		
	breite		
-----			
Grampositive bakterielle			
Erreger			
Streptococcus pyogenes (4)	0,19-50**	(2)	(3)
Streptococcus faecalis	<0,19-≥125**	(2)	(3)
Gramnegative bakterielle			
Erreger			
Enterobacter aerogenes (Aerobacter aerogenes)	6,3-50**	(2)	
Escherichia coli	5->10**	(2)	
Klebsiella sp.	1->300**	(2)	
Shigella sp.	5->10**	(2)	

Erreger, die in der Klinik empfindlich oder mässig empfindlich reagieren und in vitro nicht oder nur schwer kultivierbar sind

Leptosiren.  
 Treponema pallidum, Treponema pertenuis (5).  
 Plasmodium falciparum (Chloroquin-resistente Stämme).  
 Resistente bakterielle Erreger (MHK-Wert ≥16 µg/l).  
 Proteus sp., Pseudomonas sp., viele Klebsiella/Enterobacter sp., Providencia sp.

**Anmerkungen**

- (1) Tetracycline sind nicht Antibiotika der Wahl für die Behandlung von Staphylokokken-Infektionen aller Art.
- (2) Doxycyclin ist nur zur Behandlung von Infektionen mit empfindlichen Keimen indiziert, deshalb wird empfohlen, eine bakteriologische Testung und einen Kulturachweis vorzunehmen, da viele dieser Keime eine Tetracyclin-Resistenz zeigen.
- (3) Streptococcus sp.  
 Streptococcus pyogenes und Streptococcus faecalis sind teilweise resistent gegenüber Tetracyclinen. Ein Therapiebeginn mit Doxycyclin sollte erst bei Vorliegen einer bakteriologischen Testung mit dem Ergebnis «empfindlich» eingeleitet werden.
- (4) Für Infektionen des oberen Respirationstraktes mit beta-hämolytischen Streptokokken der Gruppe A ist Penicillin üblicherweise das Antibiotikum der Wahl, einschliesslich für die Prophylaxe von rheumatischem Fieber.
- (5) Wenn Penicillin kontraindiziert ist, ist Doxycyclin eine Alternativtherapie.
- (6) Rocky Mountain spotted fever, Typhus fever, Q-fever, Rickettsialpox und Tick fevers.  
 Die Empfindlichkeit gegen Doxycyclin lässt sich mittels Dilutionstests oder Disk-Diffusionstests ermitteln, wobei standardisierte Techniken für die Empfindlichkeitsprüfung Anwendung finden, wie diejenigen, welche vom National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) empfohlen werden.  
 Laborresultate in Dilutionstests oder im standardisierten Disk-Diffusionstest sollten nach folgenden Kriterien interpretiert werden:

	empfindlich	mässig empfindlich	resistent
-----			
Dilutionstest:			
Hemmkonzentrationen	≤4 µg/ml	8 µg/ml	≥16 µg/ml
-----			
Diffusionstest:			
(Disk mit 30 µg Doxycyclin):			
Hemmhofdurchmesser	≥16 mm	13-15 mm	≤12 mm

Mässig empfindliche Keime sind empfindlich bei hoher Dosierung oder wenn die Infektion auf Gewebe und Flüssigkeiten begrenzt ist, in denen hohe Antibiotikaspiegel erreicht werden.

Die Mikroorganismen sollten mit Doxycyclin-Disks geprüft werden, da sich bei in-vitro-Tests gezeigt hat, dass Doxycyclin gegen gewisse, gegen andere Tetracycline resistente Sämme, aktiv ist.

**Resistenz**

Obwohl Tetracycline in vitro auch gegen einige Stämme von Acinetobacter, Bacteroides, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli und Klebsiella aktiv sind, ist ein grosser Prozentsatz dieser Stämme resistent gegen Tetracycline. Fast alle Stämme von Proteus, Serratia und Pseudomonas aeruginosa sind gegen Tetracycline resistent.

Obwohl Tetracycline in vitro und in vivo auch gegen einige Staphylokokken- und Streptokokken-Stämme aktiv sind, wird in zunehmendem Masse über Tetracyclin-Resistenz dieser Bakterien berichtet.

**Pharmakokinetik**

**Absorption**

Nach oraler Verabreichung wird der Wirkstoff Doxycyclin aus Doxylag rasch und fast vollständig im Magen-Darmkanal absorbiert (Bioverfügbarkeit ca. 90%). Ungefähr 2-3 Stunden nach der Einnahme werden die höchsten Konzentrationen im Blut erreicht. Eine perorale Einmaldosis von 200 mg ergibt im Mittel eine Spritze von 2,6 µg/ml nach 2 Stunden, die innert 24 Stunden auf 1,45 µg/ml fällt.

Bei wiederholter Dosierung von 100 mg/Tag wird ein Blutspiegel von 2 µg aufrecht erhalten. Die Resorption von Doxycyclin sinkt um etwa 25% in Gegenwart von Milch oder Nahrung im Magen. Auch die Gegenwart von bivalenten Kationen reduzieren die Resorption von Doxycyclin.

**Distribution**

Nach Absorption bindet sich das Doxycyclin zu etwa 90% an die zirkulierenden Proteine und verteilt sich auf die meisten extrazellulären Flüssigkeiten mit Ausnahme der Cerebrospinalflüssigkeit, in welcher seine Konzentration sehr gering bleibt (10-30% der Plasmakonzentration). Verteilungsvolumen = 0,75 ± 0,32l/kg. Tetracycline verteilen sich gut in den meisten Geweben (einschliesslich der Nasennebenhöhlschleimhaut) und Körperflüssigkeiten, einschliesslich Pleuraflüssigkeit, Bronchialsekret, Sputum, Speichel, Aszites, Synovialflüssigkeit, Tränen- und Glaskörperflüssigkeit und der Prostata- und Samenflüssigkeit.

Doxycyclin wird in die Galle verteilt; die Konzentration in der Galle kann das 5-15 fache der Plasmakonzentration betragen.

Tetracycline werden in den reticuloendothelialen Zellen der Leber, der Milz und des Knochenmarks, im Knochen sowie im Dentin und Schmelz der noch nicht durchgebrochenen Zähne gespeichert.

Doxycyclin passiert die Plazentaschranke und findet sich im fötalen Gewebe. Ausserdem diffundiert es in die Muttermilch (30-40% des mütterlichen Blutspiegels).

**Metabolismus**

Doxycyclin wird in der Leber kaum metabolisiert und in seiner aktiven Form ausgeschieden. Ein Teil des Doxycyclins, das auf dem Gallenweg ausgeschieden wird, wird durch Komplexbildung inaktiviert und ist nicht mehr resorbierbar.

**Elimination**

Nach einmaliger Doxycyclin-Einnahme beträgt die Halbwertszeit ungefähr 16 Stunden und nach wiederholter Einnahme ungefähr 23 Stunden. Doxycyclin wird in der Leber konzentriert und über die Galle in den Intestinaltrakt ausgeschieden, von wo es resorbiert werden kann (entero-hepatischer Kreislauf). Doxycyclin passiert die Leber und wird in der Gallenblase konzentriert.

Doxycyclin wird hochkonzentriert, in biologisch aktiver Form im Urin und in den Fäzes ausgeschieden (QO=0,7). Während den ersten 48 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis werden ungefähr 20% des verabreichten Doxycyclins unverändert renal und ungefähr 30% unverändert fäkal ausgeschieden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin Clearance ungefähr 75 ml/Min.) werden etwa 40% der verabreichten Menge von Doxycyclin innert 72 Stunden durch die Nieren ausgeschieden.

**Kinetik in besonderen klinischen Situationen**

**Niereninsuffizienz**

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <10 ml/min.) kann die renale Ausscheidung von 40%/72 Stunden auf 1-5%/72 Stunden des verabreichten Doxycyclins absinken.

Bei Patienten mit normaler bzw. stark eingeschränkter Nierenfunktion sind die Serum-Eliminations-Halbwertszeiten annähernd gleich. Gemäss vorliegenden Studien kumuliert Doxycyclin in üblicher Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht. Deshalb kann Doxycyclin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in der üblichen Dosierung eingesetzt werden.

**Dialyse**

Hämodialyse und Peritonealdialyse verändern die Serum-Halbwertszeit von Doxycyclin nicht.

**Leberfunktionsstörungen**

Über pharmakokinetische Parameter bei Leberfunktionsstörungen liegen keine Angaben vor.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Doxylag ist angebracht in der Behandlung verschiedener infektiöser Krankheiten, deren Keime auf Doxycyclin empfindlich reagieren (siehe Erregerspektrum MHK90).

**Infektionen der Atemwege:** Pharyngitis, Tonsillitis, akute Exacerbationen chronischer Bronchitis.

**Lungeninfektionen:** Lobär- und Bronchopneumonie. Bei Infektionen der oberen Atemwege durch betahämolytische Streptokokken der Gruppe A ist Penicillin das geeignete Antibiotikum.

**Otitis media.**

**Harnwegsinfektionen:** Pyelonephritis, Urethritis, Zystitis, Prostatitis und nicht spezifische Urethritis (nicht gonokokkale Urethritis, Lymphogranuloma venereum). Die akute Gonokokken-Urethritis beim Mann wurde mit Doxylag erfolgreich behandelt.

**Haut- und Weichteilinfektionen:** Impetigo, Furunkulose, Abszesse, infizierte traumatische und postoperative Wunden, Paronychie. Bei Behandlung von Weichteilinfektionen mit Doxycyclin, sollen gleichzeitig die notwendigen chirurgischen Eingriffe vollzogen werden.

**Ophthalmologische Infektionen:** Doxylag ist beim Trachom indiziert, obwohl der Erreger wie Immunofluoreszenz-Untersuchungen zeigen - nicht immer beseitigt wird. Einschluss-Körper-Konjunktivitis (Schwimmbad-Konjunktivitis) kann mit Doxylag oral allein oder in Kombination mit topischen Medikamenten behandelt werden.

**Andere Infektionskrankheiten durch sensible Erreger:** Syphilis (bei Penicillin-Allergie).

Doxylag kann auch in Verbindung mit Amöbiziden in Fällen von akuter Amöbeninfektion eingesetzt werden.

**Dosierung/Anwendung**

**Übliche Dosierung**

Es ist zu beachten, dass die übliche Dosis und Häufigkeit der Verabreichung von Doxylag anders sind als jene von anderen Tetracyclinen. Überschreiten der empfohlenen Dosis kann die Inzidenz der Nebenwirkungen erhöhen. Bei Streptokokken-Infektionen ist die Behandlung während mindestens 10 Tagen durchzuführen, um das Auftreten von rheumatischem Fieber oder Glomerulonephritis zu verhindern.

**Erwachsene:** 200 mg in Einmaldosis am ersten Tag, dann 100 mg/Tag an den folgenden Tagen.

Bei schwereren Infektionen (insbes. chronische Infektionen der Harnwege) sollten während der ganzen Behandlungsdauer 200 mg tgl. gegeben werden.

**Kinder (8-12 Jahren £50 kg):** 4 mg/kg/KG am ersten Tag in Einmaldosis, dann 2 mg/kg/KG auf einmal in den folgenden Tagen. Bei schwereren Infektionen können 4 mg/kg/Tag während der ganzen Behandlungsdauer verabreicht werden. Kinder mit einem Körpergewicht von über 50 kg sollten die für Erwachsene übliche Dosis erhalten.

(Betreffend der Anwendung bei Kindern siehe «Anwendungseinschränkungen».)

**Spezielle Dosierungsanweisungen**

Unkomplizierte Gonokokkeninfektionen (ohne anorektale Infektionen beim Mann): 200 mg pro Tag in einer oder zwei Dosen während 7 Tagen. Alternative Behandlungsmöglichkeit: Initial eine erste Dosis von 300 mg und eine Stunde später eine zweite Dosis von 300 mg. Die Dosen sollten während einer Mahlzeit mit Milch oder mit einem kohlen säurehaltigen Getränk eingenommen werden.

**Primäre und sekundäre Syphilis:** 300 mg/Tag aufgeteilt in mehrere Dosen während 10 Tagen.

**Urethritis durch C. trachomatis (unspez. Urethritis):** 200 mg täglich während 7 Tagen in einer Dosis oder aufgeteilt in 2 Dosen.

**Akute Epididymo-Orchitis verursacht durch C. trachomatis oder N. gonorrhoeae:** 2x tägl. 100 mg oral während mindestens 10 Tagen.

**Infektionen mit U. urealyticum des männlichen Geschlechtsorgans mit ungeklärter Infertilität:** 200 mg/Tag während 4 Wochen. Es ist darauf zu achten, dass bei dieser Indikation sowohl der infizierte Mann als auch dessen Partnerin gleichzeitig und gleichermassen behandelt werden.

**Nicht-Gonokokken-Urethritis verursacht durch Ureaplasma urealyticum:** 200 mg/Tag oral während mindestens 7 Tagen.

**Korrekte Art der Einnahme**

Um Magenbeschwerden vorzubeugen, sollte Doxylag zusammen mit Nahrung oder einem Glas Milch eingenommen werden. Bis heute vorliegende Studien zeigen, dass die Resorption von Doxycyclin durch die gleichzeitige Einnahme von Nahrung oder Milch nicht wesentlich beeinflusst wird.

Es wird empfohlen, Tetracyclinpräparate zusammen mit genügend Flüssigkeit einzunehmen, um das Risiko von einer ösophagealen Reizung und Ulceration zu reduzieren.



# Escograpp® ohne Codein

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen Tetracyclin oder Derivate, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz sowie gegen in Doxylag enthaltene Substanzen.

### Vorsichtsmassnahmen

Die Verwendung von Antibiotika aus der Tetracyclingruppe während der Zahnbildung (2. Schwangerschaftshälfte, Kleinkinder und Kinder bis zu 8 Jahren) kann eine dauerhafte Verfärbung der Zähne (gelb-grau-braun) bewirken. Doxycyclin neigt zur Depotbildung in Knochen und Zähnen (Verlangsamung des Knochenwachstums, Zahnverfärbung); die Anwendung bei Kindern unter 8 Jahren ist daher nicht zu empfehlen, wenn dies nicht durch die Indikation lebenswichtig ist. Diese Beobachtung wird meist bei längerer Behandlungsdauer gemacht, kann aber auch bei wiederholten Behandlungen von kurzer Dauer auftreten. Man hat auch eine Hypoplasie des Zahnschmelzes beobachtet.

Solchen Patientengruppen sollte Doxycyclin nicht verschrieben werden, es sei denn, es gäbe keine anderen wirksamen Antibiotika oder wenn diese kontraindiziert sind.

In einigen Fällen hat man nach der Anwendung von Tetracyclinen eine Photosensibilisierung festgestellt. Diese wird durch Sonnenlicht oder UV hervorgerufen und äussert sich als Sonnenbrand. Patienten, die der Sonne oder UV-Strahlen ausgesetzt sind, sollten auf diese Erscheinung nach der Verwendung von Tetracyclinen aufmerksam gemacht werden. Die Behandlung ist abzuberechnen bei den ersten Anzeichen eines Erythems.

Die antianabole Wirkung der Tetracycline kann die Harnstoffkonzentration im Blut erhöhen.

Die Verwendung von Antibiotika kann manchmal einen Wachstumsanstieg von resistenten Erregern auslösen (insbesondere Mykosen, pseudomembranöse Colitis); eine ständige Überwachung des Patienten ist daher unerlässlich. Wenn ein resistenter Erreger festgestellt wird, soll die Behandlung abgebrochen und durch geeignete Gegenmassnahmen ersetzt werden. Wenn bei der Behandlung einer venerischen Erkrankung der Verdacht auf Syphilis besteht, müssen alle diagnostischen Massnahmen ergriffen werden, einschliesslich die ultramikroskopische Prüfung; serologische Untersuchungen sind monatlich während mindestens 4 Monaten durchzuführen. Infektionen mit betahämolytischen Streptokokken der Gruppe A sollen mindestens 10 Tage lang behandelt werden. Bei längerer Behandlung sollten periodisch die Laborparameter der Organe, des Blutes (einschliesslich Leber- und Nierenfunktion) überprüft werden.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie D.

Es wird empfohlen, das Medikament Frauen während der Schwangerschaft und der Stillzeit nicht zu verschreiben.

Versuche an Tieren haben gezeigt, dass Tetracycline die Plazentaschranke durchdringen und im fötalen Gewebe nachweisbar sind. Sie können schädigende Auswirkungen auf den Fötus haben und eine Verlangsamung des Skelettwachstums bewirken. Es sind ebenfalls Zeichen von Embryotoxizität bei Tieren beobachtet worden, die während der ersten Gestationsperiode mit Tetracyclinen behandelt worden sind. Tetracycline gehen in die Muttermilch über; stillende Mütter sollen daher nicht damit behandelt werden. Doxycyclin erreicht in der Muttermilch 30-40% der mütterlichen Plasmakonzentration.

Wie alle Tetracycline kann auch Doxycyclin eine irreversible Verfärbung der Zähne und eine erhöhte Kariesanfälligkeit bewirken, wenn es während des Zahnwachstums angewendet wird.

## Unerwünschte Wirkungen

**Gastrointestinaltrakt:** Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Zungenentzündung, Mundschleimhautentzündung, Magenschmerzen, Schluckbeschwerden, Schluckweh, Enterocolitis und anogenitale Entzündungspathologie (häufig als Folge einer Vermehrung von *Candida albicans*). Gewisse Fälle von Oesophagitis und peptischer Oesophagitis sind berichtet worden nach der peroralen Anwendung von Tetracyclinen. Es ist äusserst selten, dass eine pseudomembranöse Enterocolitis nach Doxycyclin auftritt.

Selten treten Leberfunktionsstörungen auf.

**Haut:** Maculopapulöse und erythematöse Hautausschläge; selten eine exfoliative Dermatitis. Photosensibilisierung kann auftreten bei der Behandlung mit Tetracyclinen. Diese Reaktion wird durch Sonnenlicht und UV-Strahlung ausgelöst und zeigt sich als starker Sonnenbrand. Die Behandlung muss bei den ersten Anzeichen eines Hauterythems abgebrochen werden.

**Überempfindlichkeit:** Urticaria, angioneurotisches Oedem, Anaphylaxie, anaphylaktische Purpura, Se-

rumkrankheit, Perikarditis, Aufflackern eines Lupus erythematodes.

Nach Anwendung von höheren, therapeutischen Dosen hat man bei Kindern niedrigen Alters eine Verwölbung der Fontanellen und bei Erwachsenen eine gutartige intrakranielle Hypertension beobachtet, die sich aber nach Beendigung der Therapie normalisiert.

**Blut:** Hämolytische Anämie, Thrombocytopenie, Neutropenie, Leucopenie, Agranulocytose und Eosinophilie sind nach Anwendung von Tetracyclinen beobachtet worden.

**Niere:** Es wurde über eine anscheinend dosisabhängige Erhöhung der Serum-Harnstoff-Stickstoffwerte nach Tetracyclingabe berichtet.

**Leber:** Schäden sind sehr selten und nur bei hohen Dosen von Tetracyclinen beschrieben worden.

**Schilddrüse:** Langzeitbehandlung mit Tetracyclinen scheint Ursache von bräunlichen Verfärbungen in der Mitte der Schilddrüse zu sein, die mikroskopisch sichtbar sind; sämtliche Beobachtungen haben bis anhin aber keine anormale Funktion ergeben.

## Interaktionen

Medikamente wie Antazida oder Eisenpräparate, die 2 oder 3 wertige Kationen wie Kalzium, Aluminium, Magnesium und Eisen enthalten, sowie medizinische Aktivkohle und Cholestyramin können die Resorption von Doxycyclin beeinträchtigen und sollten in zeitlichem Abstand von 2-3 Stunden eingenommen werden.

Doxycyclin kann die gerinnungshemmende Wirkung von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ und die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonharnstoffen (orale Antidiabetika) verstärken. Es sollte daher eine Kontrolle der Werte und eventuell eine Neufestsetzung der Dosis dieser Medikamente erfolgen.

Durch die gleichzeitige Anwendung von Doxycyclin und Cyclosporin A kann die toxische Wirkung des Immunsuppressivums erhöht werden.

Doxycyclin darf nicht gleichzeitig mit Methoxyfluran und anderen potentiell niereenschädigenden Stoffen eingesetzt werden, da es zu schädlichen Nebenwirkungen auf die Niere kommen kann.

Bei gleichzeitiger Gabe von Barbituraten, Antiepileptika (Carbamazepin, Diphenylhydantoin) und bei chronischem Alkoholismus kann es zu einem schnelleren Abbau von Doxycyclin kommen, so dass möglicherweise höhere Dosen notwendig sein können.

Die gleichzeitige Gabe von Doxycyclin und  $\beta$ -Laktam-Antibiotika (Penicillin, Cephalosporine) sollte wegen deren Wirkungsabschwächung vermieden werden.

Unter Doxycyclin-Therapie kann der Schutz vor einer Schwangerschaft bei Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht sicher gewährleistet sein.

Kurz vor, während oder nach einer Isotretinoin-Behandlung der Akne ist vor einer Behandlung mit Doxycyclin Abstand zu nehmen, da beide Arzneimittel in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) bewirken können. Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin und Tetracyclin ist die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen von seiten des Magen-Darm-Traktes erhöht.

## Überdosierung

Akute Doxycyclin-Intoxikationen sind bislang nicht beschrieben worden.

Überdosierungen mit Doxycyclin können Nieren- und Leberschädigungen hervorrufen.

### Behandlung der Überdosierung

Im Fall von peroraler Vergiftung symptomatische Behandlung: Entfernung des Giftstoffes (Brechmittel, Magenspülung), Verhinderung der Resorption (Antazida, Kalzium- und Magnesiumsalze) und Überwachung der lebenswichtigen Funktionen.

Dialyse ist nicht wirksam.

## Sonstige Hinweise

### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Urintests auf Zucker, Eiweiss und Urobilinogen können falsch positive Werte ergeben.

Tetracycline interferieren generell mit fluorimetrischen Bestimmungen von Harn-Katecholaminen (falsche Erhöhung der Werte).

### Aufbewahrung

Doxylag darf nur bis zu dem auf der Verpackung mit «Exp» angegebenen Verfalldatum verwendet werden. Zur Qualitätssicherung in der Originalpackung vor Licht und Feuchtigkeit geschützt bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufbewahren.

## IKS-Nummern

42688.

## Stand der Information

März 1994.

RL88

# Escograpp® ohne Codein

G. Streuli & Co. AG

Analgetikum, Antipyretikum, Antirheumatikum

## Zusammensetzung

1 Dragée enthält: Propyphenazonum 200 mg; Salicylamidum 100 mg; Coffeinum 50,0 mg, Acidum ascorbicum 80 mg; Mepyramini maleas 10,0 mg; Excip. pro compr. obduct.

## Eigenschaften/Wirkungen

Escograpp ohne Codein dient der symptomatischen Therapie grippaler und katarrhalischer Infekte. Das Präparat vermag Symptome wie Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen sowie entzündlich-katarrhalische Erscheinungen im Nasen-Rachen- und oberen Bronchialraum zu lindern.

## Pharmakokinetik

Die Plasmaproteinbindung von Salicylamid ist gering. Die Metabolisierung erfolgt zum grossen Teil in der Leber. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt renal. Ein geringer Anteil wird unverändert ausgeschieden.

Die maximale Plasmakonzentration von Propyphenazon wird nach einer nahezu vollständigen Resorption innerhalb einer halben Stunde erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 75%, die Eliminationshalbwertszeit 1-1,5 Stunden. 30 Min. nach oraler Einnahme von 220 mg Propyphenazon wurden maximale Plasmakonzentrationen von 1,5-3,5  $\mu$ g/ml gefunden.

Der Hauptteil wird in der Leber metabolisiert, ein geringer Anteil unverändert im Urin ausgeschieden. Der im Urin ausgeschiedene Hauptmetabolit - N-Desmethylnolglucuronid - macht etwa 80% aller Metaboliten aus.

Die maximale Plasmakonzentration von Coffein wird nach 2 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 4 Stunden. Ca. 2% des unveränderten Wirkstoffes sowie ca. 70% der Metaboliten werden im Urin ausgeschieden.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zur symptomatischen Fiebersenkung und Schmerzlinderung bei Erkältungskrankheiten, grippalen Infekten.

## Dosierung/Anwendung

**Erwachsene und Kinder über 12 Jahre:** 2-3mal täglich 1 Dragée.

**Kinder von 7-12 Jahren:** 1mal, evtl. 2mal täglich 1 Dragée.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber den Inhaltsstoffen; Patienten, die an Asthma oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) leiden, und Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Schmerz- und Rheumamitteln (Analgetika-Asthma) können bei Anwendung von Propyphenazon durch Schockfragmente oder Schock gefährdet sein, hepatische Porphyrie; genetischer Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel, schwere Nierenschäden, hämorrhagische Diathese, Magen-Darm-Ulcera.

### Vorsichtsmassnahmen

Bei Patienten mit vorgeschädigtem Blutbild und bei Langzeitanwendung von Escograpp ohne Codein sollten regelmässig hämatologische Kontrollen durchgeführt werden.

Bei Kindern unter 12 Jahren, bei denen Verdacht auf Virusgrippe oder Windpocken besteht, soll die Anwendung von Escograpp ohne Codein mit Vorsicht erfolgen (Reye-Syndrom). Ein Kausalzusammenhang dieses Syndroms mit der Einnahme von salicylathaltigen Arzneimitteln ist bisher allerdings nicht eindeutig erwiesen.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C.

Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt.

Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen von Propyphenazon existieren in der allgemein zugänglichen Standardliteratur nicht. Theoretisch ist eine wehenhemmende Wirkung sowie ein vorzeitiger Verschluss des Ductus Botalli bei Anwendung vor der Geburt denkbar.

Da eine vitale Indikation für Propyphenazon, Salicylamid, Coffein und Mepyramin nicht gegeben ist und die Erfahrungen mit der Kombination ungenügend sind, soll eine Anwendung während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten und in den letzten sechs Wochen sowie während der Stillperiode vermieden werden.

**Unerwünschte Wirkungen**

Wie bei allen salicylathaltigen Medikamenten kann es insbesondere bei längerer und hochdosierter Anwendung mit Escogripp ohne Codein zu gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen), okkulten Blutungen und Anämien sowie ev. zu Magen- und Darmgeschwüren (Auslösung von Rezidiven) kommen. Noch seltener können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Asthmaanfällen und Hautreaktionen beobachtet werden.

Propyphenazon kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautrötung, Urtikaria oder Schockfragmenten führen. Ein Schock ist ein sehr seltenes Ereignis und kann sich in unterschiedlichem Ausmass durch folgende Warnzeichen äussern: kalter Schweiss, Atemnot, Hautverfärbung, Schwindel, Entzündung der Bindehäute, Juckreiz, Übelkeit, Beklemmungsgefühl in der Herzgegend und Pulsjagen mit Blutdruckabfall. Diese Erscheinungen können unmittelbar oder bis zu einer Stunde nach Anwendung von Propyphenazon auftreten.

Sehr selten wurde über hämatologische Nebenwirkungen (Thrombopenie, Leukopenie u.a.) im Zusammenhang mit Propyphenazon oder salicylathaltigen Kombinationspräparaten berichtet.

**Interaktionen****Salicylamid**

Bei gleichzeitiger Einnahme von Escogripp ohne Codein und Antikoagulantien wie z.B. Cumarinderivaten und Heparin ist eine Verstärkung der Blutungsneigung möglich (Gerinnungskontrollen durchführen).

Gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden resp. anderen nicht-steroidalen Analgetika verstärkt das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen resp. sämtlicher unerwünschter Wirkungen.

In hohen Dosen Wirkungseinschränkung von Sulfonharnstoffen (Hypoglykämie) und Verstärkung der Toxizität von Methotrexat; Verminderung der Wirkung von Probenecid, Sulfipyrazon, Spirinolacton, Furosemid, PAS; Senkung der Plasmaspiegel von Diclofenac.

Bisher sind keine gesicherten Interaktionen mit Propyphenazon beschrieben worden.

**Sonstige Hinweise**

Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden. Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

**IKS-Nummern**

36987.

**Stand der Information**

März 1992.

**FloXal®/- UD**

Bausch &amp; Lomb Swiss AG

**Augentropfen/Augensalbe**

*Antibakterielles Chemotherapeutikum (Gyrasehemmer)*

**Zusammensetzung**

*Augentropfen, Fläschchen zu 5 ml*

*Wirkstoff:* Ofloxacinum 3 mg.

*Konservierungsmittel:* Benzalkonii chloridum 0,025 mg; Excip. ad solut. pro 1 ml.

*Augentropfen, Unidosen (UD)*

*Wirkstoff:* Ofloxacinum 3 mg.

Excip. ad solut. pro 1 ml.

*Augensalbe*

*Wirkstoff:* Ofloxacinum 3 mg.

*Hilfsstoff:* Adeps lanae; Excip. ad unguentum pro 1 g.

**Eigenschaften/Wirkungen**

FloXal Augentropfen und Augensalbe sind 0,3%ige sterile Zubereitungen von Ofloxacin zur Lokalanwendung am Auge. Ofloxacin ist ein Fluorchinolon und hemmt die Bakterien-DNS-Gyrase. Die Gyrase katalysiert die Spiralisierung und Entspiralisierung der chromosomalen und extrachromosomalen Bakterien-DNS. Sie ermöglicht so die Transkription und Replikation der Desoxyribonukleinsäure. Ofloxacin wirkt durch Hemmung der Gyrase bakterizid.

Das Wirkungsspektrum von Ofloxacin umfasst die wesentlichen Keime, welche bei einer Oberflächeninfektion des äusseren Auges auftreten.

Ofloxacin ist normalerweisse gegen Pathogene wirksam, die sich gegen Aminoglykoside (inkl. Gentamicin), Penicilline, Cephalosporine, Tetracycline und Makrolide als resistent gezeigt haben. Innerhalb der Gruppe der fluorierten Chinolone besteht Kreuzresistenz.

Nachfolgend eine Auswahl von pathogenen Erregern am Auge geordnet nach Sensibilität gegen Ofloxacin: Sensible Keime (MHK90  $\leq$  4  $\mu$ g/ml)

Staphylococcus aureus (inkl. methicillin-resistente) et epidermidis, Micrococcus sp., Bacillus sp., Strepto-

coccus pneumoniae, St. faecalis, St. pyogenes, Corynebacterium sp., Listeria monocytogenes, Branhamella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Acinetobacter anitratum, Enterobacter cloacae et aerogenes, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae et oxytoca, Moraxella sp., Proteus mirabilis, Citrobacter freundii, C. diversus, C. amalonaticus, Pseudomonas aeruginosa No. 12 et Ne-6, P. cepacia, Chlamydia trachomatis. Zur Wirksamkeit des Präparates bei Chlamydieninfektionen liegen keine Studien vor. Das Präparat eignet sich also nicht zur Behandlung von Chlamydieninfektionen.

Mässig sensible Keime (4 < MHK90 < 16  $\mu$ g/ml)

Pseudomonas aeruginosa E-2, Pseudomonas maltophilia, Serratia marcescens, Bacteroides fragilis, Clostridien.

**Pharmakokinetik**

*Augentropfen:* Nach der lokalen Gabe von 1 Tropfen Ofloxacin 0,3% konnten bei Kaninchen bakterizide Konzentrationen in der Tränenflüssigkeit während mindestens 30 Min. gemessen werden.

*Augensalbe:* 1 Einzeldosis (1 cm Salbenstrang) enthält 20% mehr Wirkstoff als 1 Augentropfen von FloXal. Aufgrund des guten Verweilens der Salbe im Konjunktivalsack kann für diese Form von mindestens gleichwertigen Wirkstoff-Konzentrationen wie bei den Augentropfen ausgegangen werden.

Daten zur systemischen Belastung nach lokaler Applikation von FloXal am Auge liegen nicht vor. Somit können keine Angaben über das Ausmass der systemischen Resorption gemacht werden.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten****Belegte Indikationen**

Behandlung bakterieller Infektionen des vorderen Augensegmentes und der Adnexe, wie Konjunktivitis, Blepharitis und Blepharokonjunktivitis, welche durch empfindliche Keime hervorgerufen werden.

**Dosierung/Anwendung****Übliche Dosierung für jedes Alter**

*Augentropfen:* 4x tgl. 1 Tropfen in den Bindehautsack einträufeln. Die Dosierung kann je nach den pathologischen Gegebenheiten erhöht werden.

Bei Anwendung von Unidosen für jede Instillation einen neuen Behälter verwenden und diesen nach Gebrauch sofort wegwerfen.

*Augensalbe:* 3x tgl. einen 1 cm langen Salbenstrang in den Bindehautsack einbringen.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe oder gegen chemisch verwandte Chinolonderivate.

**Vorsichtsmassnahmen**

Nicht anwenden bei Infektionen mit Beteiligung der tieferen Augenstrukturen.

Die Augensalbe kann - auch bei bestimmungsgemäsem Gebrauch - kurz nach der Verabreichung die Sehleistung und somit das Reaktionsvermögen im Strassenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen einschränken. Diese Behinderung ist rein mechanisch und verschwindet im Verlauf der Einwirkung der Salbe.

**Hinweis für Kontaktlinienträger**

Bei bakteriellen Augeninfektionen sollen generell keine Kontaktlinsen getragen werden. Dies gilt auch für die Zeit der Anwendung von FloXal.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Schwangerschafts-Kategorie C. Tierstudien haben dosisabhängige unerwünschte Effekte der oralen Anwendung von Ofloxacin auf die Föten gezeigt (Teratogenität). Es existieren jedoch keine kontrollierten Humanstudien. Obwohl bei lokaler Anwendung keine Anhaltspunkte für eine fruchtschädigende Wirkung bestehen, und die täglich lokal applizierte Menge des Ofloxacins nur etwa 0,2% der therapeutisch notwendigen oralen Dosis entspricht, soll die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei zwingender Indikation und unter Berücksichtigung der therapeutischen Alternativen erfolgen.

**Unerwünschte Wirkungen**

Gelegentlich treten folgende unerwünschte Wirkungen auf: vorübergehendes Stechen oder leichte Schmerzen nach Applikation. Insbesondere nach Einbringen der Augensalbe kann die Sehleistung vorübergehend vermindert sein. Systemische anaphylaktische Reaktionen wie Asthma, Dyspnoe, Urtikaria, Erythem, Pruritus sowie lokale Überempfindlichkeitsreaktionen können vorkommen. Geruchs- und Geschmacksstörungen, Lichtempfindlichkeit.

**Interaktionen**

Während der Behandlung mit FloXal sollten keine anderen Augenpräparate, die Schwermetalle (z.B. Zn) enthalten, verwendet werden, da mit einem Wirkungsverlust von FloXal zu rechnen ist.

**Überdosierung**

Bei sachgemässer Anwendung des Präparates sollte es zu keiner Überdosierung kommen.

**Sonstige Hinweise**

*Hinweis:* Während der Behandlung mit FloXal ist unnötige Sonnen- oder Ultraviolettlicht-Exposition (z.B. Höhensonne, Solarium o.ä.) zu vermeiden (mögliche Photosensibilität).

**Haltbarkeit**

Verfalldatum auf der Packung beachten. Unterhalb von 25 °C aufbewahren.

*Augentropfen (Tropfflasche)/Augensalbe:* Nach erstmaligem Öffnen nicht länger als einen Monat verwenden.

*Aufbewahren der Augentropfen (Tropfflasche):* Um die Augentropfen vor Licht zu schützen, sollen sie nach jeder Anwendung wieder in der Faltschachtel aufbewahrt werden.

*FloXal UD (Unidosen):* In den Unidosen verbleibende Restlösung nach der Verwendung sofort wegwerfen.

**IKS-Nummern**

51357, 51358, 55383.

**Stand der Information**

Juni 2000.

RL88

**FSME-Immun® 0,25 ml Junior**

Baxter AG

**AMZV 9.11.2001****Zusammensetzung**

*Wirkstoff:* Frühsommer-Meningoenzephalitis-(FSME)-Virus (inaktiviert).

*Adjuvans:* Aluminiumhydroxidum.

*Hilfsstoffe:* Albuminum humanum (Stabilisator), Natrii chloridum, Dinatrii phosphas dihydricus, Kalii dihydrogenophosphas, Aqua ad iniectionabilia.

*Rückstände aus dem Herstellungsprozess*

*In Spurens:* Saccharum, Formaldehydum, Protaminisulfas, Gentamicinum, Neomycinum.

**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Injektionssuspension zur intramuskulären Anwendung.

1 Fertigspritze zu 0,25 ml (= 1 Einzeldosis) enthält:

Inaktivierte FSME-Viren<sup>1</sup> 1,0-1,38  $\mu$ g.

Aluminiumhydroxid 0,5 mg.

<sup>1</sup> Stamm Neudörfel, Wirtssystem für die Virusvermehrung: Hühnerembryo-Zellen.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

FSME-Immun 0,25 ml Junior dient zur aktiven (vorbeugenden) Immunisierung gegen die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) bei Kindern vom vollendeten 1. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr, die sich dauernd oder vorübergehend in FSME-Endemiegebieten aufhalten.

Hinsichtlich der Impfung bei Kindern wird wegen der Nutzen/Risiko-Abwägung auf die aktuelle Empfehlung des BAGs (Bundesamt für Gesundheit) verwiesen.

Nach vollendetem 16. Lebensjahr soll der FSME-Impfstoff für Erwachsene (FSME-Immun CC) verwendet werden.

**Dosierung/Anwendung****Dosierung****1) Impfschema****Grundimmunisierung****1. Teilimpfung**

*Dosis:* 0,25 ml.

*Zeitpunkt:* -

**2. Teilimpfung**

*Dosis:* 0,25 ml.

*Zeitpunkt:* 1-3 Monate nach der 1. Teilimpfung.

**3. Teilimpfung**

*Dosis:* 0,25 ml.

*Zeitpunkt:* 9-12 Monate nach der 2. Teilimpfung.

**Auffrischimpfung**

*Dosis:* 0,25 ml.

*Zeitpunkt:* 3 Jahre nach der letzten Impfung.

**2) Impfzeitpunkt**

Da der Impfschutz möglichst schon am Beginn der saisonalen Zeckenaktivität bestehen soll, liegt der bevorzugte Impftermin für die 1. und 2. Teilimpfung in der kalten Jahreszeit.

Wird mit der Grundimmunisierung in der warmen Jahreszeit begonnen, so empfiehlt sich bei möglicher Exposition in einem FSME-Naturherd, die 2. Teilimpfung bereits 14 Tage nach der 1. Teilimpfung zu verabreichen, damit möglichst rasch ein schützender Antikörper aufgebaut werden kann (Schnellimmunisierungsverfahren).

F

3) Dauer des Impfschutzes

Einige Wochen nach der 2. Teilimpfung wird bei mehr als 90% der Impflinge eine Serokonversion festgestellt. Um eine Konversionsrate von nahezu 100% zu erreichen, ist die 3. Teilimpfung unbedingt erforderlich.

Die Dauer des Impfschutzes beträgt nach den bisherigen Erfahrungen mit dem Erwachsenen Impfstoff mindestens 3 Jahre.

Für die Entwicklung der oben beschriebenen protektiven Immunität sollten die Anzahl der Dosen und die Zeitintervalle zwischen den Impfungen strikt eingehalten werden.

Bei zeitlicher Überschreitung oder wenn eine Verminderung der Immunkompetenz des Impflings innerhalb des Zeitraumes zwischen 1. und 3. Teilimpfung angenommen werden muss, ist es zweckmässig, den Antikörpertiter zu überprüfen (Speziallaboratorien), um zu klären, ob weitere Impfdosen (ein bis drei Dosen) erforderlich sind.

Spezielle Dosierungsanweisungen

*Kinder mit geschwächter Immunabwehr (einschliesslich Kinder mit immunsuppressiver Therapie)* Alternativ zum Standardimpfschema kann die Antikörperkonzentration 4 Wochen nach der 2. Teilimpfung bestimmt werden und, falls ein schützender Antikörperspiegel nicht erreicht wurde, soll die 2. Teilimpfung wiederholt werden<sup>2</sup>. Die 3. Teilimpfung zur Vollständigkeit der Grundimmunisierung soll dann im vorgesehenen zeitlichen Abstand erfolgen. In Abhängigkeit von den Ergebnissen weiterer Antikörperkonzentrationsbestimmungen können Auffrischungsimpfungen vor dem üblichen Impfabstand von 3 Jahren erfolgen (siehe Eigenschaften/Wirkungen).

<sup>2</sup> Da es aufgrund von Kreuzreaktionen leicht zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann, wird empfohlen, die Bestimmung der FSME Antikörper in qualifizierten Laboratorien durchführen zu lassen.

Art der Anwendung

Vor Gebrauch gut schütteln.

Die Injektion soll intramuskulär in den Oberarm (M. deltoideus) erfolgen. Bei Kindern bis zu 18 Monaten bzw. je nach Entwicklungsstand und Ernährung erfolgt die Injektion in den Oberschenkel (M. vastus lateralis).

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff, auf einen der Hilfsstoffe oder einen der Produktionsrückstände (Formaldehyd, Neomycin, Gentamicin, Protaminsulfat).

Schwere Überempfindlichkeit gegenüber Ei- und Hühnereiwiss (anaphylaktische Reaktion nach oraler Aufnahme von Eiprotein).

Bei akuten fieberhaften Infekten soll die FSME-Impfung zurückgestellt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Bei Kindern kann es, insbesondere nach der Erstimmunisierung, zu Fieberreaktionen kommen. Normalerweise klingt das Fieber innerhalb von 24 Stunden wieder ab. Die nach der zweiten Impfung berichteten Fiebertaten sind im Allgemeinen niedriger als die Fiebertaten nach der ersten Impfung.

Bei Bedarf sollte eine fiebersenkende Prophylaxe oder Behandlung eingeleitet werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen für den Fall einer äusserst seltenen anaphylaktischen Reaktion nach der Impfung geeignete medizinische Behandlungsmöglichkeiten zur Notfallbehandlung bereit stehen.

Eine intravasale Anwendung ist unbedingt zu vermeiden, weil in diesem Falle schwere Unverträglichkeitsreaktionen, z.B. Schocksymptome, auftreten können.

Nicht-schwerwiegende Allergien gegen Hühnereiwiss stellen in der Regel keine Kontraindikation dar. Trotzdem sollen diese Personen nur unter medizinischer Überwachung und der Möglichkeit einer sofortigen Notfallbehandlung geimpft werden.

Bei bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung muss das Risiko einer möglichen Infektion gegen das Risiko einer ungünstigen Beeinflussung der Autoimmunerkrankung durch die Impfung abgewogen werden.

Die Impfindikation ist bei Kindern mit zerebralen Erkrankungen besonders sorgfältig zu stellen.

Erfolgt ein Zeckenstich vor der 1. Teilimpfung oder innerhalb von 14 Tagen danach, vermag die einmalige Gabe von FSME-Immun 0,25 ml Junior nicht vor dem möglichen Ausbruch einer Frühsommer-Meningoenzephalitis zu schützen.

*Hinweis* Durch Zeckenstich kann auch eine Infektion mit Borrelien (Bakterien) erfolgen, die in ihrer Symptomatik Ähnlichkeiten mit der Frühsommer-Meningoenzephalitis aufweist. FSME-Impfstoffe schützen nicht vor Borrelieninfektionen.

Interaktionen

Es liegen keine Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Impfstoffen vor. Die offiziellen Empfehlungen zum zeitlichen Abstand zu anderen Impfungen - inaktivierter oder Lebendimpfstoff - sind einzuhalten. Bei gleichzeitiger Gabe sind verschiedene Applikationsorte zu wählen.

Schwangerschaft/Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien zur Auswirkung auf Schwangerschaft, Embryonalentwicklung, Entwicklung des Fötus und/oder postnatale Entwicklung vor. Während der Schwangerschaft soll FSME-Immun 0,25 ml Junior nicht verabreicht werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich.

Es ist nicht bekannt, ob FSME-Immun 0,25 ml Junior in die Muttermilch übertritt.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass FSME-Immun 0,25 ml Junior die Motorik (z.B. beim Spielen im Freien oder beim Radfahren) oder die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Trotzdem sollte daran gedacht werden, dass Sehstörungen oder Schwindel auftreten können.

Unerwünschte Wirkungen

In einer Sicherheitsstudie an Kindern im Alter von 1 bis 15 Jahren (n= 2400) wurden nach der ersten Impfung folgende Fiebertaten (die Temperatur wurde bei Kindern unter 3 Jahren rektal und bei Kindern und Jugendlichen über 3 Jahre oral gemessen) und andere Nebenwirkungen aktiv dokumentiert. Folgende Fiebertaten wurden ermittelt:

*Im Alter von 1 bis 2 Jahren:* leichtes Fieber (38-39 °C) bei 31,1%; mässiges Fieber (39,1-40,0 °C) bei 4,9%; kein schweres Fieber (>40 °C).

*Im Alter von 3 bis 15 Jahren:* leichtes Fieber bei 6,7%; mässiges Fieber bei 0,7 %; kein schweres Fieber.

Die Fiebertaten ab der zweiten Impfung sind in der Regel niedriger als nach der ersten Impfung. In klinischen Studien wurden folgende Fiebertaten nach der zweiten Impfung berichtet: 22,5% (18/80) bei den 1- bis 2-Jährigen und 5,2% (17/328) bei den 3- bis 15-Jährigen.

Weiterhin wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

*Sehr häufig (>10%):* Schmerzen und Spannungsgefühl an der Impfstelle, Kopfschmerzen.

*Häufig (1-10%):* Schwellung, Verhärtung und Rötung an der Impfstelle, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Erbrechen, Übelkeit, Gelenks- und Muskelschmerzen, Unruhe (beobachtet bei Kindern von 1-5 Jahren), Müdigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl (beobachtet bei Kindern von 6-15 Jahren).

*Gelegentlich (0,1-1%):* Vergrösserung der Lymphknoten.

In einer Anwendungsbeobachtung bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren (n= 1455) wurden folgende Fiebertaten (das Fieber wurde rektal gemessen) nach der 1. Impfung berichtet:

Im Alter von 1 bis 3 Jahren: 23,7%. Im Alter von 4 bis 6 Jahren: 15,4%.

Im Alter von 7 bis 9 Jahren: 9,1%.

Im Alter von 10 bis 12 Jahren: 13,9%.

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden im Rahmen des Spontanmeldesystems berichtet:

Nervensystem

*Sehr selten (<0,01%):* Muskel- und Gelenkschmerzen im Nackenbereich, Schwindelgefühl, unsicherer Gang, Nervenentzündungen unterschiedlichen Schweregrads.

Auge

*Sehr selten (<0,01%):* Sehstörungen wie unscharfes Sehen und Lichtscheu, Augenschmerzen.

Haut- und Subkutanreaktionen

*Sehr selten (<0,01%):* Hautrötungen, Juckreiz.

Allgemeinreaktionen und Reaktionen an der Einstichstelle

*Sehr selten (<0,01%):* Schüttelfrost, Müdigkeit, Schwellung der lokalen Lymphknoten.

Wie bei allen Impfungen kann auch nach der Impfung mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior eine Verstärkung latenter Autoimmunerkrankungen (z.B. Multiple Sklerose oder Iridocyclitis) nicht ausgeschlossen werden und daher ist eine entsprechende Nutzen-Risiko Abwägung erforderlich.

Im zeitlichen Zusammenhang mit FSME-Impfungen wurden *in sehr seltenen Fällen (<0,01%)* entzündliche Reaktionen des Gehirns und bei Kindern unter 3 Jahren Fieberkrämpfe beobachtet.

Überdosierung

Nicht zutreffend.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: J07BA01

Die pharmakodynamische Wirkung des Produkts besteht darin, ausreichend hohe FSME-Antikörpertiter aufzubauen, die einen Schutz gegen das FSME-Virus gewährleisten.

Bei den meisten geimpften Personen hält die Schutzwirkung mindestens 3 Jahre lang an. Auffrischungsimpfungen sollten daher alle 3 Jahre verabreicht werden.

Bei Kindern mit geschwächter Immunabwehr wird eine Bestimmung der spezifischen Antikörper 2 Jahre nach Vervollständigung der Grundimmunisierung empfohlen. Falls notwendig, kann die Auffrischungsimpfung früher als im vorgesehenen zeitlichen Abstand erfolgen.

FSME-IMMUN 0,25 ml Junior bietet nach erfolgter Grundimmunisierung einen 95-98% Schutz gegen die in Europa derzeit bekannten FSME-Virusstämme.

Pharmakokinetik

Nicht zutreffend.

Präklinische Daten

Versuche am Tier lieferten keinen Hinweis auf ein Sicherheitsrisiko für den Menschen.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

FSME-Immun 0,25 ml Junior darf vor der Verabreichung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Bei der Bestimmung von FSME Antikörpern mittels ELISA (Enzym Immunoassay) kann es zu falsch positiven Ergebnissen durch Kreuzreaktion mit Antikörper gegen Flaviviren (z.B. Gelbfieber) in Folge einer Infektion durch oder Impfung gegen diese Viren kommen.

Haltbarkeit

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Exp» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank (2-8 °C) lagern. Nicht einfrieren.

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

Sowohl Einfrieren als auch Lagerung bei höherer Temperatur muss vermieden werden, da Wirksamkeit und Verträglichkeit beeinträchtigt werden können. Falls zutreffend, Impfstoff nicht mehr verwenden!

Arzneimittel für Kinder unerschikbaar aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Vor der Applikation ist die Impfstoffsuspension durch Aufschütteln gut durchzumischen. Der Impfstoff muss visuell auf Fremdpartikel und auf eine Veränderung des Aussehens überprüft werden. Sollte irgendeine Veränderung im Aussehen stattgefunden haben, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Der Impfstoff soll vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen.

Entfernen des Nadelschutzschildes

Die Spritze an dem unteren Teil des Nadelschutzschildes, der am Glaskörper aufsitzt, festhalten.

Mit der anderen Hand den darüberliegenden Teil des Nadelschutzschildes zwischen Daumen und Zeigefinger nehmen und die beiden Teile gegeneinander verdrehen (Sollbruchstelle).

Das abgetrennte Nadelschutzschild in Längsrichtung von der Nadel abziehen.

Nach Abnahme des Nadelschutzschildes ist FSME-Immun 0,25 ml Junior sofort zu verwenden.

Längeres, ungeschütztes Liegenlassen der Injektionsspritze kann zu Sterilitätsverlusten und/oder Verstopfung der Nadel führen. Daher soll das Nadelschutzschild der Fertigspritze nach dem Aufschütteln erst unmittelbar vor Gebrauch abgenommen werden. Die Verabreichung des Präparates sollte inklusive Chargennummer dokumentiert werden. Zu diesem Zweck befindet sich auf der Fertigspritze eine ablösbare Dokumentationsetikette.

Zulassungsvermerk

00683 (Swissmedic).

Zulassungsinhaber

Baxter AG, 8604 Volketswil.

Stand der Information

August 2003.

Gerî® Gisand

Gisand AG

Tabletten

Multivitamin-Mineralstoff-Präparat mit Ginseng-Extrakt

Zusammensetzung

*Vitamina:* Betacarotenum 3 mg (corresp. Retinolum 5000 U.I.), Cholecalciferolum 400 U.I., (+)alfa-



Tocopherolum 74 mg, Thiamini hydrochloridum 15 mg, Riboflavinum 15 mg, Pyridoxini hydrochloridum 15 mg, Cyanocobalaminum 15 µg, Nicotinamidum 4,5 mg, Acidum folicum 0,1 mg, Panthenolum racemicum 20 mg, Biotinum 2,4 µg, Acidum ascorbicum 250 mg.

**Mineralia:** Calcium 50 mg, Magnesium 15 mg, Zincum 25 mg, Selenium 25 µg.

**Alia:** Ginseng Extractum 40 mg, Bioflavonoida 10 mg, Cholini hydroxidum 25 mg, L-Cysteinum 50 mg, L-Methionium 50 mg, L-Glutaminum 50 mg, L-Glutathionum 10 mg, Aromatica, Ethylvanillinum, Exciplens pro compresso.

### Eigenschaften/Wirkungen

Gerä Gisant führt dem Körper wichtige Substanzen zu bei erhöhtem Bedarf an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen. Ginseng-Extrakt und wichtige Aminosäuren wirken zusätzlich stärkend und verbessern die Konzentrationsfähigkeit, z.B. im Alter.

### Pharmakokinetik

Es liegen keine Angaben zur Pharmakokinetik vor.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Adjuvans bei unterkalorischer Kost (z.B. bei einseitiger oder mangelhafter Ernährung, Diät- und Abmagerungskuren).

Rekonvaleszenz.

Herabgesetzte Widerstandskraft.

Verminderte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit.

Allgemeine Ermüdungs- und Erschöpfungszustände.

### Dosierung/Anwendung

Für Erwachsene 1 Tablette pro Tag, vorzugsweise mit dem Frühstück.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Gerä Gisant sollte nicht gleichzeitig mit Präparaten eingenommen werden, welche Vitamin A, Retinoide (in Aknemitteln), oder Vitamin D enthalten.

Das Präparat sollte nicht angewendet werden bei vorbestehender Hypervitaminose A und D, bei Hyperkalzämie, bei Niereninsuffizienz und bei Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe.

#### Vorsichtsmassnahmen

Nicht über längere Zeit in höherer als der empfohlenen Dosierung einnehmen.

#### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C. Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt.

### Unerwünschte Wirkungen

Gelegentlich kann es zu einer Gelbfärbung des Urins kommen, was auf den Gehalt an Vitamin B 2 zurückzuführen ist und völlig harmlos ist.

### Interaktionen

Bis heute sind keine Interaktionen bekannt.

### Überdosierung

Als Zeichen einer langandauernden, hochdosierten β-Carotingabe kann es zu einer Gelbfärbung der Haut kommen, vorzugsweise an Händen, Füssen und im Gesicht.

### Sonstige Hinweise

#### Haltbarkeit

Behälter gut verschlossen, nicht über 25 °C und vor Licht geschützt aufbewahren. Nicht in Reichweite von Kindern aufbewahren.

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Verfalldatum» bezeichneten Datum verwendet werden.

### IKS-Nummern

48449.

### Stand der Information

April 1998.

RL88

## Helixate® NexGen 250/500/1000 IE

CSL Behring (Schweiz) AG

### AMZV

### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** octocog alfa.

**Hilfsstoffe:** Trockensubstanz: Glycinum 58 mg, Natrii chloridum 4,4 mg, Calcii chloridum 0,7 mg, Histidinum 8,0 mg, Saccharum 28,0 mg, Polysorbatum 80 0,2 mg.

**Solvans:** 2,5 ml Aqua ad injectabilia.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionslösung zu 250 IE, 500 IE, 1000 IE.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Bei angeborenem Blutgerinnungsfaktor-VIII-Mangel (Hämophilie A) zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen (sowohl bei zuvor mit Faktor-VIII-Konzentraten behandelten als auch bei nicht vorbehandelten Patienten).

Helixate NexGen enthält keinen von Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

### Dosierung/Anwendung

#### Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Mit jeder injizierten Einheit Faktor VIII pro kg Körpergewicht lässt sich im Mittel ein Anstieg der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma von etwa 2% erreichen. Nach folgenden Formeln kann daher der mit einer gegebenen Dosis zu erwartende Anstieg des Faktor-VIII-Plasmaspiegels ungefähr berechnet werden:

Erwarteter Faktor-VIII-Anstieg (in % der Norm) = 2 × verabreichte Einheiten : Körpergewicht (in kg).

Benötigte Einheiten = Körpergewicht (in kg) × gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (in % der Norm) × 0,5.

Die Dosierung und die Dauer der Faktor-VIII-Gabe richten sich nach dem Gewicht des Patienten, dem Grad des Faktor-VIII-Mangels, Ort und Ausmass der Blutung, Hemmkörpertiter und gewünschter Faktor-VIII-Plasmaspiegel.

#### Therapie von Blutungen

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für eine Faktor-VIII-Mindestaktivität (in % der Norm), die während des angegebenen

Zeitraums nicht unterschritten werden sollten:

Schwere der Blutung	Therapeutischer Faktor-VIII-Plasmaspiegel (in % der Norm)	Erforderliche Behandlungsdauer
Leichte Blutung Tag, (Gelenkblutungen)	30%	mindestens 1 in Abhängigkeit von der Schwere der Blutung
Mittelschwere bis chende Blutung (Muskel- und Mundhöhlenblutungen); kleinere operative Eingriffe (Zahmextraktionen, mittelschwere Operationen); leichtes Schädeltrauma	40-50%	3-4 Tage oder eine ausreichende Wundheilung erzielt ist
Grössere oder lebensbedrohliche Blutung (Schädel, Bauch- oder Brustraum, Magen-Darm-Trakt); grössere Operationen (Gefässoperationen, orthopädische Eingriffe); Knochenbrüche	60-100%	für die ersten 7 Tage, dann 30-50% für weitere 7 Tage

Die Dosis und das Dosierungsintervall sollten im Einzelfall aufgrund der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Insbesondere zu Beginn der Behandlung können höhere Dosen notwendig sein.

Helixate NexGen eignet sich für Patienten aller Altersstufen.

#### Langzeitprophylaxe bei schwerer Hämophilie A

Für die blutungsvorbeugende Dauerbehandlung bei schwerer Hämophilie A sind, soweit nicht anders verordnet, im Abstand von 2 bis 3 Tagen 10 bis 50 IE Helixate NexGen pro kg Körpergewicht zu verabreichen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Einzeldosen erforderlich sein.

#### Art und Dauer der Anwendung

Die gebrauchsfertige Helixate NexGen-Lösung wird intravenös injiziert oder infundiert.

Die Trockensubstanz wird im beigefügten Lösungsmittel nach Erwärmen auf Raumtemperatur (nicht über

37 °C) unter kreisenden Bewegungen vollständig gelöst. Bei der Herstellung und anschliessenden i.v. Gabe der Lösung ist darauf zu achten, dass sterile Bedingungen eingehalten werden.

Mit der angegebenen Dosierungsformel kann der wirkliche Bedarf an Faktor VIII nur annähernd errechnet werden. Das Erreichen einer gewünschten Faktor-VIII-Aktivität im Plasma muss gerinnungsanalytisch überprüft werden. Besonders bei grösseren chirurgischen Eingriffen sind Kontrollen der Faktor-VIII-Plasmaspiegel unerlässlich.

#### Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wird der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht oder wird die Blutung mit der errechneten Dosis nicht beherrscht, ist an das Vorhandensein eines Faktor-VIII-Hemmkörpers (Inhibitor) zu denken. Mit geeigneten Labortests sollte das Vorhandensein von Hemmkörpern überprüft werden.

Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinantem Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit Helixate NexGen ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem grossen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PSSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

### Kontraindikationen

Bekannte Allergie auf Helixate NexGen oder einen Inhaltsstoff.

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamstereiwiss kann die Gabe von Helixate NexGen kontraindiziert sein (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Helixate NexGen enthält Spuren von Mäuse- und Hamstereiwiss. Bei Patienten mit bekannter Allergie auf solche Proteine ist Vorsicht geboten, obwohl in klinischen Studien bisher keine solchen Reaktionen beobachtet wurden.

Patienten sollten auf mögliche frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion oder einer anaphylaktischen Reaktion während der Infusion (Aufreten von Brustbeklemmungen, Schwindel, milder Blutdruckabfall, Übelkeit) hingewiesen werden. Eine symptomatische Behandlung der Überempfindlichkeitsreaktion sollte in angemessener Form eingeleitet werden. Allergische oder anaphylaktische Reaktionen erfordern einen sofortigen Abbruch der Injektion/Infusion. Die Regeln der modernen Schocktherapie sollten befolgt werden. Obwohl die benötigte Dosis anhand der erwähnten Berechnungen geschätzt werden kann, wird dringend empfohlen, die angestrebte Faktor-VIII-Aktivität im Plasma in angemessenen Zeitabständen mit geeigneten Gerinnungstests zu überprüfen. Besonders bei grösseren chirurgischen Eingriffen sind Kontrollen der Faktor-VIII-Plasmaspiegel erforderlich.

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in modifizierten Bethesda-Einheiten (B.E.) quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Blutgerinnungsfaktor VIII korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am grössten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln. Patienten, die mit rekombinantem Faktor VIII behandelt wurden, sollten sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden (siehe auch Unerwünschte Wirkungen). Bei vorbehandelten Patienten (Exposition >100 Tage) mit einer Geschichte von Hemmkörperbildung wurde beim Wechsel der Medikation von einem rekombinanten Faktor VIII-Präparat zu einem anderen in einzelnen Fällen ein Wiederauftreten von Hemmkörpern (mit tiefem Titer) beobachtet.

### Interaktionen

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon und Indometacin beeinträchtigen die Plättchenfunktion und erhöhen die Gefahr von Blutungen. Diese Mittel dürfen bei Blutern nicht angewandt werden. Vorsicht ist auch bei anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika geboten.

H

# Hirudoid® forte

## Schwangerschaft/Stillzeit

Kontrollierte Studien bei Tieren können mit Faktor VIII nicht durchgeführt werden, da durch das Fremdprotein eine Immunantwort induziert wird.

Aufgrund des sehr seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von Helixate NexGen während Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Helixate NexGen sollte in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

## Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Strassenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

## Unerwünschte Wirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei klinischen Studien beobachtet: Die Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig:  $\geq 10\%$ ; häufig:  $\geq 1\%$   $< 10\%$ ; gelegentlich:  $\geq 0,1\%$   $< 1\%$ ; selten:  $\geq 0,01\%$   $< 0,1\%$ .

### Störungen des Immunsystems

**Selten:** Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Benommenheit, Übelkeit, Schmerzen in der Brust/Unwohlsein, leichter Blutdruckabfall). Weiterhin kann die Möglichkeit eines anaphylaktischen Schocks nicht ausgeschlossen werden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

### Nervensystem

**Selten:** Schwindel, Geschmacksstörungen.

### Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

**Selten:** Hautausschlag/Juckreiz.

### Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

**Selten:** Fieber; lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Brennen oder vorübergehende Hautrötung).

Hemmkörper gegen Faktor VIII traten vor allem bei nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) auf. Die Inzidenz der Antikörperbildung entspricht ungefähr der Häufigkeit, die bei Plasma-Faktor-VIII-Konzentraten in vergleichbaren Patientenkollektiven beobachtet wurde.

Die Patienten sollten sorgfältig klinisch beobachtet und geeigneten Labortests auf Hemmkörperbildung unterzogen werden.

In klinischen Studien mit Helixate NexGen entwickelten 9 von 60 (15%) nicht vorbehandelten und minimal vorbehandelten Hämophilie-Patienten neutralisierende Antikörper, davon entwickelten 6 von 60 (10%) einen Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. und 3 von 60 (5%) einen Hemmkörpertiter von weniger als 10 B.E. Die Zahl der Expositionstage bis zum Nachweis der Hemmkörper betrug im Median 9 Tage (Bereich: 3-18 Tage).

Es gab bisher keine Hinweise, dass die während der klinischen Prüfung mit Helixate NexGen vereinzelt Anstiege von Antikörpern gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine klinisch relevant waren. Vorsicht ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Bestandteile dieses Präparates geboten (siehe Kontraindikationen sowie Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

## Überdosierung

Symptome durch Überdosierung von Helixate NexGen sind bisher nicht bekannt.

## Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: B02BD02

Hämophilie A ist eine angeborene Störung der plasmatischen Blutgerinnung aufgrund einer verminderten Aktivität des Faktor VIII. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist bei Hämophilie A verlängert, ebenso bei Hämophilie B (verminderte Faktor IX-Aktivität) und anderen Störungen des intrinsischen Blutgerinnungs-Systems.

Nach Gabe sowohl von Helixate NexGen als auch eines aus Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Konzentrats wird eine vergleichbare Normalisierung der aPTT beobachtet. Der Wirkstoff von Helixate NexGen besitzt die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie der aus Plasma gewonnene Faktor VIII.

In klinischen Studien ist mit jeder injizierten Einheit Helixate NexGen pro kg Körpergewicht ein mittlerer Anstieg der Faktor-VIII-Aktivität von 2% erreicht worden. Dieser Wert ist mit dem für aus Plasma gewonnenem Faktor VIII vergleichbar.

## Pharmakokinetik

Durch die i.v. Applikation ist das Präparat sofort und vollständig bioverfügbar.

Nach Gabe von Helixate NexGen verläuft die Elimination von FVIII aus dem Plasma biphasisch mit einer klinisch relevanten Halbwertszeit, die mit der mittleren

terminalen Halbwertszeit von Plasma-Faktor-VIII (ca. 13 Stunden) vergleichbar ist.

## Präklinische Daten

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit Helixate NexGen wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von Helixate NexGen in vitro und in vivo kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

## Sonstige Hinweise

### Inkompatibilitäten

Helixate NexGen darf nicht mit anderen Arzneimitteln und Infusionslösungen gemischt werden, da dadurch die Gerinnungsaktivität beeinträchtigt werden kann.

Es dürfen ausschliesslich die mitgelieferten Behandlungssets benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

### Haltbarkeit

Das auf der Packung unter «EXP» angegebene Datum darf auf keinen Fall überschritten werden.

### Besondere Lagerungshinweise

#### Fertigarzneimittel

Das originalverpackte Fertigarzneimittel soll bei Temperaturen zwischen +2 °C und +8 °C (im Kühlschrank) aufbewahrt werden. Vor Licht schützen. Flaschen in der Faltschachtel aufbewahren. Nicht einfrieren. Das verpackte Produkt kann bei Raumtemperatur (15-25 °C) für eine begrenzte Periode von 3 Monaten aufbewahrt werden. In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 3-Monatsperiode; das neue Verfalldatum muss auf der Faltschachtel notiert werden.

#### Gebrauchsfertige Lösung

Gelöstes Helixate NexGen nicht mehr kühlen und sofort injizieren. Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Reste der Lösung sind zu verwerfen.

#### Hinweise für die Handhabung

##### Handhabung des Anwendungsbestecks

Bei der Herstellung und anschliessenden i.v. Gabe der Lösung ist darauf zu achten, dass aseptische Bedingungen eingehalten werden.

Die gebrauchsfertige Lösung ist sofort zu verwenden.

1. Hände gründlich mit Wasser und Seife waschen.
2. Erwärmen Sie beide Flaschen (ungeöffnet) auf eine angenehme Temperatur von nicht mehr als 37 °C.
3. Die Schutzkappen entfernen, und die Gummistopfen mit je einem sterilen Tuch reinigen (evtl. mit Desinfektionsspray absprühen).
4. Setzen Sie das Überleitungsgerät so auf die Wasserflasche, dass der Wellenrand zu dieser Flasche zeigt, und drücken Sie beides zusammen.
5. Drehen Sie das Überleitungsgerät mit der Wasserflasche um und setzen Sie beides auf die andere Flasche mit der Trockensubstanz und drücken Sie nochmals zusammen. Halten Sie die drei Teile so fest und warten Sie, bis das Wasser durch das Vakuum vollständig in die Flasche mit Trockensubstanz eingesaugt ist.
6. Wasserflasche mit Überleitungsgerät entfernen und wegwerfen.
7. Mit kreisenden Bewegungen die Trockensubstanz lösen. Nicht schütteln. Sicherstellen, dass die Trockensubstanz vollständig gelöst ist. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln.
8. Filterkanüle auf eine Spritze aufsetzen und in die Flasche mit gelöstem Helixate NexGen einstecken.
9. Flasche nach oben halten und durch langsamen, gleichmässigen Zug des Kolbens die Spritze füllen. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Flasche in die Spritze überführt wurde.
10. Stauschlauch anlegen.
11. Injektionsstelle lokalisieren und aseptisch vorbereiten.
12. Venenpunktion vornehmen und Venenpunktionsbesteck mit Pflaster fixieren.
13. Kolben festhalten, dabei Spritze von der Filterkanüle trennen (diese sollte mit der Nadel in der Flasche stecken bleiben). Venenpunktionsbesteck mit der Spritze verbinden. Bluteintritt in die Spritze ist zu vermeiden.
14. Stauschlauch entfernen.
15. Lösung langsam (1-2 ml/min) injizieren. Nadelposition kontrollieren.
16. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, verwenden Sie eine neue Spritze mit Produkt, das wie oben beschrieben aufgelöst wurde.
17. Soll nicht mehr nachdosiert werden, Venenpunktionsbesteck mit der Spritze entfernen und Tupfer ca. 2 Min. fest auf die Injektionsstelle drücken, dabei den

Arm gestreckt halten. Anschliessend mit kleinem Druckverband die Injektionsstelle versorgen.

## Zulassungsnummer

54154 (Swissmedic).

## Zulassungsinhaber

CSL Behring (Schweiz) AG, Zürich.

## Stand der Information

Juni 2007.

# Hirudoid® forte

Medinova AG

## Venenmittel zum externen Gebrauch

## Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Heparinoidum (Chondroitini polysulfas) e Trachea bovis.

1 g *Emulsionssalbe* bzw. Gel enthält: Heparinoidum (Chondroitini polysulfas) e Trachea bovis 5 mg corresp. 400 U\*.

\* Einheiten bestimmt über die aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

## Hilfsstoffe

**Salbe:** Aromatica, Conserv.: Iimidazolindinyl-Carbamidum, Phenoxyethanolum.

**Gel:** Propylenglycolum, Aromatica.

## Eigenschaften/Wirkungen

Hirudoid forte wirkt antithrombotisch über Angriffspunkte im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System. Es besitzt zusätzlich eine antiphlogistische Wirkung, die auf der Hemmung kataboler Enzyme und der Beeinflussung des Prostaglandin- und Komplementsystems beruht. Durch Aktivierung der Syntheseleistung mesenchymaler Zellen und Normalisierung des Wasserbindungsvermögens der Interzellularsubstanz fördert Hirudoid forte die Regeneration des Bindegewebes.

Hirudoid forte beugt der Entstehung von oberflächennahen Thromben vor, fördert ihre Rückbildung, beseitigt lokale Entzündungsprozesse und beschleunigt die Resorption von Hämatomen und Schwellungen. Hirudoid forte trägt zur Wiederherstellung funktionsfähiger Bindegewebsstrukturen bei.

## Pharmakokinetik

Die Wirksubstanz diffundiert in geringen Mengen aus dem Salben- bzw. Geldepot in die angrenzenden oberflächennahen Gewebe. Im Organismus kommt es zeitabhängig zu einer teilweisen Depolymerisierung und geringgradigen Desulfatierung. Die Wiederfindungsrate im Harn beträgt nach tierexperimentellen Befunden ca. 1% der kutan applizierten Dosis.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Oberflächliche Venenentzündungen.

Entzündungszustände an Krampfadern.

Venenstauungen.

Nachbehandlung von Krampfader-Verödungen oder -Operationen.

Vorbeugende Venenpflege.

Blutergüsse.

Schwellungen.

## Dosierung/Anwendung

Mehrmals täglich einen Salben- bzw. Gelstrang von 3-5 cm (bei Bedarf und zur Initialbehandlung auch mehr) auf die erkrankten Partien und deren Umgebung auftragen. Das Gel leicht verteilen, die Salbe bis zum Verschwinden sanft und ohne Druck einmassieren.

Bei besonders schmerzhaften Entzündungen ist das betroffene Gebiet und seine Umgebung mit Hirudoid forte Salbe vorsichtig zu bestreichen und mit Verbandstoff abzudecken. Über dem Gel sollte wegen seines Alkoholgehaltes kein Verband angelegt werden.

Bei den Tuben zu 100 g ist nur etwa ein Drittel der angegebenen Länge des Salben- bzw. Gelstranges anzuwenden (grösserer Durchmesser der Tubenöffnung).

### Therapiedauer

Die Dauer der Anwendung ist nicht begrenzt, doch sollte bei längerem Fortbestehen der Beschwerden der Arzt um Rat gefragt werden.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Hirudoid forte Salbe und Gel sind kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Heparin, bei Blutungsneigung und bei Thrombozytopenie.

### Vorsichtsmassnahmen

Hirudoid forte Salbe und Gel dürfen nur auf unverletzter Haut (insbesondere nicht auf offene Wunden, auf Schleimhäute, in die Augen und/oder bei eitrigen Prozessen auf die Infektionsstelle) aufgetragen werden.

Bei thrombotischen und thromboembolischen Prozessen darf *nicht* massiert werden.

**Schwangerschaft, Stillzeit**

Schwangerschaftskategorie B. Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für die Föten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. In jahrzehntelanger Anwendung haben sich keine Hinweise auf eine teratogene oder mutagene Wirkung des nach topischer Anwendung nur in geringem Masse systemisch verfügbaren Wirkstoffes ergeben. Gegen eine Anwendung von Hirudoid forte in der Stillzeit bestehen keine Bedenken. Der Übertritt pharmakologisch relevanter Wirkstoffmengen in die Muttermilch kann praktisch ausgeschlossen werden. Zudem unterliegt oral aufgenommenes Chondroitinpoly-sulfat der Verdauung.

**Unerwünschte Wirkungen**

Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können in Einzelfällen auftreten, verschwinden aber in der Regel nach Absetzen des Medikaments. Sollte das nicht der Fall sein, sollte das Präparat abgesetzt und gegebenenfalls eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

**Interaktionen**

Wechselwirkungen mit systemisch angewandten Pharmaka sind bei bestimmungsgemäsem Gebrauch nicht zu erwarten, wurden jedoch nicht systematisch untersucht.

**Überdosierung**

Eine akute oder chronische Überdosierung ist bei bestimmungsgemäsem Gebrauch nicht zu erwarten.

**Sonstige Hinweise**

Hirudoid forte Salbe und Gel dürfen nur bis zu dem auf dem Behälter mit «verwendbar bis» bezeichneten Verfalldatum verwendet werden.

**IKS-Nummern**

39324, 40550.

**Stand der Information**

Mai 1995.  
RL88

**Inflamac® 75 SR**

Spirig Pharma AG

Antirheumatikum/Antiphlogistikum/Analgetikum

**Zusammensetzung**

Wirkstoff: Diclofenacum natricum 75 mg pro caps.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Inflamac 75 SR (Slow Release) enthält das nichtsteroidale Antirheumatikum und Analgetikum Diclofenac als Natriumsalz. Diclofenac ist ein Phenylsigsäurederivat und hat antiphlogistische, analgetische und antipyretische Eigenschaften. Es hemmt die Prostaglandinsynthese und - in hohen Dosen - die experimentell ausgelöste Thrombozytenaggregation.

Inflamac 75 SR eignet sich zur Behandlung mittelstarker rheumatischer Schmerzen. Die Kapseln enthalten magensaftresistente Pellets mit verzögerter Wirkstoff-Freigabe.

**Pharmakokinetik****Absorption**

Diclofenac wird aus Inflamac 75 SR nahezu vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmawerte (C max) liegen im Bereich von 400 ng/ml; wegen der retardierten Wirkstoff-Freigabe werden hohe Wirkstoffspiegel während mehrerer Stunden aufrechterhalten. Auch nach wiederholten Gaben - alle 12 Stunden - ist mit keiner Kumulation zu rechnen.

**Distribution**

Das Verteilungsvolumen von Diclofenac beträgt 0,12 bis 0,17 l/kg. Dieses ist zu mehr als 99% an Serumproteine, vor allem an Albumin, gebunden. Diclofenac penetriert in die Synovialflüssigkeit und erreicht dort Konzentrationen in der Größenordnung der Plasmakonzentration. Es ist plazentagängig, geht jedoch nicht in die Muttermilch über.

**Metabolismus**

Diclofenac wird rasch durch Hydroxylierung und durch Konjugationen mit Glucuronsäure, Taurinamid und anderen Verbindungen metabolisiert.

**Elimination**

Die Ausscheidung von Diclofenac erfolgt bei einer Halbwertszeit von 1,5-2 Stunden weitgehend in Form seiner Metaboliten über die Nieren und, zu einem geringeren Teil, auch über die Galle und mit den Faeces. Der extrarenal eliminierte Anteil (Q o -Wert) beträgt 100%.

**Kinetik in besonderen klinischen Situationen**

Bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion werden keine höheren Plasmakonzentrationen beobachtet. Bei Alterspatienten sind keine klinisch signifikanten Änderungen der Elimination zu verzeichnen.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Entzündliche und degenerative Formen des Rheumatismus:

chronische Polyarthritis, Spondylitis ankylosans; Arthrosen, Gonarthrosen, Spondylosen; extraartikuläre Rheumatismus, Tendinitis, Bursitis, Lumbago;

posttraumatische Entzündungen und Schwellungen; schmerzhaft entzündliche Zustände in der Gynäkologie (Dysmenorrhoe, Adnexitis) und im ORL-Bereich.

**Dosierung/Anwendung**

Morgens und abends je 1 Kapsel Inflamac 75 SR. Für leichtere Fälle, bei denen eine niedrigere Tagesdosis ausreicht, stehen andere Darreichungsformen von Inflamac zu Verfügung. Bei nächtlichen Schmerzen oder Morgensteifigkeit genügt oft 1 Kapsel abends. Das Präparat wird am besten zu einer Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Patienten mit Schluckbeschwerden können die Kapseln öffnen und die Pellets, z.B. in Joghurt, einnehmen.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Ungeklärte Blutbildungsstörungen, Porphyrien; Akute periphere Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt oder spezifische Überempfindlichkeit auf Diclofenac; Asthmatiker, die auf Prostaglandinsynthese-Hemmer reagieren.

**Vorsichtsmassnahmen**

Eine strenge Indikationsstellung und sorgfältige ärztliche Überwachung erfordern Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden, mit Hinweisen auf Magen-Darmgeschwüre in der Anamnese, mit Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder Leberfunktionsstörungen.

Wie auch bei anderen NSAIDs können die Werte eines oder mehrerer Leberenzyme während der Behandlung mit Inflamac 75 SR ansteigen. Dies wurde unter Diclofenac in klinischen Studien beobachtet und kann bei etwa 15% der Patienten eintreten, ist aber selten von klinischen Symptomen begleitet. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist unbekannt. In der Mehrheit dieser Fälle handelt es sich um Erhöhungen im Grenzbereich. Gelegentlich (bei 2,5%) wurden mässige Erhöhungen beobachtet ( $\geq 3$  -  $< 8x$  die obere Normgrenze), während die Inzidenz deutlicher Erhöhungen ( $\geq 8x$  die obere Normgrenze) im Bereich von ungefähr 1% blieben. In den oben genannten klinischen Studien kam es in 0,5% nebst Leberenzym erhöhungen zu klinisch manifesten Leberschädigungen. Die Enzymerhöhungen waren im allgemeinen nach Absetzen des Präparates reversibel. Wie bei anderen NSAIDs sollten auch bei Inflamac 75 SR bei der Langzeittherapie die Leberwerte regelmässig kontrolliert werden.

Inflamac 75 SR sollte abgesetzt werden, falls eine Leberfunktionsstörung anhält oder sich verschlimmert und falls klinische Zeichen und Symptome einer Lebererkrankung (z.B. Hepatitis) sowie andere Manifestationen (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag usw.) auftreten. Zusätzlich zu Leberenzym erhöhungen ist über seltene Fälle von schweren Leberreaktionen, inkl. Ikterus und in Einzelfällen tödlich verlaufende fulminante Hepatitis, berichtet worden. Hepatitis kann ohne Prodromalsymptome auftreten. Bei Patienten mit hepatischer Porphyrie ist Inflamac 75 SR mit Vorsicht anzuwenden, da das Medikament eine Attacke auslösen kann.

Bei einer Langzeittherapie mit Inflamac 75 SR werden, wie bei anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika, Blutbildkontrollen empfohlen. Patienten mit Schwindel oder anderen zentralnervösen Störungen sollten auf das Führen eines Fahrzeuges oder die Bedienung von Maschinen verzichten.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

1. und 2. Trimenon: Schwangerschaftskategorie B. Tierstudien haben keine Risiken für den Föten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

3. Trimenon: Schwangerschaftskategorie D. Wegen möglichen vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli und möglicher Wehenhemmung soll Inflamac 75 SR nicht gegeben werden.

Der Wirkstoff tritt nur in so geringen Mengen in die Muttermilch über, dass für den Säugling keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten sind.

**Unerwünschte Wirkungen**

Alle Prostaglandinsynthese-Hemmer zeigen Nebenwirkungen im Magen- Darm-Bereich, auf das zentrale Nervensystem und auf die Blutbildung. Bei Diclofenac äussern sie sich in erster Linie in Unwohlsein, gelegentlich in Nausea, Erbrechen, Anorexie und Schwindel, selten in Ulzera und Kopfschmerzen. Diese Beschwerden bilden sich normalerweise im Laufe der Behandlung zurück. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Bronchospasmen, Hautreaktionen (u.a. Photosensibilisierungen, Erythema multiforme, Stevens-

Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom) und Störungen der Blutbildung (Thrombozytopenie, Leukopenie, hämolytische Anämie, aplastische Anämie) sind selten. Gelegentlich werden Verschlechterung der Nierenfunktion und Wasserretention beobachtet.

**Leber**

Häufig: Erhöhung der Serum-Aminotransferasen (S-GOT, SGPT), gelegentlich in mässigem Ausmass ( $\geq 3x$  obere Normgrenze) bzw. deutlich ( $\geq 8x$  obere Normgrenze).

Selten: Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht, in Einzelfällen fulminant.

**Interaktionen**

Die renale Elimination von Lithium wird durch gleichzeitige Gabe von Diclofenac verzögert. Acetylsalicylsäure senkt bei gleichzeitiger Applikation die Resorption von Diclofenac. Mit oralen Antikoagulantien und Antidiabetika interferiert Diclofenac nicht, dennoch sind initial regelmässige Kontrollen angezeigt.

Diclofenac kann Methotrexat aus der Serum-Albuminbindung verdrängen und so indirekt dessen Wirksamkeit und Toxizität erhöhen; Digoxin erreicht erhöhte Plasmaspiegel.

Die Wirkung von nichtsteroidalen Antiphlogistika auf die Prostaglandine der Niere kann die Nephrotoxizität von Ciclosporin erhöhen.

**Überdosierung**

Die Behandlung akuter Vergiftungen ist unterstützend oder symptomatisch: Verhinderung der Absorption durch Induktion von Erbrechen, durch Magenspülung und durch Verabreichung von Aktivkohle. Die Therapie von toxischen Wirkungen wie Hypotonie, Niereninsuffizienz, Krämpfen, gastrointestinalen Reizungen und Atemdepression ist symptomatisch.

Forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind wegen der hohen Proteinbindung von Diclofenac kaum hilfreich.

**Sonstige Hinweise****Halbbarkeit**

Inflamac 75 SR soll nur bis zu dem auf der Faltschachtel mit «EXP.» bezeichneten Datum verwendet werden.

**IKS-Nummern**

49747.

**Stand der Information**

Januar 1992.  
RL88

**Isohes® (HES 200/0,5) 6%**

Fresenius Kabi (Schweiz) AG

**Infusionslösung zur Volumensubstitution****Zusammensetzung**

500 ml Isohes (HES 200/0,5) 6% Infusionsbeutel enthalten:

Wirkstoff: 0-(Hydroxyethyl)-amylopectini hydrolysatum (HES 200/0,5) 30,0 g (Massenmittel der molaren Masse MW = 200 000, molare Substitution MS = 0,5).

Hilfsstoffe: Natrii chloridum 4,5 g, Aqua q.s. ad solutionem pro 500 ml.

Osmolarität: ca. 300 mOsm/l.

Kolloidosmotischer Druck (KOD): ca. 38 mbar = ca. 28 mm Hg.

pH-Wert: 4,0-7,0.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Isohes (HES 200/0,5) 6% ist ein Plasmaersatzmittel mit 6% Hydroxyethylstärke in blutisotonischer Natriumchloridlösung. Hydroxyethylstärke ist ein körperfremdes künstliches Kolloid. Das glykogenähnliche Polysaccharid wird durch partielle Hydrolyse und anschliessende Hydroxyethylierung des Amylopectins aus Wachsmaisstärke gewonnen.

Isohes (HES 200/0,5) 6% ist eine annähernd isoosmotische bis leicht hyperosmotische Lösung, die initial einen Volumeneffekt, welcher im Mittel 100% bzw. geringfügig mehr als 100% des infundierten Volumens entspricht, bewirkt. Relevante Volumenverschiebungen werden nicht hervorgerufen, so dass Isohes (HES 200/0,5) 6% in der klinischen Praxis als isovolämische Infusionslösung angewendet werden kann.

Kolloidosmotischer Druck (KOD) und zentraler Venendruck (ZVD) steigen in Abhängigkeit vom zugeführten Volumen deutlich an, bei erniedrigten Werten kommt es zu einer Anhebung in Normbereiche.

Durch den gut steuerbaren Kurzzeitvolumeneffekt (ausreichende Volumenwirkung bzw. hämodynamische Stabilität für ca. 3 Stunden) sowie günstige rheologische Eigenschaften (Senkung der Blutviskosität und des Hämatokrits, Normalisierung der Thrombozytenhyperaggregabilität) ist Isohes (HES 200/0,5) 6% sowohl zum kurz- und mittelfristigen Volumenersatz als auch zur Hämodilution geeignet.

# Isotretinoin-Mepha® 10/20/40

Auf die Blutgruppenbestimmung hat Isohes (HES 200/0,5) 6% keinen Einfluss.

## Pharmakokinetik

### Absorption

Angaben entfallen infolge ausschliesslich intravenöser Verabreichung.

### Distribution

Das Verteilungsvolumen V<sub>D</sub> (Area) beträgt für Isohes (HES 200/0,5) 6% 28,36 l.

### Elimination

Die Elimination von Isohes (HES 200/0,5) 6% erfolgt durch Abbau und Ausscheidung über die Niere. Die Eliminationshalbwertszeit für Isohes (HES 200/0,5) 6% beträgt in einem 2-Kompartiment-Modell für die  $\alpha$ -Phase 6,4 Stunden, für die  $\beta$ -Phase 65,1 Stunden.

HES wird (vergleichbar mit anderen Plasmaersatzmitteln) im Gewebe (im wesentlichen im retikulo-histiozytären System) kurzfristig eingelagert. Obwohl auch mehrere Monate nach HES-Infusion vereinzelt Speichervakuolen in RHS-Zellen festgestellt wurden, bestehen keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der RHS-Funktion. Die Nierenfunktion wird durch die Verabreichung von Isohes (HES 200/0,5) 6% nicht beeinträchtigt.

### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

**Niereninsuffizienz:** Da Isohes (HES 200/0,5) 6% fast ausschliesslich renal ausgeschieden wird, besteht bei wiederholter Verabreichung die Gefahr einer Kumulation je nach Grad der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Bei Nierenversagen mit Oligurie oder Anurie ist die Verabreichung von Isohes (HES 200/0,5) 6% nicht angezeigt (siehe unter «Anwendungseinschränkungen»).

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Gefässauffüllung bei Volumenmangelzuständen; Prophylaxe und Therapie des hypovolämischen Schocks in Zusammenhang mit Verbrennungen, Traumen, Operationen; Hämodilution (z.B. isovolämische Hämodilution).

## Dosierung/Anwendung

Die Tagesdosis und die Infusionsgeschwindigkeit richten sich nach der Höhe des Blutverlustes bzw. dem Hämatokritwert. Dauer und Ausmass der Behandlung richten sich nach Dauer und Ausmass der Hypovolämie. Bei Anwendung zur Hämodilution sind mehrstufige Therapieschemata üblich.

**Tagesdosis:** Bei Volumenersatz beträgt die durchschnittliche Tagesdosis in der Regel 250-1000 ml. 20 ml/kg KG/Tag sollten nur in Ausnahmefällen überschritten werden.

Bei Anwendung zur Hämodilution an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen ist eine Tagesdosis von 500 ml gebräuchlich. Eine Gesamtdosis von 5 Litern sollte nur in Ausnahmefällen überschritten werden, wobei die Dosis auf einen Behandlungszeitraum bis zu 4 Wochen aufgeteilt werden kann.

**Infusionsgeschwindigkeit:** Liegt keine akute Notsituation vor, sollte eine Infusionsdauer von 30 Minuten für 500 ml Isohes (HES 200/0,5) 6% nicht unterschritten werden.

**Art der Verabreichung:** Die Verabreichung erfolgt ausschliesslich als intravenöse Dauertropfinfusion. Die ersten 10-20 ml sollten langsam und unter aufmerksamer Beobachtung des Patienten verabreicht werden, da anaphylaktische Reaktionen nicht gänzlich ausgeschlossen werden können.

Die Infusionsbeutel sind nur zur einmaligen Entnahme bestimmt.

**Spezielle Dosierungsanweisungen:** Bei Schockzuständen, welche hauptsächlich durch Wasser- und Elektrolytenverluste bedingt sind (schweres Erbrechen, Durchfall, Verbrennungen), sollte nach Anfangsbehandlung mit Isohes (HES 200/0,5) 6% die Weiterbehandlung mit einer bilanzierten Elektrolytlösung erfolgen.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Nicht angewendet werden darf Isohes (HES 200/0,5) 6% bei Hypervolämie, Hyperhydratationszuständen, schwerer stauungsbedingter Herzinsuffizienz, Nierenversagen mit Oligurie oder Anurie bzw. Serumkreatinin > 2,0 mg/dl, schweren hämorrhagischen Diathesen, bekannter Überempfindlichkeit gegenüber HES.

### Vorsichtsmassnahmen

Es wird besondere Vorsicht empfohlen bei Patienten mit Lungenödem, dekompensierter Herzinsuffizienz, verminderter Nierenausscheidung, chronischen Lebererkrankungen, hämorrhagischen Diathesen oder Dehydratation mit Einengung des Extrazellulärraumes; in diesem Falle sollte vorerst ein Flüssigkeitserersatz (mit kristalloiden Lösungen) erfolgen. Bei bestehendem Fibrinogenmangel erscheint nach bisherigen Untersuchungen Vorsicht geboten. Über die Anwendung bei Kindern unter 10 Jahren liegen keine Erfahrungen vor.

50

### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie C. Bisher wurden keine embryotoxischen Wirkungen bekannt. Es liegen auch keine Erfahrungen über den Einsatz in der Schwangerschaft und in der Stillperiode vor, daher sind Nutzen bzw. Risiko bei der Anwendung von Isohes (HES 200/0,5) 6% abzuwägen.

## Unerwünschte Wirkungen

Selten wurde von anaphylaktischen Reaktionen auf Hydroxyethylstärke berichtet (Inzidenz - bezogen auf verabreichte Infusionseinheiten - etwa 0,085%). Diese äussern sich meist durch Erbrechen, leichten Temperaturanstieg, Kältegefühl, Juckreiz und Urticaria. Submaxillär- und Ohrspeicheldrüsenvergrößerung, leichte influenzaähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und periphere Ödeme der unteren Extremitäten wurden beobachtet. Schwere Unverträglichkeitsreaktionen mit Schock und lebensbedrohlichen Symptomen (evtl. bis zu Herz-Kreislauf- und Atemstillstand) sind äusserst selten (Inzidenz - bezogen auf verabreichte Infusionseinheiten - etwa 0,006%). Bei Auftreten einer Unverträglichkeitsreaktion ist die Infusion sofort zu stoppen, zugleich sind die üblichen Sofortmassnahmen einzuleiten.

Infusionsstopp.

**Hautreaktionen:** Antihistaminika.

**Tachykardie, Blutdruckabfall, Nausea, Erbrechen:** Antihistaminika und Kortikosteroide, z.B. 100 mg Prednisolon i.v.

**Schock, Bronchospasmus, Herz- und/oder Atemstillstand:** Adrenalin 0,05-0,1 mg langsam i.v.; Kortikosteroide, z.B. 1000 mg Prednisolon i.v.; Volumensubstitution, z.B. 5% Humanalbumin; Sauerstoffapplikation und Durchführung der üblichen Reanimationsmassnahmen.

Sowohl im Verlauf als auch nach Beendigung hochdosierter längerdauernder Hämodilutionstherapie mit HES-Infusionslösungen wurde passageres Auftreten von Juckreiz beobachtet. In seltenen Fällen kann Juckreiz auftreten, der Monate anhalten kann, aber reversibel ist. Er kann derzeit nur symptomatisch behandelt werden.

Der Serumamylasespiegel steigt nach Infusion von Isohes (HES 200/0,5) 6% deutlich an, normalisiert sich aber nach ca. 3-5 Tagen wieder. Diagnostische oder therapeutische Massnahmen sind nicht erforderlich.

Bei Verabreichung hoher Dosen von Isohes (HES 200/0,5) 6% kann eine erhöhte Blutungsneigung (Verdünnungseffekt, evtl. spezifische Wirkung der Substanz) nicht ausgeschlossen werden (die empfohlene Höchstdosierung sollte daher nur in Ausnahmefällen überschritten werden).

Höhere Dosen Isohes (HES 200/0,5) 6% führen über einen Verdünnungseffekt zur Herabsetzung des Hämokrits und der Hämoglobin- und Plasmaproteinkonzentration.

Werte unter 10 g% Hämoglobin bzw. ein Hämatokrit unter 27 gelten als kritisch. Ab einem Gesamteiweiss von <5,0 g% ist die Zufuhr von Albumin angezeigt. Bei Blutverlusten von mehr als 20-25% des zirkulierenden Blutvolumens ist eine Erythrozytenzufuhr unbedingt indiziert.

Eine Kontrolle der Serumelektrolyte (insbesondere Natrium, Kalium und Chlorid) wird empfohlen.

Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist im Rahmen der Therapie mit Isohes (HES 200/0,5) 6% zu achten.

HES kann bei gleichzeitiger Verabfolgung mit Aminoglykosidantibiotika deren Nephrotoxizität potenzieren.

## Interaktionen

Bei Vermischen von Infusionslösungen, Konzentraten zur Infusionsbereitung, Injektionslösungen und Pulvern für Injektionszwecke bzw. Trockensubstanz zur Injektionsbereitung ist die Kompatibilität (Mischbarkeit) jeweils genauestens zumindest visuell zu überprüfen (nicht sichtbare chemische bzw. therapeutische Inkompatibilitäten sind dennoch möglich).

## Überdosierung

Das Risiko einer Kreislaufüberlastung bei zu hoher Dosierung und zu schneller Zufuhr ist zu beachten.

## Sonstige Hinweise

### Inkompatibilitäten

S. «Interaktionen».

### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Eine Beeinflussung klinisch-chemischer Parameter ist möglich (Glukose, Protein, BSG, Biuret, Fettsäure, Cholesterin, Sorbit-Dehydrogenase, spezifisches Gewicht des Urins).

### Halbbarkeit

Isohes (HES 200/0,5) 6% darf nach Ablauf des auf dem Infusionsbeutel ersichtlichen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die Lagerung sollte nicht über 25 °C erfolgen.

Nur klare bis schwach opaleszierende und farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösungen dürfen verwendet werden.

## IKS-Nummern

50403.

## Stand der Information

März 1996.

RL88

# Isotretinoin-Mepha® 10/20/40

Mepha Pharma AG

## AMZV

### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Isotretinoinum (13-cis-Retinsäure).

### Hilfsstoffe

**Isotretinoin-Mepha 10:** (partiell hydriertes) Sojabohnenöl, Antiox.: E 307, E 320; Farbstoffe E 124, Excipients pro capsula.

**Isotretinoin-Mepha 20:** (partiell hydriertes) Sojabohnenöl, Antiox.: E 307, E 320; Farbstoffe E 124, E 132, Excipients pro capsula.

**Isotretinoin-Mepha 40:** (partiell hydriertes) Sojabohnenöl, Antiox.: E 307, E 320; Farbstoffe E 110, Excipients pro capsula.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

**Isotretinoin-Mepha 10 Solucaps**

1 Solucaps enthält: 10 mg Isotretinoin.

**Isotretinoin-Mepha 20 Solucaps**

1 Solucaps enthält: 20 mg Isotretinoin.

**Isotretinoin-Mepha 40 Solucaps**

1 Solucaps enthält: 40 mg Isotretinoin.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Schwere Formen der Akne (wie Acne nodularis; Acne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung), die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erwiesen haben.

## Dosierung/Anwendung

Isotretinoin-Mepha darf nur von Ärzten, die mit der Anwendung von systemischen Retinoiden in der Behandlung der schweren Akne vertraut sind und welche umfassende Kenntnisse der Risiken einer Isotretinoin-Therapie und der notwendigen Kontrollen besitzen oder unter deren Aufsicht, verschrieben werden.

### Übliche Dosierung

Das therapeutische Ansprechen auf Isotretinoin-Mepha und einige seiner Nebenwirkungen sind dosisabhängig und nicht bei allen Patienten gleich. Individuelle Dosisanpassungen während der Therapie sind deshalb erforderlich. Die Therapie mit Isotretinoin-Mepha sollte mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag begonnen werden. Die Dosis liegt für die meisten Patienten zwischen 0,5-1,0 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Bei Patienten mit sehr schwerer Akne oder mit Akne am Rumpf kann eine höhere Tagesdosis von bis zu 2,0 mg/kg Körpergewicht erforderlich sein.

Bei einer kumulierten Dosis von 120 mg/kg Körpergewicht pro Behandlung konnte gezeigt werden, dass die Remissionsraten erhöht und Rezidive verhindert wurden und dass darüber (120-150 mg/kg KG) kein zusätzlicher substanzialer Nutzen zu erwarten ist. Die Therapiedauer bei einem Patienten variiert daher je nach angewendeter Tagesdosis. Eine vollständige Remission der Akne wird normalerweise durch eine 16-24-wöchige Therapiedauer erreicht.

### Spezielle Dosierungsanweisungen

#### Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Erfahrung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist sehr begrenzt (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Falls eine Behandlung trotzdem durchgeführt werden soll, sollte mit einer Dosis von 10 mg/Tag behandelt und anschließend individuell entsprechend der Verträglichkeit angepasst werden.

#### Patienten mit Unverträglichkeit

Bei Patienten, die eine schwere Unverträglichkeit gegenüber der empfohlenen Dosis zeigen, kann die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, was als Konsequenz zu einer längeren Behandlungsdauer und einem höheren Rückfallrisiko führt. Um bei diesen Patienten die bestmögliche Wirkung zu erzielen, sollte die Behandlung mit der höchsten tolerierten Dosierung fortgesetzt werden.

### Simultane Lokalbehandlung

Die gleichzeitige Verabreichung anderer keratolytisch oder exfoliativ wirkender Aknemittel ist nicht indiziert. Eine simultane Strahlenbehandlung (UV-Licht) ist ebensowenig angezeigt.

### Kinder

Isotretinoin-Mepha ist nicht indiziert für die Behandlung der präpubertären Akne. Die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen.

#### Art und Dauer der Anwendung (Applikationsart)

Die Solucaps sollten ein- oder zweimal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Bei der Mehrheit der Patienten wurde ein vollständiges Verschwinden der Akne mit einem einzigen Therapiezyklus erzielt. Im Fall eines deutlichen Rückfalls kann eine erneute Therapie mit Isotretinoin-Mepha in der gleichen Tages- und kumulierten Behandlungsdosis wie vorher durchgeführt werden. Da bis zu acht Wochen nach Beendigung der Therapie noch eine weitere Verbesserung der Akne beobachtet werden kann, sollte eine erneute Behandlung nicht vor Ablauf dieser Frist eingeleitet werden.

#### Kontraindikationen

Isotretinoin-Mepha ist bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert (siehe «Schwangerschaft/Stillzeit»).

Isotretinoin-Mepha ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, dass alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten werden (siehe «Schwangerschaft/Stillzeit»).

Isotretinoin-Mepha ist auch bei Patienten, die gegen Isotretinoin oder einen der Hilfsstoffe allergisch sind, kontraindiziert.

Isotretinoin-Mepha enthält Sojabohnenöl und partiell hydriertes Sojabohnenöl. Daher ist Isotretinoin-Mepha bei Patienten, die gegen Sojabohnen allergisch sind, kontraindiziert.

Isotretinoin-Mepha ist ausserdem kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe,
- mit Leberinsuffizienz,
- mit vorbestehender Hypervitaminose A,
- mit stark überhöhten Blutlipidwerten und die gleichzeitig mit Tetrazyklinen behandelt werden.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

##### Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Dieses Arzneimittel ist TERATOGEN.

Isotretinoin-Mepha ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, alle hier folgenden Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden erfüllt:

Sie leidet an schwerer Akne (wie Acne nodularis oder Acne conglobata oder an einer Akne bei der das Risiko einer dauerhaften Narbenbildung besteht), welche sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erwiesen hat (siehe «Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten»).

Sie versteht das teratogene Risiko.

Sie versteht die Notwendigkeit einer strengen monatlichen Überwachung.

Sie versteht und akzeptiert die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ohne Unterbrechung, 1 Monat vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und 1 Monat nach Beendigung der Behandlung. Es muss mindestens eine, vorzugsweise sollten aber zwei sich ergänzende Massnahmen zur Empfängnisverhütung, inklusive einer Barrieremethode, durchgeführt werden.

Auch im Falle einer Amenorrhö muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.

Sie muss in der Lage sein, die Empfängnisverhütungsmassnahmen zuverlässig durchzuführen.

Sie ist über die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit, sich sofort untersuchen zu lassen, falls das Risiko besteht, dass eine Schwangerschaft eingetreten ist, informiert und versteht sie.

Sie versteht die Notwendigkeit und akzeptiert, Schwangerschaftstests vor, während und 5 Wochen nach dem Ende der Therapie durchzuführen.

Sie hat bestätigt, dass sie die Gefahren und notwendigen Vorsichtsmassnahmen, die mit der Anwendung von Isotretinoin-Mepha verbunden sind, verstanden hat.

Diese Voraussetzungen gelten auch für Frauen, welche gegenwärtig nicht sexuell aktiv sind, es sei denn, dass der verschreibende Arzt der Meinung ist, dass es zwingende Gründe gibt, die dafür sprechen, dass das Risiko des Auftretens einer Schwangerschaft nicht besteht.

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass:

Die Patientin die Voraussetzungen des o.g. Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt, einschliesslich einer Bestätigung, dass sie über einen adäquaten Grad an Verständnis verfügt.

Die Patientin bestätigt, dass sie die o.g. Voraussetzungen erfüllt.

Die Patientin seit mindestens 1 Monat vor Beginn der Behandlung eine oder vorzugsweise zwei Methoden der effektiven Empfängnisverhütung, inklusive einer Barrieremethode, durchführt und die zuverlässige Empfängnisverhütung während der gesamten Zeit der Behandlung und für einen Monat nach Ende der Behandlung weiterführen wird.

Schwangerschaftstests mit negativem Resultat vor, während und 5 Wochen nach dem Ende der Behandlung durchgeführt wurden. Die Daten und Resultate der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden.

##### Empfängnisverhütung

Weibliche Patientinnen müssen umfassende Informationen zur Schwangerschaftsverhütung erhalten und zur Beratung über Empfängnisverhütung überwiesen werden, falls sie noch keine wirksame Empfängnisverhütung durchführen.

Als minimale Voraussetzung müssen Frauen mit dem potentiellen Risiko einer Schwangerschaft mindestens eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung durchführen. Vorzugsweise sollte die Patientin zwei sich ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, inklusive einer Barrieremethode, anwenden. Die Empfängnisverhütung sollte, auch bei Patientinnen mit Amenorrhö, für mindestens 1 Monat nach dem Ende der Behandlung mit Isotretinoin-Mepha fortgesetzt werden.

##### Schwangerschaftstests

Es wird geraten, medizinisch überwachte Schwangerschaftstests mit einer minimalen Sensitivität von 25 mI.E./ml während der ersten 3 Tage des Menstruationszyklus wie folgt durchzuführen:

##### Vor Behandlungsbeginn

Um die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor Beginn der Kontrazeption auszuschliessen, wird empfohlen, dass ein erster medizinisch überwachter Schwangerschaftstest gemacht wird und das Datum und das Ergebnis dokumentiert werden. Der Zeitpunkt, wann dieser Schwangerschaftstest durchgeführt wird, sollte sich bei Patientinnen ohne regelmässigen Zyklus an den sexuellen Aktivitäten der Patientin orientieren und ca. 3 Wochen nach dem letzten ungeschützten Geschlechtsverkehr der Patientin durchgeführt werden. Der verschreibende Arzt muss die Patientin über Schwangerschaftsverhütung aufklären.

Ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest muss auch bei der Untersuchung, bei der das Arzneimittel verschrieben wird oder während der 3 Tage vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt, durchgeführt werden und sollte so lange hinausgeschoben werden, bis die Patientin mindestens 1 Monat lang eine zuverlässige Empfängnisverhütung angewandt hat. Dieser Test soll sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie mit der Behandlung mit Isotretinoin-Mepha beginnt.

##### Kontrolluntersuchungen

Kontrolluntersuchungen müssen in Intervallen von 28 Tagen festgesetzt werden. Unter Berücksichtigung der sexuellen Aktivität der Patientin und der Menstruationsanamnese (abnormale Menstruationen, Ausfall von Perioden, Amenorrhö) in der näheren Vergangenheit, muss festgestellt werden, ob regelmässige monatliche Schwangerschaftstests unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden müssen. Wo es notwendig erscheint, muss bei dem Untersuchungstermin zur Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch beim verschreibenden Arzt ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

##### Am Ende der Behandlung

Fünf Wochen nach dem Ende der Behandlung muss bei Frauen ein letzter Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschliessen.

##### Verschreibungs- und Abgabeeschränkungen

Verschreibungen für Isotretinoin-Mepha müssen für Frauen im gebärfähigen Alter auf einen Behandlungszeitraum von <sup>30</sup>

Tagen limitiert sein, und eine Fortsetzung der Therapie erfordert eine erneute Verschreibung. Idealerweise sollten der Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe von Isotretinoin-Mepha am selben Tag erfolgen. Die Abgabe von Isotretinoin-Mepha muss innerhalb von maximal 7 Tagen nach der Ausstellung des Rezeptes erfolgen.

##### Männliche Patienten

Die verfügbaren Daten lassen darauf schliessen, dass das Niveau der Exposition der Mutter durch den Samen von männlichen Patienten, die Isotretinoin erhalten, kein ausreichendes Ausmass erreicht, um mit einer teratogenen Wirkung von Isotretinoin in Zusammenhang gebracht zu werden. Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie das Arzneimittel mit niemandem, vor allem nicht mit Frauen, teilen dürfen.

##### Zusätzliche Vorsichtsmassnahmen

Die Patienten müssen dazu angehalten werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht benötigte Solucaps am Ende der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben.

Aufgrund des potentiellen Risikos für den Fötus einer schwangeren Frau, welche eine Transfusion erhält, dürfen Patienten während der Behandlung mit Isotretinoin-Mepha und für 1 Monat nach Beendigung der Behandlung kein Blut spenden.

##### Aufklärungsmaterial

Um dem verschreibenden Arzt, dem Apotheker und den Patienten zu helfen, eine fetale Isotretinoin-Exposition zu vermeiden, stellt die Zulassungsinhaberin Aufklärungsmaterial zur Verfügung, um die Warnungen vor der Teratogenität von Isotretinoin zu verstärken, vor Behandlungsbeginn Ratschläge zur Kontrazeption zu erteilen und Aufklärung über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests zu liefern: Ratgeber für Patientinnen und Patienten.

Anwendungsrichtlinien und Therapieleitfaden für Ärztinnen und Ärzte.

Alle Patienten, männliche und weibliche, müssen vom Arzt in vollem Umfang über das teratogene Risiko und über die strengen Schwangerschaftsverhütungsmassnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufgeklärt werden.

##### Psychiatrische Störungen

Bei Patienten, welche mit Isotretinoin behandelt wurden, wurde über Depressionen, Verschlechterung bestehender Depressionen, Angstgefühle, Tendenz zu Aggressivität, Stimmungsschwankungen, psychotische Symptome und, sehr selten, Suizidversuche und Suizide (siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen») berichtet. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Patienten mit einer Depression in der Anamnese nötig und alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Depression überwacht und wenn nötig einer angemessenen Behandlung zugeführt werden. Möglicherweise reicht ein Abbruch der Therapie mit Isotretinoin-Mepha nicht aus, um die Symptome zu lindern und daher kann eine weitere psychiatrische oder psychologische Untersuchung notwendig sein.

##### Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautgewebes

Bei Therapiebeginn zeigt sich gelegentlich eine akute Verschlechterung der Akne. Diese geht jedoch im Therapieverlauf gewöhnlich innerhalb von 7-10 Tagen zurück und erfordert normalerweise keine Dosisanpassung.

Eine intensive Sonnenlicht- oder UV-Strahlenexposition muss vermieden werden. Wenn nötig muss ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor, mindestens Lichtschutzfaktor 15, eingesetzt werden.

Aufgrund des Risikos der Bildung von hypertrophem Narbengewebe in atypischen Zonen und, seltener, von postinflammatorischer Hyper- oder Hypopigmentierung der behandelten Zonen, muss eine aggressive chemische Dermabrasion und kutane Laserbehandlung bei Patienten während der Therapie mit Isotretinoin-Mepha und für mindestens 5-6 Monate nach dem Ende der Behandlung vermieden werden. Aufgrund des Risikos des Abrisses der Epidermis muss eine Wachsepilation bei Patienten, welche mit Isotretinoin-Mepha behandelt werden, während eines Zeitraums von mindestens 6 Monaten nach der Behandlung vermieden werden.

Da lokale Irritationen zunehmen könnten, muss die gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin-Mepha zusammen mit topischen keratolytisch wirksamen oder schädlichen Aknetherapeutika vermieden werden (siehe «Interaktionen»).

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie von Behandlungsbeginn an eine feuchtigkeitspendende Hautsalbe oder -creme und einen Lippenbalsam benutzen sollen, da Isotretinoin voraussichtlich zu Trockenheit der Haut und der Lippen führt.

##### Augenleiden

Trockene Augen, Trübung der Hornhaut, verminderter Nachsehen und Keratitis bilden sich normalerweise nach Beendigung der Therapie zurück. Bei trockenen Augen kann die Anwendung einer Augensalbe zur Befeuchtung oder einer Tränenersatztherapie helfen. Eine Unverträglichkeit von Kontaktlinsen, welche für den Patienten das Tragen einer Brille während der Therapie erforderlich macht, kann auftreten.

Auch über eine Verminderung des Nachsehens wurde berichtet (siehe «Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen») und sie trat bei einigen Patienten plötzlich auf. Patienten mit Augenproblemen sollten zur Untersuchung an einen Ophthalmologen überwiesen werden. Ein Abbruch der Therapie mit Isotretinoin-Mepha kann notwendig sein.

##### Hörstörungen

Bei Patienten, welche mit Isotretinoin-Mepha behandelt wurden, wurde von Hörstörungen berichtet. In einigen Fällen waren diese Hörstörungen nach Abset-

zen der Therapie nicht reversibel. Wenn während der Behandlung mit Isotretinoin eine Hörstörung oder ein Tinnitus auftritt, soll die Behandlung mit Isotretinoin-Mepha sofort abgebrochen werden.

#### *Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen*

Myalgie, Arthralgie und erhöhte Serum-Creatinphosphokinase-Werte wurden bei Patienten, die Isotretinoin erhielten, berichtet, vor allem bei solchen, die anstrengende physische Aktivitäten ausübten (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Knochenveränderungen, wie vorzeitiger Schluss der Knochenwachstumsfugen, Hyperostosen und Kalzifizierung von Sehnen und Bändern traten nach mehrjähriger Anwendung in sehr hohen Dosen bei der Behandlung von Keratinisationsstörungen auf. Die Höhe der Dosierung, die Therapiedauer sowie die totale kumulative Dosis lagen bei diesen Patienten im Allgemeinen weit über denen, welche für die Aknebehandlung empfohlen werden.

#### *Benigne Erhöhung des Schädelinnendrucks*

Über Fälle einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks wurde berichtet, einige bei gleichzeitiger Anwendung mit Tetracyklinen (siehe «Kontraindikationen» und «Interaktionen»). Zeichen und Symptome einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks sind unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Visusstörungen und Papillenödem. Patienten, bei denen es zu einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks kommt, müssen die Behandlung mit Isotretinoin-Mepha unverzüglich abbrechen.

#### *Funktionsstörungen der Leber und der Galle*

Die Leberenzyme müssen vor der Behandlung, 1 Monat nach Beginn der Behandlung und danach in Intervallen von 3 Monaten kontrolliert werden, es sei denn, dass eine häufigere Überwachung klinisch indiziert ist. Vorübergehende und reversible Erhöhungen der Lebertransaminasen wurden gemeldet. In vielen Fällen lagen diese Veränderungen im normalen Bereich und die Werte gingen während der Behandlung auf das Ausgangsniveau zurück. Dennoch muss in Fällen, in denen eine klinisch relevante Erhöhung der Transaminasewerte anhält, eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

#### *Niereninsuffizienz*

Niereninsuffizienz und Nierenversagen beeinträchtigen die Pharmakokinetik von Isotretinoin nicht. Daher kann Isotretinoin-Mepha an Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben werden. Es ist jedoch ratsam, dass die Patienten mit einer geringeren Dosis beginnen und diese schrittweise bis zur maximalen tolerierten Dosis erhöht wird (siehe «Dosierung/Anwendung»).

#### *Fettstoffwechsel*

Die Serumlipide (Nüchternwerte) müssen vor der Behandlung, 1 Monat nach Beginn der Behandlung und danach in Intervallen von 3 Monaten kontrolliert werden, es sei denn, dass eine häufigere Überwachung klinisch indiziert ist. Üblicherweise normalisieren sich erhöhte Serumlipidwerte nach einer Reduktion der Dosis oder Beendigung der Therapie wieder und können auch auf diätetische Massnahmen ansprechen. Isotretinoin ist mit einer Erhöhung der Plasmatriglyceridwerte in Zusammenhang gebracht worden. Wenn eine Hypertriglyceridämie nicht auf einem akzeptablen Niveau kontrollierbar ist, oder wenn Symptome einer Pankreatitis auftreten (siehe «Unerwünschte Wirkungen»), muss die Behandlung mit Isotretinoin-Mepha abgebrochen werden. Werte, die 800 mg/dl oder 9 mmol/l überschreiten, sind manchmal mit einer akuten Pankreatitis, die tödlich verlaufen kann, verbunden.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine Therapie mit Isotretinoin-Mepha muss besonders bei Risikopatienten abgewogen werden. Dies betrifft Patienten mit Diabetes, Übergewicht, erhöhtem Alkoholkonsum, gestörtem Lipidmetabolismus oder familiären Störungen des Lipidmetabolismus. Häufigere Kontrollen der Lipide und/oder des Blutzuckers werden bei diesen Patienten empfohlen. Die kardiovaskulären Folgen der durch Isotretinoin-Mepha bedingten Hypertriglyceridämie sind nicht bekannt.

#### *Gastrointestinale Beschwerden*

Isotretinoin wurde mit entzündlichen Darmerkrankungen (inklusive regionaler Ileitis) bei Patienten ohne Darmprobleme in der Anamnese in Zusammenhang gebracht. Beim Auftreten schwerer (blutiger) Diarrhoe sollten die Patienten Isotretinoin-Mepha unverzüglich absetzen.

#### *Allergische Reaktionen*

Selten wurden anaphylaktische Reaktionen gemeldet, in einigen Fällen nach vorheriger topischer Retinoidexposition. Allergische Hautreaktionen werden selten gemeldet. Schwere Fälle von allergischer Vasculitis, oft mit Purpura (Hämatome und rote Flecken) an den Extremitäten und mit extrakutaner Beteiligung, wurden gemeldet. Schwere allergische Reaktionen machen einen sofortigen Abbruch der Therapie und eine

sorgfältige Überwachung notwendig.

Der in Isotretinoin-Mepha enthaltene Azofarbstoff E 124 kann Überempfindlichkeitsreaktionen an Haut und Atmungsorganen auslösen, insbesondere bei Patienten mit Asthma, chronischer Urtikaria oder mit Überempfindlichkeit auf nichtsteroidale Antirheumatika. Deshalb soll Isotretinoin-Mepha bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

#### *Fruktose-Intoleranz*

Isotretinoin-Mepha enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### *Hochrisikopatienten*

Bei Patienten mit Diabetes, Übergewicht, Alkoholismus oder einer Fettstoffwechselstörung, die sich einer Behandlung mit Isotretinoin-Mepha unterziehen, können häufigere Untersuchungen der Serumlipid- und/oder Blutzuckerwerte nötig sein. Über erhöhte Nüchternblutzuckerwerte wurde berichtet und neue Fälle von Diabetes wurden während der Isotretinoin-Behandlung diagnostiziert.

#### **Interaktionen**

Die gleichzeitige Therapie mit Isotretinoin-Mepha und Vitamin A muss vermieden werden, da Symptome einer Hypervitaminose A verstärkt auftreten können.

Da auch Tetracyklone eine intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) verursachen können, ist ihre Kombination mit Isotretinoin-Mepha kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Da lokale Irritationen zunehmen könnten, muss die gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin-Mepha zusammen mit topischen keratolytisch wirksamen oder schädlichen Aknetherapeutika vermieden werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Orale Kontrazeptiva: siehe «Schwangerschaft/Stillzeit».

#### **Schwangerschaft/Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Eine Schwangerschaft ist eine absolute Kontraindikation für eine Behandlung mit Isotretinoin-Mepha (siehe «Kontraindikationen»).

Wenn trotz der Vorsichtsmassnahmen während der Behandlung mit Isotretinoin-Mepha oder im Monat darauf eine

Schwangerschaft eintritt, besteht ein grosses Risiko äusserst ernsthafter und schwerwiegender Missbildungen für den Fötus.

Zu den fetalen Missbildungen, die mit einer Isotretinoin-Exposition in Zusammenhang stehen, gehören Fehlbildungen des Zentralnervensystems (Hydrocephalus, Missbildungen/Fehlbildungen des Kleinhirns, Microcephalus), Dysmorphie des Gesichts, Gaumenspalte, Fehlbildungen des äusseren Gehörgangs (Fehlen der Ohrmuschel, schmaler oder fehlender externer Gehörgang), Fehlbildungen der Augen (Microphthalmie), kardiovaskuläre Fehlbildungen (konotrunkale Missbildungen wie Fallot Tetralogie, Transposition der grossen Gefässe, Septumdefekte), Fehlbildungen der Thymusdrüse und der Nebenschilddrüsen. Ausserdem ist die Inzidenz von Spontanaborten erhöht.

Wenn es bei einer Frau, die mit Isotretinoin-Mepha behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Patientin muss zur Abklärung und Beratung an einen Teratologen oder an einen Arzt mit Erfahrung in Teratologie überwiesen werden.

##### *Stillzeit*

Da Isotretinoin eine hohe Lipophilie aufweist, ist ein Übertritt in die humane Muttermilch höchst wahrscheinlich. Isotretinoin-Mepha darf von stillenden Frauen deshalb nicht eingenommen werden.

##### *Orale Kontrazeptiva*

Die Wirkung niedrigdosierter Gestagenpräparate kann aufgrund der Wechselwirkung mit Isotretinoin herabgesetzt werden.

Daher sollten reine Gestagenpräparate (Kontrazeptiva ohne Östrogenkomponente) nicht verwendet werden.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Eine Reihe von Fällen von Verminderung des Nachsehens sind unter Isotretinoin-Behandlung aufgetreten und persistierten in seltenen Fällen auch nach der Therapie (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Da dies in einigen Fällen plötzlich auftrat, müssen die Patienten auf dieses potenzielle Problem hingewiesen und gewarnt werden, dass sie beim Führen eines Fahrzeuges und Bedienen von Maschinen vorsichtig sein müssen.

Sehr selten sind Fälle von Benommenheit, Schwindel und Sehstörungen gemeldet worden.

Die Patienten sind darauf aufmerksam zu machen, dass sie, falls bei ihnen diese Nebenwirkungen auftreten, nicht Auto fahren, keine Maschine bedienen und

auch keiner anderen Tätigkeit nachgehen sollten, bei welcher diese Symptome sie oder ihre Mitmenschen gefährden könnten.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Einige der Nebenwirkungen, die mit der Behandlung mit Isotretinoin verbunden sind, sind dosisabhängig. Die Nebenwirkungen sind normalerweise nach einer Dosierungsänderung oder einem Abbruch der Behandlung reversibel, aber einige können nach dem Ende der Behandlung persistieren. Die folgenden Symptome sind die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen von Isotretinoin: Trockenheit der Haut, Trockenheit der Schleimhäute, z.B. der Lippen (Cheilitis), der Nasenschleimhaut (Epistaxis) und der Augen (Konjunktivitis).

##### *Infektionen*

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Infektion mukokutan mit gram positiven Bakterien.

##### *Blut- und Lymphsystem*

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Anämie, erhöhte Sedimentationsrate der roten Blutkörperchen, Thrombozytopenie, Thrombozytose.

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Neutropenie.

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Lymphadenopathie.

##### *Immunsystem*

Selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/10\ 000$ ): Allergische Hautreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Hypersensitivität.

##### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Diabetes mellitus, Hyperurikämie.

##### *Psychische Störungen*

Selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/10\ 000$ ): Depression, Verschlechterung bestehender Depressionen, Stimmungsschwankungen, Tendenz zu Aggressivität, Angstgefühle.

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Verhaltensauffälligkeiten, psychotische Störungen, Suizidgedanken, Suizidversuch, Suizid.

##### *Nervensystem*

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Kopfschmerzen.

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Benigne Erhöhung des Schädelinnendrucks, Konvulsionen, Schläfrigkeit, Schwindel.

##### *Augen*

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Blepharitis, Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenirritation.

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Verschwommenes Sehen, Katarakt, Farbenblindheit (vermindertes Farbsehen), Kontaktlinsenintoleranz, Hornhauttrübung, vermindertes Nachtsehen, Keratitis, Papillenödem (als Zeichen einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks), Photophobie, Sehstörungen.

##### *Ohr und Innenohr*

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Verschlechterung des Hörens, Tinnitus (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### *Gefässe*

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Vasculitis (z.B. Wegener'sche Granulomatose, allergische Vasculitis).

##### *Atmungsorgane*

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Epistaxis, Nasentrockenheit, Nasopharyngitis.

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit Asthma), Heiserkeit.

##### *Gastrointestinale Beschwerden*

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Kolitis, Ileitis, trockener Rachen, gastrointestinale Blutungen, blutiger Durchfall und entzündliche Darmerkrankung, Übelkeit, Pankreatitis (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### *Leber und der Galle*

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Erhöhte Transaminasen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Hepatitis.

##### *Haut*

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Cheilitis, Dermatitis, trockene Haut, lokalisierte Exfoliation, Pruritus, erythematöser Hautausschlag, Hautverletzlichkeit (Risiko von Schürfwunden).

Selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/10\ 000$ ): Alopezie.

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Akne fulminans, Verschlimmerung der Akne (Aufblammen der Akne), Erythem (im Gesicht), Exanthem, Veränderungen der Haare, Hirsutismus, Nageldystrophie, Paronychie, Photosensibilisierungsreaktion, pyogenes Granulom, Hyperpigmentierung der Haut, vermehrtes Schwitzen.

##### *Muskelskelettsystem*

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (vor allem bei jugendlichen Patienten).

Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ): Arthritis, Verkalkung (Kalzifikation von Bändern und Sehnen), vorzeitiger Schluss der Knochenwachstumsfugen, Exostosen (Hyperostose), verminderte Knochendichte, Tendinitis.

**Nieren und Harnwege**

Sehr selten ( $\leq 1/10'000$ ): Glomerulonephritis.

Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

Sehr selten ( $\leq 1/10'000$ ): Granulationsgewebe (vermehrte Bildung), Unwohlsein.

**Untersuchungen**

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Erhöhung der Triglyzeride im Blut, Verminderung der Lipoproteine hoher Dichte (HDL).

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Erhöhung des Cholesterins im Blut, Erhöhung der Blutglukose, Hämaturie, Proteinurie.

Sehr selten ( $\leq 1/10'000$ ): Erhöhung der Creatinphosphokinase im Blut.

Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse wurde aus den gesamten klinischen Daten von 824 Patienten und aus den nach der

Markteinführung eingegangenen Daten errechnet.

**Überdosierung**

Isotretinoin ist ein Vitamin A-Derivat. Auch wenn die akute Toxizität von Isotretinoin gering ist, könnten im Falle einer versehentlichen Überdosierung Zeichen einer Hypervitaminose A auftreten.

Symptome einer akuten Vitamin-A-Toxizität beinhalten schwere Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Juckreiz. Zeichen und Symptome einer versehentlichen oder absichtlichen Überdosierung von Isotretinoin wären vermutlich ähnlich. Es ist anzunehmen, dass entsprechende Symptome reversibel sind und ohne Notwendigkeit einer Behandlung wieder abklingen.

**Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: D10BA01

**Wirkungsmechanismus**

Isotretinoin, der Wirkstoff von Isotretinoin-Mepha, ist ein synthetisches Stereoisomer der all-trans-Retinsäure (Tretinoin).

Der Wirkungsmechanismus von Isotretinoin ist im Einzelnen noch nicht abgeklärt, doch steht fest, dass die Besserung des klinischen Bildes der schweren Akne parallel geht mit einer dosisabhängigen Reduktion der Talgdrüsenaktivität mit histologisch nachgewiesener Grössenverminderung der Talgdrüsen. Ausserdem konnte an der Haut eine entzündungshemmende Wirkung von Isotretinoin festgestellt werden.

Bei Akne führt eine übermässige Verhornung der Epithelaukleidung der Talgdrüsenfollikel zur Abschlüpfung von Korneozyten in den Ausführungsgang und damit zu einer Behinderung des Abflusses durch Keratin und verstärkter Talgansammlung. Es kommt zur Bildung eines Komedo und schliesslich zu entzündlichen Läsionen. Isotretinoin hemmt die Proliferation der Talgdrüsenzellen und scheint seine Wirkung bei Akne durch Unterdrückung der ordnungsgemässen Differenzierung zu entfalten. Talg ist ein wichtiges Substrat für das Wachstum von Propionibacterium acnes, so dass eine verminderte Talgproduktion eine bakterielle Besiedelung des Ausführungsganges verhindert.

**Pharmakokinetik**

Da die Kinetik von Isotretinoin und seinen Metaboliten linear verläuft, können die Plasmakonzentrationen während der Behandlung aus Werten, die nach einer Einmalgabe bestimmt wurden, abgeleitet werden. Diese Eigenschaft ergibt auch einen Hinweis darauf, dass Arzneimittel-metabolisierende Enzyme in der Leber durch Isotretinoin nicht induziert werden.

**Absorption**

Die Resorption von Isotretinoin aus dem Gastrointestinaltrakt ist unterschiedlich. Die absolute Bioverfügbarkeit von Isotretinoin wurde nicht bestimmt, da die Substanz für die Anwendung bei Menschen nicht als intravenöse Darreichungsform zur Verfügung steht. Die Extrapolation der Ergebnisse von Studien an Hunden lässt jedoch auf eine ziemlich geringe und unterschiedliche systemische Bioverfügbarkeit schliessen. Bei Akne-Patienten wurden nach Verabreichung von 80 mg Isotretinoin täglich unter Nüchternbedingungen im Steady-state nach 2 bis 4 Stunden Spitzenkonzentrationen im Blut (C<sub>max</sub>) von 310 ng/ml (Bereich: 188-473 ng/ml) beobachtet.

Wenn Isotretinoin zusammen mit Nahrung eingenommen wird, verdoppelt sich die Bioverfügbarkeit im Vergleich zu den Werten im Nüchternzustand.

**Distribution**

Isotretinoin unterliegt einer starken Eiweissbindung; es wird vorwiegend an Albumin gebunden ( $\geq 99,9\%$ ). Daher liegt der ungebundene Isotretinoinanteil (= pharmakologisch aktive Anteil) über einen breiten therapeutischen Konzentrationsbereich unter 0,1%.

Die Isotretinoinkonzentrationen im Plasma betragen wegen des geringen Übertritts von Isotretinoin in Ery-

throzyten ungefähr das 1,7fache der Blutkonzentration.

Das Verteilungsvolumen von Isotretinoin wurde bei Menschen nicht bestimmt, da Isotretinoin für die Anwendung bei Menschen nicht in einer intravenösen Darreichungsform zur Verfügung steht.

Im Steady-state lagen die Isotretinoinkonzentrationen im Blut (C<sub>min,ss</sub>) bei Patienten mit schwerer Akne, die mit 40 mg zweimal täglich behandelt wurden, zwischen 120 und 200 ng/ml.

Die Konzentration von 4-Oxo-Isotretinoin, einem sehr wichtigen Metaboliten, war bei diesen Patienten mehr als doppelt so hoch wie die Isotretinoinkonzentration.

Über die Verteilung von Isotretinoin im menschlichen Gewebe ist nur wenig bekannt. Die Isotretinoinkonzentration in der Epidermis beträgt nur die Hälfte der Serumkonzentration.

**Metabolismus**

Nach der oralen Verabreichung von Isotretinoin sind fünf wichtige Metaboliten im Plasma nachgewiesen worden: 4-Oxo-Isotretinoin, Tretinoin (all-trans-Retinsäure), 9-cis-Retinsäure, 4-Oxo-Tretinoin und 4-Oxo-9-cis-Retinsäure.

Von diesen zeigt 4-Oxo-Isotretinoin die höchste Plasmakonzentration im Fließgleichgewicht, die höher ist als die Plasmakonzentration der Muttersubstanz. Weitere Metaboliten - darunter auch Glukuronidkonjugate - wurden zwar nachgewiesen, aber nicht alle vollständig identifiziert.

Die Metaboliten von Isotretinoin haben in verschiedenen In-vitro-Tests eine biologische Aktivität erkennen lassen. Daher könnte das beim Patienten beobachtete klinische Profil sowohl von der pharmakologischen Wirkung von Isotretinoin als auch seiner Metaboliten herrühren.

Eine klinische Studie mit 74 Patienten zeigte, dass oral verabreichtes 4-oxo-Isotretinoin die Ausgangswerte der Talgabsonderung signifikant senkt, und bestätigte damit, dass 4-oxo-Isotretinoin signifikant zur Wirkung von Isotretinoin beiträgt. Die orale Verabreichung von 4-oxo-Isotretinoin in dieser Studie hatte keine Wirkung auf die endogene Konzentration von Isotretinoin und Tretinoin, was darauf hinweist, dass die Wirkung von 4-oxo-Isotretinoin durch 4-oxo-Tretinoin vermittelt wird.

Da Isotretinoin und Tretinoin (all-trans-Retinsäure) reversibel ineinander umgewandelt werden, ist der Stoffwechsel von Tretinoin eng mit demjenigen von Isotretinoin verknüpft. Hinweise für einen präsystemischen Metabolismus von Isotretinoin wurden in einer klinischen Studie mit 10 Probanden gefunden. Man hat geschätzt, dass 20-30% einer Isotretinoindosis durch Isomerisierung metabolisiert werden. Basierend auf Untersuchungen am Hund ist anzunehmen, dass der präsystemische Metabolismus auch beim Menschen eine wesentliche Rolle spielt.

Metabolische In-vitro-Studien haben gezeigt, dass mehrere Cytochrom-P-450-Enzyme bei der Umwandlung von Isotretinoin in 4-Oxo-Isotretinoin und von Tretinoin zu 4-Oxo-Tretinoin beteiligt sind. Keine der einzelnen Isoformen scheint hierbei eine vorrangige Rolle zu spielen. Aufgrund der vielfältigen Beteiligung der Cytochrom-P-450-Enzyme sind Interaktionen mit Isotretinoin und seinen Metaboliten nicht zu erwarten.

**Elimination**

Nach oraler Verabreichung radioaktiv markierten Isotretinoin wurden in Urin und Faeces ungefähr gleiche Anteile der Dosis wiedergefunden. Nach oraler Verabreichung von Isotretinoin beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit des unveränderten Arzneimittels bei Patienten mit Akne im Mittel 19 Stunden.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von 4-Oxo-Isotretinoin ist länger und liegt im Mittel bei 29 Stunden.

Isotretinoin ist ein natürlich vorkommendes Retinoid; endogene Retinoidkonzentrationen werden innerhalb von ungefähr zwei Wochen nach Beendigung der Isotretinoin-Mepha-Therapie erreicht.

**Kinetik spezieller Patientengruppen**

Da Isotretinoin bei Patienten mit Leberinsuffizienz kontraindiziert ist, liegen zur Kinetik von Isotretinoin bei diesen Patienten nur wenige Daten vor. Nierenversagen führt zu keiner nennenswerten Reduktion der Plasmaclearance von Isotretinoin oder 4-oxo-Isotretinoin.

**Präklinische Daten****Mutagenität**

Isotretinoin hat sich weder in in-vitro Versuchen noch in in-vivo Tierversuchen als mutagen oder karzinogen erwiesen.

**Fertilität**

In therapeutischen Dosen beeinträchtigt Isotretinoin die Zahl, die Mobilität und die Morphologie von Spermien nicht und gefährdet

**Teratogenität**

Ebenso wie andere Vitamin-A-Derivate war Isotretinoin in Tierversuchen teratogen und embryotoxisch.

**Sonstige Hinweise****Haltbarkeit**

Die Solucaps dürfen nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

**Besondere Lagerungshinweise**

Isotretinoin-Mepha ist in der Originalpackung vor Licht und Feuchtigkeit geschützt bei Raumtemperatur (15-25°C) aufzubewahren.

Arzneimittel für Kinder unerreichbar aufbewahren.

**Zulassungsnummer**

55972 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaberin**

Mepha Pharma AG, Aesch/BL.

**Stand der Information**

November 2007.

**Kivexa®**

GlaxoSmithKline AG

**AMZV 9.11.2001****Zusammensetzung**

Wirkstoffe: Abacavirum ut Abacaviri sulfas, Lamivudinum.

Hilfsstoffe: Color.: E 110; Excip. pro compresso obducto.

**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Filmtabletten zu 600 mg Abacavir und 300 mg Lamivudin.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Kivexa ist eine Kombination zweier Nukleosidanaloga (Abacavir und Lamivudin). Es ist indiziert zur antiretroviralen Kombinationstherapie der HIV (Human Immunodeficiency Virus) - Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre.

Die aufgezeigten Vorteile der antiretroviralen Kombinationstherapie mit Abacavir/Lamivudin basieren in erster Linie auf Ergebnissen von Studien mit therapie-naiven Patienten (vgl. «Eigenschaften/ Wirkungen»).

**Dosierung/Anwendung**

Die Therapie sollte von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt, eingeleitet und überwacht werden.

Kivexa kann unabhängig von den Mahlzeiten (nüchtern oder zum/nach dem Essen) eingenommen werden.

**Übliche Dosierung****Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre**

Die empfohlene Dosis beträgt 1x täglich 1 Tablette Kivexa.

Erwachsene und Jugendliche, die weniger als 40 kg wiegen, sollten Kivexa nicht einnehmen, da die Wirkstoffe in fixer Kombination vorliegen und die Dosierung nicht reduziert werden kann. Besteht die Indikation zum Absetzen oder zur Dosisanpassung von Kivexa, sollte auf die Einnahme der Einzelsubstanzen Abacavir (Ziagen®) oder Lamivudin (3TC®) zurückgegriffen werden. In diesen Fällen muss der behandelnde Arzt nach Massgabe der jeweiligen Fachinformation vorgehen.

**Spezielle Dosierungsanweisungen****Kinder (unter 12 Jahren)**

Kivexa wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen, da die Dosis nicht adäquat angepasst werden kann. Der behandelnde Arzt ist angehalten, nach Massgabe der jeweiligen Fachinformation zu Ziagen und 3TC vorzugehen.

**Ältere Patienten**

Derzeit liegen keine Angaben zur Pharmakokinetik bei Patienten über 65 Jahre vor. In dieser Altersklasse ist aufgrund altersbedingter Veränderungen wie Nachlassen der Nierenfunktion und Veränderung der hämatologischen Parameter besondere Vorsicht geboten.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Kivexa wird nicht empfohlen für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 50$  ml/min (vgl. «Pharmakokinetik»).

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Es liegen keine Angaben für den Einsatz von Kivexa bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Die für Lamivudin erhobenen Daten bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung haben gezeigt, dass die Pharmakokinetik durch die Leberfunktionsstörung nicht signifikant beeinträchtigt wird und eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Die für Abacavir erhobenen Daten in einer an Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung durchgeführten Studie zur Pharmakokinetik haben beträchtliche Konzentrations-

schwankungen (AUC) von Abacavir gezeigt. Daher wird Kivexa

bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, da eine Dosisverringering von Abacavir erforderlich sein könnte. Bei Patienten mit mässiger bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Kivexa kontraindiziert (vgl. «Pharmakokinetik»).

#### Kontraindikationen

Bei Patienten mit bekannter Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir oder Lamivudin oder einem der Hilfsstoffe ist Kivexa kontraindiziert. Siehe auch Information zu *Hypersensitivitätsreaktionen* unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen».

Bei Patienten mit mässiger bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Kivexa kontraindiziert.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

In diesem Abschnitt sind die Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, die für Abacavir und Lamivudin relevant sind, aufgeführt. Es gibt keine zusätzlichen, für Kivexa relevanten Vorsichtsmassnahmen und Warnhinweise.

*Hypersensitivitätsreaktion* (vgl. auch «Unerwünschte Wirkungen»).

In klinischen Studien ist es bei bis zu 5% der mit Abacavir (als Bestandteil auch in: Ziagen und Trizivir) behandelten Patienten zu einer Hypersensitivitätsreaktion gekommen. Diese

Hypersensitivitätsreaktionen verliefen in einzelnen Fällen lebensbedrohlich und trotz eingeleiteter Gegenmassnahmen tödlich.

#### Beschreibung

Hypersensitivitätsreaktionen sind charakterisiert durch Symptome, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Fast alle Hypersensitivitätsreaktionen gehen mit Fieber und/oder Hautausschlag einher. Andere Anzeichen oder Symptome können respiratorische Anzeichen und Symptome wie Dyspnoe, Halsschmerzen, Husten und abnorme Röntgenthoraxbefunde (vor allem lokalisierbare Infiltrate), gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe oder Bauchschmerzen sein. *Diese Symptome können dazu führen, dass eine Hypersensitivitätsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird.* Andere häufig beobachtete Anzeichen und Symptome einer Hypersensitivitätsreaktion können Lethargie oder ein allgemeines Krankheitsgefühl sowie Muskel- und Gelenksbeschwerden (Myalgie, selten Myolyse, Arthralgie) sein.

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Abacavir verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.

#### Umgang/Vorgehensweise

Die Symptome einer Hypersensitivitätsreaktion treten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf, *allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten.* Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden; besonders während der ersten zwei Monate der Behandlung mit Abacavir müssen ärztliche Untersuchungen mindestens alle zwei Wochen durchgeführt werden.

Patienten, bei denen während der Therapie eine Hypersensitivität diagnostiziert wird, **MÜSSEN Kivexa sofort absetzen.**

*Kivexa oder jedes andere Abacavir-haltige Arzneimittel (Ziagen oder Trizivir) DARF von Patienten, die eine Therapie aufgrund einer Hypersensitivitätsreaktion abgebrochen haben, NIE WIEDER eingenommen werden.* Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer

Hypersensitivitätsreaktion führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Symptome verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann möglicherweise zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen.

Um Verzögerungen bei der Diagnosestellung zu vermeiden und das Risiko einer lebensbedrohlichen Hypersensitivitätsreaktion zu minimieren, muss Kivexa dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, auch wenn andere Diagnosen

(respiratorische Erkrankungen, grippeähnliche Erkrankungen, Gastroenteritis oder Reaktionen auf andere Arzneimittel) in Frage kommen.

Besondere Vorsicht ist bei solchen Patienten geboten, die gleichzeitig eine Behandlung mit Kivexa und anderen Arzneimitteln beginnen, die bekannterweise toxische Hautreaktionen verursachen (z.B. Nicht-

nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)). Es ist derzeit schwierig, zwischen den von anderen Arzneimitteln verursachten Hautausschlägen und der durch Abacavir hervorgerufenen Hypersensitivitätsreaktion zu unterscheiden.

*Vorgehen bei erneuter Einnahme von Kivexa nach vorherigem Abbruch der Behandlung* Wenn die Behandlung mit Kivexa aus irgendeinem Grund abgebrochen wurde und eine

Wiederaufnahme der Behandlung in Betracht gezogen wird, muss der Grund für den Abbruch festgestellt werden, um zu beurteilen, ob bei dem Patienten Symptome einer

Hypersensitivitätsreaktion aufgetreten waren. *Wenn eine Hypersensitivitätsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, darf Kivexa oder irgendein anderes Arzneimittel, das Abacavir enthält (Ziagen oder Trizivir), nie wieder eingenommen werden.*

*Nach Wiederaufnahme einer Therapie mit Abacavir sind rasch einsetzende, z.T. lebensbedrohlich verlaufende Hypersensitivitätsreaktion bei Patienten aufgetreten, die zum Zeitpunkt des ersten Absetzens von Abacavir nur eintypische Anzeichen für eine Hypersensitivitätsreaktion zeigten (Hautausschlag, Fieber, gastrointestinale Symptome, respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl). Das häufigste isoliert auftretende Symptom einer Hypersensitivitätsreaktion war Hautausschlag. Darüber hinaus wurde in sehr seltenen Fällen eine Hypersensitivitätsreaktion bei Patienten beschrieben, die Abacavir nach einer Unterbrechung erneut einnahmen, vorher jedoch keine Symptome einer Hypersensitivitätsreaktion gezeigt hatten. Wenn entschieden wird, Abacavir bei solchen Patienten erneut einzusetzen, muss dies in beiden Fällen in einer Einrichtung geschehen, wo eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.*

#### Grundlegende Informationen für den Patienten

*Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass die Patienten über die folgenden Informationen zur Hypersensitivitätsreaktion vollständig aufgeklärt sind:*

Die Patienten müssen über die Möglichkeit einer Hypersensitivitätsreaktion durch Abacavir, die zu einer lebensbedrohlichen Reaktion und zum Tod führen kann, aufgeklärt werden.

Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer möglichen Überempfindlichkeit entwickeln, **MÜSSEN SOFORT KONTAKT zu Ihrem Arzt AUFNEHMEN.**

Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Abacavir sollen daran erinnert werden, dass sie niemals wieder Kivexa oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (Ziagen oder Trizivir) einnehmen dürfen.

Um eine Wiedereinnahme von Abacavir bei Patienten, die bereits eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt haben, zu verhindern, sollten diese Patienten ihre restlichen Kivexa Filmtabletten gemäss den örtlichen Bestimmungen vernichten und Ihren Arzt oder Apotheker um Rat fragen. - Patienten, die Kivexa aus irgendeinem Grund abgesetzt haben, insbesondere wegen Nebenwirkungen oder einer Erkrankung, müssen darauf hingewiesen werden, vor einer erneuten Einnahme mit ihrem Arzt zu sprechen.

Die Patienten sollten auf die Wichtigkeit einer regelmässigen Einnahme von Kivexa hingewiesen werden.

Jeder Patient sollte darauf hingewiesen werden, die Packungsbeilage, die in jeder Kivexa-Packung enthalten ist, sorgfältig zu lesen.

Die Patienten sollten daran erinnert werden, dass es wichtig ist, die Warnhinweiskarte aus der Packung zu entnehmen und immer bei sich zu tragen.

*Laktatazidose:* Über das Auftreten von Laktatazidosen, die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, wurde unter Behandlung mit Nukleosidanaloga berichtet. Frühe Anzeichen (symptomatische Hyperlaktatämie) beinhalten gutartige Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifische Beeinträchtigungen des Wohlbefindens,

Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, respiratorische Symptome (schnelle und/oder tiefe Atmung) oder neurologische Symptome (einschliesslich motorischer Schwäche).

Die Laktatazidosen sind mit einer hohen Mortalität verbunden und können mit Pankreatitis, Leberversagen oder Nierenversagen assoziiert sein.

Laktatazidosen treten im Allgemeinen nach wenigen oder mehreren Monaten Behandlung auf. Die Behandlung mit Nukleosidanaloga sollte bei Auftreten symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigenden Transaminasespiegeln abgebrochen werden.

Vorsicht ist bei der Verabreichung von Nukleosidanaloga an jeden Patienten (vor allem an adipöse Frau-

en) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für

Lebererkrankungen sowie Hepatosteatose (einschliesslich bestimmter Arzneimittel und Alkohol) geboten. Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion, die mit Interferon alpha und Ribavirin behandelt werden, stellen eine besondere Risikogruppe dar.

Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen engmaschig überwacht werden.

*Lipodystrophie:* Umverteilung/Ansammlung von Körperfett, einschliesslich zentrale Adipositas, dorsozervikale Fettsammlung (Büffelhöcker), periphere Auszehrung, Auszehrung im Gesicht, Vergrösserung der Brüste sowie erhöhte Serumlipid- und Blutglukosewerte wurden bei manchen Patienten (einzeln oder mehrere dieser Ereignisse) unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie beobachtet (vgl. «Unerwünschte Wirkungen»).

Es treten bei allen Arzneimitteln aus der Klasse der PI und der NRTI ein oder mehrere dieser spezifischen unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit einem üblicherweise als Lipodystrophie bezeichneten allgemeinen Syndrom auf. Der genaue Anteil einer einzelnen Substanz (NRTI oder PI) am Auftreten des Lipodystrophiesyndroms kann nicht genau festgelegt werden. Das

Lipodystrophiesyndrom besitzt eine multi-faktorielle Ätiologie, bei der zum Beispiel der HIV-Krankheitszustand, höheres Alter und die Dauer der antiretroviralen Behandlung eine wichtige und möglicherweise synergistische Bedeutung zukommt.

Die langfristigen Konsequenzen dieser Ereignisse sind bisher noch nicht bekannt. Die klinische Untersuchung sollte eine Suche nach physischen Anzeichen für eine Umverteilung des Körperfetts umfassen. Dabei sollte auch eine Messung der Serumlipide und des Blutglukosespiegels in Betracht gezogen werden. Bestehende Lipidstörungen sind dem klinischen Bedarf entsprechend zu behandeln. Der Nutzen einer lipidsenkenden Therapie bei Hyperlipidämien, die durch die antiretrovirale Therapie verursacht werden, wurde noch nicht bezüglich Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität belegt.

*Pankreatitis:* Über Pankreatitis wurde berichtet, aber ein kausaler Zusammenhang mit Lamivudin und Abacavir ist nicht sicher.

*Klinische Studien:* Der Nutzen einer Kombination aus Abacavir und Lamivudin einmal täglich basiert hauptsächlich auf einer Studie, die in Kombination mit Efavirenz bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten durchgeführt wurde (vgl. «Eigenschaften/Wirkungen»). *Dreifach-Nukleosid-Therapie:* Es liegen Berichte über eine hohe Rate virologischen Versagens und des Auftretens einer Resistenz in einem frühen Stadium vor, wenn Abacavir und Lamivudin mit Tenofovir Disoproxilfumarat in Form einer einmal täglichen Gabe kombiniert wurde. *Lebererkrankungen:* Falls Lamivudin gleichzeitig für die Behandlung einer HIV- und HBV-Infektion angewendet wird, stehen zusätzliche Informationen zur Anwendung von Lamivudin in der Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen in der Fachinformation zu Zeffix® zur Verfügung. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kivexa bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht belegt. Kivexa ist bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (vgl. «Kontraindikationen»).

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Wenn Kivexa bei Patienten mit zusätzlicher Hepatitis-B-Infektion abgesetzt wird, wird eine regelmässige Kontrolle der Leberfunktionswerte und HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann (siehe Fachinformation zu Zeffix®).

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschliesslich einer chronisch-aktiven Hepatitis zeigen eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

*Mitochondriale Funktionsstörung:* Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmasses verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder



postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und metabolische Störungen (Hyperlaktämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meist vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleosidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

**Immun-Reaktivierungs-Syndrom:** Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii* (P. carinii) Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. **Hilfsstoffe:** Kivexa enthält den Azofarbstoff Gelborange S, der allergische Reaktionen auslösen kann. **Opportunistische Infektionen:** Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Kivexa oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten sie unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten besitzen.

**Übertragung von HIV:** Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass die derzeitige antiretrovirale Therapie einschliesslich der Behandlung mit Kivexa das Risiko einer Übertragung von HIV auf andere durch sexuelle Kontakt oder Kontamination mit Blut nicht herabsetzt. Angemessene Vorsichtsmassnahmen sollten daher weiterhin angewendet werden. **Generalisierte motorische Schwäche:** Eine generalisierte motorische Schwäche wurde sehr selten bei Patienten beobachtet, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einschliesslich Abacavir und Lamivudin erhielten. Viele der Fälle, aber nicht alle, traten im Rahmen einer Laktatazidose auf. Diese motorische Schwäche kann klinisch ein Guillain-Barré Syndrom, inklusive Atemlähmung imitieren. Die Symptome können nach Beendigung der Therapie ggf. weiter bestehen bleiben bzw. sich weiter verschlechtern (vgl. auch «Unerwünschte Wirkungen»).

**Interaktionen**  
Da Kivexa Abacavir und Lamivudin enthält, sind alle für die einzelnen Arzneistoffe berichteten Wechselwirkungen auch für Kivexa relevant. Klinische Studien haben gezeigt, dass es keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Abacavir und Lamivudin gibt. Abacavir und Lamivudin werden weder signifikant durch die Cytochrom-P450-Enzyme (wie CYP 3A4, CYP 2C9 oder CYP 2D6) metabolisiert, noch hemmen oder induzieren sie dieses Enzymsystem. Daher ist die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen mit antiretroviralen Proteasehemmern, Nicht-Nukleosidanaloga und anderen Arzneimitteln, die über die wichtigsten Cytochrom-P450-Enzyme abgebaut werden, gering. Die nachfolgend aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für Arzneimittelgruppen angesehen werden, bei denen besondere Vorsicht angezeigt ist.

**Wechselwirkungen mit Abacavir**  
Starke Enzyminduktoren wie Rifampicin, Phenobarbital und Phenytoin können durch ihre Wirkung auf die UDP-Glucuronyltransferase die Plasmakonzentrationen von Abacavir geringfügig herabsetzen. Der Abacavir-Metabolismus wird durch gleichzeitigen Ethanolkonsum verändert, was zu einem Anstieg des AUC-Wertes von Abacavir um etwa 41% führt. Diese Befunde werden jedoch als klinisch nicht signifikant angesehen. Abacavir hat keinen Einfluss auf die Metabolisierung von Ethanol. Retinoidverbindungen werden mittels Alkoholdehydrogenase eliminiert. Wechselwirkungen mit Abacavir sind möglich, wurden jedoch nicht untersucht.

In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von zweimal täglich 600 mg Abacavir mit Methadon zu einer 35%igen Reduktion der C<sub>max</sub> von Abacavir und einer einstündigen Verlängerung der t<sub>max</sub>, während die AUC unverändert blieb. Die Veränderungen in der Pharmakokinetik von Abacavir werden nicht als klinisch relevant betrachtet. In dieser Studie erhöhte Abacavir die mittlere systemische Methadon-Clearance um 22%. Eine Induktion Arzneimittel-metabolisierender Enzyme kann daher nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die mit Methadon und Abacavir behandelt werden, sollten auf Hinweise von Entzugssymptomen, die auf eine Unterdosierung hinweisen, überwacht werden, da gelegentlich eine erneute Methadon-Einstellung erforderlich sein kann.

**Wechselwirkungen mit Lamivudin**  
Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Wechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der geringen Metabolisierung, der begrenzten Plasmaproteinbindung und der fast vollständigen renalen Clearance gering. Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln muss in Betracht gezogen werden, vor allem wenn diese Arzneimittel hauptsächlich durch aktive renale Sekretion speziell über das Transportsystem für Kationen ausgeschieden werden, wie z.B. Trimethoprim. Andere Arzneimittel (z.B. Ranitidin, Cimetidin) werden nur teilweise über diesen Mechanismus ausgeschieden und zeigten keine Wechselwirkungen mit Lamivudin. Nukleosidanaloga (z.B. Zidovudin und Didanosin) werden nicht über diesen Mechanismus ausgeschieden, daher sind Wechselwirkungen mit Lamivudin unwahrscheinlich.

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160 mg/800 mg führt zu einer 40%igen Erhöhung des Lamivudinplasmaspiegels aufgrund des Bestandteils Trimethoprim. Solange jedoch keine Niereninsuffizienz vorliegt, ist eine Dosierungsanpassung von Lamivudin nicht notwendig (vgl. vgl. «Dosierung/Anwendung»). Die Pharmakokinetik von Trimethoprim und Sulfamethoxazol wird nicht beeinflusst. Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit Co-trimoxazol angebracht ist, sollten die Patienten klinisch überwacht werden. Die gleichzeitige Gabe von Kivexa mit hohen Dosen Co-trimoxazol zur Behandlung der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (PCP) und Toxoplasmose sollte vermieden werden.

Die gemeinsame Anwendung von Lamivudin mit intravenösem Ganciclovir oder Foscarnet wird bis zum Vorliegen weiterer Informationen nicht empfohlen. Lamivudin kann die intrazelluläre Phosphorylierung von Zalcitabin hemmen, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden. Eine gleichzeitige Anwendung von Kivexa und Zalcitabin wird daher nicht empfohlen.

**Schwangerschaft/Stillzeit**  
**Schwangerschaft**  
Kivexa wird nicht zur Anwendung in der Schwangerschaft empfohlen. Die Sicherheit von Abacavir und Lamivudin während der Schwangerschaft wurde bisher nicht belegt. Studien mit Abacavir und Lamivudin bei Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (vgl. «Präklinische Daten»). Bei Neugeborenen und Kindern, die in utero oder unter der Geburt NRTIs (Nukleosid-Reverse Transkriptase-Inhibitoren) ausgesetzt waren, liegen Berichte über leicht und vorübergehend erhöhte Serumlaktatwerte vor, was auf eine Funktionsstörung der Mitochondrien zurückzuführen sein könnte. Die klinische Relevanz dieser vorübergehend erhöhten Serumlaktatwerte ist unbekannt. Ausserdem liegen sehr seltene Berichte über Entwicklungsverzögerungen, Krampfanfälle und andere neurologische Krankheiten vor. Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser Störungen und der Verabreichung von NRTIs ist jedoch nicht nachgewiesen. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die geltenden Empfehlungen zum Einsatz einer antiretroviralen Therapie bei Schwangeren zur Vorbeugung einer Mutter-Kind Übertragung von HIV.

**Stillzeit**  
Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen unter keinen Umständen ihre Kinder stillen sollen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden. Lamivudin geht beim Menschen in ähnlicher Konzentration, wie man sie im Serum findet, in die Muttermilch über. Es wird erwartet, dass Abacavir auch in die menschliche Muttermilch übergeht, auch wenn dies noch nicht bestätigt wurde. Es wird daher empfohlen, dass Mütter ihre Kinder nicht stillen, während sie mit Kivexa behandelt werden.

**Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Kivexa sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

**Unerwünschte Wirkungen**

Kivexa enthält Abacavir und Lamivudin, daher kann es möglicherweise zu unerwünschten Wirkungen kommen, die auf diese Einzelbestandteile zurückzuführen sind. Bei vielen dieser unerwünschten Wirkungen ist unklar, ob sie im Zusammenhang mit der aktiven Substanz des Arzneimittels stehen oder mit einem anderen zur Therapie der HIV-Infektion eingesetzten Arzneimittel oder ob sie dem zugrunde liegenden Krankheitsgeschehen zugeordnet werden können.

**Hypersensitivität gegen Abacavir** (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). In klinischen Studien entwickelten etwa 5% der Patienten unter Abacavir-Behandlung eine Hypersensitivitätsreaktion. In klinischen Studien mit Abacavir 600 mg einmal täglich lag die berichtete Häufigkeit an Hypersensitivitätsreaktionen innerhalb des für Abacavir 300 mg zweimal täglich beschriebenen Bereichs.

Einige dieser Hypersensitivitätsreaktionen waren lebensbedrohlich und verliefen trotz Vorsichtsmassnahmen tödlich. Diese Reaktion wird durch das Auftreten von Symptomen charakterisiert, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen.

Bei fast allen Patienten mit Hypersensitivitätsreaktionen traten Fieber und/oder Hautausschlag (gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms auf, jedoch traten Hypersensitivitätsreaktionen auch ohne Fieber oder Hautausschlag auf.

Die Anzeichen und Symptome einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir sind unten aufgelistet. Diese wurden entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Die Anzeichen und Symptome, die bei mindestens 10% der Patienten mit einer Hypersensitivitätsreaktion berichtet wurden, sind fett gedruckt.

**Haut:** Hautausschlag (gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell).

**Magen-Darm-Trakt:** Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bauchschmerzen, Geschwüre im Mund. **Respirations-trakt:** Dyspnoe, Husten, Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen (akutes Lungenversagen), respiratorische Insuffizienz.

**Sonstige:** Fieber, Lethargie, allgemeines Krankheitsgefühl, Ödeme, Lymphadenopathie, Blutdruckabfall, Konjunktivitis, Anaphylaxie.

**Nervensystem:** Kopfschmerzen, Parästhesie.

**Blut/Lympe:** Lymphopenie.

**Leber/Pankreas:** Erhöhte Leberwerte, Hepatitis, Leberversagen.

**Muskel- und Skelettsystem:** Myalgie, selten Myolyse, Arthralgie, Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase.

**Urogenitaltrakt:** Erhöhtes Kreatinin, Nierenversagen.

Bei einigen Patienten mit einer Hypersensitivitätsreaktion wurde anfänglich eine Gastroenteritis, eine respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis oder Pharyngitis) oder eine grippeähnliche Erkrankung vermutet. Die Verzögerung der Diagnose der Hypersensitivitätsreaktion führte zu einem Fortsetzen oder einer Wiederaufnahme der Therapie mit Abacavir und damit zu einer Verstärkung der Hypersensitivitätsreaktionen oder zum Tod. Daher muss bei Patienten mit Symptomen, die auf diese Erkrankungen hinweisen, eine Hypersensitivitätsreaktion in Betracht gezogen und sorgfältig abgeklärt werden.

Die Symptome traten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen (mediane Zeit bis zum Auftreten: 11 Tage) nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf, allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten. Eine engmaschige medizinische Überwachung ist während der ersten zwei Monate erforderlich, und Untersuchungen müssen mindestens alle zwei Wochen durchgeführt werden.

Es ist jedoch wahrscheinlich, dass eine intermittierende Therapie das Risiko einer Sensibilisierung und das Auftreten von klinisch signifikanten Hypersensitivitätsreaktionen erhöht. Folglich sollten die Patienten auf die Wichtigkeit einer regelmässigen Kivexa-Einnahme hingewiesen werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Hypersensitivitätsreaktion führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Symptome verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann möglicherweise zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen. *Patienten, die eine*

solche Hypersensitivitätsreaktion entwickeln, müssen Kivexa absetzen und dürfen Kivexa oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z.B. Ziagen oder Trizivir) nie wieder einnehmen. Um Verzögerungen bei der Diagnosestellung zu vermeiden und das Risiko einer lebensbedrohlichen Hypersensitivitätsreaktion zu minimieren, muss Abacavir dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine Hypersensitivitätsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, auch wenn andere Diagnosen (respiratorische Erkrankungen, grippeähnliche Erkrankungen, Gastroenteritis oder Reaktionen auf andere Arzneimittel) in Frage kommen.

Nach Wiederaufnahme einer Therapie mit Abacavir sind rasch einsetzende, z.T. lebensbedrohlich verlaufende Hypersensitivitätsreaktionen bei Patienten aufgetreten, die zum Zeitpunkt des ersten Absetzens von Abacavir nur ein typisches Anzeichen für eine Hypersensitivitätsreaktion zeigten (Hautausschlag, Fieber, gastrointestinale Symptome, respiratorische Symptome oder Allgemein-symptome wie Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl). Das häufigste isoliert auftretende Symptom einer Hypersensitivitätsreaktion war Hautausschlag. Darüber hinaus wurde in sehr seltenen Fällen eine Hypersensitivitätsreaktion bei Patienten beschrieben, die Kivexa nach einer Unterbrechung erneut einnahmen, vorher jedoch keine Symptome einer Hypersensitivitätsreaktion gezeigt hatten. Wenn entschieden wird, Abacavir bei solchen Patienten erneut einzusetzen, muss dies in beiden Fällen in einer Einrichtung geschehen, wo eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist. Jeder Patient muss auf die Gefahr einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir hingewiesen werden.

Viele der in der Tabelle unten aufgelisteten unerwünschten Wirkungen treten häufig (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Fieber, Lethargie, Hautausschlag) bei Patienten mit Hypersensitivität gegenüber Abacavir auf. Daher müssen Patienten, bei denen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten, sorgfältig auf das Vorhandensein einer Hypersensitivitätsreaktion hin untersucht werden. Wenn Kivexa aufgrund solcher Symptome bei Patienten abgesetzt wurde und entschieden wird, ein Abacavir-haltiges Arzneimittel erneut einzusetzen, muss dies in einer Einrichtung geschehen, wo eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Sehr selten wurde über Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet, bei denen eine Hypersensitivität gegenüber Abacavir nicht ausgeschlossen werden konnte. In solchen Fällen sollten Abacavir-haltige Arzneimittel für immer abgesetzt werden.

Die unerwünschten Ereignisse, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Abacavir oder Lamivudin stehend eingestuft werden, sind nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10000, <1/1000), sehr selten (<1/10000).

#### Abacavir

##### Störungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeit.

##### Metabolische und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie.

##### Störungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Sehr selten: Generalisierte motorische Schwäche.

##### Gastrointestinale Störungen

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe.

Selten: Über Pankreatitis wurde berichtet, aber ein kausaler Zusammenhang mit der Abacavir-Behandlung ist nicht sicher.

##### Störungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Hautausschlag (ohne systemische Symptome).

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

##### Allgemeine Störungen

Häufig: Fieber, Lethargie, Müdigkeit.

#### Lamivudin

##### Störungen des Blut und Lymphsystems

Gelegentlich: Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie. Sehr selten: Erythroblastopenie.

##### Störungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit.

Sehr selten: über Fälle peripherer Neuropathien (oder Parästhesien) wurde berichtet.

##### Störungen des Respirationstraktes, Störungen im Thoraxbereich oder Mediastinum

Häufig: Husten, nasale Symptome.

#### Gastrointestinale Störungen

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Krämpfe, Durchfall.

Selten: Anstieg der Serumamylase. Über Fälle von Pankreatitis wurde berichtet.

##### Störungen des hepatobiliären Systems

Gelegentlich: vorübergehender Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT).

Selten: Hepatitis.

##### Störungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Hautausschlag, Alopezie.

##### Störungen des Muskulo-skelettsystems und des Bindegewebes

Häufig: Arthralgie, Muskelbeschwerden.

Selten: Rhabdomyolyse.

##### Allgemeine Störungen

Häufig: Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber.

Im Zusammenhang mit der Gabe von Nucleosidanaloga wurde über das Auftreten von Laktatazidosen, die in manchen Fällen tödlich verliefen und die üblicherweise mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, berichtet (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Dazu gehören Verlust des subkutanen Fetts an der Peripherie, eine Zunahme des intraabdominalen

Fetts, eine Mammaryhypertrophie sowie eine dorsozervikale Fettakkumulation (Büffelnacken). Die Häufigkeit dieses Ereignisses ist von mehreren Faktoren abhängig, u.a. HIV-Krankheitszustand, höheres Alter, Art und Dauer der antiretroviralen Therapie.

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechsellanomalien assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie kann sich eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Sehr selten wurde unter Behandlung mit Abacavir eine generalisierte motorische Schwäche beobachtet, welche klinisch einem Krankheitsbild wie dem Guillain-Barré Syndrom ähnelte. Eine solche motorische Schwäche kann mit oder ohne Hyperlaktatämie einschliesslich respiratorischer Insuffizienz auftreten (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Laktatazidose»).

#### Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung mit Lamivudin oder Zidovudin wurden keine anderen spezifischen Anzeichen oder Symptome ausser den im Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen» beschriebenen festgestellt.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (vgl. «Unerwünschte Wirkungen») zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie anzuwenden. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse entfernt werden kann.

#### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: J05AF30

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nucleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)

##### Wirkungsmechanismus und Resistenz

Abacavir und Lamivudin sind nucleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer und hochwirksam, selektive Inhibitoren von HIV-1 und HIV-2. Sowohl Abacavir als auch Lamivudin werden sequentiell durch intrazelluläre Kinasen zu den jeweiligen 5'-Triphosphaten (TP), ihren aktiven Metaboliten, verstoffwechselt. Lamivudin-TP und Carbovir-TP (das aktive Triphosphat von Abacavir) stellen sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der reversen Transkriptase (RT) des HI-Virus dar. Hauptsächlich wird die antivirale Aktivität jedoch durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA bedingt. Dadurch kommt es zum Kettenabbruch. Abacavir- und Lamivudin-Triphosphat zeigen eine signifikant geringere Affinität zu der DNA-Polymerase der Wirtszellen. Es hat sich gezeigt, dass Lamivudin und Zidovudin bei der Hemmung der Replikation von HIV in Zellkulturen stark synergistisch wirken. Abacavir zeigt *in vitro* in Kombination mit Amprenavir, Nevirapin und Zidovudin synergistische Effekte. In Kombination mit Didanosin, Stavudin und Lamivudin zeigen sich additive Effekte.

Die Resistenzentwicklung von HIV gegen Lamivudin beinhaltet eine Mutation der Aminosäuresequenz (M184V) nahe am aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase. Diese Mutation tritt sowohl *in vitro* als auch bei HIV-1-infizierten Patienten auf, die mit einer Lamivudin-haltigen antiviralen Therapie behandelt werden.

Abacavir-resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* identifiziert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der die reverse Transkriptase (RT) codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115F) assoziiert. Die virale Resistenz gegen Abacavir entwickelt sich *in vitro* und *in vivo* relativ langsam und erfordert eine Vielzahl von Mutationen, um eine 8fache Erhöhung der IC50 gegenüber dem Wildtyp-Virus zu erreichen, welche als klinisch relevanter Wert angenommen werden kann. Gegenüber Abacavir resistente Isolate können auch eine reduzierte Empfindlichkeit auf Lamivudin, Zalcitabin, Tenofovir, Emtricitabin und/oder Didanosin zeigen, bleiben aber gegenüber Zidovudin und Stavudin empfindlich.

Eine Kreuzresistenz zwischen Abacavir oder Lamivudin und antiretroviralen Arzneimitteln anderer Klassen, z.B. Proteasehemmern oder nicht-nucleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern, ist unwahrscheinlich. Eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Abacavir wurde bei klinischen Isolaten von Patienten mit unkontrollierter viraler Replikation festgestellt, die mit anderen Nucleosidinhibitoren vorbehandelt und gegen diese resistent waren.

Es ist unwahrscheinlich, dass klinische Isolate, die gegenüber 3 oder mehr der verfügbaren nucleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer resistent sind, gegenüber Abacavir empfindlich sind. Eine über die M184V-RT-Mutation vermittelte Kreuzresistenz bleibt auf die Klasse der nucleosidanalogen Hemmstoffe innerhalb der antiretroviralen Substanzen beschränkt. Zidovudin, Stavudin, Abacavir und Tenofovir behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen Lamivudin resistentes HIV-1. Abacavir behält seine antiretrovirale Aktivität gegen Lamivudin resistentes HIV-1, das nur die M184V-Mutation in sich trägt.

#### Klinische Erfahrung

##### Therapienaive Patienten

Die Kombination aus Abacavir und Lamivudin als einmal tägliche Gabe wird durch eine 48-wöchige multizentrische, doppelblinde kontrollierte Studie (CNA30021) an 770 mit HIV infizierten nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten gestützt. Diese waren vor allem asymptomatische, HIV-infizierte Patienten (CDC-Stadium A). Die Patienten erhielten randomisiert entweder Abacavir (ABC) 600 mg einmal täglich oder 300 mg zweimal täglich, in Kombination mit Lamivudin 300 mg einmal täglich und Efavirenz 600 mg einmal täglich. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Virologisches Ansprechen auf Basis einer Plasma-HIV-1-RNA <50 Kopien/ml in der 48. Woche ITT-Population (exponiert)		
Behandlungsschema	ABC einmal täglich (N= 384)	ABC zweimal täglich (N= 386)
Virologisches Ansprechen	253/384 (66%)	261/386 (68%)

Ein vergleichbares klinisches Ansprechen (Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: -1,7, 95% KI -8,4; 4,9) wurde für beide Kombinationen beobachtet. Aus diesen Ergebnissen kann mit einer 95%-igen Sicherheit geschlossen werden, dass der wahre Unterschied nicht grösser als 8,4% zu Gunsten der zweimal täglichen Gabe ist. Dieser potenzielle Unterschied ist genügend klein, um eine umfassende Schlussfolgerung einer Nicht-Unterlegenheit von Abacavir einmal täglich gegenüber Abacavir zweimal täglich zu ziehen.

Es war eine niedrige, ähnliche Gesamthäufigkeit an virologischem Versagen (Viruslast >50 Kopien/ml) in den Behandlungsgruppen sowohl mit einmal täglicher als auch mit zweimal täglicher Dosierung zu beobachten (10% bzw. 8%). Bei einer kleinen Fallzahl genotypischer Analysen gab es einen Trend in Richtung einer höheren Rate an NRTI-assoziierten Mutationen in der Gruppe mit einmal täglicher im Vergleich zur Gruppe mit zweimal täglicher Verabreichung. Wegen der begrenzten Daten aus dieser Studie kann keine abschliessende Schlussfolgerung gezogen werden. Langzeitdaten mit Abacavir als einmal tägliche Gabe (jenseits von 48 Wochen) sind derzeit begrenzt.

##### Vorbehandelte Patienten

In der Studie CAL30001 erhielten 182 vorbehandelte Patienten mit virologischem Versagen randomisiert entweder Kivexa 1x täglich oder Abacavir 300 mg 2x

täglich plus Lamivudin 300 mg 1x täglich, in beiden Fällen in Kombination mit Tenofovir und einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer, über 48 Wochen. Die Ergebnisse zeigen, dass auf Basis gleichartiger Reduktionen der HIV-1-RNA, gemessen anhand der durchschnittlichen Fläche unter der Kurve abzüglich dem Ausgangswert (AAUCMB,  $-1,65 \log_{10}$  Kopien/ml vs.  $-1,83 \log_{10}$  Kopien/ml, 95% KI  $-0,13; 0,38$ ), die Kivexa-Gruppe der Gruppe mit Abacavir zweimal täglich nicht unterlegen war. Der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA  $<50$  Kopien/ml (50% vs. 47%) und  $<400$  Kopien/ml (54% vs. 57%) war in den Gruppen vergleichbar (ITT-Population). Da jedoch nur mässig vorbehandelte Patienten in dieser Studie eingeschlossen wurden mit einem Ungleichgewicht bezüglich Viruslast zwischen den Studienarmen, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

In der Studie ESS30008 erhielten 260 Patienten, deren Erkrankung virologisch durch ein Erstbehandlungsschema aus Abacavir 300 mg plus Lamivudin 150 mg, beide 2x täglich in Kombination mit einem Proteasehemmer oder Nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer gegeben, unterdrückt wurde, randomisiert über 48 Wochen entweder das gleiche Behandlungsschema weiter oder wurden auf Kivexa plus einem Proteasehemmer oder Nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer umgestellt. Die Resultate zeigen, dass, auf Basis des Verhältnisses an Patienten mit HIV-1-RNA  $<50$  Kopien/ml (90% bzw. 85%, 90% KI  $-1,4; 12,2$ ), die Kivexa-Gruppe ein ähnliches virologisches Ansprechen (Nicht-Unterlegenheit) wie die Gruppe mit Abacavir und Lamivudin zeigte.

#### Pharmakokinetik

Es wurde gezeigt, dass die fixe Kombination aus Abacavir/Lamivudin (FDC) bioäquivalent zur gemeinsamen Gabe von Lamivudin- und Abacavir-Monopreparaten war. Dies wurde anhand einer 3-armigen Crossover-Bioverfügbarkeitsstudie an Probanden ( $n=30$ ) nach einmaliger Dosierung gezeigt, in der die fixe Kombination im Nüchternzustand gegen 2x 300 mg Abacavir-Tabletten plus 2x 150 mg Lamivudin-Tabletten im Nüchternzustand und gegen die fixe Kombination nach Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit geprüft wurde. Nach Nüchterngabe war kein signifikanter Unterschied im Ausmass der Resorption, gemessen anhand der Fläche-unter-der-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) jedes Bestandteils, zu beobachten. Es wurde kein klinisch signifikanter Einfluss durch die Nahrungsaufnahme nach Verabreichung der fixen Kombination auf nüchternen oder vollen Magen beobachtet. Diese Ergebnisse zeigen, dass die fixe Kombination mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden kann. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lamivudin und Abacavir sind weiter unten beschrieben.

#### Absorption

Abacavir und Lamivudin werden nach oraler Verabreichung schnell und gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Abacavir und Lamivudin bei Erwachsenen beträgt etwa 83% bzw. 80 bis 85%. Die mittlere Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration ( $t_{max}$ ) beträgt etwa 1,5 Stunden für Abacavir und 1,0 Stunden für Lamivudin. Nach einmaliger Verabreichung von 600 mg Abacavir betragen der mittlere  $C_{max}$ -Wert (Variationskoeffizient) 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) und der mittlere AUC<sub>unendl.</sub>-Wert 11,95  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (21%). Nach oraler Mehrfachgabe von 300 mg Lamivudin einmal täglich über sieben Tage betragen der mittlere  $C_{max}$ -Wert (Variationskoeffizient) 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26%) im Steady-State und der mittlere AUC<sub>24 h</sub>-Wert (Variationskoeffizient) 8,87  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (21%).

#### Distribution

Aus Studien nach intravenöser Anwendung ist bekannt, dass das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 0,8 l/kg für Abacavir bzw. 1,3 l/kg für Lamivudin beträgt. *In-vitro*-Studien zur Plasmaproteinbindung zeigen, dass Abacavir bei therapeutischer Konzentration nur geringfügig bis mässig (~49%) an humane Plasmaproteine bindet. Lamivudin weist ein lineares pharmakokinetisches Verhalten über die therapeutische Dosierungsbreite und eine begrenzte Plasmaproteinbindung *in vitro* auf (<36%). Dies weist auf eine geringe Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung hin. Die Daten zeigen, dass Abacavir und Lamivudin in das zentrale Nervensystem (ZNS) eindringen und in der Zerebrospinalflüssigkeit nachweisbar sind. Studien mit Abacavir zeigen, dass das Verhältnis Zerebrospinalflüssigkeit zu Plasma-AUC zwischen 30 und 44% liegt. Die beobachteten Spitzenkonzentrationen lagen 9fach höher als die IC<sub>50</sub> von Abacavir von 0,08  $\mu\text{g/ml}$  bzw. 0,26  $\mu\text{M}$ , wenn Abacavir in einer Dosierung von 600 mg

zweimal täglich verabreicht wurde. 2 bis 4 Stunden nach oraler Verabreichung betrug das durchschnittliche Verhältnis der Lamivudin-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit zu der im Serum ungefähr 12%. Das genaue Ausmass der ZNS-Penetration von Lamivudin und seine Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit sind nicht bekannt.

#### Metabolismus

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, wobei ca. 2% der verabreichten Dosis in unveränderter Form renal ausgeschieden wird. Die primären Stoffwechselwege beim Menschen führen über die Alkoholdehydrogenase und Glucuronidierung zur Bildung der 5'-Carboxysäure und des 5'-Glucuronids, auf die ungefähr 66% der verabreichten Dosis entfallen. Diese Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden.

Die Metabolisierung spielt bei der Elimination von Lamivudin eine untergeordnete Rolle. Lamivudin wird vor allem in unveränderter Form renal ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 bis 10%) gering.

#### Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Abacavir beträgt ca. 1,5 Stunden. Nach mehrfacher oraler Verabreichung von 300 mg Abacavir zweimal täglich gibt es keine signifikante Akkumulierung von Abacavir. Die Ausscheidung von Abacavir erfolgt über hepatische Metabolisierung mit anschließender Exkretion der Metaboliten vor allem über den Urin. Ca. 83% einer verabreichten Abacavir-Dosis werden in Form der Metaboliten und als unverändertes Abacavir mit dem Urin ausgeschieden. Der Rest wird mit den Faeces ausgeschieden.

Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit für Lamivudin beträgt 5 bis 7 Stunden. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ungefähr 0,32 l/h/kg, vorwiegend durch renale Clearance via aktiver tubulärer Sekretion (>70%). Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen, dass die Lamivudin-Ausscheidung durch eine Störung der Nierenfunktion beeinträchtigt wird. Eine Reduzierung der Dosis ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $<50$  ml/min erforderlich (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### Intrazelluläre Pharmakokinetik

In einer Studie an 20 HIV-infizierten Patienten, die Abacavir 300 mg zweimal täglich erhalten hatten, betrug nach Gabe von nur einer 300 mg Dosis vor Beginn des 24-Stunden-Messzeitraums die intrazelluläre terminale Halbwertszeit von Carbovir-TP im Steady-State im geometrischen Mittel 20,6 Stunden. Im Vergleich betrug die Plasma-Halbwertszeit von Abacavir 2,6 Stunden in der gleichen Studie. Die Pharmakokinetik von Abacavir 600 mg 1x täglich wird z.Z. untersucht. Eine ähnliche intrazelluläre Kinetik ist nach Gabe von 600 mg Abacavir einmal täglich zu erwarten. Bei Patienten, die 300 mg Lamivudin einmal täglich erhielten, war die intrazelluläre Halbwertszeit von Lamivudin-TP auf 16 bis 19 Stunden verlängert im Vergleich zur Halbwertszeit von 5 bis 7 Stunden von Lamivudin im Plasma. Diese Daten stützen die Anwendung von 300 mg Lamivudin und 600 mg Abacavir einmal täglich zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit dieser Kombination, einmal täglich gegeben, in einer Zulassungsstudie belegt (CNA30021 - vgl. «Klinische Erfahrung»).

#### Kinetik spezieller Patientengruppen

**Patienten mit Leberfunktionsstörungen:** Es liegen keine Daten zur Anwendung von Kivexa bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Es liegen pharmakokinetische Daten für die einzelnen Bestandteile Abacavir und Lamivudin vor.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten mit geringfügiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Grad 5-6) untersucht, die eine Einzeldosis von 600 mg erhielten. Die Ergebnisse zeigten im Mittel einen 1,89fachen [1,32; 2,70] Anstieg der AUC und einen 1,58fachen [1,22; 2,04] Anstieg der Eliminationshalbwertszeit von Abacavir. Aufgrund der starken Variabilität in der systemischen Verfügbarkeit von Abacavir ist es nicht möglich, eine Empfehlung für eine Dosisreduktion für Patienten mit geringfügiger Leberfunktionsstörung zu geben (vgl. «Dosierung», «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Daten von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch die Leberfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst wird.

**Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:** Es liegen nur pharmakokinetische Daten für die einzelnen Bestandteile Abacavir und Lamivudin vor. Abacavir wird

hauptsächlich über die Leber metabolisiert, ca. 2% werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Abacavir bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung ist ähnlich der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Studien mit Lamivudin zeigen, dass die Plasmakonzentrationen (AUC) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht sind. Eine Reduzierung der Dosis ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $<50$  ml/min erforderlich. *Ältere Patienten:* Die Pharmakokinetik wurde bei Patienten über 65 Jahre nicht untersucht.

#### Präklinische Daten

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen der Kombination aus Abacavir und Lamivudin an Tieren vor.

#### Mutagenität und Karzinogenität

Weder Abacavir noch Lamivudin wirken in Bakterientests mutagen, zeigen aber wie viele andere Nukleosidanaloga eine Aktivität in *In-vitro*-Untersuchungen an Säugerzellen wie dem Maus-Lymphom-Test. Diese Ergebnisse stimmen mit der bekannten Aktivität anderer Nukleosidanaloga überein.

Lamivudin zeigte in *In-vivo*-Studien in Dosierungen, bei denen Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die um den Faktor 30 bis 40 höher lagen als die üblichen klinischen Plasmakonzentrationen, keine genotoxische Aktivität. Abacavir weist sowohl *in vitro* als auch *in vivo* in hohen Konzentrationen ein niedriges Potenzial auf, chromosomale Schäden zu verursachen.

Das karzinogene Potential einer Kombination aus Abacavir und Lamivudin wurde nicht untersucht. In Langzeitstudien zur Karzinogenität nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten zeigte Lamivudin kein karzinogenes Potential. Studien zur Karzinogenität mit oral verabreichtem Abacavir an Mäusen und Ratten zeigten einen Anstieg der Inzidenz maligner und nicht-maligner Tumore. Maligne Tumore traten im Drüsengewebe der Vorhaut männlicher Tiere sowie dem Drüsengewebe der Klitoris weiblicher Tiere beider Spezies auf, sowie in der Schilddrüse männlicher und in der Leber, der Harnblase, den Lymphknoten und der Unterhaut weiblicher Ratten.

Die Mehrheit dieser Tumore trat bei den Abacavir-Höchstdosen von 330 mg/kg/Tag bei Mäusen und 600 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Eine Ausnahme waren die Tumore des Vorhautdrüsengewebes, die bei Mäusen bei einer Dosis von 110 mg/kg auftraten. Die systemische Exposition, bei der sich bei Mäusen und Ratten keine Wirkung zeigte, entsprach der 3- und 7fachen beim Menschen zu erwartenden systemischen Exposition während einer Behandlung. Obgleich das karzinogene Potential für den Menschen unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass ein mögliches karzinogenes Risiko für Menschen durch den klinischen Nutzen aufgewogen wird.

#### Toxizität nach wiederholter Anwendung

In Toxizitätsstudien zeigte sich, dass die Behandlung mit Abacavir zu einem Anstieg des Lebergewichts bei Ratten und Affen führt. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt. Ausgehend von klinischen Studien gibt es keinen Hinweis, dass Abacavir hepatotoxisch ist. Beim Menschen wurde keine Autoinduktion der Metabolisierung von Abacavir oder Induktion der Metabolisierung von anderen Arzneistoffen, die über die Leber metabolisiert werden, beobachtet. An den Herzen von Mäusen und Ratten wurde nach 2-jähriger Anwendung von Abacavir eine schwache myokardiale Degeneration beobachtet. Die systemischen Expositionen entsprachen einer 7- bis 24fachen beim Menschen zu erwartenden Exposition. Die klinische Relevanz dieses Befundes wurde nicht bestimmt.

#### Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Tieren hat sich gezeigt, dass Lamivudin und Abacavir die Plazenta passieren.

In Tierstudien wirkte Lamivudin nicht teratogen, es gab aber Hinweise auf eine Erhöhung der frühen Embryoletalität bei Kaninchen bei relativ niedriger systemischer Exposition vergleichbar der, die beim Menschen erzielt wird. Bei Ratten wurde selbst bei sehr hoher systemischer Exposition kein ähnlicher Effekt beobachtet.

Es wurde gezeigt, dass Abacavir auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, nicht aber bei Kaninchen, toxisch wirkt. Diese Befunde beinhalteten ein verringertes fetales Körpergewicht, fetale Ödeme und eine Zunahme von Veränderungen bzw. Missbildungen des Skeletts, frühen intrauterinen Tod und Totgeburten. Aufgrund dieser embryo-fetalen Toxizität können keine Schlüsse im Hinblick auf das teratogene Potenzial von Abacavir gezogen werden.

Eine Fertilitätsstudie bei Ratten hat gezeigt, dass Abacavir keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität hat.

# Lagatrim®

## Sonstige Hinweise

### Haltbarkeit

Das Arzneimittel ist bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Verfalldatum haltbar.

### Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

### Zulassungsvermerk

56977 (Swissmedic).

### Zulassungsinhaber

GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee.

### Stand der Information

Juli 2005.

# Lagatrim®

Lagap SA

**Bakterizides Chemotherapeutikum mit doppeltem Angriffspunkt**

## Zusammensetzung

1 Tablette **Lagatrim** enthält: 480 mg Co-trimoxazol entsprechend 80 mg Trimethoprim, 400 mg Sulfamethoxazol; excip. pro compr.

1 Tablette **Lagatrim Forte** enthält: 960 mg Co-trimoxazol entsprechend 160 mg Trimethoprim, 800 mg Sulfamethoxazol; excip. pro compr.

5 ml **Lagatrim Sirup** enthalten: 240 mg Co-trimoxazol entsprechend 40 mg Trimethoprim, 200 mg Sulfamethoxazol; Saccharum 2,5 g (entsprechend 42,5 kJ/10,15 kcal oder 0,25 BW), Aromatica, Vanillinum, Conservans (E218), Saccharinum; excip. ad suspensionem.

## Eigenschaften/Wirkungen

Lagatrim enthält die synergistisch wirksame Kombination Co-trimoxazol, dessen einzelne Komponenten Trimethoprim (TM) und Sulfamethoxazol (SMZ) ähnliche antibakterielle Spektren aufweisen. Die antimikrobielle Aktivität von Co-trimoxazol beruht auf der Hemmung zweier enzymatischer Schritte in der Synthese von Tetrahydrofolsäure. SMZ hemmt kompetitiv den Einbau von p-Aminobenzoensäure in Dihydrofolat-Insäure, der unmittelbaren Vorstufe von Folsäure. TM hemmt die Reduktion von Dihydrofolat zu Tetrahydrofolat. TM ist ein selektiver Inhibitor der Dihydrofolat-Reduktase von Mikroorganismen. Eine inhibitorische Wirkung auf die menschliche Reduktase hat es aber nur in einer 25'000-80'000x höheren Dosierung. Co-trimoxazol zeigt bei etlichen Mikroorganismen eine bakterizide Wirkung.

TM ist 20-100 mal wirksamer als SMZ. Aus diesem Grund wird SMZ höher dosiert in Co-trimoxazol. Das wirksamste Verhältnis der beiden Substanzen beträgt 1 Teil TM und 20 Teile SMZ.

Die nachstehende Tabelle zeigt die in Vitro Empfindlichkeit und die minimale relative Hemmkonzentration:

Spezies	MHK50 (mg/l)**	MHK90 (m- g/l)**
Empfindliche Keime		
Grampositive		
Staphylococcus aureus:		
Methicillin-sensibel	0,5	1
Methicillin-resistent	0,125	8*
Staphylococcus spp.:		
Koagulase-negativ	0,5	8*
S. epidermidis	1	1
S. saprophyticus	2	8*
beta-hämolytische		
Streptokokken:		
Gruppe A	1	2
Gruppe B	1	2
Enterococcus faecalis	0,5	2
Non-beta-hämolytische		
Streptokokken		
Streptococcus pneumoniae:		
Penicillin-sensibel	0,5	4
Gramnegative		
Moraxella catarrhalis	0,125	0,5
Neisseria gonorrhoeae	4	16*
Haemophilus influenzae:		
beta-Lactamase-positiv	0,25	1*
beta-Lactamase-negativ	0,5	1*
Haemophilus parainfluenzae	0,5	4
Haemophilus ducreyi	4	16*

Citrobacter spp.	0,125	0,5
Citrobacter freundii	0,5	2
Klebsiella oxytoca	0,5	1
Enterobacter cloacae	0,5	4
Enterobacter aerogenes	0,25	1
Hafnia alvei	2	8
Serratia marcescens	1	8*
Serratia liquefaciens	1	1
andere Serratia spp.	2	8*
Proteus mirabilis	0,5	16*
Proteus vulgaris	0,5	4*
Morganella morganii	0,25	32*
Providencia rettgeri	2	16*
Salmonella typhi	0,25	2
Enteritis verursachende		
Salmonellen	0,5	1
Shigella spp.	0,25	4
Yersinia enterocolitica	0,5	1
andere Yersinia spp.	0,125	1
Vibrio cholerae	0,25	0,5
Acinetobacter lwoffii	2	4*
Acinetobacter anitratus	4	16*
Aeromonas hydrophila	0,125	0,25
Alcaligenes faecalis	4	16*
Teilweise empfindliche Keime		
Streptococcus pneumoniae:		
Penicillin-resistent	32	64
E. coli	2	64
Klebsiella pneumoniae	2	64
übrige Klebsiella spp.	1	64
übrige Providencia spp.	16	64
Pseudomonas cepacia	4	80

Aufgrund der vorliegenden klinischen Erfahrungen sind auch Brucella, Chlamydia trachomatis\*, Nocardia asteroides, Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii einer Therapie mit Lagatrim zugänglich.

\*Aufgrund der vorliegenden klinischen Erfahrungen ist bei diesen Keimen im Spital die Durchführung eines Empfindlichkeitstest zu empfehlen.

\*\*in einer Kombination von TM + SMZ im Verhältnis 1 + 19.

**Resistente Keime:** Die meisten Pseudomonaden, Xanthomonas maltophilia, Anaerobier, Campylobacter fetus, Urea- und Mycolpasmen, Mycobacterium tuberculosis sowie Treponema pallidum sind resistent.

Bei durch mässig empfindliche Keime verursachte Infektionen ist die Durchführung eines Empfindlichkeitstest zu empfehlen, um eine eventuelle Resistenz ausschliessen zu können.

Die Empfindlichkeit auf Lagatrim kann anhand standardisierter Verfahren, wie sie vom National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) empfohlen werden. Dabei werden von NCCLS die folgenden Empfindlichkeitskriterien empfohlen:

	Disktest*, Hemmhof- durchmesser (mm)	Verdünnungs- test**, MHK (mg/l) TM + SMZ
Empfindlich	≥16	≤2 + ≤38
Bedingt empfindlich	11-15	
Resistent	≤10	≥8 + ≥152

\* Disk: 1,25 µg TM und 23,75 µg SMZ.

\*\* TM und SMZ im Verhältnis 1 + 19.

### Resistenzbildung/Kreuzresistenz

Unter der Therapie entsteht nur selten eine Resistenz gegenüber Co-trimoxazol. Kreuzresistenz besteht zwischen allen Sulfonamiden; Kreuzresistenzen zu chemisch nicht verwandten Antibiotika entstehen nicht durch den Erwerb einer Resistenz gegenüber Co-trimoxazol.

### Synergismus/Antagonismus

Es besteht ein ausgeprägter Synergismus zwischen Sulfamethoxazol und Trimethoprim. Dieser Synergismus besteht meist auch dann, wenn eine Resistenz gegenüber einer der zwei Komponenten vorliegt.

## Pharmakokinetik

TM und SMZ stimmen in den klinisch relevanten pharmakokinetischen Eigenschaften weitgehend überein.

### Absorption

Nach einmaliger oraler Verabreichung von Co-trimoxazol wird TM rascher als SMZ resorbiert. Maximale Plasmaspiegel von TM werden nach 2 Stunden, von SMZ nach 4 Stunden erreicht.

Nach einmaliger Verabreichung von 960 mg Co-trimoxazol werden maximale Blutspiegelwerte von 1,5-3 mcg/ml TM und 40-80 mcg/ml SMZ erreicht. Bei wiederholter Applikation, alle zwölf Stunden, sind die maximalen Plasmakonzentrationen von SMZ und TM im Fliessgleichgewicht in der Regel 50-100% höher als nach einmaliger oraler Gabe. Die Höhe der Plasmaspiegel verläuft proportional zur Dosierung. Der Einfluss der Nahrung auf die Kinetik der Wirkstoffkomponenten von Lagatrim wurde nicht untersucht. Nach Verabreichung einer Trimethoprim-Suspension auf vollen Magen ist das Ausmass der Absorption geringer als nach Verabreichung auf leeren Magen; die Absorptiongeschwindigkeit wurde jedoch durch die Standardmahlzeit nicht verändert.

### Distribution

Nach der Resorption bindet sich das Medikament zu etwa 65% (TM) und 45% (SMZ) an die zirkulierenden Proteine. Die Verteilungsvolumina werden für TM auf 69-133 Liter, für SMZ auf 10-16 Liter geschätzt. TM geht reichlich, SMZ zu einem geringeren Masse aus der Blutbahn in die Interstitiaflüssigkeit und andere extravasale Körperflüssigkeiten über. Die Konzentrationen von TM und SMZ können im entzündlich veränderten Gewebe erhöht sein. Die Konzentration von TM in der Zerebrospinal-Flüssigkeit entspricht nur etwa der Hälfte der Serumkonzentration. Das Medikament passiert die Plazentarschranke und findet sich auch in der Muttermilch. Im allgemeinen sind die fetalen TM-Konzentrationen ähnlich wie im mütterlichen Blut, diejenigen von SMZ dagegen niedriger. Beide Substanzen werden in die Muttermilch ausgeschieden. Die Konzentrationen in der Muttermilch sind ähnlich (TM) oder niedriger (SMZ) als diejenigen im mütterlichen Plasma.

### Metabolismus

Etwa 50-70% TM und 10-30% SMZ werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die TM-Metaboliten sind hauptsächlich 1- und 3-Oxyde sowie die 3'- und 4'-Hydroxy-Derivate; einige Metaboliten sind aktiv. SMZ wird in der Leber metabolisiert, vorwiegend über eine N4-Azetylierung und in geringem Mass durch Glukuronidierung; die Metaboliten sind unwirksam.

### Elimination

Bei normaler Nierenfunktion sind die Halbwertzeiten der beiden Komponenten sehr ähnlich (für TM im Mittel zehn, für SMZ elf Stunden).

Die totale Clearance beträgt für TM rund 100 ml/min und für SMZ rund 20 ml/min.

Die Eliminationshalbwertzeit von TM ist bei Kindern um etwa die Hälfte kürzer als bei Erwachsenen, diejenige von SMZ ist nicht signifikant verschieden.

Beide Substanzen und ihre Metaboliten werden vorwiegend durch die Nieren ausgeschieden, sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch tubuläre Sekretion. Die Konzentration von TM im Urin ist etwa 100 mal höher als im Plasma, diejenige von SMZ etwa fünfmal.

Die renale Clearance beträgt für Trimethoprim 20-80 ml/min., für Sulfamethoxazol 1-5 ml/min. Zu einem kleinen Teil findet man beide Substanzen in den Fäzes.

### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Bei betagten Personen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind die Eliminations-Halbwertzeiten beider Komponenten verlängert; die Dosierung ist entsprechend anzupassen.

Obwohl bei Patienten mit Leberinsuffizienz die Kinetik, insbesondere für TM, nicht deutlich verändert ist, ist dennoch, bei schwerer Leberinsuffizienz bei der Behandlung mit höheren Dosen von Lagatrim Vorsicht geboten.

Bei Hämodialyse sind Dosisanpassungen notwendig.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Generell soll Lagatrim nur bei Infektionen mit auf Co-trimoxazol empfindlichen Keimen zur Anwendung gelangen.

Lagatrim ist indiziert bei unkomplizierten Infektionen der unteren Harnwege, akuten Exazerbationen von chronischer Bronchitis, akuter Otitis media bei Kindern, akuter Sinusitis maxillaris, zur Therapie und Prävention von Pneumocystis carinii, Pneumonien bei HIV-positiven Patienten, zur Behandlung der Shigellose, bei Co-trimoxazol empfindlichen Salmonellen, Diarrhoe verursacht durch Co-trimoxazol empfindlichen E. coli.

**Dosierung/Anwendung****Erwachsene und Kinder über 12 Jahren**

ten	Tabletten		Forte Tablet-	
	morgens	abends	morgens	abends
Standarddosierung	2	2	1	1
Minimaldosierung und Dosierung für Langzeitbehandlung				
(mehr als 14 Tage)	1	1	½	½
Hohe Dosierung (für schwere Fälle)	3	3	1½	1½

**Kinder bis zu 12 Jahren**

	Sirup	
	morgens	abends
6 Wochen bis 5 Monate	2,5 ml	2,5 ml
6 Monate bis 5 Jahre	5,0 ml	5,0 ml
6 Jahre bis 12 Jahre	10,0 ml	10,0 ml

Ein graduierter Messbecher 2,5 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml ist in der Packung vorhanden um die genaue Dosierung abzumessen.

Die in diesem Schema angegebene Dosierung für Kinder entspricht etwa einer Tagesdosis von 6 mg TM und 39 mg SMZ pro kg KG. Bei schweren Infektionen darf die Dosierung für Kinder um die Hälfte erhöht werden.

Lagatrim wird am besten nach dem Essen mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Bei akuten Infektionen sollte die Behandlung mindestens 5 Tage dauern.

**Spezielle Dosierungsanweisungen****Dosierung bei akuten unkomplizierter Harnwegsinfekten**

Zur Behandlung akuter unkomplizierter Harnwegsinfekte bei Frauen empfiehlt sich die einmalige Gabe von 2-3 Forte Tabletten. Diese werden am besten abends nach dem Essen oder vor dem Schlafengehen eingenommen.

**Pneumocystis-carinii-Pneumonie**

Zur Prophylaxe 3x wöchentlich 1 Tablette Lagatrim Forte oder 1x täglich 1 Tablette Lagatrim. Infektionen: 20 mg TM/kg KG + 100 mg SMZ/kg KG pro 24 Stunden verteilt auf gleiche Dosen alle 6 Stunden während 14 Tagen.

Bei Niereninsuffizienz werden die folgenden Dosierungsrichtlinien empfohlen

Kreatinin-Clearance	Dosierung
>30 ml/min	normale Dosierung
15-30 ml/min	halbe Dosierung
<15 ml/min	kontraindiziert

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Bekanntes Hypersensibilität auf Sulfonamide oder Trimethoprim, schwere Nieren- und/oder Leberinsuffizienz, Streptokokken Pharyngitis, Erythema exudativum multiforme sowie schwere Blutbildveränderungen, Frühschwangerschaft sowie letztes Schwangerschaftstrimenon.

Ebenso bei megaloblastischer Anämie aufgrund eines Folsäuremangels.

Lagatrim darf Früh- oder Neugeborenen während der ersten sechs Lebenswochen nicht verabreicht werden.

**Vorsichtsmassnahmen**

Bei betagten Personen, bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen, wie eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion, sowie bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Medikamente besteht - in Abhängigkeit von Dosis und Behandlungsdauer - ein erhöhtes Risiko von gravierenden Nebenwirkungen. Im Zusammenhang mit unerwünschten Wirkungen wie Blutdyskrasien, Erythema exudativum multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom), Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom) und fulminanter Lebernekrose sind - wenn auch selten - Fälle mit letalem Ausgang gemeldet worden.

Um die Gefahr unerwünschter Wirkungen auf ein Minimum zu beschränken, sollte die Behandlung mit Lagatrim besonders bei betagten Patienten, möglichst

kurz dauern. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosierung gemäss der speziellen Dosierungsanweisung anzupassen.

Bei Patienten denen Lagatrim über längere Zeit verabreicht werden muss, sollte das Blutbild regelmässig überprüft werden. Bei signifikanter Verminderung eines korpuskulären Elementes gegenüber der Norm muss Lagatrim abgesetzt werden.

Patienten mit schweren Blutdyskrasien sind nur in Ausnahmefällen mit Lagatrim zu behandeln. Gelegentlich ist das Präparat Leukämiepatienten, die unter dem Einfluss von Zytostatika standen, verabreicht worden; diese zeigten keine zusätzliche Schädigung des Knochenmarks oder des peripheren Blutbilds.

Da Lagatrim wie andere Antibiotika, die Wirkung oraler Kontrazeptiva herabsetzen kann, sollten Patientinnen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Lagatrim zusätzliche schwangerschaftsverhütende Massnahmen zu treffen.

Bei einer länger dauernden Therapie mit Lagatrim kann es zum Ueberwuchern von nichtempfindlichen Keimen und Pilzen kommen. Beim Auftreten einer Superinfektion ist sofort eine geeignete Therapie einzuleiten.

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Niereninsuffizienz können hämatologische Veränderungen auftreten, die auf einen Folsäuremangel schliessen lassen; diese können jedoch mittels einer Folsäurebehandlung rückgängig gemacht werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die einen zusätzlichen Risikofaktor für einen Folsäuremangel aufweisen, z.B. Phenytoin-Therapie, Therapien mit andern Folsäureantagonisten, Malnutrition.

Es wurde festgestellt, dass Trimethoprim den Metabolismus von Phenylalanin nachteilig beeinflusst. Dies ist jedoch für Patienten mit Phenylketonurie bei Einhaltung einer entsprechenden Diät ohne Relevanz.

Sogenannte «langsame Acetylierer» haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für idiosynkratische Reaktionen auf Sulfonamide.

Bei längerer Verabreichung sollte der Urin und die Nierenfunktion (besonders bei nierengeschädigten Patienten) kontrolliert werden.

Zur Verhinderung einer Kristallurie ist während der Behandlung für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Diurese zu sorgen.

Bei erstem Anzeichen einer Hautreaktion oder anderer schwerer Nebenwirkungen, Behandlung unverzüglich abbrechen.

Bei längerer Behandlungsdauer regelmässig Blutbild und Leberfunktionen kontrollieren.

Bestehender Folsäuremangel kann verstärkt werden. Es ist jedoch reversibel und spricht auf Folsäurepräparate an.

Mit Vorsicht bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel sowie bei Patienten mit gewissen Hämoglobinopathien (Hb-Zürich, Hb-Köln) anwenden, da bei diesen Sulfonamide eine hämolytische Anämie auslösen können (Idiosynkrasie).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Porphyrrie oder Schilddrüsendiffunktion.

Mit Vorsicht Patienten mit Allergien und Bronchialasthma verabreichen.

**Schwangerschaft, Stillzeit**

Schwangerschaftskategorie C.

Tierstudien haben unerwünschte Effekte auf den Föten gezeigt (Teratogenität), und es existieren keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das foetale Risiko übersteigt.

Es wird empfohlen schwangeren Frauen während einer notwendigen Behandlung mit Lagatrim zusätzlich 5-10 mg Folsäure pro Tag zu geben. Im letzten Trimenon sollte Lagatrim nicht angewendet werden, weil dies beim Neugeborenen zu einem erhöhten Risiko für Kernikterus führen könnte «siehe Kontraindikationen».

TM und SMZ treten in die Muttermilch über. Obwohl die vom Säugling aufgenommene Menge gering ist, sollten doch der Nutzen für die Mutter und das Risiko für den Säugling (Kernikterus, Hypersensibilität) sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

**Unerwünschte Wirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hautausschläge und Magen-Darm-Störungen.

**Allgemeine Störungen****Überempfindlichkeitsreaktionen**

Wie bei jedem Medikament, können bei Patienten, die überempfindlich gegen die Inhaltsstoffe reagieren, allergische Reaktionen auftreten., z.B. Fieber, angioneurotisches Oedem, anaphylaktoide Reaktionen sowie Serumkrankheit. In seltenen Fällen sind Lungeninfiltrate gemeldet worden, wie sie bei eosinophiler oder allergischer Alveolitis vorkommen. Diese können sich in Symptomen wie Husten oder Atemnot äussern.

Sollten solche Symptome auftreten oder sich unerwartet verschlimmern, muss der Patient erneut untersucht und ein Abbruch der Behandlung mit Lagatrim erwogen werden. Periarteritis nodosa sowie allergische Myocarditis wurden selten beobachtet. Pilzinfektionen, wie Candidiasis, sind gemeldet worden. Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet (in der Reihenfolge der Häufigkeit):

**Hautreaktionen**

Sie sind meistens leicht und nach Absetzen des Präparates schnell reversibel.

In seltenen Fällen traten Lichtempfindlichkeit, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und anaphylaktoide Purpura (Henoch-Schoenlein-Purpura) auf.

**Gastrointestinale Störungen**

Nausea (mit oder ohne Erbrechen), Stomatitis, Diarrhoe, Glossitis sowie vereinzelte Fälle von pseudomembranöser Kolitis. Fälle mit akuter Pankreatitis sind bei Patienten gemeldet worden, die mit Cotrimoxazol behandelt wurden; mehrere dieser Patienten litten an schweren Krankheiten, einschliesslich AIDS.

**Hepatische Störungen**

Lebernekrose, seltene Fälle mit Hepatitis, Stauungsikterus, erhöhte Transaminasenwerte und erhöhtes Bilirubin sowie vereinzelte Fälle von «Vanishing bile duct syndrome».

**Hämatologische Störungen**

Von den beobachteten hämatologischen Veränderungen waren die meisten leichte, asymptomatische Erscheinungen. Sie erwiesen sich nach Absetzen des Medikamentes als reversibel. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Leukopenie, Granulozytopenie oder Trombozytopenie. In sehr seltenen Fällen nehmen sie die Form einer Agranulozytose, Anämie (megaloblastische Anämie, hämolytische Anämie oder aplastische Anämie), Methämoglobinämie, Panzytopenie oder Purpura an.

**Renale Störungen**

In seltenen Fällen wurden Nierenfunktionsstörungen bis zum Nierenversagen, interstitielle Nephritis, erhöhte Harnstoff-Stickstoff-Werte im Blut (BUN), erhöhte Serumkreatininwerte sowie Kristallurie gemeldet. Sulfonamide, einschliesslich Co-trimoxazol, können die Diurese verstärken, speziell bei Patienten mit kardialem Oedem.

**Störungen des Nervensystems**

Neuropathie (einschliesslich periphere Neuritis und Parästhesie), Halluzinationen, Uveitis. Seltene Fälle von aseptischer Meningitis oder meningitisähnlichen Symptomen, Ataxie, Krämpfen, Depressionen, Kopfschmerzen, Schwindel sowie Tinnitus sind gemeldet worden.

**Störungen des Bewegungsapparates**

In seltenen Fällen wurden Gelenk- und Muskelschmerzen gemeldet, vereinzelt auch Fälle von Rhabdomyolyse.

**Stoffwechselfstörungen**

Hohe TM-Dosen, wie sie bei Patienten mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie verwendet werden, bewirken bei einem Grossteil der Patienten eine stetige, aber reversible Zunahme der Kaliumkonzentration im Serum. Selbst in der empfohlenen Dosierung kann TM bei Patienten mit zugrundeliegenden Kaliumstoffwechselstörungen, Niereninsuffizienz oder unter einer zu Hyperkaliämie führenden medikamentösen Behandlung eine Hyperkaliämie bewirken. Eine engmaschige Überwachung des Serumkaliums ist bei diesen Patienten gerechtfertigt. Fälle von Hyponatriämie sind gemeldet worden. Bei nicht-diabetischen Patienten, die mit TM-SMZ behandelt werden, beobachtet man in seltenen Fällen eine Hypoglykämie, die im allgemeinen nach den ersten Therapietagen auftritt. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Lebererkrankungen oder Mangelernährung sowie Patienten die TM-SMZ in hohen Dosen erhalten, sind besonders gefährdet.

**Nebenwirkungen und AIDS-Patienten**

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, insbesondere Hautausschlag, Fieber, Leukopenie und erhöhte Transaminasenwerte, bei AIDS-Patienten, die mit Cotrimoxazol behandelt werden, ist wesentlich höher als bei Patienten ohne AIDS.

Einzelfälle von metabolischer Azidose wurden beobachtet bei Patienten, die wegen Pneumocystis-carinii-Pneumonie mit hohen Dosen intravenös behandelt wurden.

**Interaktionen**

Bei betagten Patienten, die als Begleitmedikation gewisse Diuretika (vor allem Thiazide) erhalten haben, ist eine erhöhte Inzidenz von Thrombozytopenie mit Purpura beobachtet worden.

# Lamotrigin Sandoz®

Erhöhte Blutspiegel von Digoxin können bei gleichzeitiger Therapie mit Lagatrim auftreten, hauptsächlich bei älteren Patienten.

Es sind Fälle bekannt, in denen Co-trimoxazol bei Patienten die mit dem Antikoagulans Warfarin behandelt wurden, zu einer Verlängerung des Quick-Wertes geführt hat. An diese Interaktion ist zu denken, wenn Lagatrim an Patienten verabreicht wird, die bereits Antikoagulantien erhalten. Die Prothrombinzeit sollte dann erneut bestimmt werden.

Co-trimoxazol kann den Phenytoinstoffwechsel in der Leber hemmen. In üblichen klinischen Dosen gegeben, verlängerte Co-trimoxazol die Halbwertszeit von Phenytoin um 39%, während es die metabolische Clearance von Phenytoin um 27% reduzierte. Bei gleichzeitiger Verabreichung der beiden Präparate ist die Möglichkeit einer übermässigen Phenytoinwirkung im Auge zu behalten.

Die Wirksamkeit trizyklischer Antidepressiva kann vermindert werden, wenn diese gleichzeitig mit Lagatrim verabreicht werden.

Sulfonamide, einschliesslich Sulfamethoxazol können Methotrexat von Plasmaprotein-Bindungsstellen verdrängen und dessen renalen Transport beeinträchtigen, wodurch die Konzentration an freiem Methotrexat erhöht und seine Wirkung verstärkt wird. Co-trimoxazol vermag auch die erforderliche Dosis oraler blutzuckersenkender Mittel zu beeinflussen.

Vereinzelte Berichte deuten darauf hin, dass Patienten, die zur Malaria prophylaxe pyrimethaminhaltige Präparate in einer Wochendosis von mehr als 25 mg Pyrimethamin einnehmen, bei gleichzeitiger Verabreichung von Co-trimoxazol eine megaloblastische Anämie entwickeln können.

Eine reversible Beeinträchtigung der Nierenfunktion, erkennbar an einem erhöhten Serum-Kreatinin-Spiegel, wurde bei Patienten beobachtet, die im Anschluss an eine Nierentransplantation mit Co-trimoxazol und Ciclosporin behandelt worden waren. Diese Interaktion ist vermutlich auf die TM-Komponente zurückzuführen.

## Überdosierung

Bei akuter Überdosierung sind folgende Symptome möglich: Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, psychische und visuelle Störungen, in schweren Fällen Kristallurie, Hämaturie und Anurie.

Bei chronischer Überdosierung: Knochenmarksdepression unter dem Erscheinungsbild einer Thrombozytopenie, Leukopenie oder andere Blutdyskrasien als Folge von Folsäuremangel.

Je nach Symptom sind folgende Massnahmen in Betracht zu ziehen: Magenspülung, provozierte Emesis, Beschleunigung der renalen Ausscheidung durch forcierte Diurese (Alkalinisierung des Harns beschleunigt die SMZ-Ausscheidung) Hämodialyse (Hinweis: Peritonealdialyse ist nicht wirksam) Blutbild- und Elektrolytkontrolle. Bei deutlicher Blutdyskrasie oder Ikterus sollten diese Komplikationen spezifisch behandelt werden. Kalziumfolinat, 3-6 mg i.m. während 5 bis 7 Tagen, kann als Antidot gegen die Wirkung des TM auf die Hämatopoese verabreicht werden.

## Sonstige Hinweise

### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Co-trimoxazol, insbesondere seine Komponente TM, kann eine nach der kompetitiven Proteinbindungsmethode arbeitende Serum-Methotrexat-Bestimmung beeinträchtigen, wenn eine bakterielle Dihydrofolat-Reduktase als Bindungsprotein verwendet wird. Bei Messung von Methotrexat mittels Radioimmunoassay tritt hingegen keine Interaktion auf.

TM und SMZ können ebenfalls die Jaffé-Probe (alkalische Pikrinsäure-Reaktion zum Kreatinin-Nachweis) beeinträchtigen; Werte im Normalbereich werden dadurch um zirka 10% zu hoch eingeschätzt.

### Haltbarkeit

Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Verpackung mit «Exp» bezeichneten Datum verwendet werden. Lagatrim/Lagatrim Forte Tabletten und Lagatrim Sirup trocken und bei Raumtemperatur (15-25°C) aufbewahren und vor Licht schützen.

Nach Anbruch des Sirups die Flasche sorgfältig verschliessen und im Kühlschrank (2-8 °C) nicht länger als 10 Tage aufbewahren.

### IKS-Nummern

42035, 42612, 43709.

### Stand der Information

Juli 1998.

RL88

## Lamotrigin Sandoz®

Sandoz Pharmaceuticals AG

AMZV 9.11.2001

## Zusammensetzung

Wirkstoff: Lamotriginum.

Hilfsstoffe: Saccharinum natricum, Aromaticum Ribes nigrum, Vanillinum, Excipients pro compresso.

## Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Kaubare, in einer Flüssigkeit suspendierbare oder ganz zu schluckende Tabletten zu 5 mg (teilbar), 25 mg, 50 mg, 100 mg oder 200 mg Lamotriginum.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Als Monotherapie oder Zusatztherapie zur Behandlung von partieller Epilepsie mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

### Kinder zwischen 2-12 Jahren

Lamotrigin Sandoz ist indiziert als Zusatztherapie zur Behandlung von partieller Epilepsie mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Lamotrigin Sandoz wird nicht empfohlen als initiale Monotherapie zur Behandlung von Kindern, bei welchen erstmals eine Epilepsie diagnostiziert wurde.

Ist die Kontrolle der Epilepsie unter zusätzlicher Verabreichung von Lamotrigin Sandoz erreicht, so können die anderen Antiepileptika abgesetzt und Lamotrigin Sandoz als Monotherapie weitergeführt werden.

## Dosierung/Anwendung

### Allgemeine Hinweise

Die suspendierbare, kaubare Tablette kann entweder zerkaut oder in einer kleinen Menge Wasser (Wasser sollte mindestens die Tablette decken) suspendiert oder mit ein wenig Flüssigkeit ganz geschluckt werden.

Um sicher zu gehen, dass bei Kindern die therapeutische Dosis aufrechterhalten wird, muss das Körpergewicht laufend kontrolliert werden. Im Falle einer Gewichtsveränderung ist die Dosierung entsprechend anzupassen.

Falls die gemäss dem Körpergewicht berechnete Dosis (z.B. bei Kindern oder Patienten mit Leberinsuffizienz) nicht einer Anzahl ganzer Tabletten entspricht, sollte die zu verabreichende Dosis auf die nächst niedrigere Anzahl ganzer Tabletten abgerundet werden.

Wenn andere Antiepileptika zugunsten einer Lamotrigin Sandoz-Monotherapie abgesetzt oder andere Antiepileptika zu einem Therapieschema mit Lamotrigin Sandoz hinzugefügt werden, so müssen die möglichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lamotrigin berücksichtigt und die Dosierung entsprechend angepasst werden (vgl. «Pharmakokinetik»).

### 1. Monotherapie

#### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Bei der Monotherapie ist die Initialdosis 25 mg Lamotrigin Sandoz 1x täglich über zwei Wochen und für die nachfolgenden 2 Wochen 50 mg 1x täglich. Danach sollte die Dosis schrittweise alle 1-2 Wochen um maximal 50-100 mg erhöht werden, bis die optimale Wirkung erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis für nicht refraktäre Fälle liegt zwischen 100 und 200 mg täglich, verabreicht in 1 oder 2 Dosen.

Wegen der Gefahr von Hautreaktionen sollte die empfohlene Initialdosis nicht überschritten und die angegebene langsame Dosissteigerung eingehalten werden (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

### 2. Zusatztherapie

#### a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

**Zusatztherapie mit begleitenden Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Primidon, Phenobarbital) oder sonstigen die Glukuronisierung von Lamotrigin induzierenden Medikamenten (vgl. «Interaktionen») mit/ohne weitere(n) Antiepileptika (ohne Valproat)**

Die Dosis beträgt während der ersten 2 Wochen 25 mg 1x täglich und für die nachfolgenden zwei Wochen 50 mg täglich in zwei geteilten Dosen. Danach sollte die Dosis schrittweise alle 1-2 Wochen um max. 100 mg erhöht werden, bis die optimale Wirkung erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 200-400 mg täglich, aufgeteilt in 2 Dosen.

**Zusatztherapie mit Oxcarbazepin ohne sonstige Induktoren oder Inhibitoren der Lamotrigin-Glukuronisierung**

Die initiale Lamotrigindosis liegt bei 25 mg 1x täglich über zwei Wochen, gefolgt von 50 mg 1x täglich über zwei Wochen. Anschliessend sollte die Dosis alle ein bis zwei Wochen bis zum Erreichen eines optimalen Ansprechens um maximal 50 bis 100 mg erhöht werden. Die zum Erreichen eines optimalen Ansprechens erforderliche Erhaltungsdosis liegt gewöhnlich bei 100 bis 200 mg/Tag als tägliche Einmalgabe oder verteilt auf zwei Tagesdosen.

## Zusatztherapie mit Valproat mit/ohne weitere(n) Antiepileptika

Die Initialdosis während der ersten 2 Wochen beträgt 25 mg jeden zweiten Tag und für weitere zwei Wochen 25 mg 1x täglich. Danach sollte die Dosis schrittweise alle 1-2 Wochen um max. 25-50 mg erhöht werden, bis die optimale Wirkung erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 100-200 mg täglich, entweder in einer Einzeldosis oder in einer geteilten Dosis.

Empfohlenes Behandlungsregime für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Behandlungsregime	Wochen 1+2	Wochen 3+4	Übliche Erhaltungsdosis
Monotherapie	25 mg 1x tägl.	50 mg 1x tägl.	100-200 mg in 1 od. 2 Dosen/Tag. Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis sollte die Dosis
alle mg			1-2 Wochen um max. 50-100 mg erhöht werden.
Zusatztherapie mit Valproat:			
Ungeachtet einer möglichen Co-Medikation	25 mg jeden 2. Tag	25 mg jeden 1x tägl.	100-200 mg in 1 od. 2 Dosen/Tag. Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis soll die Dosis
alle mg			1-2 Wochen um max. 25-50 mg erhöht werden.
Zusatztherapie ohne Valproat:			
Dieses Dosierregime sollte zum Einsatz kommen bei:	25 mg 1x tägl.	50 mg 2 Dosen/Tag	200-400 mg in 2 Dosen/Tag. Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis soll die Dosis
Phenytoin			1-2 Wochen um max. 100 mg erhöht werden.
Carbamazepin			
Phenobarbital			
alle Primidon			
oder bei sonstigen Induktoren der Lamotrigin-Glukuronisierung (siehe unter «Interaktionen»)			
Zusatztherapie ohne Valproat:			
Mit Oxcarbazepin ohne Induktoren oder Inhibitoren der Lamotrigin-Glukuronisierung	25 mg 1x tägl.	50 mg 1x tägl.	100-200 mg in 1 od. 2 Dosen/Tag. Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis soll die Dosis
alle mg			1-2 Wochen um max. 50-100 mg erhöht werden.

NB: Bei Patienten, die Antiepileptika einnehmen, von denen die pharmakokinetische Interaktion mit Lamotrigin zurzeit nicht bekannt ist (vgl. «Interaktionen»), sollte bis zum Vorliegen der entsprechenden Daten, das für die Kombinationstherapie mit Valproat empfohlene Behandlungsregime gewählt werden.

Wegen der Gefahr von Hautreaktionen soll die empfohlene Initialdosis nicht überschritten und die angegebene langsame Dosissteigerung eingehalten werden (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

#### b) Kinder zwischen 2 und 12 Jahren

**Zusatztherapie mit begleitenden Antiepileptika oder sonstigen die Glukuronisierung von Lamotrigin induzierenden Medikamenten (siehe unter «Interaktionen») mit/ohne weitere(n) Antiepileptika (ohne Valproat)**

Die initiale Lamotrigin Sandoz-Dosis beträgt 0,6 mg/kg Körpergewicht täglich aufgeteilt in 2 Dosen während 2 Wochen und für weitere 2 Wochen 1,2 mg/kg Körpergewicht täglich. Danach sollte die Dosis schrittweise alle 1-2 Wochen um max. 1,2 mg/kg Körpergewicht erhöht werden, bis die optimale Wirkung erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis ist 2-15 mg/kg Körpergewicht täglich in 2 Dosen bis maximal 400 mg/Tag.

**Zusatztherapie mit Oxcarbazepin ohne sonstige Induktoren oder Inhibitoren der Lamotrigin-Glukuronisierung (bei Kinder ab 5 Jahren, weil Oxcarbazepin bei Kindern unter 5 Jahren nicht angewendet werden soll)**

Die initiale Lamotrigin Sandoz-Dosis liegt bei 0,3 mg/kg Körpergewicht/Tag als tägliche Einmalgabe oder verteilt auf zwei Dosen pro Tag über zwei Wochen, gefolgt von 0,6 mg/kg/Tag als tägliche Einmalgabe oder verteilt auf zwei Tagesdosen über zwei Wochen.

Anschliessend sollte die Dosis alle ein bis zwei Wochen bis zum Erreichen eines optimalen Ansprechens um maximal 0,6 mg/kg erhöht werden. Die zum Erreichen eines optimalen Ansprechens üblicherweise erforderliche Erhaltungsdosis liegt bei 1 bis 10 mg/kg/Tag als tägliche Einmalgabe oder verteilt auf zwei Tagesdosen. Die Maximaldosis liegt bei 200 mg/Tag.

**Zusatztherapie mit Valproat mit/ohne weitere(n) Antiepileptika**

Die Initialdosis beträgt 0,15 mg/kg Körpergewicht 1x täglich während 2 Wochen und für weitere 2 Wochen 0,3 mg/kg Körpergewicht 1x täglich. Danach sollte die Dosis schrittweise alle 1-2 Wochen um max. 0,3 mg/kg Körpergewicht erhöht werden, bis die optimale Wirkung erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis ist 1-5 mg/kg Körpergewicht 1x täglich oder in 2 Dosen bis maximal 200 mg/Tag.

**Empfohlenes Behandlungsregime für Kinder zwischen 2 und 12 Jahren unter Zusatztherapie**

Behandlungs-	1+2	3+4	Übliche
regime			Erhaltungsdosis

**Zusatztherapie mit Valproat:**

Ungeachtet einer möglichen Co-Medikation	0,15 mg/kg KG*	0,3 mg/kg KG	1-5 mg/kg KG in 1 oder 2 Dosen/Tag. Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis soll die Dosis
alle	1x tägl.	1x tägl.	1-2 Wochen um max. 0,3 mg/kg KG erhöht werden, bis
zu			einem Maximum von 200 mg/Tag.

**Zusatztherapie ohne Valproat:**

Dieses Dosierregime sollte zum Einsatz kommen bei:	0,6 mg/kg KG in 2 Dosen/Tag	1,2 mg/kg KG in 2 Dosen/Tag	2-15 mg/kg KG in 2 Dosen/Tag. Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis soll die Dosis
Phenytoin			1-2 Wochen um max. 1,2 mg/kg KG erhöht werden, bis
Carbamazepin			
Phenobarbital			
Primidon			
alle oder bei sonstigen Induktoren			
der Lamotrigin-Glukuronisierung			

zu (siehe unter «Interaktionen») einem Maximum von 400 mg/Tag.

**Zusatztherapie ohne Valproat:**

Mit Oxcarbazepin	0,3 mg/kg KG	0,6 mg/kg KG	1-10 mg/kg KG in 1 od. 2 Dosen/Tag. Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis soll die Dosis
zepin ohne Induktoren oder Inhibitoren der Lamotrigin-Glukuronisierung	in 1 od. 2 Dosen/Tag	in 1 od. 2 Dosen/Tag	1-2 Wochen um max. 0,6 mg/kg KG erhöht werden, bis
alle			einem Maximum von 200 mg/Tag.

NB: Bei Patienten, die Antiepileptika einnehmen, von denen die pharmakokinetische Interaktion mit Lamotrigin zurzeit nicht bekannt ist (vgl. «Interaktionen»), sollte bis zum Vorliegen weiterer Daten das für die Kombinationstherapie mit Valproat empfohlene Behandlungsregime gewählt werden. \* Wenn die errechnete Tagesdosis bei Patienten die Valproat erhalten, 1,25-2,5 mg beträgt, kann während der ersten 2 Wochen 2,5 mg Lamotrigin Sandoz (½ Tablette zu 5 mg) jeden 2. Tag eingenommen werden. Falls die errechnete Tagesdosis bei Patienten, die Valproat erhalten, weniger als 1,25 mg beträgt, sollte Lamotrigin Sandoz nicht verabreicht werden. Wegen der Gefahr von Hautreaktionen soll die empfohlene Initialdosis nicht überschritten und die angegebene langsame Dosissteigerung eingehalten werden (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

#### c) Kinder unter 2 Jahren

Es gibt noch zu wenig Daten zur Anwendung von Lamotrigin bei Kindern unter 2 Jahren zur Behandlung der Epilepsie, weshalb es diesen nicht verabreicht werden darf.

#### 3. Spezielle Dosierungsanweisungen

**a) Frauen, die hormonale Kontrazeptiva einnehmen**  
**Eindosierung von Lamotrigin bei Patientinnen, die bereits hormonale Kontrazeptiva einnehmen** Obgleich gezeigt werden konnte, dass ein orales Kontrazeptivum die Clearance von Lamotrigin erhöht (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Interaktionen»), dürften keine Anpassungen der empfohlenen Richtlinien zur Dosissteigerung von Lamotrigin allein aufgrund der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva erforderlich sein. Die Dosissteigerung sollte nach den empfohlenen Richtlinien erfolgen und ist davon abhängig zu machen, ob Lamotrigin als Zusatztherapie zu einem Inhibitor der Lamotrigin-Glukuronisierung wie z.B. Valproat verabreicht wird bzw. ob Lamotrigin als Zusatztherapie eines Induktors für die Lamotrigin-Glukuronisierung wie z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon oder Rifampicin verabreicht wird bzw. ob Lamotrigin zusätzlich verabreicht wird, ohne dass auch noch Valproat, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon oder Rifampicin als Co-Medikation eingenommen werden.

Beginn der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva bei Patientinnen, die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin und KEINE Induktoren der Lamotrigin-Glukuronisierung erhalten:

Es kann erforderlich sein, die Erhaltungsdosis von Lamotrigin je nach individuellem klinischen Ansprechen bis um das Doppelte zu erhöhen (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

Beendigung der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva bei Patientinnen, die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin und KEINE Induktoren der Lamotrigin-Glukuronisierung erhalten: Je nach individuellem klinischen Ansprechen kann es erforderlich sein, die Erhaltungsdosis von Lamotrigin um bis zu 50% zu reduzieren. (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

Ferner sind unter Kontrazeptiva folgende Schwankungen im Verlauf eines Zyklus zu beachten: Während den ersten 3 Wochen des Zyklus können die Spiegel von Lamotrigin abfallen, was die Wirkung von

Lamotrigin beeinträchtigen kann. Während der 4. Zykluswoche - ohne Hormoneinnahme - können dagegen die Lamotrigin-Spiegel wieder ansteigen, was zu Nebenwirkungen führen kann. Die Patientinnen müssen auf entsprechende Schwankungen aufmerksam gemacht werden.

#### b) Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Pharmakokinetik von Lamotrigin in dieser Altersgruppe unterscheidet sich nicht signifikant von derjenigen bei Erwachsenen unter 65 Jahren.

#### c) Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit Leberinsuffizienz beruht auf einer Single-Dose Studie bei 24 Patienten mit 100 mg Lamotrigin (vgl. «Pharmakokinetik»).

Die Initialdosis, die Dosen während der Eindosierungsphase und die Erhaltungsdosis sind bei Patienten mit mässiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh Grad B) um generell 50% und bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Grad C) um 75% zu reduzieren. Die Dosierung bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis und die Erhaltungsdosis sollten je nach klinischem Ansprechen des Patienten angepasst werden (vgl. «Pharmakokinetik»).

#### Kontraindikationen

Lamotrigin Sandoz ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit auf Lamotrigin und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

##### Wichtiger Warnhinweis

##### Hautausschlag

Es liegen Berichte über unerwünschte Hautreaktionen vor, welche im Allgemeinen in den ersten 8 Wochen nach Therapiebeginn aufgetreten sind.

In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um leichte Hautausschläge, die selbstlimitierend waren, jedoch ist auch über schwere, potentiell lebensbedrohende Hautreaktionen, einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet worden (vgl. «Unerwünschte Wirkungen»).

Die Häufigkeit schwerer als Stevens-Johnson-Syndrom gemeldeter Hautreaktionen liegt beim Erwachsenen bei ca. 1/1000. Bei Kindern ist das Risiko höher als bei Erwachsenen. Die verfügbaren Daten aus einer Reihe von Studien deuten darauf hin, dass bei Kindern die Häufigkeit von Hauterscheinungen, welche eine Hospitalisation nötig machen, im Bereich von 1/300 bis 1/100 liegt. Bei Kindern kann das Auftreten eines Exanthems fälschlicherweise für eine Infektion gehalten werden. Bei Kindern, welche innerhalb der ersten 8 Wochen nach Behandlungsbeginn Symptome wie Hautausschlag und Fieber entwickeln, sollte deshalb unbedingt an die Möglichkeit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gedacht werden.

Das Gesamtrisiko für Hautreaktionen scheint ausserdem in einem engen Zusammenhang zu stehen mit hohen Initialdosen und dem Nichteinhalten der empfohlenen langsamen Dosissteigerung (vgl. «Dosierung/Anwendung»);

der gleichzeitigen Einnahme von Valproat (vgl. «Dosierung/Anwendung»).

Vorsicht ist auch angebracht bei der Behandlung von Patienten, die in der Vorgeschichte bereits eine Allergie oder einen Hautausschlag auf andere Antiepileptika entwickelt haben, da die Häufigkeit von nicht schwerwiegenden Hautausschlägen unter der Behandlung mit Lamotrigin bei diesen Patienten ungefähr dreimal höher war als bei Patienten ohne eine derartige Vorgeschichte.

Alle Patienten (Erwachsene und Kinder), bei denen es zum Auftreten eines Hautausschlages kommt, sollten umgehend untersucht werden. Lamotrigin Sandoz muss sofort abgesetzt werden, es sei denn, die Hautveränderungen stehen klar erkennbar in keinem Kausalzusammenhang mit der Medikation. Exantheme wurden auch im Rahmen eines Überempfindlichkeits-syndroms in Kombination mit verschiedensten systemischen Symptomen wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsoedem und Veränderungen der Blut- und Leberwerte beschrieben. Dieses Syndrom variiert hinsichtlich seines klinischen Schweregrades beträchtlich und kann in seltenen Fällen zu akuter Verbrauchskoagulopathie (DIC) und Multiorganversagen führen. Es ist wichtig zu beachten, dass die frühen Anzeichen einer Überempfindlichkeit (wie z.B. Fieber und Lymphadenopathie) bereits manifest sein können, auch wenn keine Hautveränderungen sichtbar sind.

Falls derartige Symptome vorliegen, sollte der Patient sofort untersucht und Lamotrigin Sandoz, im Falle des Ausschlusses anderer Ursachen, abgesetzt werden.

Wie bei anderen Antiepileptika kann ein plötzliches Absetzen von Lamotrigin Sandoz Rebound-Anfälle

# Lamotrigin Sandoz®

auslösen. Falls nicht aus Sicherheitsgründen (z.B. wegen Hautveränderungen) ein abruptes Absetzen nötig ist, sollte Lamotrigin Sandoz deshalb schrittweise über einen Zeitraum von 2 Wochen ausgeschlichen werden.

## Hormonale Kontrazeptiva

### Wirkungen von hormonalen Kontrazeptiva auf die Wirksamkeit von Lamotrigin

Es konnte gezeigt werden, dass eine Ethinylöstradiol/Levonorgestrel (30 µg/150 µg)-Kombination nachweislich die Clearance von Lamotrigin um das circa Doppelte erhöht, was erniedrigte Lamotrigin-Spiegel zur Folge hat (siehe unter «Interaktionen»). Nach der Dositration kann es sein, dass (bis um das Doppelte) höhere Erhaltungsdosen von Lamotrigin erforderlich sind, um eine maximale Therapiewirkung zu erhalten. Bei Frauen, die nicht bereits einen Induktor der Lamotrigin-Glukuronisierung erhalten aber ein hormonales Kontrazeptivum einnehmen, unter dem ein wirkstofffreies Intervall (z.B. «einnahme-freie Woche») vorgesehen ist, kommt es in dem wirkstofffreien Intervall zu einem allmählichen vorübergehenden Anstieg der Lamotriginspiegel. Diese Anstiege fallen grösser aus, wenn die Dosiserhöhungen für Lamotrigin in den Tagen vor oder während der wirkstofffreien Woche vorgenommen werden. (Im Übrigen siehe auch unter «Spezielle Dosierungsanweisungen, Dosierung/Anwendung»).

In der klinischen Praxis sollte dies bei Frauen, die mit der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva während der Behandlung mit Lamotrigin beginnen oder diese beendend entsprechend berücksichtigt werden, und so kann auch eine Dosisanpassung für Lamotrigin erforderlich sein.

Andere orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien (HET) wurden nicht untersucht, obgleich diese einen ähnlichen Effekt auf die pharmakokinetischen Parameter von Lamotrigin haben können.

### Wirkungen von Lamotrigin auf die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva

Eine Studie zu Wechselwirkungen bei 16 gesunden Probandinnen hat gezeigt, dass es bei einer kombinierten Einnahme vom Lamotrigin und einem hormonalen Kontrazeptivum (Ethinylöstradiol/Levonorgestrel-Kombination) zu einem bescheidenen Anstieg der Levonorgestrel-Clearance und zu einer Veränderung der FSH- und LH-Spiegel im Serum kommt (siehe unter «Wechselwirkungen»). Die Auswirkung dieser Veränderungen auf die ovulatorische Aktivität der Eierstöcke ist nicht bekannt. Es kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass diese Veränderungen die kontrazeptive Wirksamkeit bei einigen Patientinnen, die hormonale Verhütungsmittel zusammen mit Lamotrigin einnehmen, herabsetzen können. Daher sollten die Patientinnen angehalten werden, über Veränderungen in ihrem Menstruationsmuster, d.h. Durchbruchblutungen, sofort zu berichten.

## Dihydrofolat-Reduktase

Lamotrigin ist ein schwacher Dihydrofolat-Reduktase-Hemmer; deshalb besteht die Möglichkeit einer Interferenz mit dem Folatmetabolismus bei Langzeittherapie.

Während der Therapiedauer bis zu einem Jahr konnten jedoch keine signifikanten Änderungen der Hämoglobin-Konzentration, des mittleren Erythrozytenvolumens oder der Serum- oder Erythrozytenfolat-Konzentration festgestellt werden. Die Erythrozytenfolat-Konzentration zeigte bei dem untersuchten limitierten Kollektiv (n= 14) keine Änderung bei einer Kontrolle bis zu 5 Jahren.

## Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) konnte in Einzeldosis-Studien gezeigt werden, dass die Lamotrigin-Plasmakonzentration nicht signifikant verändert war. Aber es ist dennoch eine Kumulation des Glucuronidmetaboliten zu erwarten, daher sollten Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht behandelt werden.

## Epilepsie

In der Literatur gibt es Berichte, dass schwere Epilepsieanfälle, einschliesslich Status epilepticus, zu Rhabdomyolyse, Multiorganversagen und akuter Verbrauchskoagulopathie (DIC) mit manchmal tödlichem Ausgang führen können. Ähnliche Fälle sind unter Behandlung mit Lamotrigin aufgetreten.

## Interaktionen

Die UDP-Glucuronyltransferasen scheinen die verantwortlichen Enzyme für den Lamotrigin-Metabolismus zu sein. Es besteht kein Hinweis, dass Lamotrigin eine klinisch signifikante Induktion oder Hemmung der medikamentenabbauenden Leberenzyme bewirkt, und das Auftreten von Interaktionen zwischen Lamotrigin und Wirkstoffen, die von den Cytochrom P450-Enzymen metabolisiert werden, ist eher unwahrscheinlich. Lamotrigin kann den eigenen

Metabolismus induzieren, aber die Wirkung ist gering und wahrscheinlich ohne klinische Folgen.

### Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf die Glukuronisierung von Lamotrigin

Wirkstoffe, die die Glukuronisierung von Lamotrigin

Wirkstoff	Wirkung	Wirkung
signifikant	signifikant	nicht
hemmen	induzieren	signifikant
		hemmen oder
		induzieren
Valproat	Carbamazepin	Lithium
	Phenytoin	Bupropion
	Primidon	Olanzapin
	Phenobarbital	Oxcarbazepin
	Rifampicin	
	Ethinylestradiol/ Levonorgestrel	
	Kombination*	

\* Andere orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien (HET) wurden nicht untersucht, obwohl diese ähnliche Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter von Lamotrigin haben können.

### Interaktionen mit Antiepileptika (vgl. «Dosierung/Anwendung»)

Valproat, welches die Lamotrigin-Glukuronisierung hemmt, vermindert den Lamotrigin-Metabolismus. Die Eliminations-HWZ von 29 Stunden verlängert sich im Mittel auf 70 Stunden (± 14 Stunden).

Bei Patienten unter Carbamazepin-Therapie, denen zusätzlich Lamotrigin gegeben wurde, zeigten sich ZNS-Wirkungen wie Schwindel, Ataxie, Diplopie, verschwommenes Sehen und Übelkeit. Diese Nebenwirkungen verschwanden gewöhnlich sobald die Carbamazepin-Dosis reduziert wurde. Eine ähnliche Wirkung wurde im Rahmen einer Studie zu Lamotrigin und Oxcarbazepin bei gesunden erwachsenen Probanden beobachtet, allerdings erfolgte keine Untersuchung unter reduzierter Dosis. Obwohl von Veränderungen der Plasmakonzentration anderer Antiepileptika berichtet wurde, haben kontrollierte Studien keinen Anhaltspunkt ergeben, dass Lamotrigin eine Wirkung auf die Plasmakonzentration der Begleitantiepileptika hat. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Lamotrigin andere Antiepileptika nicht aus ihren Proteinbindungen verdrängt. Bestimmte Antiepileptika wie Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Primidon, die eine Induktion der medikamentenabbauenden Leberenzyme bewirken, induzieren die Glukuronisierung von Lamotrigin und steigern den

Metabolismus von Lamotrigin. Die Eliminationshalbwertszeit von Lamotrigin kann sich dabei auf ca. 15 Stunden verkürzen.

In einer Studie bei gesunden erwachsenen Probanden zu Dosen von 200 mg Lamotrigin und 1200 mg Oxcarbazepin bewirkte Oxcarbazepin keine Veränderung in der Metabolisierung von Lamotrigin und Lamotrigin hatte keinen Einfluss auf die Verstoffwechslung von Oxcarbazepin.

**Interaktionen mit anderen psychowirksamen Substanzen (vgl. «Dosierung/Anwendung»)** Oral verabreichte Bupropion-Mehrfachdosen ergaben bei 12 Probanden keine statistisch signifikante Wirkung auf die Einzeldosis-Pharmakokinetik von Lamotrigin und nur eine leichte Steigerung der AUC des Lamotriginglucuronids.

In einer Studie bei gesunden erwachsenen Probanden reduzierten 15 mg Olanzapin die AUC und Cmax von Lamotrigin um durchschnittlich 24% bzw. 20%. Eine Wirkung dieser Grössenordnung wird im Allgemeinen nicht als klinisch relevant erachtet. Lamotrigin in einer Dosierung von 200 mg zeigte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Olanzapin.

In den *in-vitro*-Inhibitionsversuchen wurde die Bildung des 2-N-Glucuronids als primären Lamotriginmetaboliten durch die gemeinsame Inkubation mit Amitriptylin, Bupropion, Clonazepam, Haloperidol oder Lorazepam nur leicht beeinflusst. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar, da die *in-vivo* Studien fehlen. Bei Kombination von Lamotrigin mit einer dieser Substanzen ist deshalb Vorsicht geboten. Die Daten für den Bufuralolstoffwechsel in Mikrosomen der Humanleber sprechen dafür, dass Lamotrigin die Clearance von Arzneimitteln, die vorwiegend über CYP2D6 ausgeschieden werden, nicht verringert. Ausserdem belegen die Ergebnisse aus *in-vitro*-Versuchen, dass eine Beeinflussung der Lamotrigin-Clearance durch Clozapin, Fluoxetin, Risperidon, Sertralin oder Trazodon unwahrscheinlich ist.

Die Pharmakokinetik von Lithium war bei 20 gesunden Teilnehmern, welche über einen Zeitraum von 6

Tagen 2x täglich 2 g wasserfreies Lithiumgluconat sowie 1x täglich 100 mg Lamotrigin erhielten, nicht wesentlich verändert (<10% Abnahme der AUC). Der Einfluss dieser kombinierten Gabe auf die Pharmakokinetik von Lamotrigin wurde in dieser Studie nicht untersucht.

### Interaktionen mit hormonalen Kontrazeptiva (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)

#### «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen») Wirkung von hormonalen Kontrazeptiva auf die Pharmakokinetik von Lamotrigin

In einer Studie bei 16 Probandinnen bewirkten 30 µg Ethinylöstradiol/150 µg Levonorgestrel in einem kombinierten oralen Kontrazeptivum eine Erhöhung der oralen Clearance von Lamotrigin um circa das Doppelte, was zu einer durchschnittlichen Senkung der AUC von Lamotrigin um 52% sowie der Cmax um 39% führte. Die Lamotriginkonzentrationen im Serum stiegen im Verlauf der Woche mit wirkstofffreier Medikation (z.B. «pillenfreie Wochen») allmählich an, wobei die vor der Gabe gemessenen Konzentrationen am Ende der Woche mit wirkstofffreier Medikation im Durchschnitt circa um das Doppelte höher war als unter der Co-Medikation.

### Wirkung von Lamotrigin auf die Pharmakokinetik des hormonalen Kontrazeptivums

In einer Studie bei 16 Probandinnen zeigte eine Steady-state-Dosis von 300 mg Lamotrigin keine Wirkung auf die Pharmakokinetik der Ethinylöstradiol-Komponente eines kombinierten oralen Kontrazeptivums. Es wurde ein bescheidener Anstieg der oralen Clearance der Levonorgestrel-Komponente beobachtet, was eine durchschnittliche Senkung der AUC von Levonorgestrel um 19% bzw. der Cmax um 12% zur Folge hatte. Die Messung der Serumkonzentrationen für FSH, LH und Oestradiol im Verlauf der Studie deutete auf einen gewissen Verlust der Suppression der ovariellen Hormonaktivität bei einigen Frauen hin, obgleich die Bestimmung der Progesteronspiegel im Serum dafür sprach, dass es keinerlei hormonalen Hinweis auf eine Ovulation bei einer der 16 Probandinnen gibt. Die Auswirkung des bescheidenen Anstiegs der Levonorgestrel-Clearance und der Veränderungen des Serum-FSH und Serum-LH auf die ovulatorische Eierstockaktivität ist unbekannt. Eine verminderte kontrazeptive Wirksamkeit kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Die Wirkungen vom Lamotrigin in einer anderen Dosierung als 300 mg/Tag wurde bislang nicht untersucht und Studien zu anderen Präparaten mit weiblichen Hormonen wurden ebenfalls noch keine durchgeführt.

### Interaktionen mit anderen Medikamenten

In einer Studie bei 10 männlichen Probanden erhöhte Rifampicin die Lamotrigin-Clearance und setzte die Halbwertszeit von Lamotrigin aufgrund der Induktion der für die Glukuronisierung verantwortlichen Leberenzyme herab. Bei Patienten, die eine Begleittherapie mit Rifampicin erhalten, sollte das für Lamotrigin und Glukuronisierung-Induktoren in der Co-Medikation empfohlene Behandlungsregime zur Anwendung kommen («Dosierung/Anwendung»).

## Schwangerschaft/Stillzeit

Reproduktions-toxikologische Studien mit Lamotrigin am Tier, bei denen Dosierungen verwendet werden, die über der therapeutischen Dosis für den Menschen liegen, ergaben keinen Beleg für teratogene Effekte. Da Lamotrigin eine schwache Inhibition auf die Aktivität der Dihydrofolatreduktase ausübt, besteht ein theoretisches Risiko von Missbildungen, wenn die Mutter mit Folsäurehemmern während der Schwangerschaft behandelt wird.

Die Post-Marketing Daten mehrerer prospektiver Schwangerschaftsregister dokumentieren die Ergebnisse bei über 2000 Frauen, die im ersten Schwangerschaftstrimenon eine Lamotrigin-Monotherapie erhalten haben. Zwar enthalten diese Daten keine Anhaltspunkte für eine deutliche Steigerung des Gesamtrisikos von schwerwiegenden Geburtsfehlern im Zusammenhang mit der Anwendung von Lamotrigin, doch wurde von einem Register ein Anstieg des Risikos von isolierten Gaumen-Lippenspalten berichtet. Dieses erhöhte Risiko wird von einer Gesamtanalyse des Datenmaterials von 6 anderen Registern nicht bestätigt.

Für die Anwendung von Lamotrigin in der Kombinationstherapie liegen unzureichende Daten vor, so dass nicht beurteilt werden kann, ob ein durch andere Wirkstoffe gegebenes Missbildungsrisiko durch eine gleichzeitige Gabe vom Lamotrigin beeinflusst wird. Lamotrigin Sandoz soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

## Stillzeit

Die Informationen bezüglich der Anwendung von Lamotrigin während der Stillzeit sind begrenzt. Erste Daten zeigen, dass Lamotrigin gewöhnlich in einer Konzentration von 40-60% der



Serumkonzentration in die Muttermilch übertritt. Bei einer kleinen Anzahl von Kindern, die gestillt wurden, erreichte die Serumkonzentration von Lamotrigin ein Ausmass, bei welchem pharmakologische Effekte auftreten können.

Der potentielle Nutzen des Stillens sollte gegen das mögliche Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen beim Säugling abgewogen werden.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

2 Studien mit Freiwilligen haben gezeigt, dass die Wirkung von Lamotrigin auf die glatte Folgebewegung der Augen, die Blickbewegung, das Rumpfschwanken und die subjektiv empfundene Sedation gleich wie bei Placebo war. In klinischen Studien mit Lamotrigin wurden ZNS-Nebenwirkungen wie Schwindel und Diplopie beobachtet. Generell sollte festgestellt werden, wie Lamotrigin wirkt, bevor der Patient Auto fährt oder eine Maschine bedient.

Da eine individuelle Antwortbreite auf alle Antiepileptika besteht, sollte der Patient bezüglich Autofahren und Epilepsie den Arzt konsultieren.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Bei der Klassifikation der unerwünschten Wirkungen wurde folgende Konvention gewählt: Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10'000, <1/1000), sehr selten (<1/10'000).

#### **Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Bei klinischen Studien mit Monotherapie:

*Sehr häufig:* Hautexanthem (bis zu 12%).

Bei anderen klinischen Erfahrungen:

*Sehr häufig:* Hautexanthem (bis zu 12%).

*Selten:* Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem.

*Sehr selten:* toxische epidermale Nekrolyse.

In klinischen Doppelblind-Studien mit Lamotrigin als Zusatztherapie traten bei bis zu 10% der Patienten Hauterscheinungen auf, während der Prozentsatz unter Placebo bei 5% lag. Bei 2% der Patienten musste die Therapie wegen Hautreaktionen abgebrochen werden. Die meist makulopapulären Hauterscheinungen treten im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf und klingen nach Absetzen des Arzneimittels wieder ab (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Selten sind schwere, potentiell lebensbedrohende Hautreaktionen, einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), beschrieben worden. Wenngleich die Mehrzahl der Patienten nach Absetzen der Therapie wieder beschwerdefrei waren, so blieben bei einigen Patienten irreversible Narben zurück, selten kam es zu Todesfällen (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Das Gesamtrisiko für Hautreaktionen scheint ausserdem in einem engen Zusammenhang zu stehen mit: hohen Initialdosen und dem Nichteinhalten der empfohlenen langsamen Dosissteigerung (vgl. «Dosierung/Anwendung»); der gleichzeitigen Einnahme von Valproat (vgl. «Dosierung/Anwendung»).

Hautexantheme wurden auch als Teil eines Überempfindlichkeitssyndroms in Kombination mit verschiedenen systemischen Symptomen beschrieben (vgl. «Störungen des Immunsystems\*\*»).

#### **Störungen des Blut- und Lymphsystems**

Bei anderen klinischen Erfahrungen:

*Selten:* Leukopenie, Thrombocytopenie.

*Sehr selten:* Hämatologische Auffälligkeiten, u.a. Neutropenie, Anämie, Pancytopenie, aplastische Anämie, Agranulozytose, in sehr seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang.

Hämatologische Störungen wurden sowohl im Zusammenhang als auch ohne einen Zusammenhang zu Hypersensitivitätssyndromen beobachtet.

#### **Störungen des Immunsystems**

Bei anderen klinischen Erfahrungen:

*Sehr selten:* Überempfindlichkeitssyndrom\*\* (einschliesslich solcher Symptome wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtssödem, Blut- und Leberauffälligkeiten, disseminierte intravasculäre Koagulation (DIC), multiples Organversagen).

\*\* Exantheme wurden auch im Rahmen eines Überempfindlichkeitssyndroms in Kombination mit verschiedensten systemischen Symptomen wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtssödem und Veränderungen der Blut- und Leberwerte beschrieben. Dieses Syndrom variiert hinsichtlich seines klinischen Schweregrades beträchtlich und kann in seltenen Fällen zu akuter

Verbrauchskoagulopathie (DIC) und Multiorganversagen führen. Es ist wichtig zu beachten, dass die frühen Anzeichen einer Überempfindlichkeit (wie z.B. Fieber und Lymphadenopathie) bereits manifest sein

können, auch wenn keine Hautveränderungen sichtbar sind.

Falls derartige Symptome vorliegen, sollte der Patient sofort untersucht und Lamotrigin Sandoz, im Falle des Ausschlusses anderer Ursachen, abgesetzt werden.

#### **Psychiatrische Störungen**

Bei anderen klinischen Erfahrungen:

*Häufig:* Reizbarkeit (3%).

*Gelegentlich:* Aggression.

*Selten:* Verwirrtheit.

*Sehr selten:* Tics, Halluzinationen.

#### **Störungen des Nervensystems**

Bei klinischen Studien mit Monotherapie:

*Sehr häufig:* Kopfschmerz (20%).

*Häufig:* Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Tremor, Nystagmus.

*Gelegentlich:* Ataxie.

Bei anderen klinischen Erfahrungen:

*Sehr häufig:* Kopfschmerz (26%), Schwindelgefühl (35%), Ataxie (20%), Schläfrigkeit (13%).

*Häufig:* Nystagmus, Tremor, Schlaflosigkeit.

*Gelegentlich:* Agitation.

*Sehr selten:* Unsicherheit, Bewegungsstörungen, Verschlimmerung einer Parkinson'schen Krankheit, extrapyramidale Effekte, Choreoathetose, Anstieg der Anfallhäufigkeit. Beobachtungen zufolge kann Lamotrigin bei Patienten mit vorbestehendem M. Parkinson die Parkinson-Symptome verschlimmern. Vereinzelt wurden extrapyramidalmotorische Störungen und Choreoathetose bei Patienten ohne entsprechendes vorbestehendes Grundleiden beschrieben.

#### **Augenleiden**

Bei anderen klinischen Erfahrungen:

*Sehr häufig:* Diplopie (25%), Sehtrübung (14%).

*Selten:* Konjunktivitis.

#### **Gastrointestinale Störungen**

Bei klinischen Studien mit Monotherapie:

*Häufig:* Übelkeit (10%).

Bei anderen klinischen Erfahrungen:

*Sehr häufig:* Übelkeit (19%), einschliesslich Erbrechen und Durchfall (16%).

#### **Funktionsstörungen der Leber und Galle**

Bei anderen klinischen Erfahrungen:

*Sehr selten:* Erhöhte Werte in Leberfunktionstests, Leberfunktionsstörung, Leberversagen. Die Leberfunktionsstörungen/Leberversagen wurden sowohl im Zusammenhang als auch ohne einen Zusammenhang zu Hypersensitivitätssyndromen beobachtet. Erhöhte Leberenzymwerte und seltene Fälle von Leberfunktionsstörungen einschliesslich Hepatitis und akutem Leberversagen in sehr seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang sowie Pankreatitis wurden beschrieben.

#### **Muskelskelettsystem (Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen)**

Bei anderen klinischen Erfahrungen:

*Sehr selten:* Lupus-ähnliche Reaktionen.

#### **Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle**

Bei anderen klinischen Erfahrungen:

*Sehr häufig:* Müdigkeit (12%).

#### **Überdosierung**

Es liegen Meldungen über die Einnahme von Einzeldosen vor, die mehr als das 10- bis 20-fache der maximalen therapeutischen Dosis betragen. Es traten Symptome auf wie Nystagmus, Ataxie, Bewusstseins-trübung und Koma.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient hospitalisiert und überwacht sowie mit unterstützenden Massnahmen behandelt werden. Magenspülung kann indiziert sein.

#### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: N03AX09

#### **Wirkungsmechanismus**

Als antikonvulsiven Wirkstoff enthält Lamotrigin Sandoz Lamotrigin (ein Phenyltriazin). Die Resultate pharmakologischer Studien lassen annehmen, dass Lamotrigin ein gebrauchsbabhängiger Blocker der spannungsregulierten Natriumkanäle ist. In elektrophysiologischen Experimenten an kultivierten tierischen Neuronen bewirkt es einen gebrauchsb- und spannungsabhängigen Block von dauernd sich wiederholenden Entladungen und hemmt sowohl die pathologische Freisetzung von Glutamat, der Aminosäure, welche in der Entstehung von epileptischen Anfällen eine Hauptrolle spielt, als auch glutamatevozierte Antworten von Aktionspotentialen.

#### **Pharmakodynamik**

In speziellen Tests zur Beurteilung der Wirkung von Substanzen auf das zentrale Nervensystem konnte bei gesunden Freiwilligen gezeigt werden, dass bei einer Dosis von 240 mg Lamotrigin die Wirkung gleich

war wie bei Placebo. Es bestand keine signifikante Störung der glatten Folgebewegung der Augen und der Blickbewegung, kein verstärktes Rumpfschwanken sowie subjektiv keine sedative Wirkung.

#### **Pharmakokinetik**

##### **Absorption**

Beim gesunden Freiwilligen wird Lamotrigin rasch und vollständig aus dem Magendarmtrakt ohne wesentlichen «First-Pass-Effect» und mit vollständiger Bioverfügbarkeit (Fabs = 0,98 ± 0,05) resorbiert. In Bioäquivalenzstudien wird nach peroraler Aufnahme einer Dosis von 100 mg Lamotrigin Sandoz die Plasmakonzentrationspitze (Tmax) nach zirka 1,3 Stunden erreicht.

Nach Applikation einer Dosis von 100 mg Lamotrigin war bei 23 gesunden Freiwilligen der Mittelwert von Cmax 1,4 ± 1,2 µg/ml.

Durch Nahrungsaufnahme wird die maximale Plasmakonzentration etwas später erreicht. Dies dürfte jedoch klinisch keine Bedeutung haben, da die absorbierte Menge unverändert bleibt. Das pharmakokinetische Profil ist linear bis zu 450 mg, der höchsten getesteten Dosis. Es besteht eine erhebliche interindividuelle Schwankung der maximalen Konzentration im Steady-State. Bei der Einzelperson jedoch schwankt die Konzentration sehr wenig.

##### **Distribution**

Die Bindung an Plasmaproteine beträgt 55%.

Das Verteilungsvolumen ist unabhängig von der Dosis und liegt zwischen 0,92 und 1,22 l/kg. Es ist unwahrscheinlich, dass ein Verdrängen von Lamotrigin aus der Plasmaproteinbindung durch andere Medikamente zu Toxizität führt.

Daten über die Plazentargängigkeit sind nicht vorhanden. Präliminäre Daten deuten darauf hin, dass Lamotrigin in die Muttermilch übertritt und zwar in einer Konzentration von ca. 40-60% der Serumkonzentration (vgl. «Schwangerschaft/Stillzeit»).

##### **Metabolismus**

Die UDP-Glucuronyltransferasen scheinen die verantwortlichen Enzyme für den Lamotrigin-Metabolismus zu sein. In einer Studie konnten nach Einnahme von 240 mg rund 94% der verabreichten Dosis im Urin nachgewiesen werden, wovon im Mittel rund 10% als unverändertes Lamotrigin, 76% als 2-N-Glucuronid, 10% als 5-N-Glucuronid, 0,14% als 2-N-Methyl-Metaboliten und 4% als nicht genauer identifizierte Metaboliten.

Nach Mehrfachapplikation von 2x täglich 150 mg Lamotrigin bei gesunden Freiwilligen wurde eine leichte Induktion des eigenen Metabolismus beobachtet: Die Halbwertszeit von Lamotrigin im Steady-State nahm um 25% ab.

Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass Lamotrigin das Cytochrom P 450 Enzymsystem in einem Ausmass induziert, in welchem klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen zu erwarten wären.

##### **Elimination**

Die mittlere Clearance im Steady-State beim gesunden Erwachsenen beträgt 39 ± 14 ml/min. Die Lamotrigin-Clearance verläuft in erster Linie metabolisch mit anschliessender Elimination des glucuronidkonjugierten Materials mit dem Urin. Weniger als 10% wird unverändert mit dem Urin und nur ungefähr 2% Substanzmaterial werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Clearance und Halbwertszeit sind unabhängig von der Dosis. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beim gesunden Erwachsenen liegt zwischen 24 und 35 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Lamotrigin wird stark beeinflusst von der Begleitmedikation, wobei die Eliminationshalbwertszeit auf etwa 15 Stunden sinkt, wenn Lamotrigin zusammen mit einem Induktor der Glukuronisierung, wie Carbamazepin und Phenytoin gegeben wird. Bei Komedikation mit Valproat allein kann die Eliminationshalbwertszeit auf durchschnittlich 70 Stunden (± 14 Stunden) ansteigen.

Die Ganzkörperclearance zeigt erhebliche Schwankungen zwischen einzelnen Personen, bedingt durch unterschiedliche Geschwindigkeit im Metabolismus. Unterschiede bei ein- und derselben Person sind weniger ausgeprägt. Der mittlere Wert bei gesunden Freiwilligen beträgt 0,50 ml/min/kg (Q0 = 0,06).

##### **Kinetik spezieller Patientengruppen**

###### **Kinder**

Die Clearance unter Berücksichtigung des Körpergewichtes ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen. Der höchste Wert findet sich bei Kindern unter 5 Jahren. Die Eliminationshalbwertszeit von Lamotrigin ist bei Kindern generell kürzer als bei Erwachsenen mit einem mittleren Wert von ungefähr 7 Stunden, wenn Lamotrigin zusammen mit Enzyminduktoren, wie Carbamazepin und Phenytoin appliziert wird. Bei Komedikation von Lamotrigin mit Valproat allein kann der Wert im Mittel auf 45-50 Stunden ansteigen.

# Lavasept®

Für Kinder unter 2 Jahren liegen noch wenig Daten vor.

## Ältere Patienten

Resultate einer Populationsanalyse, in welche junge und ältere Patienten mit Epilepsie eingeschlossen wurden, zeigten keine klinisch bedeutsame Veränderung der Clearance von Lamotrigin im Alter. Die Clearance nach Einzeldosen verringerte sich von 35 ml/min bei 20-jährigen auf 31 ml/min bei 70-jährigen, was einer Abnahme von 12% entspricht. Nach 48-wöchiger Behandlung betrug die Abnahme der Clearance 10%, von 41 ml/min bei jüngeren Patienten auf 37 ml/min bei älteren. Zusätzlich dazu wurde die Pharmakokinetik von Lamotrigin bei 12 älteren, gesunden Freiwilligen untersucht. Nach einer Einzeldosis von 150 mg betrug die durchschnittliche Clearance 0,39 ml/min/kg, was innerhalb des Bereiches der durchschnittlichen Clearance von 0,31-0,65 ml/min/kg lag, welcher in 9 Studien bei Erwachsenen unter 65 Jahren nach Einzeldosen von 30 bis 450 mg ermittelt wurde.

## Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In der Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz ist noch keine Erfahrung vorhanden. Pharmakokinetische Studien mit einer Einmaldosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz zeigten, dass die Pharmakokinetik von Lamotrigin wenig beeinflusst wird, dass aber die Plasmakonzentration des Hauptglucuronidmetaboliten bedingt durch die reduzierte renale Clearance beinahe um das 8-fache ansteigt (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

## Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In einer Studie wurde die Pharmakokinetik von Lamotrigin Einzeldosen bei 24 Freiwilligen mit Leberinsuffizienz unterschiedlichen Schweregrades mit der bei 12 gesunden Freiwilligen verglichen. Die durchschnittliche Clearance von Lamotrigin betrug bei leberinsuffizienten Patienten mit Child-Pugh Grad A, B resp. C 0,31 ml/min/kg, 0,24 ml/min/kg resp. 0,10 ml/min/kg, verglichen mit 0,34 ml/min/kg bei den gesunden Probanden. Die Initialdosis, die Dosen während der Eindosierungsphase und die Erhaltungsdosis sind bei Patienten mit mässiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh Grad B) um generell 50% und bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Grad C) um 75% zu reduzieren. Die Dosierung bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis und die Erhaltungsdosis sollten je nach klinischem Ansprechen des Patienten angepasst werden (vgl. «Dosierung/Anwendung»).

## Präklinische Daten

### Mutagenität

Die Resultate einer Reihe von Mutagenitätstests weisen darauf hin, dass Lamotrigin kein genetisches Risiko für den Menschen darstellt.

### Karzinogenität

Lamotrigin war nicht karzinogen in Langzeitstudien bei Ratte und Maus.

### Fertilität

Lamotrigin beeinträchtigte die Fertilität der Tiere während der Reproduktionsstudien nicht. Beim Menschen hingegen liegen keine Daten vor.

### Sicherheitspharmakologie

Die Wirkungen von Lamotrigin auf den Ionenstrom durch hERG-Kaliumkanäle wurden in stabil transfizierten, human-embryonalen Nieren (HEK-293)-Zellen gemessen. Dieser Test erfolgte im Bereich von Konzentrationen bis zur Löslichkeitsgrenze. Es wurde eine Hemmung der hERG-Kanalströme in konzentrationsabhängiger Weise festgestellt. Der nominale IC50-Wert wurde auf 323,0 µM (entsprechend einer aktiven Komponente von 82,7 µg/ml) geschätzt.

Die klinische Relevanz der beobachteten *in vitro*-Hemmung der hERG-Kanäle durch Lamotrigin ist unklar. Ausgehend von einer maximalen klinischen Plasmakonzentration von 20 µg/ml (78 µM) und einer Proteinbindung von Lamotrigin von 55%, beträgt die IC50 in der *in vitro* hERG-Studie vorsichtig geschätzt jedoch mindestens das 9fache der ungebundenen Konzentration von 9 µg/ml (35 µM) beim Menschen.

## Sonstige Hinweise

### Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «Exp.» bezeichneten Datum verwendet werden.

### Besondere Lagerungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern. Vor Kindern geschützt aufbewahren.

## Zulassungsvermerk

57412 (Swissmedic).

## Zulassungsinhaber

Sandoz Pharmaceuticals AG, 6312 Steinhausen/Cham.

## Stand der Information

Juli 2006.

# Lavasept®

B. Braun Medical AG

## AMZV

### Zusammensetzung

Wirkstoff: Polihexanidum.

### Hilfsstoffe

Lavasept Konzentrat: Macrogolum 4000 10 mg/ml, Aqua.

Lavasept gebrauchsfertige Verdünnung: Macrogolum 4000 0,02 mg/ml, Solution Ringer (Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid, Aqua).

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

#### Lavasept Konzentrat

Lösung mit: Polihexanidum 200 mg pro 1 ml.

#### Lavasept gebrauchsfertige Verdünnung

Lösung mit: Polihexanidum 0,4 mg pro 1 ml.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Lavasept kann angewendet werden zur antiseptischen Wundbehandlung und zur Prophylaxe von Knochen- und Weichteilinfektionen, wie z.B.:

Vorbereitende antiseptische Spülung von Osteitisherden.

Intraoperative Spülung und antiseptisches Feuchthalten des Operationsgebietes.

Wiederholte antiseptische Wundspülung bei infizierten Total-Endoprothesen.

Für die Befeuchtung der Kompressen, die antiseptische Reinigung der Implantate und Instrumente.

Antiseptische Abdeckung von Wunden mit Lavasept befeuchteten Longuetten.

Antiseptische Spülbehandlung von infektiösen Herden in der zahnärztlichen Chirurgie.

Antiseptische Abdeckung von Weichteilwunden, bei exulzerierten und infizierten Weichteiltumoren; Spülung von eröffneten Abszessen und Phlegmonen.

### Dosierung/Anwendung

Lavasept darf nur lokal in einer Konzentration von 0,2 mg/ml bis 0,4 mg/ml angewendet werden.

Das Konzentrat muss vor der Anwendung verdünnt werden, siehe «Sonstige Hinweise». Die gebrauchsfertige Lösung mit einer Konzentration von 0,4 mg/ml kann direkt verwendet werden.

Bei gramnegativen Erregern wird eine Konzentration von 0,4 mg/ml Polihexanid empfohlen, in der Pädiatrie eine Konzentration von 0,2 mg/ml.

Beim Kleinkind und Säugling liegen ungenügende Erfahrungen vor, so dass die Anwendung von Lavasept nur bei zwingender Indikation in Erwägung gezogen werden soll.

### Anwendung

Spül-/Saugdrainagen: Folgendes Vorgehen hat sich bewährt: Als Basis dient eine Tropfinstallation mit Ringer-Lösung. Diese wird 1-2x tgl. unterbrochen und eine Tropfinstallation mit Lavasept-Lösung während 1-2 (4) Stunden dazwischengeschaltet. Bei Retention Spülung unterbrechen.

Vorbereitende Spülung von Osteitisherden durch vorhandene Fistelgänge oder über einen Steckdrain.

Spülung von eröffneten Abszessen und Phlegmonen mittels Kanüle von Drainstellen aus oder über eingelegte Spüldrains.

Antiseptische Abdeckung von Wunden: Mit Longuetten oder Kompressen. Das Abdeckmaterial wird 2-4x tgl. befeuchtet.

### Kontraindikationen

Lavasept darf nur verdünnt und nur lokal angewandt werden.

Lavasept darf nicht angewendet werden:

bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe von Lavasept;

bei aseptischen Gelenkoperationen (Gefahr der Knorpelschädigung! Siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»); Sollte Lavasept dennoch mit aseptischem Knorpel in Berührung kommen, ist eine sofortige Nachspülung mit Ringer-Lösung oder Kochsalzlösung erforderlich;

im gesamten Bereich des ZNS und der Meningen, einschliesslich intralumbal;

im Mittel- und Innenohr sowie im Auge;

bei Retentionsgefahr;

zur intraperitonealen Spülung;

druckbedingte Resorption (z.B. Hochdruckspülung im Markraum).

### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Aufgrund von tierexperimentellen Studien hemmt Polihexanid das embryonale Knochenwachstum. Beim Menschen gibt es Hinweise, dass Polihexanid nach längerer Einwirkung auch zur Schädigung von intaktem Knorpel führen kann.

Die Spülung chronisch infizierter Gelenke ist jedoch erlaubt, wenn das betroffene Gelenk bereits schwer geschädigt ist und eine Arthrodeese oder sein Ersatz durch eine Total-Endoprothese geplant ist.

Bei der Anwendung von Lavasept ist jede Retention sorgfältig zu vermeiden, vgl. Rubrik «Dosierung/Anwendung».

### Interaktionen

Bis jetzt keine bekannt.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Genügende Erfahrungen mit der Anwendung bei schwangeren Frauen fehlen. Deshalb soll das Arzneimittel im ersten Trimester der Schwangerschaft nicht angewendet werden, in den folgenden nur, wenn es eindeutig erforderlich ist.

Da der Wirkstoff nicht in messbaren Mengen systematisch resorbiert wird, ist auch nicht mit einem nennenswerten Übergang in die Muttermilch zu rechnen. Da andererseits keine Erfahrungen mit der Anwendung in der Stillzeit vorliegen, sollte Lavasept vorderhand nur mit strenger Indikation eingesetzt und nicht an der Brust angewendet werden.

### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

### Unerwünschte Wirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria und Exanthem). Einige Fälle von systematischen anaphylaktoiden Reaktionen sind berichtet worden. Gefahr der Knorpelschädigung.

### Überdosierung

Nach lokaler Überdosierung und in der Folge systemischer Resorption kann es zu generalisiertem Exanthem sowie Fieberschub kommen. Diese Symptome bildeten sich rasch und folgten zurück.

Bei irrtümlicher oraler Aufnahme ist eine Magenspülung angezeigt.

### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: D08AC05

Lavasept ist ein Antiseptikum zur lokalen Anwendung und enthält als Wirkstoff das oben erwähnte Biguanid Polyhexanid (PHMB) in wässriger Lösung. Es ist Jod-, Quecksilber-, PVP- und Aldehyd-frei.

Das zugesetzte Macrogol (Polyethylenglycol 4000) dient zur Optimierung der Benetzbarkeit der Wundflächen, indem es die Oberflächenspannung herabsetzt.

### Antiseptische Wirkung/Dekontaminationszustand

Lavasept wirkt bakterizid und hat ein breites Wirkungsspektrum gegen Bakterien und Pilze, einschliesslich der Problemkeime in der Wundbehandlung, insbesondere Staphylokokken, Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa und Darmbakterien wie E. coli. Im quantitativen Suspensionsversuch wurde dieses breite bakterizide und fungizide Spektrum auch unter Belastung mit Albumin (0,2%) sowie unter einer noch höheren praxisnahen Belastung mit 10% nativem Humanblut, wie sie beim Kontakt mit einer Wunde zu erwarten ist, nicht beeinträchtigt.

Denn auch unter dieser Art von Belastung wurde eine starke bakterizide Wirkung mit hohen Reduktionsfaktoren bei Wirkungszeiten ab 15-30 Minuten nachgewiesen. Bei der antiseptischen Wundbehandlung ist mit solchen Einwirkzeiten ohnehin zu rechnen.

Lavasept führt nicht zu lokalen Reizerscheinungen und brennt weder auf der Wunde noch auf der Haut. Gemäss bisherigen Erfahrungen beeinträchtigt auch die langfristige Applikation von Lavasept die Bildung von Granulationsgewebe nicht. Hingegen ist der Kontakt mit aseptischem Knorpel zu vermeiden (siehe unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Durch die Kombination der beiden Eigenschaften, wirksame Dekontamination und gute Gewebeverträglichkeit, vermag Lavasept das Wundheilungspotential in doppelter Hinsicht zu optimieren. So war es möglich, bei fortgeschrittener antiseptischer Abdeckung mit Lavasept auch langfristig eine ungestörte Wundheilung zu erzielen, indem der Dekontaminationszustand rechterhalten bleibt (Wunde keimfrei oder lediglich mit saprophytischer Besiedlung, je nach ihrem Reinheitsgrad).

Dies zeigte sich in der postoperativen Phase z.B. darin, dass ganz oder teilweise offenbelassene autologe Spongiosaeinlagen ohne Störung oder Abstossung eingeeilt sind und dass blossliegende, aber noch ausreichend vaskularisierte Knochenpartien mit festhaftendem Granulationsgewebe störungsfrei überdeckt wurden.

Wesentlich sind diese Eigenschaften von Lavasept bei der chronischen Osteitis. Besonders hier muss in allen Behandlungsphasen, zusammen mit entsprechenden chirurgischen Massnahmen, ein bestmöglich vorbereitetes Wundbett erzielt werden, um sanierende Eingriffe wie Haut- und Muskelplastiken und Defekt-

ausfüllung am Knochen erfolgreich durchführen zu können.

Es muss eindrücklich festgehalten werden, dass Lavasept als lokales Antiseptikum im wesentlichen die Bedeutung eines Adjuvans hat, von dem nur dann die gewünschten und günstigen Wundheilungsverhältnisse zu erwarten sind, wenn die anerkannten chirurgischen Behandlungsgrundsätze korrekt eingehalten werden (Vaskularität mit entsprechendem Debridement, Stabilisierung bei Instabilität). Lavasept ist kein Ersatz für ungenügende Chirurgie.

**Pharmakokinetik**

Bei vorschriftsgemässer lokaler Anwendung konnte keine systemische Resorption von Polihexanid nachgewiesen werden (Konzentration des Wirkstoffs im Blut und Urin unterhalb der Nachweisgrenze von 10 µg/ml). Dies auch nicht bei der Spülung und laufenden Benetzung grosser Operationswunden bei Eingriffen ohne Blutsperrung und einer Operationsdauer von 2 Stunden und mehr; ebenso wenig bei wochenlangem antiseptischer Abdeckung von granulierenden Wunden (nach max. 58 Wochen in einem dokumentierten Fall).

**Präklinische Daten**

Experimentelle Untersuchungen beim Tier ergaben bei oraler Applikation keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen. Die intraperitoneale Gabe von Dosen (50 mg/kg bei der Ratte), die die beim Menschen angewandten Tagesdosen wenigstens um einen Faktor 100 überstiegen, ergab allerdings Hinweise für gewisse teratogene Effekte.

**Sonstige Hinweise**

*Hinweise für die Handhabung*

Das Konzentrat muss vor der Anwendung folgendermassen verdünnt werden:

für 0,4 mg/ml: 2 ml Lavasept Konzentrat wird in 1000 ml sterile Ringer-Lösung zugegeben.

für 0,2 mg/ml: 1 ml Lavasept Konzentrat wird in 1000 ml sterile Ringer-Lösung zugegeben.

*Inkompatibilitäten*

Biguanide gehören zu der Gruppe der kationaktiven Substanzen und sind somit nicht kompatibel mit einigen organischen anionischen Verbindungen (z.B. anion. Tenside oder Lactat). Zur Herstellung der verdünnten gebrauchsfertigen Lösung soll deshalb nur Ringer-Lösung verwendet werden.

*Haltbarkeit*

Lavasept Konzentrat und Lavasept gebrauchsfertige Verdünnung darf nur bis zu dem mit «Verwendbar bis» bezeichneten Datum verwendet werden.

Nach den Öffnen darf Lavasept Konzentrat max. bis zum aufgedruckten Verfalldatum verwendet werden. Die selbst zubereitete Gebrauchslösung und die gebrauchsfertige Verdünnung sind nach Anbruch innert zwei Tagen aufzubrauchen.

*Besondere Lagerungshinweise*

Nicht über 25 °C in verschlossenem Behältnis und lichtgeschützt aufbewahren.

**Zulassungsnummer**

50445 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaberin**

B. Braun Medical AG, 6204 Sempach.

**Stand der Information**

September 2007.

**Lysedil®**

Vifor SA

*Sedativum, Antihistaminikum für Säuglinge und Kinder*

**Zusammensetzung**

5 ml Lysedil Sirup enthalten:

*Wirkstoffe:* Promethazin hydrochloridum 6 mg; Belladonnae alcaloidea 0,015 mg.

*Hilfsstoffe:* Xylitolum; Cyclamas; Saccharinum; Aromaticum; Conserv.: E 202, E 211; Color.: E 150, Excip. ad solut.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Promethazin ist ein Phenothiazinderivat mit einer starken sedativen Wirkung. Es hat auch H1-antihistaminische, antiemetische und antitussive Eigenschaften. Die Atropin-Alkaloide wirken krampflösend.

**Pharmakokinetik**

Promethazin wird aus dem Gastrointestinaltrakt gut resorbiert. Seine sedative und antihistaminische Wirkung tritt 20 Min. nach der oralen Verabreichung ein. Die sedative Wirkung hält je nach Dosis 2-8 Std., die antihistaminische Wirkung etwa 12 Std. an. Promethazin wird weitgehend in den Geweben verteilt und zu 80-90% an Plasmaproteine gebunden. Es passiert die Plazentarschranke. Es wird in der Leber metabolisiert und vorwiegend in Form von Glukuroniden und

inaktiven Sulfoxiden langsam mit dem Harn und den Faeces ausgeschieden.

Die Belladonna-Alkaloide werden aus dem Gastrointestinaltrakt gut resorbiert. Über ihre Verteilung ist wenig bekannt. Sie werden vorwiegend in Form von Metaboliten mit dem Harn ausgeschieden.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Unruhe, Erregung, Schlafstörungen. Spasmen des Verdauungstraktes, Erbrechen. Krampf- und Reizhusten.

Die Verwendung von Lysedil als Antihistaminikum empfiehlt sich nur dann, wenn eine gleichzeitige Sedation erwünscht ist.

Aufgrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Verabreichung von Phenothiazinen und dem Auftreten des Syndroms des plötzlichen Kindstodes bei Säuglingen (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS) sind die Indikationen bei Kindern unter 1 Jahr besonders streng und restriktiv zu stellen.

**Dosierung/Anwendung**

*Als Tagessedativum, Antihistaminikum, Antitussivum:* 3x tgl. vor den Mahlzeiten. Bis 12 Monate: 2,5-5 ml; 1-4 Jahre: 5-7,5 ml; 4-9 Jahre: 7,5-10 ml; über 9 Jahre und Jugendliche: 10-15 ml.

*Schlafstörungen:* Einzeldosis kurz vor dem Schlafengehen. Bis 12 Monate: 5-7,5 ml; 1-4 Jahre: 7,5-10 ml; 4-9 Jahre: 10-15 ml; über 9 Jahre und Jugendliche: 15 ml.

Kindern unter 1 Jahr darf Lysedil nur auf ärztliche Verschreibung verabreicht werden.

**Anwendungseinschränkungen**

*Kontraindikationen*

Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe.

Engwinkelglaukom.

Schwerkranke oder an Dehydratation leidende Kinder.

*Vorsichtsmassnahmen*

Aufgrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Verabreichung von Phenothiazinen und dem Auftreten des SIDS ist das Präparat bei Kindern unter 1 Jahr allgemein mit Vorsicht anzuwenden. Kontraindiziert ist die Anwendung bei Neugeborenen (insbesondere bei Frühgeburten), anamnestischen Apnoe-Episoden (near miss SIDS), SIDS bei Geschwistern und im allgemeinen bei kardiorespiratorischen Problemen.

Lysedil sollte nicht gleichzeitig mit Schlafmitteln oder anderen Medikamenten mit sedativer Wirkung verabreicht werden.

**Unerwünschte Wirkungen**

Eventuell leichte Mundtrockenheit.

Bei einer hochdosierten Verabreichung können sich extrapyramidale Störungen einstellen.

**Interaktionen**

Promethazin kann die Wirkung zentral wirkender Medikamente steigern.

**Überdosierung**

Beim Kind kann sich eine Überdosierung mit Promethazin durch eine paradoxe Hyperaktivität, unwillkürliche Bewegungen, Alpträume oder eine Atemdepression äussern. Die Behandlung ist symptomatisch. Eine schwere Hypotonie kann auf die Verabreichung von Norepinephrin oder Phenylephrin ansprechen. Im Falle einer Intoxikation durch orale Aufnahme ist eine sofortige Magenspülung angezeigt.

**Sonstige Hinweise**

*Haltbarkeit*

Bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum. Für Kinder unerreichbar aufbewahren.

**IKS-Nummern**

31768.

**Stand der Information**

Dezember 1991.

RL88

**Methotrexat «Ridupharm»**

ProReo Pharma AG

**Konzentrat zur Infusionsbereitung**

*Zytostatikum (Folsäureantagonist)*

**Zusammensetzung**

1 Ampulle zu 1 ml enthält Methotrexatum 10 mg ut Methotrexatum Natrium, Natrii chloridum, Aqua q.s. ad solutionem.

1 Ampulle zu 5 ml enthält Methotrexatum 50 mg ut Methotrexatum Natrium, Natrii chloridum, Aqua q.s. ad solutionem.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist mit zytotoxischer Wirkung und gehört zur Gruppe der Antimetabo-

liten. Sein Molekulargewicht beträgt 454,44. Methotrexat wirkt vor allem auf die S-Phase der Zellteilung. Es hemmt kompetitiv die Dihydrofolatreduktase und blockiert die Reduktion der Dihydrofolsäure (FH<sub>2</sub>) zu Tetrahydrofolsäure (FH<sub>4</sub>). Aktivierte reduzierte Folate sind wesentlich für die Übertragung der C-1-Einheiten und Synthese von Pyrimidinbasen, Purinbasen und Aminosäuren. Methotrexat bewirkt daher über die intrazelluläre Abnahme von FH<sub>4</sub> und aktivierter reduzierter Folate eine Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese. Die zytotoxische Wirkung von Methotrexat korreliert in vitro mit der Hemmung der DNS-Synthese.

Stark proliferierendes Gewebe wie maligne Zellen, Knochenmark, fetale Zellen, Hautepithel, Schleimhaut ist im allgemeinen für diese Wirkung von Methotrexat empfindlicher.

Bei Psoriasis ist die Zellproliferation des Epithels gegenüber normaler Haut stark gesteigert. Dieser Unterschied in der Zellproliferationsrate ist der Ansatzpunkt für die Verwendung von Methotrexat bei besonders schwerer generalisierter, therapieresistenter Psoriasis und Arthritis psoriatica.

Die Methotrexat-Wirkung kann durch Gabe von Folin-säure (als Calciumfolinat) aufgehoben werden. Folin-säure wird intrazellulär über N<sub>5</sub>-Methyl-Tetrahydrofolsäure in Tetrahydrofolsäure und N<sub>5</sub>,10-Methylen-Tetrahydrofolsäure umgewandelt und bewirkt, unter Umgehung der Blockierung der Dihydrofolatreduktase durch Methotrexat, eine Auffüllung des intrazellulären Pools an reduzierten Folaten.

**Pharmakokinetik**

*Absorption*

Bei oraler Zufuhr bis zu 30 mg/m<sup>2</sup> erfolgt eine rasche, weitgehend vollständige Resorption, über 80 mg/m<sup>2</sup> wird unvollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden bei oraler Gabe nach 1 bis 2 Stunden nachgewiesen, bei i.v.-Applikation nach 30 bis 60 Minuten.

Bei der hochdosierten Methotrexat-Therapie werden unmittelbar nach Infusionsende Plasmakonzentrationen in der Grössenordnung von 10<sup>-3</sup> mol/l erreicht.

*Distribution*

Für die Plasmakonzentration nach i.v. Applikation von Methotrexat wird ein triphasischer Verlauf angenommen. Die mittleren Halbwertszeiten betragen 45 Minuten (entsprechend der Verteilungsphase). Die zweite Phase von 3-4 Stunden reflektiert die renale Clearance. Die dritte (terminale Phase) von 27 Stunden unterliegt starken Schwankungen (6-69 Stunden).

Methotrexat wird zu 50% an Serumproteine gebunden.

Die Verteilung des i.v. applizierten Methotrexats erfolgt rasch im Extrazellulärraum und im Gesamtkörperwasser in einem Volumen von ca. 76% des Körpergewichtes.

Eine Anreicherung von Methotrexat findet vermehrt in Leber, Galle, Nieren und Milz statt. Die Aufnahme von Liquor-, Pleura- und Peritonealraum erfolgt langsam und primär bei der hochdosierten Therapie. Besonders bei der hochdosierten Methotrexat-Therapie können Pleuraergüsse oder Ascites als selbstständiges Kompartiment («Dritte Räume») wirken, aus dem Methotrexat langsam abgegeben wird. Dies kann zu einer Verlängerung der Serumhalbwertszeit und zu toxischen Erscheinungen führen.

Bei parenteraler Applikation werden infolge einer eingeschränkten Passage der Blut-Hirn-Schranke unzureichende therapeutische Konzentrationen im Liquorraum erreicht. Hohe Konzentrationen können bei Bedarf durch intrathekale Applikation erreicht werden. Bei dieser Applikationsart erfolgt der Übergang in das Plasma nur langsam, so dass Plasmakonzentrationen über einen längeren Zeitraum hinaus aufrecht erhalten bleiben. Die maximalen Serumspiegel nach intrathekaler Applikation sind vergleichbar mit oralen Dosierungen.

*Metabolismus*

Methotrexat wird nur in sehr geringem Umfang von der Darmflora metabolisiert. Insbesondere nach hoher Dosierung finden sich Metabolite in Leber, Plasma und Urin. Ihr Anteil beträgt weniger als 10% der parenteral applizierten Dosis.

Der Hauptmetabolit ist 4-Amino-4-desoxy-N<sup>10</sup>-methylpterinsäure. Seine Wirksamkeit gegen Dihydrofolatreduktase beträgt jedoch nur ca. 1/200 von der des Methotrexats.

1-11% einer Dosis finden sich als 7-hydroxyliertes Methotrexat im 24-Stunden-Harn.

*Elimination*

Methotrexat wird renal ausgeschieden.

Bei einer i.v. Bolusinjektion oder Kurzinfusion von Methotrexat werden bei normaler Nierenfunktion 80-95% als unverändertes Methotrexat innerhalb 24-30 Stunden über die Niere ausgeschieden.



## Methotrexat «Ridupharm»

Für die Plasmakonzentrationen nach i.v. Applikation von Methotrexat wird ein triphasischer Verlauf angenommen. Die mittleren Halbwertszeiten betragen 45 Minuten (entsprechend der Verteilungsphase). Die zweite Phase von 3-4 Stunden reflektiert die renale Clearance. Die dritte (terminale Phase) von 27 Stunden unterliegt starken Schwankungen (6-69 Stunden). Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion, aber auch bei gastrointestinaler Obstruktion (Ileus), beim Vorhandensein grosser sogenannter «Dritter Räume» in denen Methotrexat akkumulieren kann (z.B. bei Ascites und/oder Pleuraerguss) ist die totale Körperclearance vermindert, die Methotrexat-Plasmakonzentration über einen längeren Zeitraum erhöht und durch die verlängerte Wirkung auch das Intoxikationsrisiko erhöht.

Methotrexat und seine im Plasma und Harn nachgewiesenen Metabolite haben im sauren Milieu schlechte Löslichkeit. Daher ist besonders bei der hochdosierten Methotrexat-Therapie ausreichende Flüssigkeitszufuhr und eine Alkalisierung des Harns indiziert, um eine akute Niereninsuffizienz durch mögliche intrarenale Präzipitation von Methotrexat-Kristallen zu vermeiden.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Verschiedenste neoplastische Krankheiten, wie Choriokarzinom und andere trophoblastische Tumore; Leukämie und meningeale Leukämie; Non-Hodgkin-Lymphoma; Mamma-Ca; Osteosarkom; Bronchial-Ca; Malignome im Kopf- und Halsbereich; schwerste, sonst therapieresistente Psoriasis vulgaris; andere Autoimmunkrankheiten, wie z.B. rheumatoide Arthritis; eventuell gewisse solide Tumoren (wie Blasen-Ca).

### Dosierung/Anwendung

Methotrexat sollte nur von Ärzten, die genauestens mit Wirkungen und Nebenwirkungen sowie mit der klinischen Handhabung des Medikamentes vertraut sind, angewendet werden.

Die antineoplastische Chemotherapie mit Methotrexat sollte nur in Krankenhausabteilungen durchgeführt werden, die folgende Voraussetzungen erfüllen:

Ausreichende Verfügbarkeit von Calciumfolinat zur anschliessenden Schutzbehandlung.  
Möglichkeit zur raschen Bestimmung des Methotrexat-Serumspiegels.

Möglichkeit zur Hämodialyse.

Bereitstellung von autologen Knochenmarkskonserven bzw. Blutkonserven, bzw. von Leukozyten- und Thrombozytenkonzentraten.

Wird Methotrexat als Infusion verabreicht, so ist eine Verdünnung mit Glukose-, Lävuloselösung, Ringerlactat oder physiologischer Kochsalzlösung möglich. Für diese Methotrexat-Lösungen ist die Stabilität bei Raumtemperatur über 24 Stunden sowohl unter Lichteinfluss als auch unter Lichtausschluss geprüft.

Bei längeren Infusionszeiten Infusionsflasche wechseln. Dosen über 100 mg/m<sup>2</sup> werden üblicherweise als i.v. Infusion verabreicht. Ein Teil davon kann als Initialdosis i.v. injiziert werden.

Nur frisch zubereitete Verdünnungen und klare Lösungen verwenden.

Nur zur einmaligen Entnahme.

Die Lösung soll nicht mit Haut oder Schleimhäuten in Berührung kommen.

### Maligne Tumoren und Hämoblastosen

Die Dosierung von Methotrexat im Rahmen einer Polychemotherapie maligner Tumoren oder Hämoblastosen richtet sich nach der Indikation und erfolgt individuell unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand und Blutbild. Die bei konventioneller, niedrigdosierter (Einzeldosis unter 100 mg/m<sup>2</sup>), mitteldosierter (Einzeldosis 100 mg/m<sup>2</sup>) und hochdosierter (Einzeldosis über 1000 mg/m<sup>2</sup>) Methotrexat-Therapie applizierten Dosen sind abhängig vom jeweiligen Therapieschema.

Folgende Dosierungsangaben stellen nur allgemeine Richtwerte zur Methotrexat-Therapie dar.

### Konventionelle Methotrexat-Therapie - kein Calciumfolinat-Schutz erforderlich

15-20 mg/m<sup>2</sup> (i.v.); 2mal pro Woche; 30-50 mg/m<sup>2</sup> (i.v.); 1mal pro Woche; 15 mg/m<sup>2</sup>/Tag (i.v., i.m.); 5 Tage; Wiederholung in 2-3 Wochen.

### Mittelhochdosierte Methotrexat-Therapie

50-150 mg/m<sup>2</sup> (i.v. Injektion); kein Calciumfolinat-Schutz; Wiederholung in 2-3 Wochen.

240 mg/m<sup>2</sup> (i.v. Infusion über 24 h); Calciumfolinat-Schutz erforderlich; Wiederholung in 4-7 Tagen.

0,5-1,0 g/m<sup>2</sup> (i.v. Infusion über 36-42 h); Calciumfolinat-Schutz erforderlich; Wiederholung in 2-3 Wochen.

### Hochdosierte Methotrexat-Therapie - Calciumfolinat-Schutz erforderlich

1-12 g/m<sup>2</sup> (i.v. 1-6 h); Wiederholung in 1-3 Wochen.

Für die intrathekale oder intraventrikuläre Methotrexat-Therapie werden 12 mg/m<sup>2</sup>, maximal 15 mg appliziert.

Bei der intrathekalen Applikation werden 0,2-0,5 mg/kg oder 8-12 mg/m<sup>2</sup> alle 2-3 Tage, nach Abklingen der Symptome in wöchentlichen, später in monatlichen Abständen bis zur Normalisierung des Liquorbefundes verabreicht. Eine prophylaktische intrathekale Instillation sollte alle 6-8 Wochen erfolgen. Schwerste, generalisierte, sonst therapieresistente Psoriasis vulgaris einschliesslich Arthritis psoriatica und andere Autoimmunerkrankungen. Die Dosierung und Therapiedauer erfolgt individuell in Abhängigkeit vom Krankheitsbild des Patienten und von der Verträglichkeit von Methotrexat.

Die wöchentliche Methotrexat-Dosis liegt im allgemeinen zwischen 10 und 25 mg pro Woche, wobei die Gabe je nach Darreichungsform p.o., i.m. oder i.v. erfolgen kann. Die Dosierung muss individuell dem Therapieerfolg und der Nebenwirkungsinzidenz angepasst werden. Dementsprechend wird vielfach eine Initialdosis von 2,5-5 mg auf eine Dosis von 7,5-25 mg pro Woche gesteigert.

### Spezielle Dosierungsanweisung

Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sollte das Behandlungsrisiko sehr sorgfältig abgewogen und gegebenenfalls die Dosierung entsprechend reduziert werden (siehe auch unter Vorsichtsmassnahmen).

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Präparates.

Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin >2 mg%: Kontraindikation; Serumkreatinin 1,5-2 mg%: Dosisreduktion auf 25%).

Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (Knochenmarkshypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie).

Bestehende Infektionen.

Ulcera der Mundhöhle und des Gastrointestinaltraktes.

Frische Operationswunden.

#### Vorsichtsmassnahmen

Besondere Vorsicht ist geboten bei verminderter Leistungsfähigkeit des Knochenmarks bei einer vorangegangenen intensiven Strahlentherapie, Chemotherapie und/oder längerdauernder Vorbehandlung mit Pharmaka mit knochenmarksschädigender Wirkung (z.B. Sulfonamide, Chloramphenicol, Pyrazolderivate, Indometacin, Diphenylhydantoin); weiter bei reduziertem Allgemeinzustand sowie bei Kindern und Patienten mit hohem Alter.

Vorsicht ist geboten bei Vorhandensein sogenannter «Dritter Räume» (z.B. bei Ascites oder Pleuraerguss). Dadurch kann die Methotrexat-Ausscheidung vermindert und damit das Intoxikationsrisiko erhöht werden (siehe Pharmakokinetik).

Vor der Behandlung sollte eine entsprechende Drainage erfolgen oder auf die Anwendung von Methotrexat verzichtet werden.

Ausschluss von Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Störungen des hämatopoetischen Systems (Nieren- und Leberfunktionsproben, kompletter Blutstatus) sowie Ausschluss einer Gravidität.

Flüssigkeitszufuhr und Alkalisierung des Harnes (z.B. durch Infusion einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 20-25 mmol/l, in einer Menge von 3 l/m<sup>2</sup>/24 Stunden) 24 Stunden vor Beginn bis 24 Stunden nach Methotrexat-Applikation, um einer intrarenalen Präzipitation von Methotrexat und/oder Metaboliten vorzubeugen. Eine mittelhochdosierte und hochdosierte Methotrexat-Therapie sollte nicht begonnen werden bei Harn-pH-Werten unter 7,0. Die Alkalisierung des Harnes muss zumindest während der ersten 24 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Applikation durch wiederholte Kontrollen des pH-Wertes (grösser oder gleich 6,8) überprüft werden.

Sorgfältige klinische Untersuchung der Patienten einschliesslich Inspektion der Mundhöhle, des Pharynx und Larynx auf Schleimhautveränderungen. Regelmässige Kontrolle der Leukozyten und Thrombozyten (täglich bis dreimal wöchentlich) und kompletter Blutstatus (einmal wöchentlich). Regelmässige Kontrollen der Nieren- und Leberfunktion. Bei längerdauernder oder hochdosierter Therapie gegebenenfalls Knochenmarkbiopsien.

Bei Langzeitbehandlung mit kleinen Methotrexat-Dosen (Low-Dose) empfiehlt es sich, das Differentialblutbild mindestens einmal monatlich zu bestimmen. Weiterhin sind auch die Leber- und Nierenfunktion mindestens einmal pro Monat zu kontrollieren (siehe auch «Unerwünschte Wirkungen»).

Bei ausgeprägter Leukopenie besteht die Gefahr einer Infektion. Bei Infektionen ist eine Unterbrechung der Therapie und eine entsprechende antibiotische Behandlung erforderlich. Bei schweren Fällen von Myelosuppression kann die Transfusion von Blut, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentrat erforderlich sein.

Vereinzelt wurde im Verlauf einer mit Trimethoprim kombinierten Behandlung (Folsäureantagonist, enthalten in Cotrimoxazol) eine ausgeprägtere Knochenmarksdepression beobachtet. Trimethoprim und Methotrexat sollten deshalb nur unter Beachtung strengster Vorsichtsmassnahmen gleichzeitig verabreicht werden.

Bestimmung der Methotrexat-Serumspiegel unmittelbar nach Therapieende, sowie nach 24, 48 und 72 Stunden. Anhand der Serumwerte kann auf das Auftreten von Toxizitätszeichen geschlossen und die Anpassung der Calciumfolinat-Dosierung vorgenommen werden.

### Methotrexat-Plasmakonzentrationen

grösser als 1-2mal 10<sup>-5</sup> mol/l (24 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Applikation),

2mal 10<sup>-6</sup> mol/l (48 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Applikation),

10<sup>-7</sup> mol/l (72 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Applikation),

zeigen ein erhöhtes Intoxikationsrisiko (Myelosuppression, Mukositis) an und erfordern einen länger dauernden und höher dosierten Calciumfolinat-Schutz. Die Methotrexat-Dosierung ist bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend zu reduzieren.

Bei der hochdosierten Methotrexat-Therapie sollte die Kreatininclearance mindestens 75% der Norm (50 ml/min/m<sup>2</sup> bzw. 90 ml/min) betragen.

Eine mittelhochdosierte Methotrexat-Therapie (> 100 mg/m<sup>2</sup>) sollte bei Reduktion der Kreatininclearance auf unter 50% der Norm (< 35 ml/min/m<sup>2</sup> bzw. < 50 ml/min) nicht durchgeführt werden, ausser bei täglicher Bestimmung des Serumkreatinins, der Methotrexat-Konzentration und Calciumfolinat-Schutz, bis die Methotrexat-Serumkonzentration unter 10<sup>-7</sup> mol/l abfällt. Bei der konventionellen Methotrexat-Therapie wird eine 50%ige Dosisreduktion empfohlen, wenn die Serumkreatininwerte bei 1,2-2 mg/dl liegen und ein Absetzen der Medikation bei Serumkreatininwerten über 2 mg/dl.

Bei nicht bettlägerigen Patienten ist Vorsicht im Strassenverkehr und beim Bedienen von Maschinen geboten.

### Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaftskategorie D.

Schwangerschaft und Stillzeit stellen eine strenge Kontraindikation dar.

Es gibt klare Hinweise für Risiken des menschlichen Fötus, aber der therapeutische Nutzen für die Mutter kann überwiegen.

Während der Therapie mit Methotrexat ist wegen der möglichen embryotoxischen, foetotoxischen und teratogenen Wirkung eine Schwangerschaft bzw. Zeugung unbedingt zu vermeiden. Es ist für einen sicheren Konzeptionsschutz zu sorgen. Dies gilt sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten.

Für Patienten im geschlechtsreifen Alter wird Methotrexat nicht empfohlen, falls nicht nach strengstem ärztlichem Ermessen die zu erwartenden Vorteile die Risiken eines absterbenden Fötus oder Missbildungen rechtfertigen. Falls dieses Arzneimittel während einer Schwangerschaft für eine antineoplastische Indikation eingesetzt wird oder wenn die Patientin schwanger wird, sollte sie über die potentiellen Risiken für den Fötus informiert werden.

Methotrexat beeinflusst sowohl die Spermatogenese als auch die Oogenese. Dies kann zu einer verminderten Fruchtbarkeit führen. Diese Wirkung scheint nach heutigem Stand der Wissenschaft reversibel zu sein. Während der Therapie und drei Monate nach der Therapie sollten männliche und weibliche Patienten (mindestens ein Ovulationszyklus für Frauen) eine Schwangerschaft vermeiden.

Wenn nach Abschluss der Therapie Kinderwunsch besteht, sollte eine genetische Beratung erfolgen.

Methotrexat ist für stillende Mütter kontraindiziert, da die Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen für den gestillten Säugling besteht.

### Unerwünschte Wirkungen

Der Patient sollte über mögliche Risiken (Nebenwirkungen) unterrichtet werden. Gegenanzeigen und Vorsichtsmassnahmen sind wegen möglicher schwerer, unter Umständen tödlicher toxischer Reaktionen unbedingt zu beachten.

Auch bei korrekter Durchführung der Therapie sind Nebenwirkungen, vor allem in Geweben mit hoher Teilungsrate, zu erwarten. Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen sind im allgemeinen dosisabhängig und deutlich korreliert mit dem Absinken des

Harn-pH-Wertes. Da Methotrexat vorwiegend renal ausgeschieden wird, ist bei Störungen der Ausscheidungsfunktion der Nieren mit schwersten Toxizitätszeichen durch erhöhte Serumspiegel zu rechnen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, Schluckbeschwerden, Stomatitis, Pharyngitis, Leukopenie und Thrombozytopenie.

#### Hämatopoetisches System

Primäre Knochenmarksdepression (mit einem Maximum 7-10 Tage nach i.v.-Kurzinfusion oder Bolus, Regeneration etwa eine Woche später). Eine ausgeprägte Hämatotoxizität führt zu einem passageren hypo- bis aplastischen Zustandsbild mit Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie und Hypogammaglobulinämie (selten bei intermittierender Stosstherapie). Gefahr von Blutungen und Septikämie.

Leukopenien und Thrombopenien werden oft, bei relativ hohen Dosen, oder nach einer chronischen Behandlung mit kleinen Dosen, praktisch immer beobachtet.

#### Verdauungstrakt

Die Veränderungen treten etwa 2-7 Tage nach einer hochdosierten Methotrexat-Therapie mit Rötungen und/oder Ulcerationen im Bereich der Mundhöhle, des Rachens und Gastrointestinaltraktes (Mukositis) auf. Zusätzlich können Inappetenz, Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen auftreten. Gastrointestinale Ulcerationen können zu Blutungen und Perforationen führen.

#### Urogenitaltrakt

Eine nephrotoxische Wirkung, wie Oligurie, Anurie, Elektrolystörungen können aufgrund einer Präzipitation des Methotrexats bzw. seiner Metaboliten oder metabolischen Störungen der Tubuluszellen auftreten. Ein Anstieg des Serumkreatinins und ein Abfall der Kreatininclearance, Zystitis, Blasenschleimhautulceration mit Hämaturie sind erste Anzeichen einer Nephrotoxizität. Störungen der Oogenese und Spermiogenese, vorübergehende Oligospermie und Menstruationsstörungen, Fertilitätsstörungen, Abortus, fetale Missbildungen sind beschrieben worden.

#### Leber

Bei der hochdosierten Methotrexat-Therapie kommt es gelegentlich zu einer transienten Erhöhung der Serumtransaminasen, alkalischen Phosphatase, selten zu Hyperbilirubinämien. Bei einer Langzeittherapie können eine akute Leberdystrophie, periportale Fibrose, Leberverfettung und Cirrhose auftreten. Bei intermittierender Stosstherapie mit anschließendem Calciumfolinat-Rescue scheinen diese letztgenannten Nebenwirkungen nicht aufzutreten.

#### Lunge

Eine Methotrexat-Pneumonitis (Granulome und Infiltrate) und Lungenfibrosen sind selten. Erste Symptome sind Husten, Tachypnoe und Dyspnoe.

Unter Methotrexat (niedrig- oder hochdosiert) wurden vereinzelte Fälle opportunistischer Lungenerkrankungen gemeldet (Pneumocystis carinii, Cryptococcus, Nocardia, Herpes zoster), die teilweise mit einer Panzytopenie einhergehen.

#### Zentralnervensystem

##### Hochdosierte i.v. Methotrexat-Therapie

Akute Neurotoxizität (innerhalb 24 Stunden) mit Benommenheit, Lethargie, Verwirrtheit und selten Krämpfe. Die Symptome sind transient, beruhen wahrscheinlich auf einem Gehirnödem, das durch systemische Cortisongabe rasch zum Abklingen gebracht werden kann.

Subakute Neurotoxizität (nach 9-13 Tagen) mit schlaganfallähnlichen Episoden mit Aphasie, Hemiparese, Paraplegie und Krampfanfällen bei wenigen Patienten (meist erst nach mehreren Therapiezyklen, sind meist aber völlig reversibel).

Verzögerte Neurotoxizität (nach Monaten bis Jahren nach der Methotrexat-Gabe) in Form einer Enzephalopathie (Krämpfe, Quadruplegie).

##### Intrathekale Methotrexat-Therapie

Akute Neurotoxizität (innerhalb 12 Stunden) verursacht durch eine akute Arachnoiditis (chemische Meningitis, toxisches Syndrom) mit Kopfschmerzen, Brechreiz, Erbrechen, Meningismus. Die Symptome klingen meist nach 1-2 Tagen ab, können in seltenen Fällen aber 1 Woche oder länger dauern.

Subakute Neurotoxizität (innerhalb einiger Tage bis Wochen nach Beginn der Methotrexat-Therapie) infolge einer Myelopathie oder Enzephalopathie mit vorwiegend motorischen Störungen (Paraplegie), die nach Absetzen von Methotrexat meist reversibel sind. Verzögerte Neurotoxizität in Form einer Leukenzephalopathie.

#### Haut

Erytheme, Exantheme, Juckreiz, Photosensibilität, Alopezien, Teleangiektasien, Echymsomen, Akne, Furunkulose. Als schwere toxische Erscheinungen: Vasculitis, ausgeprägte herpetiforme Hauteruptionen, Lyell-Syndrom.

#### Sonstige Nebenwirkungen

Allergische Erscheinungen, Fieber, Schüttelfrost, verminderte Infekteresistenz, Immunsuppression, Osteoporose, Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus). Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Methotrexat und nichtsteroidalen Antiphlogistika. Über schwere Nebenwirkungen einschliesslich Todesfälle (nach hohen Methotrexat-Dosen) ist berichtet worden.

#### Interaktionen

Eine Reihe von Pharmaka führt bei gleichzeitiger Gabe mit Methotrexat zu Wechselwirkungen (vorwiegend pharmakokinetische Interaktionen).

*Eine Wirkungsverstärkung des Methotrexats ist beschrieben durch:*

Hemmung der Methotrexat-Ausscheidung (Sekretion) durch die Niere, z.B. Salizylate, Sulfonamide, Probenecid, Cephalothin, Penicilline, Carbenicillin, Ticarcillin, p-Aminohippursäure, Ascorbinsäure und nichtsteroidale Antiphlogistika, wie z.B. Ibuprofen.

Grundsätzlich behindern Pharmaka, die ebenfalls der aktiven tubulären Sekretion unterliegen, die Ausscheidung von Methotrexat und bewirken dadurch eine Erhöhung der Methotrexat-Plasmakonzentration.

Verdrängung des an Plasmaproteine gebundenen Methotrexats führt zu einer grösseren freien Plasmakonzentration, z.B. Salizylate, Sulfisoxazol, Sulfurazol, Doxorubicin, Bleomycin, Cyclophosphamid, Phenytoin, Barbiturate, Tetracycline, Chloramphenicol, p-Aminobenzoesäure, orale Antidiabetika (z.B. Chlorpropamid, Amidopyrinderivate).

Steigerung der intrazellulären Akkumulation von Methotrexat und Methotrexat-Polyglutamaten, z.B. Vincacalcoide, Epidodophylloxine, Probenecid.

*Eine Wirkungsverminderung des Methotrexats ist beschrieben durch:*

Hemmung der zellulären Aufnahme von Methotrexat (Kortikosteroide, L-Asparaginase, Bleomycin, Penicillin); Erhöhung der Dihydrofoloreduktase-Konzentration (Triamteren) oder Erhöhung der intrazellulären Purinkonzentration (Allopurinol); Vitaminpräparate, die Folsäure oder ihre Derivate (insbesondere Folsäure) enthalten.

Wegen des erhöhten Risikos einer Leberschädigung sollten Pharmaka mit bekannter Hepatotoxizität nicht gleichzeitig verabreicht werden. Vereinzelt konnte während einer Kombinationstherapie mit Trimethoprim Folsäureantagonist, enthalten in Cotrimoxazol) eine erhöhte Knochenmarksdepression beobachtet werden (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

Bei länger andauernder Vorbehandlung mit knochenmarksschädigenden Substanzen (z.B. Sulfonamide, Chloramphenicol, Pyrazolderivate, Indometacin, Diphenylhydantoin) kann die myelosuppressive Wirkung verstärkt werden.

Alkohol, auch in geringer Mengen, ist zu vermeiden.

Methotrexat kann die Wirkung cumarinativer oraler Antikoagulantien (Acenocoumarol, Phenprocoumon) verstärken (verlängerte Prothrombinzeit durch verminderten Abbau von Cumarinderivaten).

Bei gleichzeitiger parenteraler Gabe von Acyclovir und intrathekaler Applikation von Methotrexat sind neurologische Störungen nicht auszuschliessen.

Methotrexat kann die immunologische Reaktion auf Schutzimpfungen beeinträchtigen und zu schweren Komplikationen führen. Impfungen sollten daher nicht während der Methotrexat-Therapie vorgenommen werden.

Je nach Art und Intensität der immunsuppressiven Therapie der Erkrankung und eventuell auch anderer Faktoren kann die Wiederherstellung der Fähigkeit zur normalen Reaktion auf Vaccinagabe 3-12 Monate dauern. Leukämiepatienten sollten nach Remission erst 3 Monate nach der letzten Methotrexat-Applikation Lebendvirus Vaccina erhalten.

#### Überdosierung

Zur Neutralisation toxischer Nebenwirkungen von Methotrexat steht Calciumfolinat als spezifisches Antidot zur Verfügung. Es kann oral, intramuskulär oder intravenös als Bolus oder Infusion appliziert werden.

Bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen oder anderen Störungen des Magen-Darm-Traktes (Erbrechen, Diarrhoe, Subileus u.a.) bei denen eine sichere enterale Resorption nicht gewährleistet ist, muss Calciumfolinat jedoch grundsätzlich parenteral gegeben werden.

Unterstützende Massnahmen, wie Bluttransfusionen oder ähnliches bzw. renale Dialyse können zusätzlich erforderlich sein.

Normaler Calciumfolinat-Schutz im Rahmen der Methotrexat-Therapie:

a) Als Antidot zur Behandlung der Nebenwirkungen bei konventioneller Methotrexat-Therapie (Ulcerationen der Mund- und Magen-Darm-Schleimhaut): Nach Auftreten der toxischen Erscheinungen werden je angewandter Methotrexat-Dosis sobald als möglich z.B.

7,5-15 mg Calciumfolinat oral gegeben. Bei Störungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes muss auf parenterale Gabe übergegangen werden.

b) Calciumfolinat-Schutz bei mittel- und hochdosierter Methotrexat-Therapie: Der Folsäure-Schutz ist bei Methotrexat-Dosierungen von mehr als 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einzusetzen, er ist aber auch schon bei Dosierungen von 100 bis 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in Betracht zu ziehen.

Da die Toleranz gegenüber Folsäureantagonisten von verschiedenen Faktoren abhängt, gibt es keine festen Richtlinien zur Calciumfolinat-Dosierung in Abhängigkeit von der Methotrexat-Dosierung. Dosierung und Dauer der Anwendung von Calciumfolinat richten sich vor allem nach der Art und Dosierung der Methotrexat-Therapie bzw. nach dem Auftreten von toxischen Symptomen. Üblicherweise wird Calciumfolinat in einer Dosierung von 6 bis 12 mg/m<sup>2</sup> erstmalig 2-4 Stunden (spätestens 24 Stunden) nach dem Beginn einer Methotrexat-Infusion verabreicht. Dieselbe Dosis wird in 3-6stündigen Abständen über insgesamt 72 Stunden gegeben. Bei Auftreten verstärkter Nebenwirkungen ist eine intensivierte und verlängerte Therapie notwendig. Es kann nach mehrmaliger parenteraler Applikation auf die orale Form übergegangen werden.

#### Sonstige Hinweise

##### Handhabung von Zytostatika

Ärzte und Pflegepersonal sollten den direkten Kontakt mit der Substanz oder ihren Lösungen vermeiden.

Wie allgemein beim Umgang mit Zytostatika ist auch bei der Handhabung von Methotrexat höchste Vorsicht geboten. Handschuhe, Schutzmaske, Schutzkleidung, möglichst Luftabzug sind einzusetzen, um Haut-, Schleimhaut- und Augenkontakt sicher zu vermeiden. Schwangere sollten den Umgang mit Methotrexat vermeiden.

Bei Hautkontakt soll sofort mit Wasser abgewaschen werden, ein leichtes, vorübergehendes Brennen kann mit einer milden Creme behandelt werden. Falls die Gefahr irgendeiner Art einer systemischen Absorption von grösseren Mengen Methotrexat gegeben ist, sollte ein Calciumfolinat-Schutz gegeben werden.

##### Entsorgung

Abfall- und kontaminiertes Material sollte mit ca. 4%iger wässriger Natronlauge oder wässriger Ammoniaklösung behandelt werden. Optimal ist ein Autoklavieren dieser Lösung. Zur Verbrennung sollte eine Temperatur von ca. 1000 °C erreicht werden.

##### Halbbarkeit

36 Monate, siehe Verfalldatum auf der Aussenpackung.

##### Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur nicht über 25 °C lagern. Lichtschutz erforderlich, Arzneimittel daher in der Aussenpackung aufbewahren.

Nur zur einmaligen Entnahme, angebrochene Ampullen bzw. Vials sind nicht wieder zu verwenden.

Methotrexat ist als Infusionslösung 24 Stunden stabil, wenn die Verdünnung mit folgenden Basisinfusionslösungen erfolgt: Glucose, Lävulose, Ringerlactat oder physiologische NaCl-Lösung.

#### IKS-Nummern

51078.

#### Stand der Information

Februar 1996.

RL88

## Meto Zerok® 25/50/100/200

Sandoz Pharmaceuticals AG

#### AMZV

##### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Metoprololi succinas.

**Hilfsstoffe:** Excipients ad compresso obducto.

##### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Metoprololi succinas 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg resp. 190 mg entsprechend 25 mg, 50 mg, 100 mg resp. 200 mg Metoprololi tartras pro Retardtablette.

##### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Arterielle Hypertonie;

Angina pectoris (zur Langzeitprophylaxe);

Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II und III als Ergänzung zur Standardtherapie;

Herzrhythmusstörungen, insbesondere supraventrikuläre Tachyarrhythmien;

funktionelle Herzkreislaufstörungen mit Palpitationen;

Migräneprophylaxe.

##### Dosierung/Anwendung

Meto Zerok Retardtabletten werden einmal täglich mit einem Glas Wasser eingenommen. Die Einnahme kann mit oder ohne Mahlzeiten erfolgen. Die Meto Zerok

rok Retardtabletten haben eine Bruchrinne und können zur Dosisanpassung leicht geteilt werden. Sie dürfen weder zerkaut noch zerdrückt werden.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

#### *Hypertonie*

Patienten mit schwacher oder mittelmässiger Hypertonie: 1 mal täglich morgens Meto Zerok 50.

Bei Patienten, welche auf die Dosierung Meto Zerok 50 nicht ansprechen kann 1 mal täglich Meto Zerok 100 bzw. Meto Zerok 200 verabreicht werden. Wenn nötig kann ein weiteres Antihypertonikum mitverordnet werden.

Antihypertensive Langzeitbehandlung mit 100-200 mg Meto Zerok 1 mal täglich zeigten eine Reduktion der Mortalität einschliesslich plötzlichem Herztod, eine Verminderung der Schlaganfälle und koronaren Ereignisse bei hypertensiven Patienten (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

#### *Angina pectoris*

1 mal täglich Meto Zerok 100 oder Meto Zerok 200.

In schweren Fällen kann die Dosis in einer einmal täglichen Gabe weiter erhöht werden.

#### *Chronische Herzinsuffizienz*

Die Dosierung von Meto Zerok soll bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter Standardtherapie individuell angepasst werden.

**Initialdosis:** Einmal täglich 1 Tablette à 25 mg während 2 Wochen.

Es wird empfohlen, dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III während der ersten Therapiewoche mit einer Dosis von 1 mal täglich 12,5 mg (½ Tablette à 25 mg) beginnen. Die Dosis kann anschliessend jede zweite Therapiewoche verdoppelt werden, bis zu einer maximalen Dosis von 1 mal täglich 200 mg.

Während der Langzeittherapie wird eine maximale Dosis von 1 mal täglich 200 mg (oder die individuell höchste verträgliche Dosis) empfohlen.

Bei jeder Dosissteigerung muss die Therapieverträglichkeit sorgfältig überprüft werden. Im Falle einer Hypotonie ist eine Senkung der Begleitmedikation notwendig. Eine anfängliche Hypotonie bei Therapiebeginn bedeutet nicht notwendigerweise eine Unverträglichkeit in der Langzeittherapie. Der Patient muss jedoch in diesem Fall eine niedrigere Dosis einnehmen, bis sein Zustand stabilisiert ist.

#### *Herzrhythmusstörungen*

1 mal täglich Meto Zerok 100 oder Meto Zerok 200.

Wenn nötig kann die Dosis in einer einmal täglichen Gabe weiter erhöht werden.

#### *Funktionelle Herzkreislaufstörungen mit Palpitationen*

1 mal täglich Meto Zerok 100.

Wenn nötig kann die Dosis in einer einmal täglichen Gabe weiter erhöht werden.

#### *Migräne Prophylaxe*

1 mal täglich Meto Zerok 100 oder Meto Zerok 200.

Ein Absetzen der Behandlung sollte besonders bei Patienten mit Erkrankung der Herzkranzgefässe und nach längerer Anwendung nicht abrupt sondern ausschleichend erfolgen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

##### *Niereninsuffizienz*

Eine Dosierungsanpassung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht notwendig.

##### *Leberfunktionsstörung*

Normalerweise ist bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung aufgrund der geringen Plasmaproteinbindung (5-10%) von Metoprolol keine Dosierungsanpassung notwendig. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (z.B. Shunt-operierte Patienten) sollte jedoch die Dosierung entsprechend angepasst werden.

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosierungsanpassung notwendig.

##### *Kinder*

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht untersucht.

#### **Kontraindikationen**

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Metoprolol, anderen  $\beta$ -Blockern und verwandten Derivaten oder einem der Hilfsstoffe.

Atrioventrikulärer Block 2. und 3. Grades, dekompensierte Herzinsuffizienz (pulmonales Ödem, Hypoperfusion oder Hypotonie), gleichzeitige kontinuierliche oder intermittierende inotropische Behandlung mit  $\beta$ -Agonisten, klinisch manifeste Sinusbradykardie, Sinusknotensyndrom, schwere periphere arterielle Durchblutungsstörungen, kardiogener Schock, Hypotonie, Bradykardie (Puls <50 Schläge/min), unbehandeltes Phäochromozytom (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Meto Zerok sollte bei vermutetem akuten Myokardinfarkt nicht eingenommen werden, solange eine Herz-

frequenz <45 Schläge/min, ein PQ-Intervall >0,24 s oder ein systolischer Blutdruck <100 mm Hg vorliegt. Ebenso darf Meto Zerok nicht bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) eingenommen werden.

Schweres Bronchialasthma oder starker Bronchospasmus in der Anamnese.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Patienten, die mit  $\beta$ -Blockern behandelt werden, sollten keine intravenösen Verabreichungen von Calciumantagonisten des Verapamil-Typs erhalten.

Im Allgemeinen sollten wegen Bluthochdruck behandelte Patienten mit gleichzeitiger obstruktiver Atemwegserkrankung keine  $\beta$ -Rezeptorenblocker erhalten. In Fällen, in denen entsprechende andere Arzneimittel z.B. Diuretika, nicht vertragen werden oder unwirksam sind, kann Meto Zerok aufgrund seiner Kardioselektivität verabreicht werden. Dabei ist die geringste noch wirksame Dosis zu wählen und die Dosierung des  $\beta$ -Stimulators neu einzustellen.

Meto Zerok kann bei genetisch bedingtem Debrisoquin-Polymorphismus bei langsamen Metabolisierern zu einer erhöhten Plasmakonzentration führen.

Metoprolol beeinflusst die Freisetzung von Insulin und den Kohlenhydratstoffwechsel in geringerem Masse als nichtselektive Betablocker. Im Gegensatz zu nichtselektiven Betablockern werden die Symptome einer Hypoglykämie bei Diabetikern durch Metoprolol nur teilweise verdeckt. Trotzdem ist Vorsicht geboten. Diabetische Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Betablocker die bei Hypoglykämie auftretende Tachykardie abschwächen können; andere Zeichen einer Hypoglykämie wie Schwindel oder Schwitzen werden unter Umständen nicht wesentlich unterdrückt, Schwitzen kann sogar verstärkt werden.

Bei Patienten mit bestehender Herzdekompensation sollte diese vor und während der Metoprolol-Therapie behandelt werden.

Eine AV-Überleitungsstörung mässigen Grades kann zunehmen (bis zum AV-Block).

Metoprolol kann periphere arterielle Durchblutungsstörungen verstärken, hauptsächlich aufgrund seiner blutdrucksenkenden Wirkung.

Wird Metoprolol Patienten gegeben, bei denen ein Phäochromozytom bekannt ist, ist gleichzeitig ein  $\beta$ -Rezeptorenblocker zu verabreichen (siehe «Kontraindikationen»).

Bei Leberzirrhose kann die Bioverfügbarkeit der  $\beta$ -Rezeptorenblocker zunehmen, was zu höheren Plasmakonzentrationen führt.

Vor Operationen ist der Anästhesist von der Medikation mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern in Kenntnis zu setzen. Eine abrupte Unterbrechung der Therapie ist gefährlich, insbesondere bei Hochrisikopatienten, und muss deshalb vermieden werden.

Soll die Therapie mit Meto Zerok abgeschlossen werden, muss die Metoprolol-Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen reduziert werden. Dabei wird empfohlen, jeweils die halbe Dosis (Tablette mit geringerem Wirkstoffgehalt) einzunehmen, bis zum letzten Schritt, bei welchem eine ½ Tablette à 25 mg eingenommen wird. Die letzte Dosierungsstufe von 12,5 mg muss während mindestens 4 Tagen eingenommen werden, bevor die Therapie beendet werden darf. Sollten während dieser Absetzphase Symptome auftreten, muss die Dosisreduktion langsamer erfolgen. Ein abrupter Therapieabbruch kann eine chronische Herzinsuffizienz verschlimmern und das Risiko eines Myokardinfarktes sowie des plötzlichen Herztodes erhöhen.

Während dieser Massnahme sind insbesondere Patienten mit einer ischämischen Herzkrankheit sorgfältig zu überwachen. Das Risiko für koronare Ereignisse, inklusive plötzlichem Herztod, kann während der Absetzphase des  $\beta$ -Blockers erhöht sein.

Patienten, die  $\beta$ -Rezeptorenblocker einnehmen, zeigen eine schwerere Verlaufsform beim anaphylaktischen Schock.

#### **Interaktionen**

Metoprolol verstärkt den Effekt anderer antihypertensiv wirkender Arzneimittel. Besondere Vorsicht ist bei erstmaliger Kombination eines  $\beta$ -Blockers mit Prazosin geboten.

Patienten, die gleichzeitig Sympathikus-hemmende Arzneimittel, andere  $\beta$ -Rezeptorenblocker (auch in Form von Augentropfen) oder MAO-Hemmer erhalten, sind zu überwachen.

Nitroglycerin kann die blutdrucksenkende Wirkung von  $\beta$ -Blockern verstärken.

Soll eine gleichzeitige Behandlung mit Clonidin abgebrochen werden, so muss die Therapie mit dem  $\beta$ -Rezeptorenblocker mehrere Tage zuvor beendet werden sein.

Bei gleichzeitiger Gabe von Calciumantagonisten (Typ Verapamil, Diltiazem) und/oder Antiarrhythmika ist auf mögliche negativ inotrope und chronotrope Wirkung zu achten. Bei Patienten, die mit  $\beta$ -Blockern

behandelt werden, soll auf die intravenöse Anwendung von Calciumantagonisten des Verapamil-Typs verzichtet werden.

$\beta$ -Rezeptorenblocker können die negativ inotrope und negativ dromotrope Wirkung von Antiarrhythmika (Chinidin-Typ und Amiodaron) verstärken.

Inhalationsnarkotika verstärken bei bestehender  $\beta$ -Rezeptorenblockade die kardiodepressive Wirkung. Digitalis Glykoside in Assoziation mit  $\beta$ -Blockern können die atrioventrikuläre Überleitungszeit erhöhen und eine Bradykardie induzieren.

Metoprolol ist ein Substrat des Cytochrom P450 Isoenzymens CYP2D6. Substanzen, welche als Enzyminduktoren und Enzyminhibitoren wirken, können darum einen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Metoprolol haben.

Die Plasmaspiegel von Metoprolol können erhöht werden durch die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen die durch CYP2D6 metabolisiert werden, z.B. Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Chinidin), Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin), H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Cimetidin), Antidepressiva (z.B. Clomipramin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRIs]), Antipsychotika (z.B. Haloperidol) und COX-2-Hemmer (z.B. Celecoxib) und Ritonavir. Die blutdrucksenkende Wirkung von Meto Zerok kann dadurch verstärkt werden.

Dies muss bei der Dosierungseinstellung von Meto Zerok berücksichtigt werden und auf mögliche Nebenwirkungen, z.B. Auftreten einer Bradykardie geachtet werden.

Die Plasmakonzentration von Metoprolol kann durch Rifampicin gesenkt werden. Die blutdrucksenkende Wirkung von Meto Zerok kann dadurch abgeschwächt werden.

Die Plasmakonzentration von Metoprolol kann durch Alkohol erhöht werden.

Gleichzeitige Behandlung mit Indometacin und einigen anderen Prostaglandinsynthesehemmern kann die antihypertensive Wirkung von Metoprolol vermindern.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Adrenalin oder anderen sympathomimetisch wirkenden Substanzen (z.B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen) führen kardiostimulierende  $\beta$ -Rezeptorenblocker in therapeutischen Dosen zu geringeren hypertensiven Reaktionen als nicht-selektive  $\beta$ -Rezeptorenblocker.

Bei der Behandlung von Diabetikern mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern ist Vorsicht angezeigt. Die antidiabetische Behandlung sollte neu eingestellt werden. Metoprolol kann die Clearance anderer Arzneimittel herabsetzen (z.B. von Lidocain).

#### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Es liegen keine klinischen Daten mit Anwendung bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkte oder indirekte Toxizität mit Auswirkung auf Schwangerschaft, Embryonalentwicklung oder die Gesundheit des Feten und/oder die postnatale Entwicklung.

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

$\beta$ -Blocker können beim Feten, bei Neugeborenen sowie bei Kleinkindern in der Stillperiode zu Bradykardie führen. Wird die stillende Mutter mit Metoprolol-Dosen innerhalb des normalen therapeutischen Bereichs behandelt, ist die Auswirkung auf den Säugling durch in die Muttermilch gelangtes Metoprolol zu vernachlässigen. Trotzdem sollte der Säugling sorgfältig auf Anzeichen einer  $\beta$ -Blockade überwacht werden.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Meto Zerok kann das Reaktionsvermögen des Patienten im Strassenverkehr und beim Arbeiten an einer Maschine beeinträchtigen, da häufig Schwindel und sehr häufig Müdigkeit auftreten können.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden vor allem während klinischen Studien sowie der täglichen Anwendung mit konventionellen Metoprolol-Tabletten (Metoprolol tartrat) beobachtet.

##### *Blut und lymphatisches System*

*Sehr selten:* Thrombozytopenie.

##### *Metabolismus und Ernährung*

*Gelegentlich:* Gewichtszunahme.

##### *Psyche*

*Gelegentlich:* Depressionen, herabgesetzte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit oder Schlaflosigkeit, Alpträume.

*Selten:* Nervosität, Angstzustände.

*Sehr selten:* Persönlichkeitsveränderungen (wie z.B. Gefühlsschwankungen), Amnesie/Gedächtnisstörungen, Verwirrung, Halluzinationen.

##### *Nervensystem*

**Sehr häufig:** Müdigkeit.

**Häufig:** Schwindel, Kopfschmerzen.

**Gelegentlich:** Parästhesie, Erschöpfungszustände, Muskelkrämpfe.

**Selten:** Muskelschwäche.

**Augen**

**Selten:** Sehstörungen, trockene und gereizte Augen, Konjunktivitis, verminderte Tränensekretion.

**Ohr und Gleichgewichtsorgan**

**Sehr selten:** Tinnitus.

**Kardiovaskuläres System**

Wie bei allen Antiarrhythmika kann es auch bei der Behandlung von Rhythmusstörungen mit Betablockern zu arrhythmogenen Effekten kommen.

**Häufig:** Bradykardie, orthostatische Störungen (sehr selten mit Synkopen), kalte Hände und Füße, Palpitationen.

**Gelegentlich:** transiente Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptome, kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, AV-Block I, Ödeme, Präkordialschmerz.

**Selten:** Überleitungsstörungen am Herzen, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Raynaud-Syndrom.

**Sehr selten:** Gangrän bei Patienten mit bereits bestehenden schweren Durchblutungsstörungen.

**Respirationstrakt**

**Häufig:** Belastungsdyspnoe.

**Gelegentlich:** Bronchospasmus, auch bei Patienten ohne anamnestic bekannte obstruktive Lungenerkrankungen.

**Selten:** Rhinitis.

**Gastrointestinaltrakt**

**Häufig:** Übelkeit, Leibscherzen, Diarrhöe oder Obstipation.

**Gelegentlich:** Erbrechen.

**Selten:** Mundtrockenheit.

**Sehr selten:** Geschmacksveränderung.

**Leber/Galle**

**Selten:** veränderte Leberfunktionswerte.

**Sehr selten:** Hepatitis.

**Haut**

**Gelegentlich:** Hautrötung, Exantheme (in Form von Urtikaria, psoriasiformen und dystrophischen Hautveränderungen), vermehrte Schweißproduktion.

**Selten:** Haarausfall.

**Sehr selten:** Photosensibilität, Verschlimmerung von Psoriasis.

**Muskulatur und Skelett**

**Sehr selten:** Arthralgie.

**Urogenitalsystem**

**Selten:** Libido- und Potenzstörungen.

## Überdosierung

**Symptome**

Überdosierung (Intoxikationen) von Metoprolol kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, atrioventrikulärem Block, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmus, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Nausea, Erbrechen und Zyanose führen.

Gleichzeitige Einnahme von Alkohol, Antihypertensiva, Chinidin oder Barbituraten verstärkt die Symptome.

Erste Anzeichen einer Überdosierung treten 20 Minuten bis 2 Stunden nach der Einnahme auf.

**Therapie**

Grundsätzlich sollte jeder Patient mit einer  $\beta$ -Rezeptorenblocker-Überdosierung zur Überwachung der Vitalfunktionen hospitalisiert werden.

Künstliches Erbrechen bzw. Magenspülung.

Bei schwerer Hypotonie, Bradykardie und drohendem Herzversagen, sollte ein Sympathomimetikum (z.B. Dobutamin, Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin) verabreicht werden, bis die gewünschte Wirkung erreicht ist. Zur Vagusblockade kann Atropinsulfat (0,5-2,0 mg) intravenös verabreicht werden.

Weitere Massnahmen sind Glucagon 1-10 mg, transvenöser intrakardialer Schrittmacher.

Bei Bronchospasmus werden  $\beta_2$ -Stimulatoren (z.B. Terbutalin) intravenös gegeben.

**Zu beachten:** Die Antidot-Dosis muss viel höher sein, als die empfohlene therapeutische Dosis, da die  $\beta$ -Rezeptoren durch die  $\beta$ -Blockade besetzt sind.

## Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: C07AB02

Meto Zerok ist eine Formulierung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung für eine einmal tägliche orale Verabreichung.

Die Retardtablette enthält den Wirkstoff Metoprolol succinat in einer Vielzahl von Pellets. Jedes Pellet ist mit einer polymeren Membran beschichtet. Nach der Einnahme löst sich die Tablette sehr schnell auf, wobei die Pellets im Gastrointestinaltrakt verteilt werden

und dort während 20 Stunden kontinuierlich Metoprolol freisetzen. Die Freisetzungsrate ist unabhängig von den physiologischen Faktoren wie pH-Wert und Peristaltik.

Metoprolol, der Wirkstoff von Meto Zerok, ist ein kardioselektiver  $\beta_1$ -Rezeptorenblocker. Er wirkt in Dosen auf die sich vorwiegend im Herzen befindlichen  $\beta_1$ -Rezeptoren, die niedriger sind als diejenigen, die zur Beeinflussung der vorwiegend in den Bronchien und peripheren Gefässen gelegenen  $\beta_2$ -Rezeptoren erforderlich sind.

Metoprolol hat weder eine membranstabilisierende Wirkung noch eine partielle agonistische Aktivität (intrinsisch sympathomimetic activity = ISA).

Die agonistischen Effekte der Katecholamine, die zu einer Zunahme der Herzfrequenz, des Minutenvolumens, der Kontraktionsstärke und des Blutdrucks führen, werden durch Metoprolol herabgesetzt bzw. gehemmt.

Bei hohen endogenen Adrenalinspiegeln beeinflusst Metoprolol die Blutdruckkontrolle in geringerem Mass als nicht-selektive  $\beta$ -Blocker.

Im Vergleich zu konventionellen Tablettenformulierungen von  $\beta_1$ -Blockern, einschliesslich Metoprolol tartrat, führt die Meto Zerok-Galenik zu einem ausgeglicheneren Plasmakonzentrationsprofil bzw. zu einer gleichmässigen Wirkung ( $\beta_1$ -Blockade) über 24 Stunden. Ausgeprägte Plasmakonzentrationspitzen treten unter Behandlung mit Meto Zerok nicht auf, wodurch die klinische  $\beta_1$ -Selektivität verbessert wird.

Nebenwirkungen, die durch hohe Plasmakonzentrationen bedingt sind, wie z.B. Bradykardie oder müde Beine, werden somit reduziert.

Im Allgemeinen sollten Bluthochdruck behandelte Patienten mit gleichzeitiger obstruktiver Atemwegserkrankung keine  $\beta$ -Rezeptorenblocker erhalten. In Fällen, in denen entsprechende andere Arzneimittel z.B. Diuretika, nicht vertragen werden oder unwirksam sind, kann Metoprolol Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung in Kombination mit einem  $\beta_2$ -Agonisten verabreicht werden. Im therapeutischen Dosierungsbereich wirkt Metoprolol der durch  $\beta_2$ -Agonisten verursachten Bronchodilatation weniger stark entgegen, als ein nicht-selektiver  $\beta$ -Blocker (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Metoprolol beeinflusst die Insulin-Freisetzung und den Kohlenhydrat-Stoffwechsel in geringerem Mass als nicht-selektive  $\beta$ -Blocker. Die kardiovaskuläre Reaktion bei Hypoglykämie wird mit Metoprolol im Vergleich mit unspezifischen  $\beta$ -Blockern weniger beeinflusst. Trotzdem ist Vorsicht geboten.

Unter der Langzeitbehandlung mit Metoprolol kann sich die Insulinempfindlichkeit verringern.

Kurzzeit-Studien zeigen, dass Metoprolol einen leichten Anstieg der Triglyceride und eine Abnahme der freien Fettsäuren im Blut bewirken kann. In einigen Fällen wurde ein leichtes Absinken der HDL-Fraktion beobachtet, allerdings in geringerem Mass als bei den nicht-selektiven  $\beta$ -Blockern. In einer Langzeit-Studie über mehrere Jahre liess sich eine signifikante Abnahme des Cholesterinspiegels nachweisen.

Die Lebensqualität kann durch die Metoprolol-Therapie gesteigert werden. Eine Verbesserung der Lebensqualität wurde bei Patienten nach Myokardinfarkt beobachtet. Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz konnte die Lebensqualität ebenfalls gesteigert werden.

**Wirkung bei Hypertonie**

Metoprolol senkt den erhöhten Blutdruck sowohl beim stehenden als auch beim liegenden Patienten.

Metoprolol verursacht bei Therapiebeginn zunächst einen erhöhten Widerstand in den peripheren Gefässen.

Während der Langzeit-Behandlung kann durch die Rückbildung der Hypertrophie der peripheren arteriellen Gefässe eine Verminderung des gesamten peripheren Widerstandes erreicht werden.

Unter antihypertensiver Langzeitbehandlung mit Metoprolol konnte ebenfalls eine Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie erreicht und gleichzeitig die Ventrikelfunktion/-füllung verbessert werden.

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Hypertonie wurde festgestellt, dass diese unter Metoprolol-Behandlung ein reduziertes Risiko aufweisen, an einer kardiovaskulären Krankheit zu sterben, dies insbesondere aufgrund der Senkung des Risikofaktors «plötzlicher kardiovaskulärer Tod». Gleichzeitig besteht für diese Patienten ein kleineres Risiko, einen nicht-tödlichen bzw. tödlichen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden.

**Wirkung bei Angina pectoris**

Bei Patienten mit Angina pectoris reduziert Metoprolol die Anfallshäufigkeit, -dauer sowie -intensität der an-

ginösen Attacken. Zudem steigert Metoprolol die körperliche Belastbarkeit.

**Wirkung bei chronischer Herzinsuffizienz**

Bei Herzinsuffizienzpatienten der NYHA-Klassen II und III mit einer Auswurfraction  $\leq 40\%$  zeigt Meto Zerok als Ergänzung zur Standardtherapie eine Verbesserung der Überlebensrate sowie eine Reduktion der Anzahl Hospitalisationen, die normalerweise aufgrund einer Herzinsuffizienz-Verschlechterung notwendig sind.

Unter der Behandlung mit Meto Zerok konnten zusätzlich folgende Ziele erreicht werden:

Verbesserung der funktionellen NYHA-Klasse.

Steigerung der Lebensqualität.

**Wirkung auf den Herzrhythmus**

Bei supraventrikulären Tachykardien, bei Vorhofflimmern sowie bei ventrikulären Extrasystolen dient Metoprolol zur Regulierung der Herzfrequenz.

**Wirkung bei funktionellen Herzbeschwerden mit Palpitationen**

Meto Zerok ist geeignet zur Behandlung von funktionellen Herzstörungen mit Palpitationen.

Zusätzlich wurde die Wirkung bei Myokardinfarkt geprüft. Metoprolol führt zur Herabsetzung der Mortalität bei Patienten mit einem vermuteten oder bestätigten Myokardinfarkt, indem das Risiko des plötzlichen Herztodes verkleinert wird. Diese Wirkung beruht möglicherweise auf einem präventiven Effekt gegen Kammerflimmern. Dieser antifibrillatorischen Wirkung liegt wahrscheinlich ein dualer Mechanismus zu Grunde: Einerseits wird durch eine vagale Wirkung die elektrophysiologische Stabilität des Herzens positiv beeinflusst und andererseits werden durch einen Sympathikus-induzierten, antiischämischen Effekt die Kontraktilität und Herzfrequenz verbessert und der Blutdruck stabilisiert.

Bei früher und später Intervention konnte eine Reduktion der Mortalität sowohl bei Hochrisikopatienten mit vorgängiger kardiovaskulärer Erkrankung, wie auch bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder kongestiver Herzinsuffizienz gezeigt werden. Ebenfalls wurde beobachtet, dass unter Metoprolol-Gabe die Häufigkeit der nicht-tödlichen Erneinfarkte vermindert wird.

Meto Zerok kann als Zusatzmedikation bei Hyperthyreose eingesetzt werden.

## Pharmakokinetik

**Absorption/Distribution**

Meto Zerok wird nach oraler Verabreichung nahezu vollständig resorbiert. Infolge eines extensiven Firstpass-Effektes liegt die systemische Bioverfügbarkeit nach einmaliger oraler Verabreichung bei ca. 50%. Die Bioverfügbarkeit der Meto Zerok Darreichungsformen (verzögerte Wirkstofffreisetzung) ist verglichen mit konventionellen Tabletten um 20-30% vermindert. Es wurde jedoch gezeigt, dass diese Reduktion klinisch nicht relevant ist, denn bezüglich Herzfrequenz ist die «Fläche unter der Wirkungskurve» («area under the effect curve» = AUEC) bei beiden Formulierungen identisch.

Metoprolol verfügt über eine geringe Plasmaproteinbindung von ungefähr 5-10%.

Eine Meto Zerok Retardtablette besteht aus mehreren hundert Pellets, die Metoprolol Succinat enthalten. Jedes Pellet ist von einer Polymermembran umgeben, wodurch die Metoprolol Succinat-Freisetzung kontrolliert wird.

Nach Einnahme zerfällt die Meto Zerok Retardtablette schnell und die Pellets werden im Gastrointestinaltrakt freigegeben.

Während 20 Stunden wird kontinuierlich Metoprolol freigesetzt. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol liegt bei 3,5 Stunden (siehe «Metabolismus/Elimination»). Deshalb wird über ein Dosierungsintervall von 24 Stunden ein ausgeglichener Plasmaspiegel erreicht. Die Metoprolol Succinat-Freigabe ist unabhängig von pH und Peristaltik.

**Metabolismus**

Metoprolol unterliegt einem oxidativen Abbau in der Leber hauptsächlich durch CYP2D6. Es können drei Hauptmetaboliten ohne pharmakologische Wirkung identifiziert werden.

Meto Zerok kann bei genetisch bedingtem Debrisoquin-Polymorphismus bei langsamen Metabolisierern zu einer erhöhten Plasmakonzentration führen.

**Elimination**

In der Regel kann ca. 95% einer oralen Metoprolol Dosis im Urin nachgewiesen werden. Ca. 5% wird in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. In Einzelfällen kann dieser Wert bis zu 30% ansteigen. Die Plasmahalbwertszeit von Metoprolol liegt bei durchschnittlich 3,5 Stunden (Extremwerte: 1 und 9 Stunden). Die totale Clearance beträgt ca. 1 l/min.

**Kinetik spezieller Patientengruppen**

**Ältere Patienten**

## Mycodermil®

Ältere Patienten zeigen im Vergleich zu jüngeren Patienten keine veränderte Pharmakokinetik von Metoprolol.

### Nierenfunktionsstörungen

Die systemische Bioverfügbarkeit und die Elimination von Metoprolol bleiben bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion unverändert. Die Metaboliten-Ausscheidung ist jedoch reduziert. Eine signifikante Kumulierung von Metaboliten wurde bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von ca. 5 ml/min beobachtet. Diese Metaboliten-Kumulierung erhöht jedoch die betablockierende Wirkung von Metoprolol nicht.

### Leberfunktionsstörungen

Bei Leberzirrhose muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate mit erhöhten Plasmaspiegeln an unverändertem Metoprolol gerechnet werden. Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose und einem portakavalen Shunt kann die Bioverfügbarkeit von Metoprolol ansteigen und die Gesamtclearance reduziert sein. Patienten mit einer portakavalen Anastomose haben eine Gesamteliminationsrate von ca. 0,3 Liter/min und verglichen mit gesunden Probanden sechsmal höhere Werte der Fläche unter der Plasmakonzentration/Zeit-Kurve (AUC).

### Präklinische Daten

Es wurden keine relevanten präklinischen Daten ermittelt.

### Sonstige Hinweise

#### Inkompatibilitäten

Sind bisher keine bekannt.

#### Halbbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Exp.» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### Besondere Lagerungshinweise

Meto Zerok ist unter 25 °C und ausser Reichweite von Kindern aufzubewahren.

### Zulassungsnummer

56969 (Swissmedic).

### Zulassungsinhaber

Sandoz Pharmaceuticals AG, Steinhausen.

#### Domizil

6330 Cham.

### Stand der Information

Oktober 2006.

## Mycodermil®

Vifor SA

### Topisches Antimykotikum

### Zusammensetzung

1 g Crème enthält:

**Wirkstoff:** Fenticonazolnitrat 20 mg.

**Hilfsstoffe:** Hydriertes Wollwachs, Propylenglycol und weitere Hilfsstoffe.

1 ml Lösung enthält:

**Wirkstoff:** Fenticonazolnitrat 20 mg.

**Hilfsstoffe:** Propylenglycol und weitere Hilfsstoffe.

### Eigenschaften/Wirkungen

Mycodermil ist ein Antimykotikum mit dem Imidazolderivat Fenticonazol als Wirkstoff. Fenticonazol entwickelt eine mykostatistische und eine mykozide Aktivität gegen Dermatophyten, pathogene Hefen sowie hefeähnliche Pilze und Schimmelpilze. Als wirksam erwies sich Fenticonazol in Tests auf Trypochyten mentagrophytes, T. verrucosum, T. rubrum, T. tonsurans, T. terrestre, Microsporum canis, M. gypseum, M. audonii, M. fulvum, M. cookei, Epidermophyton floccosum, Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Geotrichum candidum, Torulopsis glabrata, Sporotrichum schenki, Aspergillus niger, A. fumigatus, A. flavus, Penicillium crysogenum.

Fenticonazol ist auch gegen Gram-positive Bakterien (Staphylococcus, Streptococcus) wirksam.

Es wurden für Fenticonazol bis heute keine Anzeichen von Sensibilisierung, Phototoxizität oder Photoallergien festgestellt.

### Pharmakokinetik

Beim Menschen wurde eine nicht signifikante transdermale Absorption von max. 0.5% gemessen. Demzufolge ist mit systemischen Wirkungen nicht zu rechnen.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Dermatomykosen verschiedener Lokalisationen, verursacht durch Dermatophyten wie Tinea capitis, T. corporis, T. cruris, T. pedis, T. manuum, T. faciei, T. barbae, T. unguium.

Hautcandidiasen, Balanitis, Balanoposthitis durch Candiden, Paronychie.

Pityriasis versicolor.

Erythrasma.

Mit Gram-positiven Bakterien superinfizierte Mykosen.

### Dosierung/Anwendung

1x täglich dünn auf die erkrankten Hautstellen auftragen, nachdem die Haut gereinigt und gut getrocknet wurde.

Die Anwendung sollte regelmässig, bis zur vollständigen Heilung durchgeführt werden.

Bei Tinea pedis ist es ratsam, um Rezidive zu vermeiden, die empfohlene Anwendungsweise noch für 1-2 Wochen nach Abklingen der Symptome weiterzuführen.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen das Präparat oder einen der Bestandteile.

#### Vorsichtsmassnahmen

Der Kontakt mit den Augen ist zu vermeiden.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C. Im Tierversuch zeigt Fenticonazol in hohen systemisch applizierten Dosen eine gewisse Embryotoxizität, die für antimykotische Imidazolderivate typisch ist. Die Substanz scheint jedoch keine teratogene Eigenschaften zu besitzen.

Es stehen keine Erfahrungen bei schwangeren Frauen zur Verfügung. Obwohl die perkutane Resorption von Fenticonazol sehr gering ist, soll Mycodermil während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

### Unerwünschte Wirkungen

Es wurden gelegentlich Fälle von leichten und vorübergehenden Hautreaktionen wie leichtem Brennen oder Juckreiz beobachtet. Bei Überempfindlichkeit und Resistenzentwicklung sollte die Behandlung abgebrochen werden.

### Sonstige Hinweise

#### Halbbarkeit

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufbewahren.

Verwendbar bis zu dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum.

### IKS-Nummern

49586, 49588.

### Stand der Information

Februar 1992.

RL88

## Myvlar®

Berlis AG

### AMZV 9.11.2001

### Zusammensetzung

**Wirkstoffe:** Gestodenum, Ethinylestradiolum.

**Hilfsstoffe:** Excipients pro compresso obducto.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Dragee enthält: Gestodenum 0,075 mg, Ethinylestradiolum 0,03 mg.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Orale Kontrazeption.

### Dosierung/Anwendung

Die Dragees sind in der auf der Packung angegebenen Reihenfolge jeweils möglichst zur gleichen Tageszeit vorzugsweise mit Flüssigkeit einzunehmen. Es wird an 21 aufeinander folgenden Tagen täglich ein Dragee eingenommen. Darauf folgt jeweils eine 7tägige Einnahmepause, bevor die nächste Packung begonnen wird. Während der Einnahmepause kommt es üblicherweise zu einer Entzugsblutung, die normalerweise 2-3 Tage nach der letzten Dragee-Einnahme einsetzt und noch andauern kann, wenn bereits die nächste Packung begonnen wird.

#### Beginn der Einnahme

**Frauen, die im letzten Monat keine hormonalen Kontrazeptiva eingenommen haben**

Mit der Dragee-Einnahme ist am 1. Zyklustag (= 1. Tag der Blutung) zu beginnen. Ein Beginn ist auch vom 2.-5. Tag möglich, wobei dann während der ersten 7 Tage der Dragee-Einnahme im 1. Zyklus die zusätzliche Anwendung nichthormonaler Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) empfohlen wird.

#### Wechsel von einem anderen COC auf Myvlar

Mit der Einnahme von Myvlar ist vorzugsweise am Tag nach der Einnahme des letzten wirkstoffhaltigen Dragees des bisherigen COC, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall bzw. der Placebophase zu beginnen.

### Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat, Gestagen-abgebendes Intrauterinsystem [IUS])

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, von einem Implantat bzw. Gestagen-abgebenden IUS frühestens am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In all diesen Fällen sind während der ersten 7 Tage der Dragee-Einnahme zusätzliche nichthormonale Methoden der Kontrazeption anzuwenden.

#### Nach einem Abort im 1. Trimenon

Mit der Einnahme von Myvlar kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmassnahmen sind dann nicht erforderlich.

#### Nach einem Abort im 2. Trimenon oder einer Geburt

Nach einem Abort im 2. Trimenon oder nach einer Geburt (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Schwangerschaft/Stillzeit») sollte wegen des in dieser Phase erhöhten Risikos thromboembolischer Erkrankungen mit der Einnahme von Myvlar frühestens zwischen dem 21. und 28. Tag begonnen werden. Bei einem späteren Beginn wird an den ersten 7 Tagen der Dragee-Einnahme die zusätzliche Anwendung nichthormonaler Methoden der Kontrazeption empfohlen. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschliessen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

#### Vorgehen bei vergessener Dragee-Einnahme

Wird innerhalb von 12 Stunden bemerkt, dass die Einnahme des Dragees zum üblichen Zeitpunkt vergessen wurde, soll das Dragee sofort eingenommen werden. Die folgenden Dragees sind wieder zur gewohnten Tageszeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz wird dann nicht beeinträchtigt. Wird die Dragee-Einnahme mehr als 12 Stunden über den üblichen Zeitpunkt hinaus vergessen, ist der Konzeptionsschutz möglicherweise reduziert. Für die versäumte Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmässige Einnahme über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken. Daraus ergibt sich in Abhängigkeit von der Einnahmewoche folgendes Vorgehen:

#### 1. Einnahmewoche

Das vergessene Dragee soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird, auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Dragees einzunehmen sind. Die weiteren Dragees sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Während der folgenden 7 Tage ist zusätzlich eine nichthormonale Methode der Kontrazeption anzuwenden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Dragees vergessen wurden und je näher dies beim einnahmefreien Intervall liegt, desto grösser ist das Risiko einer Schwangerschaft.

#### 2. Einnahmewoche

Das vergessene Dragee soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird, auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Dragees einzunehmen sind. Die weiteren Dragees sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Vorausgesetzt, dass an den 7 vorangegangenen Tagen eine regelmässige Einnahme erfolgte, ist keine zusätzliche kontrazeptive Massnahme erforderlich. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Dragee vergessen, sind während der nächsten 7 Tage zusätzlich nichthormonale Methoden der Kontrazeption anzuwenden.

#### 3. Einnahmewoche

Es besteht wegen des bevorstehenden einnahmefreien Intervalls ein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko. Wird eine der beiden folgenden Einnahmemöglichkeiten angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Massnahmen erforderlich, sofern die Einnahme an den vorangegangenen 7 Tagen regelmässig erfolgte. Andernfalls sollte die erste der beiden Einnahmemöglichkeiten befolgt und während der nächsten 7 Tage zusätzlich eine nichthormonale Methode der Kontrazeption angewendet werden.

a) Das vergessene Dragee soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird, auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Dragees einzunehmen sind. Die weiteren Dragees sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Die Dragee-Einnahme aus der nächsten Packung ist unmittelbar danach, d.h. ohne Einhaltung des einnahmefreien Intervalls, zu beginnen. Es ist unwahrscheinlich,



dass vor Ende der 2. Packung eine Entzugsblutung auftritt, jedoch kann es gehäuft zu Schmier- bzw. Durchbruchblutungen kommen.

b) Die Einnahme der Dragees aus der aktuellen Packung wird abgebrochen. Nach einem einnahmefreien Intervall von bis zu 7 Tagen (einschliesslich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde) soll die nächste Packung angefangen werden.

Sollte es im nächsten einnahmefreien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### *Verhalten bei Erbrechen*

Bei Erbrechen innerhalb von 3-4 Stunden nach der Dragee-Einnahme ist die Resorption möglicherweise unvollständig. In diesem Fall sind die Grundregeln der Rubrik «Vorgehen bei vergessener Dragee-Einnahme» zu beachten. Damit das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden kann, muss das zusätzlich einzunehmende Dragee aus einer Reservepackung entnommen werden.

Andere Methoden der Empfängnisverhütung sollten erwogen werden, wenn die gastrointestinale Störung voraussichtlich länger andauert.

#### *Verschieben der Menstruation*

##### *Hinausschieben der Menstruation (Verlängerung des Zyklus)*

Die Einnahme ist ohne einnahmefreies Intervall aus der nächsten Packung fortzusetzen. Dabei kann die Menstruation so lange wie gewünscht (längstens bis zum Ende der zweiten Packung) hinausgezögert werden. Während dieser Zeit kann es zu Schmier- und Durchbruchblutungen kommen. Die regelmässige Einnahme von Mylvar wird dann nach der üblichen 7tägigen Pause fortgesetzt.

##### *Vorverlegen der Menstruation*

Der Beginn der Menstruation kann auf einen anderen Wochentag verschoben werden, indem das einnahmefreie Intervall beliebig verkürzt wird. Je kürzer das Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung bzw. desto häufiger treten während der Einnahme der nächsten Packung Schmier- und Durchbruchblutungen auf (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

##### *Verhalten bei Blutungsunregelmässigkeiten*

Bei allen COC kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmässigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmässiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll. Persistieren die Blutungsunregelmässigkeiten oder treten sie erstmals nach zuvor regelmässigen Zyklen auf, müssen auch nichthormonal bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Massnahmen zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer malignen Erkrankung angezeigt.

Die Entzugsblutung kann während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Falls das COC entsprechend den Dosierungsanweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde das COC allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsgemäss eingenommen oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

##### *Besondere Patientengruppen*

**Niereninsuffizienz:** Mylvar wurde bei Frauen mit Niereninsuffizienz nicht untersucht und es können keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden.

**Leberinsuffizienz:** Mylvar darf bei Frauen mit Leberinsuffizienz nicht angewendet werden. **Jugendliche:** Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mylvar wurde an Frauen ab einem Alter von 18 Jahren untersucht. Für Jugendliche wird, falls indiziert, die gleiche Dosierung wie bei Erwachsenen empfohlen.

#### **Kontraindikationen**

COC sollen unter folgenden Umständen nicht eingenommen bzw. müssen unverzüglich abgesetzt werden, wenn während der Einnahme eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen erstmalig auftritt:

vermutete oder bestehende Schwangerschaft;  
Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe;  
bestehende oder vorausgegangene arterielle oder venöse Thrombosen (z.B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, cerebrovaskulärer Insult) sowie Vorstadien einer Thrombose (z.B. vorübergehende ischämische Episoden, Angina pectoris);

Diabetes mellitus mit Gefässveränderungen;  
das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder das Aufeinandertreffen mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Thrombosen kann ebenfalls als Kontraindikation gewertet werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»);  
bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme

Leberfunktionsparameter bestehen;  
bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumore;  
bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen der Genitalorgane oder der Mammae, wenn diese sexualhormonabhängig sind;  
ungeklärte genitale Blutungen.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Der Nutzen einer Anwendung eines OC sollte gegen die nachfolgend aufgeführten Erkrankungen/ Risiken - unter Berücksichtigung des Schweregrades jedes einzelnen oder dem Aufeinandertreffen mehrerer Faktoren - abgewogen und mit jeder Patientin besprochen werden, bevor man sich zur Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entschliesst (siehe auch «Kontraindikationen»). Es soll darüber aufgeklärt werden, dass OC keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten bieten.

Vor Beginn der Einnahme eines OC wie Mylvar soll eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese erhoben sowie eine gründliche allgemeine und gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden, um behandlungsbedürftige Krankheiten sowie Risikozustände feststellen und eine Schwangerschaft ausschliessen zu können.

Diese Untersuchungen schliessen allgemein Blutdruck, Mammae, Abdomen und Beckenorgane, inkl. Cervixzytologie und relevante Laboruntersuchungen mit ein.

Während der Anwendung empfehlen sich Kontrollen in etwa halbjährlichen bis jährlichen Abständen, wobei die Kontraindikationen (z.B. eine vorübergehende ischämische Episode) oder Risikofaktoren (z.B. Familienanamnese venöser oder arterieller Thrombosen, vgl. «vaskuläre Risikofaktoren und Komplikationen») erneut überprüft werden sollten, da diese während der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums zum ersten Mal auftreten können.

Der Arzt soll die Patientin auf die ersten Anzeichen der folgenden Erkrankungen aufmerksam machen. Bei Auftreten entsprechender Symptome oder Verdacht auf eine dieser Erkrankungen sollte das Präparat gegebenenfalls abgesetzt und alternative Verhütungsmethoden mit der Patientin besprochen werden.

##### *Gründe für das sofortige Absetzen*

erstmaliges Auftreten oder Exacerbation migräneartiger oder häufigeres Auftreten ungewohnter starker Kopfschmerzen;

plötzliche Seh-, Hör-, Sprech- oder sonstige Wahrnehmungsstörungen;

erste Anzeichen von thromboembolischen Erscheinungen (vgl. «Vaskuläre Risikofaktoren und Komplikationen»);

mindestens 4 Wochen vor geplanten Operationen und während einer Immobilisation (z.B. nach Unfall oder Operation);

signifikanter Blutdruckanstieg (bei wiederholter Messung);

Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus;

starke Oberbauchschmerzen oder Lebervergrösserung;

Schwangerschaft oder Verdacht auf Schwangerschaft.

##### *Vaskuläre Risikofaktoren und Komplikationen*

Bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva - einschliesslich Mylvar - anwenden, besteht ein leicht erhöhtes Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen, wie z.B. Myokardinfarkt, Apoplexie, tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie.

Venöse Thromboembolien (VTE) können während der Anwendung aller COC auftreten. Die ungefähre VTE-Inzidenz liegt bei OC mit niedriger Östrogendosis (<50 µg EE) bei bis zu 4 Fällen pro 10'000 Frauenjahre verglichen mit etwa 2 Fällen pro 10'000 Frauenjahre bei Nichtanwenderinnen. Die Inzidenz einer VTE unter Einnahme von COC ist jedoch bedeutend niedriger als bei einer Schwangerschaft (6 Fälle pro 10'000 Frauenjahre).

Bei einem Teil der zahlreichen epidemiologischen Studien zur Thrombose-/Emboliehäufigkeit unter oralen Kontrazeptiva bei gesunden Frauen ohne bekannte Risikofaktoren für Thrombosentstehung wurde ein ca. 2-fach erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis unter den Kombinationspräparaten mit Gestoden bzw. Desogestrel (sogenannte 3. Generations-OC) im Vergleich zu den sogenannten 2. Generations-OC mit Levonorgestrel bei gleichem Ethinylestradiolgehalt beobachtet. Nicht alle Studien konnten das erhöhte Risiko bestätigen. Prospektive, kontrollierte, randomisierte Studien zu dieser Problematik liegen nicht vor. Äusserst selten wurden unter COC auch Thrombosen in weiteren Blutgefässen, wie z.B. hepatischen, mesenterialen, renalen oder retina-

len Venen oder Arterien, sowie Sinusvenenthrombosen beobachtet.

Es wurde ebenfalls über Einzelfälle von Subarachnoidalblutungen berichtet. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von COC ist jedoch nicht erwiesen.

*Die Symptome venöser und/oder arterieller Kreislaufkomplikationen können sein:*

unilaterale Schmerzen und/oder Schwellung in einem Bein;

plötzliche Atembeschwerden oder plötzliches Auftreten von Husten;

plötzlicher starker Schmerz im Brustkorb mit oder auch ohne Ausstrahlung in den linken Arm; jeder ungewöhnlich schwere, länger anhaltende Kopfschmerz;

plötzlicher teilweiser oder vollständiger Visusverlust oder Doppelsichtigkeit, undeutliche Aussprache oder Aphasie;

Schwindel;

Kollaps mit oder auch ohne Krampfanfälle;

Schwächegefühl oder sehr ausgeprägte Sensibilitätsstörungen, welche plötzlich eine Körperhälfte oder einen Körperteil erfassen;

Koordinationsstörungen;

«akutes» Abdomen.

*Das Risiko venöser und/oder arterieller Thromboembolien nimmt zu mit:*

zunehmendem Alter;

Rauchen (das Risiko erhöht sich zusätzlich mit zunehmendem Alter und starkem Rauchen; es betrifft primär arterielle Komplikationen). Deshalb soll Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, eindringlich geraten werden, nicht zu rauchen, besonders wenn sie älter als 35 Jahre sind oder wenn andere arterielle Risikofaktoren bestehen;

positiver Familienanamnese (d.h. venöse oder arterielle Thromboembolien bei einem Geschwister- oder Elternteil in jungen Lebensjahren). Bei Verdacht auf eine hereditäre Prädisposition soll vor Beginn der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums der Ratsschlag eines Spezialisten eingeholt werden;

Adipositas (Body Mass Index >30 kg/m<sup>2</sup>);  
Störungen des Fettstoffwechsels (Dyslipoproteinämie);

Hypertonie (siehe auch «Sonstige Vorsichtsmassnahmen»);

Herzklappenerkrankungen;

Vorhofflimmern;

längerfristiger Immobilisierung, grösseren chirurgischen Eingriffen, jedem chirurgischen Eingriff an den Beinen sowie schweren Verletzungen. In diesen Fällen sollten COC abgesetzt (bei geplanten chirurgischen Eingriffen mind. 4 Wochen vorher) und die Einnahme frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.

Ob ein möglicher Zusammenhang zwischen Varikose bzw. spontan auftretender oberflächlicher Thrombophlebitis und tiefer Venenthrombose bestehen könnte, ist unklar.

Das im Wochenbett erhöhte thromboembolische Risiko muss berücksichtigt werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

*Andere Erkrankungen, die mit ungünstigen Zirkulationsverhältnissen assoziiert werden, sind:* Diabetes mellitus;

Systemischer Lupus erythematosus;

hämolytisch-urämisches Syndrom;

chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Enteritis regionalis Crohn oder Colitis ulcerosa); Sichelzellanämie;

Migräne (ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrades unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva kann als Frühsymptom einer cerebrovaskulären Komplikation gewertet werden und Grund für das sofortige Absetzen eines COC sein).

Bei bestehenden Risikofaktoren ist allenfalls eine gerinnungsphysiologische Gesamtabklärung angezeigt. Das hämostatische Screeningprogramm kann die Untersuchung von Fibrinogen, Homozystein, Antithrombin III, Protein C und Protein S sowie Tests zur APC-Resistenz (Faktor V-Leiden-Mutation) und zu Antiphospholipid-Antikörpern (einschliesslich Lupus-Antikoagulans und Antikardiolipin-Antikörper) beinhalten.

Beim Abwägen von Nutzen und Risiken bezüglich vaskulärer Komplikationen gilt es zu beachten, dass durch angemessene Behandlung bestehender Krankheiten das damit verbundene

Thromboserisiko verringert werden kann und dass eine Schwangerschaft im Vergleich zur Einnahme eines OC ein höheres Risiko birgt.

##### *Tumorerkrankungen*

Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Cervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von COC hin. Möglicherweise spielen hier das Sexualverhalten oder andere Faktoren, wie etwa Humanpapillomaviren eine Rolle.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko (RR) der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die COC einnehmen, geringfügig erhöht ist (RR = 1,24). Nach Absetzen der COC sinkt das erhöhte Risiko kontinuierlich ab und ist nach 10 Jahren nicht mehr nachweisbar. Da Mammakarzinome vor dem 40. Lebensjahr selten sind, ist bei Frauen, die ein COC einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben, die zusätzlich diagnostizierte Anzahl an Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Die beobachtete Risikohöherung kann sowohl auf eine bei Anwenderinnen von COC frühzeitigere Erkennung, als auch auf biologische Wirkungen von COC oder auf beide Faktoren gemeinsam zurückzuführen sein. Mammakarzinome bei Frauen, die ein COC eingenommen haben, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung tendenziell weniger weit fortgeschritten als bei Frauen, die nie ein COC eingenommen haben. In seltenen Fällen sind unter Anwendung hormonaler Wirkstoffe, wie sie Myvlar enthält, gutartige, noch seltener bösartige Veränderungen an der Leber beobachtet worden, zu deren möglichen Komplikationen lebensbedrohliche intraabdominale Blutungen gehören. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Hinweise auf intraabdominale Blutungen auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden.

#### Sonstige Vorsichtsmassnahmen

Frauen, die ein hormonales Kontrazeptivum einnehmen, sollen nicht gleichzeitig mit Johanniskrautpräparaten (Hypericum) behandelt werden, da die kontrazeptive Wirkung beeinträchtigt sein kann. Über Zwischenblutungen und Einzelfälle unerwünschter Schwangerschaften wurde berichtet (vgl. auch «Interaktionen»).

Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyceridämie ist unter der Einnahme von COC möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.

Obwohl unter der Anwendung von COC relativ häufig über geringfügige Blutdruckanstiege berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Einnahme von COC und Hypertonie. Kommt es unter Einnahme eines COC zu einer klinisch signifikanten Blutdruckerhöhung (nach wiederholter Messung), sollte dieses abgesetzt werden. Wo es angezeigt erscheint, kann die erneute Einnahme eines COC erwogen werden, wenn sich die Blutdruckwerte (unter Behandlung) normalisiert haben.

Möglicherweise werden folgende Krankheiten, die sich in der Gravidität verschlimmern können, auch durch COC ungünstig beeinflusst, doch lassen die verfügbaren Daten keine eindeutigen kausalen Schlüsse zu:

Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroiden aufgetreten ist, müssen COC abgesetzt werden.

Obwohl es unter der Einnahme von COC zu einer Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz und der Glukosetoleranz kommen kann, scheint eine Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen nicht erforderlich. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes sorgfältig überwacht werden. Die Einnahme von COC wurde mit dem Auftreten von Enteritis regionalis Crohn sowie Colitis ulcerosa assoziiert.

Bei prädisponierten Frauen kann die Einnahme von COC gelegentlich Chloasma (Pigmentierungen im Gesicht) verursachen, das durch intensive Sonnenbestrahlung noch verstärkt wird. Frauen, die hierzu neigen, sollten sich deshalb nicht zu starker UV-Strahlung aussetzen.

#### Interaktionen

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die die Clearance von Sexualhormonen beschleunigen, können zu Durchbruchblutungen führen und den kontrazeptiven Schutz beeinträchtigen. Belegt ist dies für Hydantoine, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und Johanniskrautpräparate (Hypericum; siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»); bei Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamate und Griseofulvin wird dies vermutet. Der Mechanismus der Interaktion beruht auf der Induktion des Cytochroms 3A4 durch diese Arzneimittel. Die max. Enzyminduktion wird im Allgemeinen nach 2 bis 3 Wochen beobachtet und kann während mindestens 4 oder mehr Wochen nach dem Absetzen dieser Arzneimittel andauern.

Eine Reduktion der kontrazeptiven Wirkung von COC wurde auch unter Komedikation mit gewissen Antibiotika (z.B. Ampicillinen und Tetracyclinen) beobachtet. Der Mechanismus beruht möglicherweise auf einer Einschränkung des enterohepatischen Kreislaufs von Ethinylestradiol. Frauen, die kurzfristig mit einem der oben genannten Arzneimittel behandelt werden, sollten dazu aufgefordert werden, zusätzlich zu ihrem COC vorübergehend, d.h. während der Verwendung der Begleitmedikation sowie während 7 Tagen nach deren Absetzen, eine nichthormonale Methode der Kontrazeption anzuwenden. Unter einer Begleitbehandlung mit Rifampicin gilt dies für weitere 28 Tage nach dem Absetzen. Wird die gleichzeitige medikamentöse Behandlung über das Ende der aktuellen Packung des COC fortgesetzt, dann ist die nächste Packung des COC ohne Unterbrechung, also ohne Einhaltung des üblichen einnahmefreien Intervalls, zu beginnen. Frauen, die ein hormonales Kontrazeptivum einnehmen, sollen nicht gleichzeitig mit Johanniskrautpräparaten (Hypericum) behandelt werden, da die kontrazeptive Wirkung beeinträchtigt sein kann. Über Zwischenblutungen und Einzelfälle unerwünschter

Schwangerschaften wurde berichtet.

Bei Langzeitbehandlung mit Arzneimitteln, die eine Enzyminduktion in der Leber auslösen, werden höher dosierte Kontrazeptiva empfohlen.

Orale Kontrazeptiva können auch die pharmakologische Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Dazu gehören: Analgetika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antimalariamittel, Benzodiazepine,  $\beta$ -Blocker, Kortikosteroide, orale Antikoagulantien und Theophyllin. Bis heute gibt es jedoch noch keine Nachweise, dass klinisch signifikante Wirkungen auftreten können, die eine Dosisanpassung oder eine alternative Medikation erfordern.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Die Einnahme von Myvlar ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert. Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschliessen. Tritt unter der Anwendung einer Schwangerschaft ein oder wird eine solche vermutet, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt zu konsultieren.

Es gibt Hinweise auf fötale Risiken, basierend auf tierexperimentellen Untersuchungen. Die meisten bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien haben jedoch keine eindeutigen Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung ergeben, wenn Kombinationen aus Estrogenen und Gestagenen versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Das Arzneimittel sollte nicht in der Stillzeit angewendet werden, da die Milchproduktion reduziert und die Milchqualität verändert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Milch übergehen. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nichthormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden.

#### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es sind keine Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen festgestellt worden.

#### Unerwünschte Wirkungen

Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva sind in der Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» beschrieben (s. dort). Die folgenden unerwünschten Wirkungen können unter der Einnahme von COC gehäuft auftreten. Jedoch wurde nicht für alle unerwünschten Wirkungen ein

Kausalzusammenhang bestätigt oder widerlegt:

#### Reproduktionssystem und Brust

Spannungsgefühl bzw. Schmerzen in der Brust; Drüsensekretion; Veränderungen des Vaginalsekrets; Zwischenblutungen, Amenorrhoe (gelegentlich); Candidiasis; Vaginitis, Cervicitis.

#### Gastrointestinale Störungen

Erbrechen, Übelkeit.

#### Leber und Galle

Lebertumore (sehr selten; vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Tumorerkrankungen»); Cholelithiasis, cholestatischer Ikterus.

#### Nervensystem

Kopfschmerzen; Migräne; depressive Verstimmungen; Veränderung der Libido.

#### Herz, Gefässe

Venenthrombose, Lungenembolie, cerebrovaskulärer Insult, Herzinfarkt (arterielle und venöse thromboembolische Erkrankungen; vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»); stärkerer Blutdruckanstieg.

bolische Erkrankungen; vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»); stärkerer Blutdruckanstieg.

#### Augen

Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen; akute Sehstörungen.

#### Sonstige unerwünschte Wirkungen

verschiedene Hautreaktionen; Flüssigkeitsretention, Gewichtsveränderungen; Überempfindlichkeitsreaktionen.

#### Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über schwerwiegende Folgen bei Überdosierung vor. Symptome einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen sowie bei jungen Mädchen geringfügige vaginale Blutungen. Eine allfällige Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

#### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: G03AA10

#### Wirkungsmechanismus und Pharmakodynamik

Wie bei allen kombinierten oralen Kontrazeptiva (COC) beruht die kontrazeptive Wirkung von Myvlar auf verschiedenen Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderung des Cervixsekrets anzusehen sind. Darüber hinaus bietet das Endometrium infolge der morphologischen und enzymatischen Veränderungen ungünstige Verhältnisse für die Nidation.

Neben der kontrazeptiven Wirkung haben COC verschiedene günstige Eigenschaften, die unter Berücksichtigung der möglichen nachteiligen Wirkungen (siehe «Warnhinweise und

Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen») die Wahl der Verhütungsmethode beeinflussen können. Die Zyklen werden regelmässiger, die Menstruation oft weniger schmerzhaft und die Blutung schwächer. Letzteres kann die Häufigkeit von Eisenmangel verringern. Zusätzlich zeigte sich, zumindest unter höher dosierten COC (>50  $\mu$ g Ethinylestradiol), ein verringertes Risiko von fibrozystischen Mastopathien, Ovarialzysten, Infektionen des kleinen Beckens (Pelvic Inflammatory Disease), ektopischen Schwangerschaften während der Anwendung sowie eine Verringerung des Risikos für die Entwicklung von Endometrium- bzw. Ovarialkarzinomen

während und nach der Anwendung. Inwieweit dies auch für niedriger dosierte COC zutrifft, bleibt nachzuweisen.

#### Pharmakokinetik

##### Gestoden

##### Absorption

Gestoden wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 4 ng/ml werden etwa 1 Stunde nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht.

Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 99%.

##### Distribution

Gestoden wird sowohl an Serumalbumin als auch an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1-2% der Gesamtkonzentration im Serum sind freies Steroid, 50-70% sind spezifisch und mit hoher Affinität an SHBG gebunden. Die durch Ethinylestradiol induzierte Zunahme der SHBG-Konzentration beeinflusst die relative Bindung an Serumproteine, was zu einem Anstieg der SHBG-Bindung und zu einer Abnahme der Albumin-Bindung und der freien Fraktion führt. Das Verteilungsvolumen von Gestoden beträgt 0,7 l/kg.

##### Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Gestoden wird durch die SHBG-Spiegel beeinflusst, die durch Ethinylestradiol um das Dreifache erhöht werden. Bei täglicher Einnahme nehmen die Serumspiegel von Gestoden um etwa das Vierfache zu, wobei der Steady-State in der zweiten Hälfte des Verabreichungszyklus erreicht wird.

##### Metabolismus

Gestoden wird in der Leber durch Reduktion der 3-Keto-Gruppe und der  $\Delta$ -4-Doppelbindung sowie durch eine Anzahl von Hydroxylierungsschritten vollständig metabolisiert. Es wurde keine Interaktion mit dem gleichzeitig verabreichten Ethinylestradiol festgestellt.

##### Elimination

Die Gestoden-Serumspiegel nehmen zweiphasisch ab mit einer terminalen Halbwertszeit von 12-15 Stunden. Die totale Plasmaclearance aus dem Serum beträgt 0,8 ml/min/kg. Gestoden wird vollständig metabolisiert. Seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle in einem Verhältnis von ca. 6:4 ausgeschieden, ihre Halbwertszeit beträgt ca. 24 Stunden.

##### Ethinylestradiol

##### Absorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen

von ca. 80 pg/ml werden 1-2 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt infolge präsystemischer Metabolisierung (First-pass-Effekt) ca. 60%.

#### Distribution

Ethinylestradiol ist sehr stark, aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ca. 98,5%) und induziert eine Zunahme der Serumkonzentrationen von SHBG. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg.

#### Steady-State-Bedingungen

Entsprechend der variablen terminalen Halbwertszeit werden Steady-State-Serumspiegel von Ethinylestradiol nach etwa einer Woche erreicht.

#### Metabolismus

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber metabolisiert. In der Dünndarmschleimhaut wird es konjugiert, in der Leber durch Phase-I-Metabolismus (Hauptmetaboliten: 2-Hydroxyethinylestradiol und 2-Methoxyethinylestradiol) und Konjugation abgebaut. Die Glucuronsäure- und Sulfatkonjugate von Ethinylestradiol und Phase-I-Metaboliten unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Cytochrom 3A4 ist am Metabolismus in erheblichem Ausmass beteiligt.

#### Elimination

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel nehmen zweiphasisch mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 24 Stunden ab. Die totale Clearance beträgt ca. 5 ml/min/kg. Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert, seine Metaboliten werden mit dem Urin und der Galle im Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von ca. 24 Stunden eliminiert.

#### Kinetik spezieller Patientengruppen

Daten zur Pharmakokinetik bei Frauen mit Leber- oder Niereninsuffizienz liegen nicht vor.

#### Präklinische Daten

Präklinische Untersuchungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potential ergaben keine eindeutigen Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen, wenn auch in epidemiologischen Studien ein erhöhtes Risiko für Leberkarzinome nachgewiesen werden konnte.

Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Gestagenartige Substanzen zeigten im Tierexperiment einen embryolethalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten.

Reproduktionstoxikologische Studien in Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung. Für Erfahrungen beim Menschen siehe Rubrik «Schwangerschaft/ Stillzeit».

#### Sonstige Hinweise

##### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Kontrazeptive Steroide können die Ergebnisse gewisser Labortests beeinflussen, wie biochem. Parameter der Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Carrier-) Proteinen und Lipid-Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Diese Änderungen bewegen sich im Allgemeinen innerhalb des entsprechenden Normalbereichs.

##### Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

##### Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern.

#### Zulassungsvermerk

57418 (Swissmedic).

#### Zulassungsinhaber

Berlis AG, Baar.

#### Stand der Information

März 2005.

## Noradrenaline Sintetica 0,1%

Sintetica SA

#### AMVZ 9.11.2001

#### Zusammensetzung

	Ampulle	Ampulle	Ampulle
	1 ml	4 ml	10 ml
Noradrenalin-Tartrat (entsprechend)	2,0 mg	8,0 mg	20 mg
Noradrenalin-Base)	1 mg	4 mg	10 mg
Natrium-Metabisulfat			

(E223)	1 mg	4 mg	10 mg
Natriumchlorid	8 mg	32 mg	80 mg
Aqua ad iniectabilia			
q.s. ad solutionem	1 ml	4 ml	10 ml

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionslösung, Noradrenalin-Tartrat 2,0 mg/ml, entsprechend 1,0 mg/ml Noradrenalin-Base.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

##### Notfallmedikament

Noradrenalin wird zur Erhöhung des Blutdrucks bei akuten hypotensiven Zuständen bei Schock, nach Herzstillstand oder zur Reanimation eingesetzt. Die Anwendung erfolgt zusammen mit dem Volumenersatz und zur Unterstützung der weiteren Massnahmen.

Noradrenalin ist ein starker Vasokonstriktor.

#### Dosierung/Anwendung

Noradrenaline Sintetica 0,1% wird per Infusion pumpengesteuert (Perfusor, Infusionspumpe) appliziert.

Üblicherweise wird zuerst eine Infusionslösung aus 4 ml Noradrenaline Sintetica 0,1% (= 4 mg Noradrenalin Base) verdünnt in 1 Liter Glucose 5% zubereitet. Die Verdünnung mit NaCl 0,9% wird nicht empfohlen.

Vor Anwendung soll die Korrektheit der Verdünnung sorgfältig überprüft werden.

Noradrenalin soll in der niedrigst wirksamen Dosis über die kürzest nötige Zeit gegeben werden. *Erwachsene:* Initialdosis 8-12 µg/Minute.

*Alternative:* 0,5-1 µg/Minute mit Titration nach oben bis zur Wirkung

Die durchschnittliche Erhaltungsdosis beträgt 2-4 µg/Minute.

Patienten mit refraktärem Schock können bis zu 30 µg/Minute benötigen.

*Kinder:* Die Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen.

Der Blutdruck sollte alle 2 Minuten bis zum Erreichen des gewünschten Wertes kontrolliert werden, dann alle 5 Minuten während der gesamten Infusionsdauer. Der Blutdruck soll bis knapp unter den normalen Blutdruck des Patienten eingestellt werden. Sofortiges Absetzen von Noradrenalin sollte vermieden werden. Die Infusion sollte mittels eines Venenkatheters infundiert werden.

#### Kontraindikationen

Noradrenalin darf nicht bei Anästhesien, die mit Cyclopropan oder halogenierten Hydrokarbon-Anästhetika durchgeführt werden, eingesetzt werden (Gefahr von Arrhythmien).

Das Präparat ist kontraindiziert in Kombination mit Lokalanästhetika in der Finger-, Zehen-, Ohren-, Nasen- und Genitalnarkose.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Vor Noradrenalin-Gabe muss eine allfällige Hypovolämie korrigiert werden. Nichts kann die Noradrenalin-Gabe zusammen mit dem Volumenersatz erfolgen. Noradrenalin darf nicht als alleinige Therapie bei hypovolämischen Patienten gegeben werden. Zentralvenöser Druck und Pulmonalarterien Druck müssen kontrolliert werden zur Verminderung der Volumenüberladung und Begünstigung einer Herzinsuffizienz.

Eine paravenöse Gabe muss unbedingt vermieden werden; es besteht lokale Nekrose-Gefahr. Der Infusionsort muss auf freien Fluss kontrolliert werden und die infundierte Vene soll beobachtet werden (bei Extravasation Weisswerden des umliegenden Areals).

Besondere Vorsicht ist geboten bei:

Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Patienten mit peripherer und Mesenterialthrombose.

Hyperthyreolen Patienten.

Der Hilfsstoff Natriumdisulfat kann allergische Reaktionen auslösen.

#### Interaktionen

β-Blocker hemmen die herzstimulierende Wirkung von Noradrenalin.

Bestimmte Anästhetika (z.B. Cyclopropane halogenierte Anaesthetika): erhöhen die Erregbarkeit des Herzens und können zusammen mit Noradrenalin Arrhythmien auslösen.

Atropinsulfat, Antidepressiva, gewisse Antihistaminika, Ergotalkaloide (Mutterkornalkaloide), Methyldopa, Guanethidin, Furosemid und andere Diuretika können mit Noradrenalin interagieren.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Noradrenalin kann Kontraktionen des Uterus auslösen. Während der Schwangerschaft soll das Medikament nicht verabreicht werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich (Notfall). Es ist nicht bekannt, ob Noradrenalin in die Muttermilch gelangt.

#### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Aufgrund von Indikationen und Anwendung irrelevant.

#### Unerwünschte Wirkungen

Noradrenalin kann Kopfweh, Benommenheit, Schwäche, Blässe, Schwindel, Zittern, Atemschwierigkeiten und Brustschmerzen auslösen. Es können auch Unruhe, Ängstlichkeit und Schlaflosigkeit auftreten.

Noradrenalin kann eine schwerwiegende periphere und viszerale Vasokonstriktion, reduzierten Blutfluss zu vitalen Organen, verminderte Nierendurchblutung, Sauerstoffmangel im Gewebe und metabolische Azidose verursachen. Diese Effekte treten vor allem bei hypovolämischen Patienten auf.

Noradrenalin erhöht den kardialen Sauerstoffverbrauch und die Herzarbeit. Es kann Herzklappen, Bradykardie, Arrhythmie (Tachykardie, Bigeminie-rhythmus, AV-Dissoziation, Kammerflimmern) auslösen. Noradrenalin kann Gewebenekrosen verursachen. Längere Applikation kann eine Abnahme des Plasmavolumens bewirken.

#### Überdosierung

Zeichen für eine Überdosierung oder Reaktionen hypersensitiver Patienten können Photophobie, Schwitzen, Erbrechen, Hypertension, Krämpfe und schwere Kopfschmerzen sein.

Sollte eine versehentliche Extravasation (Paravasale) auftreten, kann 5-10 mg Phentolaminmesylate (Regitin®) in 10-15 ml NaCl 0,9% ins umliegende, betroffene Gewebe infiltriert werden.

#### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: C01CA03

Noradrenalin ist ein potenter Vasokonstriktor. Er ist identisch mit den endogenen Katecholaminen und stimuliert die alpha-adrenergen Rezeptoren. Die so ausgelöste Vasokonstriktion bewirkt eine Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Gleichzeitig wird der Blutfluss in Nieren, Leber, Haut und der Skelettmuskulatur vermindert. Die Beta-stimulierende Effekte wirken positiv inotrop auf das Herz. Kaum bronchodilatatorische Wirkungen. Noradrenalin hat keine Wirkung auf das ZNS.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Nach i.v.-Gabe tritt eine rasche Reaktion des Blutdruckes auf. Noradrenalin hat eine kurze Wirkdauer und die Wirkung hört 1-2 Minuten nach Infusionsstopp auf.

##### Distribution

Noradrenalin wird vor allem im sympathischen Nervengewebe verteilt, gelangt in die Plazenta, überschreitet aber die Blut-Hirn-Schranke nicht.

##### Metabolismus

Der Abbau findet in der Leber und anderen Geweben statt durch Wirkungen der Catechol-O-methyltransferase (COMT) und der Monoaminooxidase (MAO). Die Hauptmetaboliten sind inaktiv.

##### Elimination

Die Elimination erfolgt als sulfatierte und glucuronidierte Konjugate über die Niere.

#### Präklinische Daten

Es liegen keine Daten vor.

#### Sonstige Hinweise

##### Inkompatibilitäten

Kontakt mit Eisensalzen, alkalischen Stoffen und oxidierenden Agentien muss vermieden werden.

##### Besondere Lagerungshinweise

Die Ampullen sind lichtgeschützt bei Temperaturen zwischen 15 °C und 25 °C (Raumtemperatur) aufzubewahren.

##### Hinweise für die Handhabung

Nur klare, unverfärbte Lösungen brauchen.

#### Zulassungsvermerk

56548 Swissmedic.

#### Zulassungsinhaber

Sintetica SA, 6850 Mendrisio.

#### Stand der Information

März 2005.

## NuTRiflex® Lipid peri

B. Braun Medical AG

#### Zusammensetzung

Die gebrauchsfertige Emulsion zur intravenösen Infusion enthält nach Mischen der Kammerinhalte:

Arzneilich wirksame Bestandteile:  
aus der linken oberen Kammer

in in in

# NuTRIflex® Lipid peri

	1250 ml	1875 ml	2500 ml
Glucose-Monohydrat	88,0 g	132,0 g	176,0 g
≥ wasserfreie Glucose	80,0 g	120,0 g	160,0 g
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	1,170 g	1,755 g	2,340 g
Zinkacetat 2H <sub>2</sub> O	6,625 mg	9,938 mg	13,250 mg

## aus der rechten oberen Kammer

	in	in	in
	1250 ml	1875 ml	2500 ml
Sojabohnenöl	25,0 g	37,5 g	50,0 g
Mittelkettige Triglyceride	25,0 g	37,5 g	50,0 g

## aus der unteren Kammer

	in	in	in
	1250 ml	1875 ml	2500 ml
Isoleucin	2,34 g	3,51 g	4,68 g
Leucin	3,13 g	4,70 g	6,26 g
Lysinhydrochlorid	2,84 g	4,26 g	5,68 g
≥ Lysin	2,26 g	3,39 g	4,52 g
Methionin	1,96 g	2,94 g	3,92 g
Phenylalanin	3,51 g	5,27 g	7,02 g
Threonin	1,82 g	2,73 g	3,64 g
Tryptophan	0,57 g	0,86 g	1,14 g
Valin	2,60 g	3,90 g	5,20 g
Arginin	2,70 g	4,05 g	5,40 g
Histidinhydrochlorid-monohydrat	1,69 g	2,54 g	3,38 g
≥ Histidin	1,25 g	1,88 g	2,50 g
Alanin	4,85 g	7,28 g	9,70 g
Asparaginsäure	1,50 g	2,25 g	3,00 g
Glutaminsäure	3,50 g	5,25 g	7,00 g
Glycin	1,65 g	2,48 g	3,30 g
Prolin	3,40 g	5,10 g	6,80 g
Serin	3,00 g	4,50 g	6,00 g
Natriumhydroxid	0,800 g	1,200 g	1,600 g
Natriumchlorid	1,081 g	1,622 g	2,162 g
Natriumacetat 3H <sub>2</sub> O	0,544 g	0,816 g	1,088 g
Kaliumacetat	2,943 g	4,415 g	5,886 g
Magnesiumacetat 4H <sub>2</sub> O	0,644 g	0,966 g	1,288 g
Calciumchlorid 2H <sub>2</sub> O	0,441 g	0,662 g	0,882 g

Aminosäuregehalt (g)	40	60	80
Gesamtstickstoffgehalt (g)	5,7	8,6	11,4
Kohlenhydratgehalt (g)	80	120	160
Fettgehalt (g)	50	75	100

Energie in Form von Fett	1990	2985	3980
(kJ/kcal)	(475)	(715)	(950)

Energie in Form von Kohlenhydraten	1340	2010	2680
(kJ/kcal)	(320)	(480)	(640)

Energie in Form von Aminosäuren	670	1005	1340
(kJ/kcal)	(160)	(240)	(320)

Nicht-Protein Energie	3330	4995	6660
(kJ/kcal)	(795)	(1195)	(1590)

Gesamtenergie	4000	6000	8000
(kJ/kcal)	(955)	(1435)	(1910)

Osmolalität (mOsm/kg)	920	920	920
pH-Wert	5,0-6,0	5,0-6,0	5,0-6,0

Elektrolyte (mmol):			
Natrium	50	75	100

Kalium	30	45	60
Magnesium	3,0	4,5	6,0
Calcium	3,0	4,5	6,0
Zink	0,03	0,045	0,06
Chlorid	48	72	96
Acetat	40	60	80
Phosphat	7,5	11,25	15

## Sonstige Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat, Eilecithin (3,0/4,5/6,0 g), Glycerol, Natriumoleat, Wasser für Injektionszwecke.

## Eigenschaften/Wirkungen

NuTRIflex Lipid peri ist eine Emulsion zur intravenösen Zufuhr von Aminosäuren, Kohlenhydraten, Fett und Elektrolyten.

## Pharmakokinetik

Nach zentralvenöser Infusion sind die Bestandteile der NuTRIflex Lipid plus-Lösung sofort bioverfügbar. Ein Teil der Aminosäuren wird zur Proteinsynthese eingesetzt, während der Rest wie folgt abgebaut wird: durch Transaminierung wird die Aminogruppe abgespalten, die Carboxylgruppe wird entweder im Citronensäurezyklus zu CO<sub>2</sub> oxidiert oder in der Leber als Substrat bei der Gluconeogenese verwendet. Aus dem Muskelgewebe werden die vom Proteinabbau stammenden Aminogruppen der Leber zugeführt, wo die Harnstoffsynthese stattfindet.

Glucose wird gemäss dem bekannten Schema zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O metabolisiert. Ein Teil der zugeführten Glucose kann auch für die Fettsynthese verwendet werden.

Eine bedeutende Rolle spielen die verabreichte Fettose, die Anzahl Infusionen, die Stoffwechselbedingungen sowie individuelle Faktoren im Hinblick auf den durch die NuTRIflex-Infusion entstehenden Triglycerid-Serumspiegel. Bei adäquater Verabreichung sollte 3 mmol/l prinzipiell nicht überschritten werden. Die Triglyceridketten sind üblicherweise an Albumin gebunden und durchdringen deshalb nicht die intakte Blut-Hirn-Schranke. Sie gelangen auch nicht in die Liquor cerebrospinalis. Es sind keine Untersuchungen bezüglich des Übertritts in die Muttermilch oder betreffend die Plazentagängigkeit verfügbar. Fette werden gemäss bekanntem Stoffwechselschema vollständig metabolisiert. Ein Ausscheiden in unveränderter Form ist somit nicht zu erwarten.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Deckung des täglichen Bedarfs an Energie, essentiellen Fettsäuren, Aminosäuren, Elektrolyten und Flüssigkeit im Rahmen einer parenteralen Ernährung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Katabolie.

## Dosierung/Anwendung

Zur intravenösen Infusion. Speziell zur peripheren Venen Verabreichung geeignet.

Die Dosierung ist dem individuellen Bedarf der Patienten anzupassen.

Die maximale Tagesmenge beträgt 40 ml/kg KG, entsprechend 1,28 g Aminosäuren/kg KG und Tag, 2,56 g Glucose/kg KG und Tag, 1,6 g Fett/kg KG und Tag.

Es wird empfohlen, NuTRIflex Lipid peri kontinuierlich zu verabreichen. Eine stufenweise Steigerung der Infusionsrate innerhalb der ersten 30 Minuten auf die gewünschte Infusionsgeschwindigkeit beugt evtl. Komplikationen vor.

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 2,5 ml/kg KG und Stunde, entsprechend 0,08 g Aminosäuren/kg KG und Stunde, 0,16 g Glucose/kg KG und Stunde, 0,1 g Fett/kg KG und Stunde.

Bei einem Patienten mit 70 kg KG entspricht dies einer Infusionsgeschwindigkeit von 175 ml pro Stunde. Die hierbei zugeführte Menge an Aminosäuren beträgt 5,6 g/Stunde, an Glucose 11,2 g/Stunde und an Fett 7 g/Stunde.

## Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung liegt im Rahmen der genannten Indikationen bei bis zu 7 Tagen.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

NuTRIflex Lipid peri darf nicht angewendet werden bei:

- Aminosäurenstoffwechselstörungen, Fettstoffwechselstörungen, Hyperkaliämie; Hyponatriämie, instabiler Stoffwechsel (z.B. schweres Postaggressionsyndrom, entgleiste diabetische Stoffwechsellaage, Koma ungeklärter Genese), insulinrefraktäre Hyperglykämie, die einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht, Acidose, intrahepatische Cholestase, schwere Leberinsuffizienz,

schwere Niereninsuffizienz, manifeste Herzinsuffizienz, gravierende hämorrhagische Diathesen, Akutphasen des Herzinfarktes und Schlaganfalls, akute thromboembolische Ereignisse, Fettembolie, nicht behandelte Diabetes Insipidus. Aufgrund der Zusammensetzung ist NuTRIflex Lipid peri nicht bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von 2 Jahren anzuwenden.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Soja- und Eiroteine ist bei der Anwendung besondere Vorsicht geboten.

Allgemeine Gegenanzeigen einer parenteralen Ernährung sind:

- instabile Kreislaufverhältnisse mit vitaler Bedrohung (Kollaps- und Schockzustände), unzureichende zelluläre Sauerstoffversorgung, Hyperhydrationszustände, Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes.

### Vorsichtsmassnahmen

Vorsicht bei erhöhter Serumosmolarität.

Wie bei allen grossvolumigen Infusionslösungen sollte NuTRIflex Lipid peri bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion vorsichtig verabreicht werden. Störungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalts, z.B. Überwässerung, Hyperkaliämie, Acidose sollten vor Beginn der Infusion korrigiert werden. Eine zu schnelle Infusion kann zu einer Flüssigkeitsüberladung mit pathologischen Serum-elektrolytkonzentrationen, Überwässerung und Lungödem führen.

Bei der Infusion von NuTRIflex Lipid peri ist die Serumtriglycerid- und Glukosekonzentration zu kontrollieren. Bei Patienten mit Verdacht auf Fettstoffwechselstörungen sollte vor Infusionsbeginn eine Nüchternlipidämie ausgeschlossen werden. Bei Vorliegen einer Nüchternlipidämie ist die Gabe von Fett kontraindiziert. Das Vorliegen einer Hypertriglyceridämie 12 Stunden nach einer Fettgabe deutet ebenfalls auf eine Störung des Fettstoffwechsels hin.

NuTRIflex Lipid peri sollte vorsichtig verabreicht werden bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen, z.B. bei Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Pankreatitis, eingeschränkter Leberfunktion.

In Abhängigkeit von der Stoffwechselsituation ist ein gelegentliches Auftreten von Hypertriglyceridämien und ein Anstieg der Blutglukosekonzentration möglich. Wenn es unter Fettapplikation zu einem Anstieg der Triglyceride im Plasma über 3 mmol/l kommt, empfiehlt es sich die Zufuhrgeschwindigkeit zu reduzieren. Sollte nach wie vor eine Triglyceridkonzentration von mehr als 3 mmol/l im Plasma persistieren, sollte bis zur Normalisierung der Werte die Zufuhr unterbrochen werden.

Wenn die Blutglukosekonzentration im Zusammenhang mit der Fettgabe auf über 10 mmol/l (180 mg/dl) ansteigt, ist ebenfalls eine Dosisreduktion bzw. eine Unterbrechung der Zufuhr angezeigt.

Wie bei allen kohlenhydrathaltigen Lösungen kann die Verabreichung von NuTRIflex Lipid peri zur Hyperglykämie führen. Eine Kontrolle des Blutglukosespiegels ist durchzuführen. Falls eine Hyperglykämie vorliegt, ist die Infusionsrate zu reduzieren oder Insulin zu verabreichen.

Ausserdem sind Kontrollen des Serumionogramms, der Wasserbilanz, des Säuren-Basen-Haushalts und - bei länger dauernder Anwendung - des Blutbildes, der Gerinnung und der Leberfunktion erforderlich.

Eine dem Bedarf entsprechende Substitution von Elektrolyten, Vitaminen und Spurenelementen ist ggf. erforderlich.

Wie bei allen intravenösen Lösungen ist ein streng aseptisches Vorgehen bei der Infusion von NuTRIflex Lipid peri erforderlich.

NuTRIflex Lipid peri ist ein komplex zusammengesetztes Präparat. Es wird daher grundsätzlich von der Zugabe von Zusätzen abgeraten.

NuTRIflex Lipid peri wurde bei Kindern nicht geprüft.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Kategorie C: Es liegen keine Studien vor, die eine Risikobewertung für das ungeborene Kind ermöglichen würden. NuTRIflex Lipid peri sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn eine klare Notwendigkeit besteht.

Es wird nicht empfohlen, dass Mütter ihr Kind stillen, wenn sie eine parenterale Ernährung benötigen.

### Unerwünschte Wirkungen

Mögliche Frühreaktionen bei Applikation von Fette-mulsionen sind: geringer Temperaturanstieg, Hitzegefühl, Kältegefühl, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Atemnot, Kopf-, Rücken-, Knochen-, Brust- und Lendenschmerzen, Blutdruckabfall oder -anstieg (Hypotonie, Hypertonie), Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktoide Reaktionen, Hautausschlag).

Mit konzentrierten Aminosäurelösungen wurden Fälle von Hyperazotämie und Azidose beschrieben. Aufgrund der hohen Osmolarität kann eine osmotische Diurese auftreten.

Als Nebenwirkungen können Hitzewallungen mit Hautrötungen (Flush) oder bläuliche Verfärbung der Haut bei vermindertem Sauerstoffgehalt des Blutes (Cyanose) vorkommen.

Treten diese Nebenwirkungen auf, so ist die Infusion zu stoppen oder ggf. die Infusion mit verringerter Dosierung fortzusetzen.

Auf ein Übersättigungssyndrom (overloading-syndrom) sollte geachtet werden. Dieses kann sich wegen genetisch bedingter, individuell verschiedener Stoffwechselverhältnisse und im Hinblick auf unterschiedliche Vorerkrankungen verschieden schnell und nach unterschiedlichen Dosen einstellen.

Das Übersättigungssyndrom zeigt folgende Symptome: Lebervergrößerung (Hepatomegalie) mit und ohne Gelbsucht (Ikterus), Milzvergrößerung (Splenomegalie), Fettilfiltration der Organe, pathologische Leberfunktionsproben, Blutarmut (Anämie), Verminderung der weissen Blutkörperchen (Leukopenie), Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie), Blutungsneigung und Blutungen, Veränderung bzw. Verminderung von Blutgerinnungsfaktoren (Blutungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit u.a.), Fieber, Hyperlipidämie, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Müdigkeit.

Phlebitisrisiko: Bei Anzeichen von Venenwandreizungen, Phlebitiden und Thrombophlebitiden sollte ein Wechsel des Infusionsortes erwogen werden.

Bei diabetischer Stoffwechsellage ist es denkbar, wenn auch mit NuTRiflex Lipid peri bisher nicht beobachtet, dass durch die Zufuhr von MCT ein Ketoacidose hervorgerufen bzw. verstärkt wird.

#### Interaktionen

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitiger Einnahme von:

Herzglykoside,  
Kaliumsparende Diuretika,  
ACE-Hemmer.

Es sind keine Wechselwirkungen mit anderen Mitteln bekannt.

#### Überdosierung

Bei ordnungsgemäßer Anwendung von NuTRiflex Lipid peri ist eine Überdosierung nicht zu erwarten.

Zeichen einer Überdosierung von Flüssigkeit und Elektrolyten sind:

Hypertone Hyperhydratation, Elektrolytentgleisungen und Lungenödem.

Zeichen einer Überdosierung von Aminosäuren sind: Renale Aminosäurenverluste mit konsekutiven Aminosäureunbalancen, Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost.

Zeichen einer Überdosierung von Glucose sind:

Hyperglykämie, Glucosurie, Dehydratation, Hyperosmolarität, Hyperglykämisches und hyperosmolares Koma.

Zeichen einer Überdosierung von Fett ist ein Überladungssyndrom, gekennzeichnet durch (z.B.): Fieber, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Hyperlipidämie, Lebervergrößerung mit und ohne Gelbsucht, Milzvergrößerung, pathologische Leberfunktionsproben, Blutarmut, Verminderung der Blutplättchen, Verminderung der weissen Blutkörperchen, Blutungsneigung und Blutungen, Veränderungen bzw. Verminderung von Blutgerinnungsfaktoren (Blutungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit u.a.). Die Plasmalipidkonzentration sollte unter Infusion 3 mmol/l nicht überschreiten.

Im Falle einer Überdosierung ist ein sofortiger Infusionsstopp angezeigt. Weitere Therapiemaßnahmen richten sich nach der jeweiligen Symptomatik und deren Schweregrad. Bei Wiederaufnahme der Infusion nach Abklingen der Symptome wird eine einschleichende Infusionsgeschwindigkeit sowie ein engmaschiges Monitoring empfohlen.

#### Sonstige Hinweise

##### Haltbarkeit

NuTRiflex Lipid peri darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Exp.» bezeichneten Datum verwendet werden.

Eine Eindickung, bzw. Aufrahmung der Emulsion nach einer langen Lagerzeit, das heisst eine gewisse Auftrennung der Liposomen nach Dichte (an der Oberfläche ist noch eine weisse Emulsion sichtbar) hat keinen Einfluss auf die Qualität des Produktes. Vor dem Mischen gut schütteln.

Ein solches Aufrahmen darf nicht mit einer Instabilität der Emulsion verwechselt werden: jede Emulsion, die an der Oberfläche eine ölige, durchsichtige Phase aufweist oder Öltropfen enthält, ist unbrauchbar und muss vernichtet werden.

Die Emulsion ist unmittelbar nach dem Mischen zu verwenden. Sie ist bei 2-8 °C 4 Tage plus 48 Stunden bei 25 °C haltbar.

Vor Licht schützen und nicht über 25 °C lagern.

Nicht gefrieren.

**IKS-Nummern**  
55596.

#### Stand der Information

Juli 2000.

RL88

## NuTRiflex® Lipid plus

B. Braun Medical AG

#### Zusammensetzung

Die gebrauchsfertige Emulsion zur intravenösen Infusion enthält nach Mischen der Kammerinhalte:

Arzneilich wirksame Bestandteile:

aus der linken oberen Kammer

	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Glucose-Monohydrat	165,0 g	247,5 g	330,0 g
≥ wasserfreie Glucose	150,0 g	225,0 g	300,0 g
Natriumdihydrogen- phosphat-Dihydrat	2,340 g	3,510 g	4,680 g
Zinkacetat 2H <sub>2</sub> O mg	6,580 mg	9,870 mg	13,160 mg

aus der rechten oberen Kammer

	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Sojabohnenöl	25,0 g	37,5 g	50,0 g
Mittelkettige Triglyceride	25,0 g	37,5 g	50,0 g

aus der unteren Kammer

	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Isoleucin	2,82 g	4,23 g	5,64 g
Leucin	3,76 g	5,64 g	7,52 g
Lysinhydrochlorid	3,41 g	5,12 g	6,82 g
≥ Lysin	2,73 g	4,10 g	5,46 g
Methionin	2,35 g	3,53 g	4,70 g
Phenylalanin	4,21 g	6,32 g	8,42 g
Threonin	2,18 g	3,27 g	4,36 g
Tryptophan	0,68 g	1,02 g	1,36 g
Valin	3,12 g	4,68 g	6,24 g
Arginin	3,24 g	4,86 g	6,48 g
Histidinhydrochlorid- monohydrat	2,03 g	3,05 g	4,06 g
≥ Histidin	1,50 g	2,25 g	3,00 g
Alanin	5,82 g	8,73 g	11,64 g
Asparaginsäure	1,80 g	2,70 g	3,60 g
Glutaminsäure	4,21 g	6,32 g	8,42 g
Glycin	1,98 g	2,97 g	3,96 g
Prolin	4,08 g	6,12 g	8,16 g
Serin	3,60 g	5,40 g	7,20 g
Natriumhydroxid	0,976 g	1,464 g	1,952 g
Natriumchlorid	0,503 g	0,755 g	1,006 g
Natriumacetat 3 H <sub>2</sub> O	0,277 g	0,416 g	0,554 g
Kaliumacetat	3,434 g	5,151 g	6,868 g
Magnesiumacetat 4 H <sub>2</sub> O	0,858 g	1,287 g	1,716 g
Calciumchlorid 2 H <sub>2</sub> O	0,588 g	0,882 g	1,176 g
Aminosäuregehalt (g)	48	72	96
Gesamtstickstoff- gehalt (g)	6,8	10,2	13,6
Kohlenhydratgehalt (g)	150	225	300
Fettgehalt (g)	50	75	100
Energie in Form von Fett	1990	2985	3980
(kJ/kcal)	(475)	(715)	(950)

Energie in Form	2510 (600)	3765 (900)	5020 (1200)
von Kohlenhydraten (kJ/kcal)			
Energie in Form			
von Aminosäuren (kJ/kcal)	800 (190)	1200 (285)	1600 (380)
Nicht-Protein Energie (kJ/kcal)	4500 (1075)	6750 (1615)	9000 (2155)
Gesamtenergie (kJ/kcal)	5300 (1265)	7950 (1900)	10600 (2530)

Osmolalität (mOsm/kg)	1540	1540	1540
pH-Wert	5,0-6,0	5,0-6,0	5,0-6,0

#### Elektrolyte (mmol):

Natrium	50	75	100
Kalium	35	52,5	70
Magnesium	4,0	6,0	8,0
Calcium	4,0	6,0	8,0
Zink	0,03	0,045	0,06
Chlorid	45	67,5	90
Acetat	45	67,5	90
Phosphat	15	22,5	30

#### Sonstige Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat, Eilecithin (3,0/4,5/6,0 g), Glycerol, Natriumoleat, Wasser für Injektionszwecke.

#### Eigenschaften/Wirkungen

NuTRiflex Lipid plus ist eine Emulsion zur intravenösen Zufuhr von Aminosäuren, Kohlenhydraten, Fett und Elektrolyten.

#### Pharmakokinetik

Nach zentralvenöser Infusion sind die Bestandteile der NuTRiflex Lipid plus-Lösung sofort bioverfügbar. Ein Teil der Aminosäuren wird zur Proteinsynthese eingesetzt, während der Rest wie folgt abgebaut wird: durch Transaminierung wird die Aminogruppe abgespalten, die Carboxylgruppe wird entweder im Citronensäurezyklus zu CO<sub>2</sub> oxidiert oder in der Leber als Substrat bei der Gluconeogenese verwendet. Aus dem Muskelgewebe werden die vom Proteinabbau stammenden Aminogruppen der Leber zugeführt, wo die Harnstoffsynthese stattfindet.

Glucose wird gemäss dem bekannten Schema zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O metabolisiert. Ein Teil der zugeführten Glucose kann auch für die Fettsynthese verwendet werden.

Eine bedeutende Rolle spielen die verabreichte Fettose, die Anzahl Infusionen, die Stoffwechselbedingungen sowie individuelle Faktoren im Hinblick auf den durch die NuTRiflex-Infusion entstehenden Triglycerid-Serumspiegel. Bei adäquater Verabreichung sollte 3 mmol/l prinzipiell nicht überschritten werden. Die Triglyceridketten sind üblicherweise an Albumin gebunden und durchdringen deshalb nicht die intakte Blut-Hirn-Schranke. Sie gelangen auch nicht in die Liquor cerebrospinalis. Es sind keine Untersuchungen bezüglich des Übertritts in die Muttermilch oder betreffend die Plazentagängigkeit verfügbar. Fette werden gemäss bekanntem Stoffwechselschema vollständig metabolisiert. Ein Ausscheiden in unveränderter Form ist somit nicht zu erwarten.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Deckung des täglichen Bedarfs an Energie, essentiellen Fettsäuren, Aminosäuren, Elektrolyten und Flüssigkeit im Rahmen einer parenteralen Ernährung bei Patienten mit mittelschwerer Katabolie.

#### Dosierung/Anwendung

##### Zur zentralvenösen Infusion

Die Dosierung ist dem individuellen Bedarf der Patienten anzupassen.

Die maximale Tagesmenge beträgt 40 ml/kg KG, entsprechend 1,54 g Aminosäuren/kg KG und Tag, 4,8 g Glucose/kg KG und Tag, 1,6 g Fett/kg KG und Tag.

Es wird empfohlen, NuTRiflex Lipid plus kontinuierlich zu verabreichen. Eine stufenweise Steigerung der Infusionsrate innerhalb der ersten 30 Minuten auf die gewünschte Infusionsgeschwindigkeit beugt evtl. Komplikationen vor.

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 2,0 ml/kg KG und Stunde, entsprechend 0,08 g Aminosäuren/kg KG und Stunde, 0,24 g Glucose/kg KG und Stunde, 0,08 g Fett/kg KG und Stunde.

Bei einem Patienten mit 70 kg KG entspricht dies einer Infusionsgeschwindigkeit von 140 ml pro Stunde. Die hierbei zugeführte Menge an Aminosäuren be-

# NuTRiflex® Lipid special

trägt 5,4 g/Stunde, an Glucose 16,8 g/Stunde und an Fett 5,6 g/Stunde.

## Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung im Rahmen der genannten Indikationen ist nicht begrenzt. Bei einer längerfristigen Anwendung von NuTRiflex Lipid plus muss eine entsprechende Substitution von Spurenelementen und Vitaminen erfolgen.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Aminosäurenstoffwechselstörungen, Fettstoffwechselstörungen, Hyperkaliämie; Hyponatriämie, instabiler Stoffwechsel (z.B. schweres Postaggressionsyndrom, entgleiste diabetische Stoffwechsellaage, Koma ungeklärter Genese), insulinrefraktäre Hyperglykämie, die einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht, Acidose,

intrahepatische Cholestase, schwere Leberinsuffizienz, schwere Niereninsuffizienz, manifeste Herzinsuffizienz, gravierende hämorrhagische Diathesen, Akutphasen des Herzinfarktes und Schlaganfalls, akute thromboembolische Ereignisse, Fettembolie nicht behandelte Diabetes Insipidus.

Aufgrund der Zusammensetzung ist NuTRiflex Lipid plus nicht bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von 2 Jahren anzuwenden.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Soja- und Eiweiße ist bei der Anwendung besondere Vorsicht geboten.

Allgemeine Gegenanzeigen einer parenteralen Ernährung sind:

instabile Kreislaufverhältnisse mit vitaler Bedrohung (Kollaps- und Schockzustände), unzureichende zelluläre Sauerstoffversorgung, Hyperhydrationszustände, Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes.

### Vorsichtsmassnahmen

Vorsicht bei erhöhter Serumosmolarität.

Wie bei allen grossvolumigen Infusionslösungen sollte NuTRiflex Lipid plus bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion vorsichtig verabreicht werden. Störungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalts, z.B. Überwässerung, Hyperkaliämie, Acidose sollten vor Beginn der Infusion korrigiert werden. Eine zu schnelle Infusion kann zu einer Flüssigkeitsüberladung mit pathologischen Serumelektrolytkonzentrationen, Überwässerung und Lungenödem führen.

Bei der Infusion von NuTRiflex Lipid plus ist die Serumtriglycerid- und Glukosekonzentration zu kontrollieren. Bei Patienten mit Verdacht auf Fettstoffwechselstörungen sollte vor Infusionsbeginn eine Nüchternlipidämie ausgeschlossen werden. Bei Vorliegen einer Nüchternlipidämie ist die Gabe von Fett kontraindiziert. Das Vorliegen einer Hypertriglyceridämie 12 Stunden nach einer Fettgabe deutet ebenfalls auf eine Störung des Fettstoffwechsels hin.

NuTRiflex Lipid plus sollte vorsichtig verabreicht werden bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen, z.B. bei Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Pankreatitis, eingeschränkter Leberfunktion.

In Abhängigkeit von der Stoffwechselsituation ist ein gelegentliches Auftreten von Hypertriglyceridämien und ein Anstieg der Blutglukosekonzentration möglich. Wenn es unter Fettapplikation zu einem Anstieg der Triglyceride im Plasma über 3 mmol/l kommt, empfiehlt es sich die Zufuhrgeschwindigkeit zu reduzieren. Sollte nach wie vor eine Triglyceridkonzentration von mehr als 3 mmol/l im Plasma persistieren, sollte bis zur Normalisierung der Werte die Zufuhr unterbrochen werden.

Wenn die Blutglukosekonzentration im Zusammenhang mit der Fettgabe auf über 10 mmol/l (180 mg/dl) ansteigt, ist ebenfalls eine Dosisreduktion bzw. eine Unterbrechung der Zufuhr angezeigt.

Wie bei allen kohlenhydrathaltigen Lösungen kann die Verabreichung von NuTRiflex Lipid plus zur Hyperglykämie führen. Eine Kontrolle des Blutglukosespiegels ist durchzuführen. Falls eine Hyperglykämie vorliegt, ist die Infusionsrate zu reduzieren oder Insulin zu verabreichen.

Ausserdem sind Kontrollen des Serumionogramms, der Wasserbilanz, des Säuren-Basen-Haushalts und - bei längerdauernder Anwendung - des Blutbildes, der Gerinnung und der Leberfunktion erforderlich.

Eine dem Bedarf entsprechende Substitution von Elektrolyten, Vitaminen und Spurenelementen ist ggf. erforderlich.

Wie bei allen intravenösen Lösungen ist ein streng aseptisches Vorgehen bei der Infusion von NuTRiflex Lipid plus erforderlich.

NuTRiflex Lipid plus ist ein komplex zusammengesetztes Präparat. Es wird daher grundsätzlich von der Zugabe von Zusätzen abgeraten.

NuTRiflex Lipid plus wurde bei Kindern nicht geprüft.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Kategorie C: Es liegen keine Studien vor, die eine Risikobewertung für das ungeborene Kind ermöglichen würden. NuTRiflex Lipid plus sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn eine klare Notwendigkeit besteht.

Es wird nicht empfohlen, dass Mütter ihr Kind stillen, wenn sie eine parenterale Ernährung benötigen.

### Unerwünschte Wirkungen

Mögliche Frühreaktionen bei Applikation von Fette-mulsionen sind: geringer Temperaturanstieg, Hitzegefühl, Kältegefühl, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Atemnot, Kopf-, Rücken-, Knochen-, Brust- und Lendenschmerzen, Blutdruckabfall oder -anstieg (Hypotonie, Hypertonie), Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktoide Reaktionen, Hautausschlag).

Mit konzentrierten Aminosäurelösungen wurden Fälle von Hyperazotämie und Azidose beschrieben.

Aufgrund der hohen Osmolarität kann eine osmotische Diurese auftreten.

Als Nebenwirkungen können Hitzewallungen mit Hautrötungen (Flush) oder bläuliche Verfärbung der Haut bei vermindertem Sauerstoffgehalt des Blutes (Cyanose) vorkommen.

Treten diese Nebenwirkungen auf, so ist die Infusion zu stoppen oder ggf. die Infusion mit verringerter Dosierung fortzusetzen.

Auf ein Übersättigungssyndrom (overloading-syndrome) sollte geachtet werden. Dieses kann sich wegen genetisch bedingter, individuell verschiedener Stoffwechselverhältnisse und im Hinblick auf unterschiedliche Vorerkrankungen verschieden schnell und nach unterschiedlichen Dosen einstellen.

Das Übersättigungssyndrom zeigt folgende Symptome: Lebervergrößerung (Hepatomegalie) mit und ohne Gelbsucht (Ikterus), Milzvergrößerung (Splenomegalie), Fettinfiltration der Organe, pathologische Leberfunktionsproben, Blutarmut (Anämie), Verminderung der weissen Blutkörperchen (Leukopenie), Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie), Blutungsneigung und Blutungen, Veränderung bzw. Verminderung von Blutgerinnungsfaktoren (Blutungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit u.a.), Fieber, Hyperlipidämie, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Müdigkeit.

Bei diabetischer Stoffwechselentgleisung ist es denkbar, wenn auch mit NuTRiflex Lipid plus bisher nicht beobachtet, dass durch die Zufuhr von MCT ein Ketoacidose hervorgerufen bzw. verstärkt hat.

### Interaktionen

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Einnahme von:

Herzglykoside, Kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer.

Es sind keine Wechselwirkungen mit anderen Mitteln bekannt.

### Überdosierung

Bei ordnungsgemässer Anwendung von NuTRiflex Lipid plus ist eine Überdosierung nicht zu erwarten.

Zeichen einer Überdosierung von Flüssigkeit und Elektrolyten sind:

Hypertone Hyperhydratation, Elektrolytentgleisungen und Lungenödem.

Zeichen einer Überdosierung von Aminosäuren sind: Renale Aminosäurenverluste mit konsekutiven Aminosäurenimbilanzen, Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost.

Zeichen einer Überdosierung von Glucose sind: Hyperglykämie, Glucosurie, Dehydratation, Hyperosmolarität,

Hyperglykämisches und hyperosmolares Koma.

Zeichen einer Überdosierung von Fett ist ein Überladungssyndrom, gekennzeichnet durch (z.B.): Fieber, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Hyperlipidämie, Lebervergrößerung mit und ohne Gelbsucht, Milzvergrößerung, pathologische Leberfunktionsproben, Blutarmut, Verminderung der Blutplättchen, Verminderung der weissen Blutkörperchen, Blutungsneigung und Blutungen, Veränderungen bzw. Verminderung von Blutgerinnungsfaktoren (Blutungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit u.a.). Die Plasmatriglyceridkonzentration sollte unter Infusion 3 mmol/l nicht überschreiten.

Im Falle einer Überdosierung ist ein sofortiger Infusionsstopp angezeigt. Weitere Therapiemassnahmen richten sich nach der jeweiligen Symptomatik und deren Schweregrad. Bei Wiederaufnahme der Infusion sind Abklingen der Symptome wird eine einschleichende Infusionsgeschwindigkeit sowie ein engma-

schiges Monitoring empfohlen.

## Sonstige Hinweise

### Haltbarkeit

NuTRiflex Lipid plus darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Exp.» bezeichneten Datum verwendet werden.

Eine Eindickung, bzw. Aufrahmung der Emulsion nach einer langen Lagerzeit, das heisst eine gewisse Auftrennung der Liposomen nach Dichte (an der Oberfläche ist noch eine weisse Emulsion sichtbar) hat keinen Einfluss auf die Qualität des Produktes. Vor dem Mischen gut schütteln.

Ein solches Aufrahmen darf nicht mit einer Instabilität der Emulsion verwechselt werden: jede Emulsion, die an der Oberfläche eine ölige, durchsichtige Phase aufweist oder Öltröpfen enthält, ist unbrauchbar und muss vernichtet werden.

Die Emulsion ist unmittelbar nach dem Mischen zu verwenden. Sie ist bei 2-8 °C 4 Tage plus 48 Stunden bei 25 °C haltbar.

Vor Licht schützen und nicht über 25 °C lagern.

Nicht gefrieren.

### IKS-Nummern

55594.

### Stand der Information

Juli 2000.

RL88

## NuTRiflex® Lipid special

B. Braun Medical AG

### Zusammensetzung

Die gebrauchsfertige Emulsion zur intravenösen Infusion enthält nach Mischen der Kammerinhalte:

Arzneilich wirksame Bestandteile:

aus der linken oberen Kammer

	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Glucose-Monohydrat	198,0 g	297,0 g	396,0 g
≥ wasserfreie Glucose	180,0 g	270,0 g	360,0 g
Natriumdihydrogen- phosphat-Dihydrat	3,12 g	4,68 g	6,24 g
Zinkacetat 2H2O mg	8,78 mg	13,17 mg	17,56

aus der rechten oberen Kammer

	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Sojabohnenöl	25,0 g	37,5 g	50,0 g
Mittelkettige Triglyceride	25,0 g	37,5 g	50,0 g

aus der unteren Kammer

	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Isoleucin	4,11 g	6,16 g	8,21 g
Leucin	5,48 g	8,22 g	10,96 g
Lysinhydrochlorid	4,98 g	7,46 g	9,95 g
≥ Lysin Methionin	3,98 g 3,42 g	5,96 g 5,13 g	7,95 g 6,84 g
Phenylalanin	6,15 g	9,22 g	12,29 g
Threonin	3,18 g	4,76 g	6,35 g
Tryptophan	1,00 g	1,50 g	2,00 g
Valin	4,51 g	6,76 g	9,01 g
Arginin	4,73 g	7,09 g	9,45 g
Histidinhydrochlorid- monohydrat	2,96 g	4,44 g	5,92 g
≥ Histidin Alanin	2,19 g 8,49 g	3,29 g 12,73 g	4,38 g 16,98 g
Asparaginsäure	2,63 g	3,94 g	5,25 g
Glutaminsäure	6,14 g	9,20 g	12,27 g
Glycin	2,89 g	4,33 g	5,78 g
Prolin	5,95 g	8,93 g	11,90 g
Serin	5,25 g	7,88 g	10,50 g
Natriumhydroxid	1,464 g	2,196 g	2,928 g
Natriumchlorid	0,473 g	0,710 g	0,946 g
Natriumacetat 3H2O	0,313 g	0,470 g	0,626 g

Kaliumacetat	4,611 g	6,917 g	9,222 g
Magnesiumacetat 4H2O	1,137 g	1,706 g	2,274 g
Calciumchlorid 2H2O	0,779 g	1,168 g	1,558 g
-----			
Aminosäuregehalt (g)	70	105	140
Gesamtstickstoffgehalt (g)	10	15	20
Kohlenhydratgehalt (g)	180	270	360
Fettgehalt (g)	50	75	100
-----			
Energie in Form von Fett (kJ/kcal)	1990 (475)	2985 (715)	3980 (950)
Energie in Form von Kohlenhydraten (kJ/kcal)	3015 (720)	4520 (1080)	6030 (1440)
Energie in Form von Aminosäuren (kJ/kcal)	1170 (280)	1755 (420)	2340 (560)
Nicht-Protein Energie (kJ/kcal)	5005 (1195)	7510 (1795)	10010 (2390)
Gesamtenergie (kJ/kcal)	6175 (1475)	9265 (2215)	12350 (2950)
-----			
Osmolalität (mOsm/kg)	2090	2090	2090
pH-Wert	5,0-6,0	5,0-6,0	5,0-6,0
-----			
Elektrolyte (mmol):			
Natrium	67	100,5	134
Kalium	47	70,5	94
Magnesium	5,3	7,95	10,6
Calcium	5,3	7,95	10,6
Zink	0,04	0,06	0,08
Chlorid	60	90	120
Acetat	60	90	120
Phosphat	20	30	40

#### Sonstige Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat, Eilecithin (3,0/4,5/6,0 g), Glycerol, Natriumoleat, Wasser für Injektionszwecke.

#### Eigenschaften/Wirkungen

NuTRIflex Lipid special ist eine Emulsion zur intravenösen Zufuhr von Aminosäuren, Kohlenhydraten, Fett und Elektrolyten.

#### Pharmakokinetik

Nach zentralvenöser Infusion sind die Bestandteile der NuTRIflex Lipid special-Lösung sofort bioverfügbar. Ein Teil der Aminosäuren wird zur Proteinsynthese eingesetzt, während der Rest wie folgt abgebaut wird: durch Transaminierung wird die Amino-Gruppe abgespalten, die Carboxylgruppe wird entweder im Citronensäurezyklus zu CO<sub>2</sub> oxidiert oder in der Leber als Substrat bei der Gluconeogenese verwendet. Aus dem Muskelgewebe werden die vom Proteinabbau stammenden Amino-Gruppen der Leber zugeführt, wo die Harnstoffsynthese stattfindet. Glucose wird gemäss dem bekannten Schema zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O metabolisiert. Ein Teil der zugeführten Glucose kann auch für die Fettsynthese verwendet werden.

Eine bedeutende Rolle spielen die verabreichte Fettose, die Anzahl Infusionen, die Stoffwechselbedingungen sowie individuelle Faktoren im Hinblick auf den durch die NuTRIflex-Infusion entstehenden Triglycerid-Serumspiegel. Bei adäquater Verabreichung sollte 3 mmol/l prinzipiell nicht überschritten werden. Die Triglyceridketten sind üblicherweise an Albumin gebunden und durchdringen deshalb nicht die intakte Blut-Hirn-Schranke. Sie gelangen auch nicht in die Liquor cerebrospinalis. Es sind keine Untersuchungen bezüglich des Übertritts in die Muttermilch oder betreffend die Plazentagängigkeit verfügbar. Fette werden gemäss bekanntem Stoffwechselschema vollständig metabolisiert. Ein Ausscheiden in unveränderter Form ist somit nicht zu erwarten.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Deckung des täglichen Bedarfs an Energie, essentiellen Fettsäuren, Aminosäuren, Elektrolyten und Flüssigkeit im Rahmen einer parenteralen Ernährung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Katabolie.

#### Dosierung/Anwendung

Zur zentralvenösen Infusion.

Die Dosierung ist dem individuellen Bedarf der Patienten anzupassen.

Die maximale Tagesmenge beträgt 35 ml/kg KG, entsprechend 2,0 g Aminosäuren/kg KG und Tag, 5,04 g Glucose/kg KG und Tag, 1,4 g Fett/kg KG und Tag.

Es wird empfohlen, NuTRIflex Lipid special kontinuierlich zu verabreichen. Eine stufenweise Steigerung der Infusionsrate innerhalb der ersten 30 Minuten auf die gewünschte Infusionsgeschwindigkeit beugt evtl. Komplikationen vor.

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 1,7 ml/kg KG und Stunde, entsprechend 0,1 g Aminosäuren/kg KG und Stunde, 0,24 g Glucose/kg KG und Stunde, 0,07 g Fett/kg KG und Stunde.

Bei einem Patienten mit 70 kg KG entspricht dies einer Infusionsgeschwindigkeit von 119 ml pro Stunde. Die hierbei zugeführte Menge an Aminosäuren beträgt 6,8 g/Stunde, an Glucose 17,1 g/Stunde und an Fett 4,8 g/Stunde.

#### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung im Rahmen der genannten Indikationen ist nicht begrenzt. Bei einer längerfristigen Anwendung von NuTRIflex Lipid special muss eine entsprechende Substitution von Spurenelementen und Vitaminen erfolgen.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Aminosäurenstoffwechselstörungen, Fettstoffwechselstörungen, Hyperkaliämie; Hyponatriämie, instabiler Stoffwechsel (z.B. schweres Postaggressionsyndrom, entgleiste diabetische Stoffwechsellaage, Koma ungeklärter Genese), insulinrefraktäre Hyperglykämie, die einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht, Acidose,

intrahepatische Cholestase, schwere Leberinsuffizienz, schwere Niereninsuffizienz, manifeste Herzinsuffizienz, gravierende hämorrhagische Diathesen, Akutphasen des Herzinfarktes und Schlaganfalls, akute thromboembolische Ereignisse, Fettebolie nicht behandelte Diabetes insipidus.

Aufgrund der Zusammensetzung ist NuTRIflex Lipid special nicht bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von 2 Jahren anzuwenden.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Soja- und Ei-proteine ist bei der Anwendung besondere Vorsicht geboten.

Allgemeine Gegenanzeigen einer parenteralen Ernährung sind:

instabile Kreislaufverhältnisse mit vitaler Bedrohung (Kollaps- und Schockzustände), unzureichende zelluläre Sauerstoffversorgung, Hydrationszustände, Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes.

##### Vorsichtsmassnahmen

Vorsicht bei erhöhter Serumosmolarität.

Wie bei allen grossvolumigen Infusionslösungen sollte NuTRIflex Lipid special bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion vorsichtig verabreicht werden. Störungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalts, z.B. Überwässerung, Hyperkaliämie, Acidose sollten vor Beginn der Infusion korrigiert werden. Eine zu schnelle Infusion kann zu einer Flüssigkeitsüberladung mit pathologischen Serumelektrolytkonzentrationen, Überwässerung und Lungenödem führen.

Bei der Infusion von NuTRIflex Lipid special ist die Serumtriglycerid- und Glucosekonzentration zu kontrollieren. Bei Patienten mit Verdacht auf Fettstoffwechselstörungen sollte vor Infusionsbeginn eine Nüchternlipämie ausgeschlossen werden. Bei Vorliegen einer Nüchternlipämie ist die Gabe von Fett kontraindiziert. Das Vorliegen einer Hypertriglyceridämie 12 Stunden nach einer Fettgabe deutet ebenfalls auf eine Störung des Fettstoffwechsels hin.

NuTRIflex Lipid special sollte vorsichtig verabreicht werden bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen, z.B. bei Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Pancreatitis, eingeschränkter Leberfunktion.

In Abhängigkeit von der Stoffwechselsituation ist ein gelegentliches Auftreten von Hypertriglyceridämien und ein Anstieg der Blutglucosekonzentration möglich. Wenn es unter Fettapplikation zu einem Anstieg der Triglyceride im Plasma über 3 mmol/l kommt, empfiehlt es sich, die Zufuhrgeschwindigkeit zu reduzieren. Sollte nach wie vor eine Triglyceridkonzentration von mehr als 3 mmol/l im Plasma persistieren, sollte bis zur Normalisierung der Werte die Zufuhr unterbrochen werden.

Wenn die Blutglucosekonzentration im Zusammenhang mit der Fettgabe auf über 10 mmol/l (180 mg/dl) ansteigt, ist ebenfalls eine Dosisreduzierung bzw. eine Unterbrechung der Zufuhr angezeigt.

Wie bei allen kohlenhydrathaltigen Lösungen kann die Verabreichung von NuTRIflex Lipid special zur Hyperglykämie führen. Eine Kontrolle des Blutglucose-spiegels ist durchzuführen. Falls eine Hyperglykämie vorliegt, ist die Infusionsrate zu reduzieren oder Insulin zu verabreichen.

Ausserdem sind Kontrollen des Serumionogramms, der Wasserbilanz, des Säuren-Basen-Haushalts und - bei längerdauernder Anwendung - des Blutbildes, der Gerinnung und der Leberfunktion erforderlich.

Eine dem Bedarf entsprechende Substitution von Elektrolyten, Vitaminen und Spurenelementen ist ggf. erforderlich.

Wie bei allen intravenösen Lösungen ist ein streng aseptisches Vorgehen bei der Infusion von NuTRIflex Lipid special erforderlich.

NuTRIflex Lipid special ist ein komplex zusammengesetztes Präparat. Es wird daher grundsätzlich von der Zugabe von Zusätzen abgeraten.

NuTRIflex Lipid special wurde bei Kindern nicht geprüft.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C: Es liegen keine Studien vor, die eine Risikobewertung für das ungeborene Kind ermöglichen würden. NuTRIflex Lipid special sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn eine klare Notwendigkeit besteht.

Es wird nicht empfohlen, dass Mütter ihr Kind stillen, wenn sie eine parenterale Ernährung benötigen.

#### Unerwünschte Wirkungen

Mögliche Frühreaktionen bei Applikation von Fette-mulsionen sind: geringer Temperaturanstieg, Hitzegefühl, Kältegefühl, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Atemnot, Kopf-, Rücken-, Knochen-, Brust- und Lendenschmerzen, Blutdruckabfall oder -anstieg (Hypotonie, Hypertonie), Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktoide Reaktionen, Hautausschlag).

Mit konzentrierten Aminosäurelösungen wurden Fälle von Hyperazotämie und Azidose beschrieben.

Aufgrund der hohen Osmolarität kann eine osmotische Diurese auftreten.

Als Nebenwirkungen können Hitzewallungen mit Hautrötungen (Flush) oder bläuliche Verfärbung der Haut bei vermindertem Sauerstoffgehalt des Blutes (Cyanose) vorkommen.

Treten diese Nebenwirkungen auf, so ist die Infusion zu stoppen oder ggf. die Infusion mit verringerter Dosierung fortzusetzen.

Auf ein Übersättigungssyndrom (overloading syndrome) sollte geachtet werden. Dieses kann sich wegen genetisch bedingter, individuell verschiedener Stoffwechselverhältnisse und im Hinblick auf unterschiedliche Vorerkrankungen verschieden schnell und nach unterschiedlichen Dosen einstellen.

Das Übersättigungssyndrom zeigt folgende Symptome: Lebervergrößerung (Hepatomegalie) mit und ohne Gelbsucht (Ikterus), Milzvergrößerung (Splenomegalie), Fettinfiltration der Organe, pathologische Leberfunktionsproben, Blutarmut (Anämie), Verminderung der weissen Blutkörperchen (Leukopenie), Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie), Blutungsneigung und Blutungen, Veränderung bzw. Verminderung von Blutgerinnungsfaktoren (Blutungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit u.a.), Fieber, Hyperlipidämie, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Müdigkeit.

Bei diabetischer Stoffwechselentgleisung ist es denkbar, wenn auch mit NuTRIflex Lipid special bisher nicht beobachtet, dass durch die Zufuhr von MCT eine Ketoacidose hervorgerufen bzw. verstärkt wird.

#### Interaktionen

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Einnahme von:

Herzglykosiden, Kaliumsparenden Diuretika, ACE-Hemmern.

Es sind keine Wechselwirkungen mit anderen Mitteln bekannt.

#### Überdosierung

Bei ordnungsgemässer Anwendung von NuTRIflex Lipid special ist eine Überdosierung nicht zu erwarten. Zeichen einer Überdosierung von Flüssigkeit und Elektrolyten sind:

Hypertone Hyperhydratation, Elektrolytentgleisungen und Lungenödem.

Zeichen einer Überdosierung von Aminosäuren sind: Renale Aminosäurenverluste mit konsekutiven Aminosäurenmangeln, Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost.

Zeichen einer Überdosierung von Glucose sind:

# Orelox®

Hyperglykämie, Glucosurie, Dehydration, Hyperosmolarität, hyperglykämisches und hyperosmolares Koma. Zeichen einer Überdosierung von Fett ist ein Überladungssyndrom, gekennzeichnet durch (z.B.): Fieber, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Hyperlipidämie, Lebervergrößerung mit und ohne Gelbsucht, Milzvergrößerung, pathologische Leberfunktionsproben, Blutarmut, Verminderung der Blutplättchen, Verminderung der weissen Blutkörperchen, Blutungsneigung und Blutungen, Veränderungen bzw. Verminderung von Blutgerinnungsfaktoren (Blutungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit u.a.). Die Plasmatriglyceridkonzentration sollte unter der Infusion 3 mmol/l nicht überschreiten.

Im Falle einer Überdosierung ist ein sofortiger Infusionsstopp angezeigt. Weitere Therapiemaßnahmen richten sich nach der jeweiligen Symptomatik und deren Schweregrad. Bei Wiederaufnahme der Infusion nach Abklingen der Symptome wird eine einschleichende Infusionsgeschwindigkeit sowie ein engmaschiges Monitoring empfohlen.

## Sonstige Hinweise

### Halbbarkeit

NuTRiflex Lipid special darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Exp.» bezeichneten Datum verwendet werden.

Eine Eindickung, bzw. Aufräumung der Emulsion nach einer langen Lagerzeit, das heisst eine gewisse Auftrennung der Liposomen nach Dichte (an der Oberfläche ist noch eine weisse Emulsion sichtbar) hat keinen Einfluss auf die Qualität des Produktes. Vor dem Mischen gut schütteln.

Ein solches Aufräumen darf nicht mit einer Instabilität der Emulsion verwechselt werden: jede Emulsion, die an der Oberfläche eine ölige, durchsichtige Phase aufweist oder Öltröpfchen enthält, ist unbrauchbar und muss vernichtet werden.

Die Emulsion ist unmittelbar nach dem Mischen zu verwenden. Sie ist bei 2-8 °C 4 Tage plus 48 Stunden bei 25 °C haltbar.

Vor Licht schützen und nicht über 25 °C lagern.

Nicht gefrieren.

## IKS-Nummern

55595.

## Stand der Information

Juli 2000.

RL88

# Orelox®

Sanofi-Aventis (Suisse) SA

## Orales Cephalosporin

### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Cefpodoximum (ut c. proxetil).

1 Filmtablette 100 mg enthält: Cefpodoximum (ut c. proxetil) 100 mg. Excipients pro compresso obducto.

1 Filmtablette 200 mg enthält: Cefpodoximum (ut c. proxetil) 200 mg. Excipients pro compresso obducto.

5 ml (= 1 volle Dosierspritze, markiert bis 10 kg KG) aufbereitete Suspension enthalten: Cefpodoximum (ut c. proxetil) 40 mg, glutamas, aspartamum, saccharosum (600 mg/5 ml, corresp. 2,5 kcal), aromatica, conserv. E 202. Excipients ad granulum corresp. suspensio.

### Eigenschaften/Wirkungen

Das Cefpodoximproxetil ist ein halbsynthetisches Antibiotikum aus der Familie der Betalactame, ein orales Cephalosporin der dritten Generation, Prodrug des Cefpodoxims.

Nach oraler Einnahme wird das Cefpodoximproxetil aus dem Darm absorbiert und durch unspezifische Esterasen rasch zu Cefpodoxim, einem bakteriziden Antibiotikum, hydrolysiert.

Der Wirkungsmechanismus von Cefpodoxim beruht auf der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese. Cefpodoxim ist gegenüber vielen Betalactamasen stabil.

Cefpodoxim ist gegenüber vielen grampositiven und gramnegativen Keimen *in vitro* bakterizid wirksam.

(µg/ml) MHK 90%

#### Normalerweise empfindliche Keime

##### Grampositive Keime

Streptococcus pneumoniae	0,03	<=0,06
Streptococcus pyogenes (Gruppe A)	0,015	<=0,06
Streptococcus agalactiae (Gruppe B)	0,06	<=0,25
Streptokokken der Gruppen C und G	0,06	<=0,25
Streptokokken der Gruppe F	0,25	
Streptokokken andere (S. mitis,		

S. sanguis, S. salivarius)	0,25	
Propionibacterium acnes	0,5	
Gramnegative Keime		
Haemophilus influenzae*	<=0,06	
Haemophilus para-influenzae*	<=0,25	
Moraxella catarrhalis*	0,12-1	
Neisseria meningitidis	0,004	
Neisseria gonorrhoeae*	<=0,06	
Escherichia coli	0,72-1	
Klebsiella pneumoniae	0,38-1	
Klebsiella oxytoca	0,5	
Proteus mirabilis	0,06-0,1	
Salmonella ssp.	1	
Shigella ssp.	1	
Pasteurella multocida	<=0,06	
Citrobacter diversus	2	
Providencia ssp.	2	
* sowohl die betalactamasebildenden		
als auch die anderen Stämme		
Fakultativ empfindliche Keime		
Staphylococcus aureus meti-S*	1,5-4	
Staphylococcus epidermidis meti-S*	2	
Citrobacter freundii	<=4	
Corynebacterium diphtheriae	1,56	
Proteus vulgaris	4	
Enterobacter aerogenes	2	
Enterobacter cloacae	>16	
Morganella morganii	32	
Serratia marcescens	>16	
Yersinia enterocolitica	1-4	
Acinetobacter lwoffii	4	
Aeromonas hydrophilia	16	
Peptostreptococcus	16	
Clostridium perfringens	16	
Fusobacterium ssp.	8	
* sowohl die penicillinasebildenden		
als auch die anderen Stämme		
Resistente Keime		
Streptokokken der Gruppe D	>128	
Staphylococcus aureus meti-R	>128	
Staphylococcus epidermidis meti-R	>128	
Staphylococcus saprophyticus	4	
Corynebakterien (Gruppe JK)	64	
Listeria monocytogenes	32	
Pseudomonas aeruginosa	>128	
Pseudomonas ssp.	>128	
Acinetobacter baumannii	>=64	
Clostridium difficile	64	
Bacteroides fragilis Gruppe	>256	

test	Disktest (10 µg)	Verdünnungs-
	Durchmesser (mm)	MHK (µg/ml)
sensibel	>=21	<=2
intermediär	18-21	2-4
resistent	<=17	>=8

Wenn für einen Keim die konstante Empfindlichkeit nicht erwiesen ist, kann nur anhand eines *in-vitro*-Versuches mit dem entsprechenden Keim bestätigt werden, ob er empfindlich, fakultativ empfindlich oder resistent ist.

Die folgenden Empfindlichkeitskriterien werden vom National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) empfohlen:

test	Disktest (10 µg)	Verdünnungs-
	Durchmesser (mm)	MHK (µg/ml)
sensibel	>=21	<=2
intermediär	18-21	2-4
resistent	<=17	>=8

Der Referenzstamm E. coli ATCC 25922 hat eine MHK von 0,25-1,0 µg/ml mit einer Hemmzone von 23-28 mm. Für S. aureus ATCC 25923 beträgt die Hemmzone 19-25 mm.

### Resistenz/Kreuzresistenz

Zahlreiche Penicillin-resistente Stämme und einige Cephalosporin-resistente Stämme sind empfindlich auf Cefpodoxim infolge seiner wichtigen Stabilität gegenüber der Hydrolyse durch β-Lactamasen.

## Pharmakokinetik

### Absorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cefpodoximproxetil, oral nüchtern verabreicht in Form einer Tablette zu 100 mg Cefpodoxim, beträgt 51,5%. Die absolute Bioverfügbarkeit wird durch Einnahme von Nahrungsmitteln verbessert. Es wird daher empfohlen, die Tabletten mit den Mahlzeiten einzunehmen.

Beim Erwachsenen, nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von 100 mg, beträgt die maximale Plasmakonzentration von Cefpodoxim (C max) 1,4 mg/l. Nach Einnahme einer Dosis von 200 mg beträgt die maximale Plasmakonzentration 2,6 mg/l. In beiden Fällen (100 oder 200 mg) wird sie in 2-3 Stunden erreicht (T max).

Bei niereninsuffizienten Patienten sind diese C max - Werte verdoppelt.

In der Pädiatrie (Kinder zwischen 4 und 12 Jahren), nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von 5 mg/kg (max. Dosis 200 mg) beträgt die maximale Plasmakonzentration von Cefpodoxim (C max) 2,6 mg/l. Sie wird in 2 bis 4 Stunden erreicht (T max).

Die mittlere Restplasmakonzentration beträgt 8 bis 12 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis 0,39 bzw. 0,08 mg/l.

Nach Einnahme von 100 oder 200 mg 2x täglich während 14,5 Tagen ändern sich die pharmakokinetischen Plasmamparameter des Cefpodoxims nicht, d.h. der Wirkstoff wird nicht akkumuliert.

Studien haben gezeigt, dass 1x 200 mg Cefpodoxim und 2x 100 mg Cefpodoxim bioäquivalent sind.

### Distribution

Das Distributionsvolumen von Cefpodoxim beträgt beim gesunden jungen Menschen 30-35 l (= 0,43 l/kg).

**Bindung an Plasmaproteine:** Cefpodoxim liegt zu 40% in gebundener Form vor, vor allem an Albumin. Diese Bindung ist nicht vom Sättigungstyp.

**Humorale und Gewebstdiffusion:** Cefpodoxim verfügt über eine gute Diffusion in das Lungenparenchym, die Bronchialschleimhaut, die Pleuraflüssigkeit, die Mandeln, das Nieren- und Prostatagewebe, die Hautblasenflüssigkeit und in die interstitielle Flüssigkeit. Die gemessenen Konzentrationen sind grösser als die MHK der empfindlichen Keime und erreichen ca. 80% der Plasmakonzentrationen.

Beim Kind beträgt die Cefpodoxim-Konzentration in der Mittelohrflüssigkeit 0,1 mg/l 3 bis 6 Stunden nach der letzten Einnahme. Die Placentapassage von Cefpodoxim wurde nicht untersucht. Cefpodoxim tritt in die Muttermilch über. Beim Tier (Ratte) findet sich die Substanz nur in Spuren im Fötus (1-5% der Plasmakonzentration der Mutter).

### Metabolismus

Nach Absorption entsteht durch Hydrolyse von Cefpodoximproxetil als Hauptmetabolit das Cefpodoxim. Das Cefpodoxim wird kaum metabolisiert. Das Delta-2-Isomer sowie andere nicht identifizierte Abbauprodukte ohne antibiotische Wirksamkeit wurden im Urin gefunden.

### Elimination

Nach Absorption des Cefpodoximproxetils werden 80% des freigesetzten Cefpodoxims in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Cefpodoxim beträgt im Mittel 2,4 h. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Kind im Mittel 1,8 Stunden.

### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Die pharmakokinetischen Parameter des Cefpodoxims sind ganz leicht verändert bei älteren Leuten mit normaler Nierenfunktion. Die schwache Erhöhung der maximalen Serumkonzentrationen und der Eliminationshalbwertszeit rechtfertigen jedoch keine Dosisreduktion in dieser Patientengruppe.

Beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 40 ml/Min. soll wegen der Erhöhung der Plasma-Eliminationshalbwertszeit und der Plasma-Maximalkonzentrationen die täglich verabreichte Dosis (Dosierungsadaptions-Schema siehe «Dosierung/Anwendung») reduziert werden.

Bei Leberinsuffizienz wurden schwache kinetische Veränderungen beobachtet, die keine Anpassung der Dosierung rechtfertigen.

**Kinder:** Orelox Suspension darf bei Kindern unter 2 Monaten nicht angewendet werden, da keine genauen Studien vorliegen.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Sie ergeben sich aus der antibiotischen Wirksamkeit und den pharmakokinetischen Eigenschaften des Cefpodoxims.

#### a) Erwachsene und Jugendliche

Bei Erwachsenen und Jugendlichen eignen sich Orelox Tabletten zur Behandlung von Infektionen der oberen und unteren Atemwege, die durch empfindliche Keime verursacht werden, wie z.B.: bakterielle Pneumonien;



akute Bronchitis oder akute Superinfektionen von chronischen Bronchitiden; Sinusitis;

Angina, Pharyngitis.

Beim Erwachsenen ist Orelox ebenfalls für die Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen, wie Zystitis, Pyelonephritis und Gonokokken-Urethritis, sowie Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes geeignet.

#### b) Kinder

Bei Kindern eignet sich Orelox Suspension zur Behandlung von Infektionen, die durch empfindliche Keime verursacht werden, wie z.B.:

Hals-, Nasen-, Ohreninfektionen: akute Mittelohrentzündung, Pharyngitis, Angina, akute Sinusitis; Pneumonien sowie unkomplizierte Harnwegsinfektionen.

#### Dosierung/Anwendung

*Übliche Dosierung beim Erwachsenen und beim Jugendlichen*

200-400 mg/Tag in 2 Gaben mit 12 Stunden Intervall, während einer Mahlzeit. Die Dauer der Behandlung beträgt 5-10 Tage je nach Indikation.

2x200 mg/Tag, also 1 Filmtablette 200 mg morgens und abends: Pneumonie; akute Superinfektion einer chronischen Bronchitis; Sinusitis; akute Pyelonephritis; Hautinfektionen und Infektionen des Weichteilgewebes.

2x100 mg/Tag, also 1 Filmtablette 100 mg morgens und abends: akute Bronchitis; Angina, Pharyngitis; untere Harnwegsinfekte.

Zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhö ist eine einmalige Dosis von 200 mg genügend.

Bei Infektionen mit beta-hämolysierenden Keimen beträgt die Therapiedauer 10 Tage.

#### Pädiatrie

5 ml pro 5 kg Körpergewicht pro Tag (d.h. 8 mg/kg/24 h) in zwei Gaben mit 12-Stunden-Intervall, während einer Mahlzeit. Mit der Dosierspritze, die in kg Körpergewicht (bis 10 kg KG) graduiert ist, das aufgrund des Körpergewichtes erforderliche Volumen der Suspension aufziehen. Den Kolben aus der Spritze ziehen, bis das dem Kind entsprechende Gewicht in kg am oberen Spritzenrand erscheint und dann die Suspension dem Kind verabreichen. Für Kinder mit einem Gewicht von mehr als 10 kg muss dieser Vorgang wiederholt werden, bis die Gesamtdosis aufgrund des Körpergewichtes verabreicht ist. Die Dosierspritze ist nach Gebrauch mit Wasser auszuspülen.

Bei 200 mg/Tag (d.h. Körpergewicht ab 25 kg) kann morgens und abends je eine Tablette zu 100 mg verabreicht werden. Die Behandlungsdauer hängt von der Indikation und vom Schweregrad der Infektion ab.

#### Zubereitung der Suspension:

Die Flasche beklopfen, um das Pulver aufzuschüttern.

Die im Innern des Verschlusses angebrachte Kapsel mit dem Trocknungsmittel vor dem Suspendieren entfernen und wegwerfen.

Exakt 89 ml Leitungswasser zugeben oder mit Leitungswasser vorsichtig bis zum Markierungsstrich auf der Verpackung auffüllen.

Gut schütteln. Kurze Zeit stehen lassen.

Bei Bedarf nochmals Leitungswasser bis zum Markierungsstrich hinzufügen.

Dies ergibt 100 ml gebrauchsfertige Suspension.

Vor jeder Anwendung Flasche schütteln.

Während der Dauer der Behandlung muss die Flasche im Kühlschrank (bei 2 bis 8 °C) aufbewahrt werden.

#### Risikopatienten

##### Bei alten Patienten

Bei normaler Nierenfunktion muss die Dosierung nicht verändert werden.

##### Bei Niereninsuffizienz

Die Resultate einer pharmakokinetischen Studie an 15 Probanden führen zu folgendem theoretischen Dosierungsschema:

**Kreatinin-Clearance >40 ml/Min.:** Unveränderte Dosierung, d.h. eine therapeutische Einzeldosis (1 oder 2 Tabletten) alle 12 Stunden: 200 oder 400 mg/Tag.

**Kreatinin-Clearance 10-40 ml/Min.:** Eine therapeutische Einzeldosis (d.h. 1 oder 2 Tabletten) alle 24 Stunden: 100 oder 200 mg/Tag.

**Kreatinin-Clearance <10 ml/Min.:** Zur Zeit ist Orelox aufgrund mangelnder Daten nicht indiziert.

Bei hämodialysierten Patienten soll die Einzeldosis nach jeder Dialyse verabreicht werden.

##### Beim Kind mit Niereninsuffizienz

**Clearance >40 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup>:** Unveränderte Dosierung, d.h. 5 ml pro 5 kg Körpergewicht pro Tag in zwei Gaben mit 12-Stunden-Intervall.

**Clearance 10-40 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup>:** Die Dosierung wird auf eine Verabreichung pro Tag herabgesetzt, ohne die Einzeldosis zu verändern.

**Clearance <10 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup>:** Zur Zeit ist Orelox aufgrund mangelnder Daten nicht indiziert.

##### Bei Leberinsuffizienz

Die Dosierung muss nicht verändert werden.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Bekannte Allergie auf Antibiotika aus der Cephalosporin-Gruppe.

Invasive Haut- und Weichteilinfektionen (mit Bakteriämie einhergehend). Cellulitis im Säuglingsalter (periorbital, buccal, an Extremitäten).

Bei Kindern mit Phenylketonurie, da die Formulierung Aspartam (20 mg/5 ml) enthält.

Bei Säuglingen unter 2 Monaten.

##### Vorsichtsmassnahmen

Bei Patienten, die allergisch sind auf andere Betalaktame, muss die Möglichkeit einer Kreuzreaktion in Betracht gezogen werden.

Beim Auftreten jeglicher allergischer Reaktion muss die Therapie abgebrochen werden.

Vor dem Verschreiben von Cephalosporinen muss eine Anamnese aufgenommen werden. Da die Penicillinallergien in 5-10% der Fälle mit den Cephalosporinallergien gekreuzt sind, soll:

die Anwendung von Cephalosporinen bei penicillinempfindlichen Patienten extrem vorsichtig erfolgen: ab der ersten Gabe ist eine strikte medizinische Überwachung nötig;

der Gebrauch von Cephalosporinen bei Patienten mit früheren Allergien vom Soforttyp auf Cephalosporine unterbleiben. Im Zweifelsfall muss der Arzt unbedingt anwesend sein beim Verabreichen der ersten Dosis, um den möglichen anaphylaktischen Schock behandeln zu können.

Die mit diesen 2 Betalaktam-Typen beobachteten Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) können schwer und manchmal tödlich verlaufen.

Eine anaphylaktische Reaktion erfordert eine sofortige Notfallbehandlung: Kopftieflage, adäquate Sauerstoffversorgung, Gabe von Adrenalin, Kortikoiden.

Das Auftreten von schweren oder persistierenden Diarrhöen während oder unmittelbar nach der Therapie konnte mit verschiedenen Antibiotika beobachtet werden. Dies kann Zeichen einer pseudomembranösen Kolitis sein, deren Diagnose mittels Koloskopie bestätigt werden muss.

Dieser mit Cephalosporinen seltene Zwischenfall kann manchmal tödlich verlaufen; er bedingt den sofortigen Abbruch der Behandlung mit Orelox und das unverzügliche Aufnehmen einer spezifisch geeigneten Antibiotikatherapie (Vancomycin oder Metronidazol).

In diesen Fällen ist die Anwendung von Medikamenten, welche die Verweildauer der Faeces im Darm verlängern, strengstens untersagt.

Bei schwerer Niereninsuffizienz kann eine Anpassung der täglichen Dosis je nach Kreatinin-Clearance notwendig sein (siehe Kapitel «Pharmakokinetik» und «Dosierung»).

Auswirkungen auf die Fähigkeit, am Strassenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen: Schwindelgefühle sollten in Betracht gezogen werden.

##### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie B. Die Unschädlichkeit von Cefpodoximproxitil bei der schwangeren Frau wurde nicht erwiesen. Vorliegende Studien an verschiedenen Tierarten lassen jedoch auf keinen teratogenen oder fötotoxischen Effekt schliessen.

Orelox soll jedoch während der Schwangerschaft und besonders im ersten Trimenon nur für die schwersten Infektionen verwendet werden.

**Stillzeit:** Da Cefpodoximproxitil in die Muttermilch übertritt, sollte die Mutter entweder Orelox nicht einnehmen oder mit dem Stillen aufhören.

#### Unerwünschte Wirkungen

##### Überempfindlichkeit

Hautreaktionen, Pruritus, Urticaria, Purpura, Angioödem, Unwohlsein, Bronchospasmus. Anaphylaktische Reaktionen können auftreten und benötigen besondere Massnahmen (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

Wie bei anderen Cephalosporinen wurde vereinzelt über blasenbildende Hautreaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, Lyell Syndrom) berichtet.

##### Gastro-intestinal

Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö. Schwere und persistierende Diarrhöen können für eine pseudomembranöse Kolitis, verursacht durch Clostridium difficile, symptomatisch sein (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

#### Hepatisch

Mässige und vorübergehende Erhöhung der Transaminasen: ASAT, ALAT, alkalischen Phosphatasen und/oder Bilirubin.

#### Hämatologisch

Über einige Fälle von Eosinophilie, Thrombocytopenie, Thrombozytosen und Leukopenie wurde berichtet, selten eine hämolytische Anämie. Diese Art von Störung ist aussergewöhnlich und reversibel nach Therapieabbruch. Wie mit anderen Beta-Lactam Antibiotika kann während einer Cefpodoxim-Behandlung eine Neutropenie, in seltenen Fällen eine Agranulozytose, auftreten - vor allem nach Langzeitbehandlung.

#### Renal

Nieren-Manifestationen: schwache Erhöhung des Blutharnstoffes und des Kreatinins.

Mit Antibiotika derselben Gruppe konnten Änderungen der Nierenfunktion beobachtet werden, wenn sie gleichzeitig mit Aminoglykosiden oder starken Diuretika verschrieben werden.

#### Sonstige

Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Tinnitus, Paresthesie, Asthenie. Wie bei anderen Antibiotika kann die Verabreichung von Orelox v.a. bei Langzeitanwendung zu einem Überwuchern von nichtempfindlichen Organismen führen. Die Überwachung des Patienten ist wichtig. Beim Auftreten solcher Überwucherungen muss eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

#### Interaktionen

##### Medikamentöse Interaktionen

In der Pharmakokinetik hat sich gezeigt, dass die Verbindung von 1 g Probenecid mit Cefpodoximproxitil, durch Hemmung der aktiven tubulären Sekretion von Cefpodoxim, eine Erhöhung der Serumkonzentration bewirkt (C max +21%, AUC +31%).

##### Ernährung

Die Einnahme während einer Mahlzeit erhöht die absolute Bioverfügbarkeit (siehe «Pharmakokinetik»).

##### Veränderung des Magen-pH

**Erhöhung des Magen-pH:** die H<sub>2</sub>-Antagonisten und Antazida verursachen eine verminderte Bioverfügbarkeit.

**Senkung des Magen-pH:** sie dagegen erhöht die Bioverfügbarkeit.

#### Überdosierung

Da bis heute keine Erfahrungen vorliegen, wird eine gewohnte symptomatische Behandlung eingeleitet. Bei Überdosierung können die Cephalosporine neurologische Störungen, begleitet von Konvulsionen, hervorrufen. Vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz besteht das Risiko einer reversiblen Encephalopathie. Es ist möglich, die zu hohen Cefpodoximspiegel mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse zu senken.

#### Sonstige Hinweise

##### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Die Bestimmung der Glucosurie mit den Reduktionsmethoden kann ein falsch positives Resultat geben. Die enzymatischen Methoden werden nicht gestört.

Unter Behandlung mit Cephalosporinen wurden falsch positive Resultate beim Coombstest beobachtet.

##### Hinweise

Vor Hitze geschützt und ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Aufbereitete Suspension: Im Kühlschrank bei +2 bis +8 °C 10 Tage haltbar.

##### Haltbarkeit

Verfalldatum beachten.

#### IKS-Nummern

51189, 52293.

#### Stand der Information

Oktober 1998.

RL88

## Paroxetin-Mepha®

Mepha Pharma AG

#### AMZV 9.11.2001

#### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Paroxetinum ut Paroxetini hydrochloridum hemihydricum.

**Hilfsstoffe:** Excipients pro compresso obducto.

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten (mit Bruchrille) zu 20 mg.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

##### Erkrankungen des depressiven Formenkreises

Endogene und nicht endogene Depressionen, in der akuten Phase und als Erhaltungstherapie bei Patienten mit Rezidiven.

##### Behandlung folgender Angsterkrankungen

# Paroxetin-Mepha®

## Behandlung von sozialer Phobie

Die Langzeitwirksamkeit (>12 Wochen) ist noch nicht etabliert.

## Behandlung von Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie

In einer placebokontrollierten Einjahresstudie konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Paroxetin-Mepha bei Langzeitbehandlung von Panikstörungen erhalten bleibt.

## Behandlung von generalisierten Angststörungen

Paroxetin-Mepha hat sich in der Behandlung von generalisierten Angststörungen als wirksam erwiesen.

## Behandlung von Zwangsstörungen

In einer Metaanalyse zweier placebokontrollierter Studien konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Paroxetin-Mepha bei einjähriger Behandlung von Zwangsstörungen erhalten bleibt.

## Behandlung von posttraumatischen Belastungsstörungen

Paroxetin-Mepha hat sich in der Behandlung von posttraumatischen Belastungsstörungen bei Patienten ab 18 Jahren als wirksam erwiesen. Die Langzeitwirksamkeit (>12 Wochen) ist nicht nachgewiesen (vgl. «Eigenschaften/Wirkungen»).

## Dosierung/Anwendung

### Übliche Dosierung

#### Depressionen

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 20 mg pro Tag (1 Tablette zu 20 mg), eingenommen als morgendliche Einmaldosis. Bei einigen Patienten kann es nötig sein, die Dosis zu erhöhen. Wenn ein Patient nach drei Wochen nicht auf die Behandlung anspricht, kann die Dosis auf 30 mg (1½ Tabletten) oder 40 mg (2 Tabletten) erhöht werden.

Während der ersten 2 bis 3 Wochen der Therapie, und danach sofort klinisch angezeigt, sollte die Dosierung von Paroxetin-Mepha, wie bei allen Antidepressiva, kontrolliert und wenn nötig korrigiert werden.

#### Behandlung der Angsterkrankungen

##### Soziale Phobie

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 20 mg. Bei Patienten, die auf diese Dosis nicht ansprechen, kann die Tagesdosis nach drei Wochen, in wöchentlichen Schritten von nicht mehr als 10 mg, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 50 mg erhöht werden.

Die Wirksamkeit bzw. Notwendigkeit einer Behandlung über mehr als 12 Wochen ist nicht belegt.

##### Panikstörungen

Es ist bekannt, dass zu Beginn der Behandlung von Panikstörungen eine Verschlechterung der Symptomatik vorkommen kann. Um diese möglichst gering zu halten, wird eine niedrige Anfangsdosis von 10 mg Paroxetin-Mepha täglich empfohlen. Diese Initialdosis wird wöchentlich in 10 mg-Schritten bis zur empfohlenen Standard-Tagesdosis von 40 mg erhöht. Bei Patienten, die auf diese Dosierung nicht ansprechen, kann die Dosis bis zu einer maximalen Tagesdosis von 60 mg erhöht werden.

##### Generalisierte Angststörung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 20 mg. Bei Patienten, die auf diese Dosis nicht ansprechen, kann die Tagesdosis bei Bedarf in wöchentlichen 10 mg-Schritten bis zu einer maximalen Tagesdosis von 50 mg gesteigert werden.

##### Zwangsstörungen

Bei Zwangsstörungen beträgt die empfohlene Anfangsdosierung 20 mg pro Tag, die in wöchentlichen 10 mg-Schritten bis zu einer Standard-Tagesdosis von 40 mg erhöht wird. Die Dosis kann bei ungenügendem Ansprechen bis zu einer maximalen Tagesdosis von 60 mg erhöht werden.

##### Posttraumatische Belastungsstörung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 20 mg. Bei Patienten, die auf diese Dosis nicht ansprechen, kann die Tagesdosis bei Bedarf in wöchentlichen Schritten von 10 mg gesteigert werden. Die maximale Tagesdosis von 50 mg sollte nicht überschritten werden.

### Allgemeine Informationen

#### Therapiedauer

Es wird empfohlen, die Therapie genügend lange fortzusetzen; oft sind mehrere Monate Behandlung nötig.

#### Korrekte Art der Einnahme

Paroxetin-Mepha wird am besten als morgendliche Einmaldosis zusammen mit der Nahrung eingenommen. Die Tabletten sollten geschluckt und nicht gekaut werden.

Wenn das Medikament morgens eingenommen wird, kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Qualität oder Dauer des Schlafes. Zudem verbessert sich im Allgemeinen der Schlaf mit dem Ansprechen auf die Therapie.

## Absetzsymptome nach Ende der Behandlung mit Paroxetin

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»). In klinischen Studien wurde während der Ausschleichphase die Dosierung in wöchentlichen Intervallen um 10 mg/Tag reduziert.

Falls nach Dosisverringering oder Absetzen des Medikaments stark beeinträchtigende Absetzerscheinungen auftreten, kann erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis weiter einzunehmen, um diese dann in kleineren Schritten zu reduzieren.

### Spezielle Dosierungsanweisungen

#### Ältere Patienten

Bei älteren Menschen sind die Plasmakonzentrationen erhöht (vgl. «Pharmakokinetik»). Die Dosierung sollte 20 mg pro Tag nicht überschreiten.

#### Kinder und Jugendliche (7 bis 17 Jahre)

Paroxetin darf nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da in kontrollierten klinischen Studien ein erhöhtes Risiko von suizidalem und feindseligem Verhalten festgestellt wurde. Ausserdem wurde in diesen Studien kein angemessener Wirksamkeitsnachweis in der Behandlung von Depressionen erbracht (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

#### Kinder unter 7 Jahre

Paroxetin-Mepha darf bei Kindern unter 7 Jahren nicht angewendet werden, da Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurden.

#### Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder schwerer Leberfunktionsstörung kommt es zu erhöhten Plasmakonzentrationen. Die Dosierung sollte bei diesen Patienten daher auf das untere Ende des empfohlenen Bereiches beschränkt werden.

### Kontraindikationen

Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegenüber einem in Paroxetin-Mepha enthaltenen Inhaltsstoff.

Paroxetin-Mepha soll weder zusammen mit MAO-Hemmern, noch innerhalb der ersten zwei Wochen nach deren Absetzen verwendet werden. Auch sollten MAO-Hemmer frühestens zwei Wochen nach Abschluss einer Behandlung mit Paroxetin-Mepha verabreicht werden (vgl. auch «Interaktionen»). Paroxetin-Mepha soll nicht in Kombination mit Thioridazin eingenommen werden. Paroxetin hemmt das hepatische Cytochrom P450 Enzym 2D6. Die Hemmung von CYP2D6 kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Thioridazin führen (vgl. «Interaktionen»). Die alleinige Verabreichung von Thioridazin kann zu einer QTc-Intervall-Verlängerung in Verbindung mit schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsades de pointes und plötzlichem Tod führen. Paroxetin-Mepha soll nicht in Kombination mit Pimozid eingenommen werden (vgl. «Interaktionen»).

### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

#### Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Die Behandlung mit Antidepressiva von Kindern und Jugendlichen mit schweren depressiven Erkrankungen und sonstigen psychiatrischen Störungen ist mit einem erhöhten Risiko von Suizidgedanken und -verhalten verbunden. Paroxetin darf nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingesetzt werden. In klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen traten suizidales Verhalten (Suizidversuche und suizidale Gedanken) und feindseliges Verhalten (vor allem Aggression, Oppositionsverhalten und Wut) häufiger bei mit Paroxetin behandelten Patienten auf als unter Placebobehandlung. Ausserdem wurde in diesen Studien kein angemessener Wirksamkeitsnachweis erbracht, und Langzeitdaten bei Kindern zu Wachstum, Reifung sowie zur kognitiven Entwicklung und zur Verhaltensentwicklung fehlen (vgl. «Unerwünschte Wirkungen»).

#### Klinische Verschlimmerung und Suizidrisiko bei Erwachsenen

Bei jungen Erwachsenen, insbesondere solchen mit einer schweren depressiven Erkrankung (Major Depressive Disorder, MDD), könnte unter der Behandlung mit Paroxetin ein erhöhtes Risiko von Suizidverhalten bestehen. Bei einer Analyse von Placebo-kontrollierten Studien mit Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte sich ein Suizidverhalten bei jungen Erwachsenen (prospektiv definiert als Altersbereich zwischen 18 und 24 Jahren) unter einer Paroxetin-Behandlung mit grösserer Häufigkeit als bei Placebo (17/776 [2,19%] versus 5/542 [0,92%]), wobei dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant war. In den älteren Altersgruppen (Alter zwischen 25 und 64 Jahren und ab 65 Jahre) war ein solcher Anstieg nicht zu beobachten. Bei Erwach-

senen mit MDD (alle Altersgruppen) bestand ein statistisch signifikanter Anstieg der Häufigkeit von Suizidverhalten bei den mit Paroxetin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten (11/3455 [0,32%] versus 1/1978 [0,05%]); es handelte sich bei allen Ereignissen um Selbstmordversuche). Die Mehrzahl dieser Suizidversuche unter einer Paroxetin-Behandlung (8 von 11) war jedoch bei jüngeren Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren zu verzeichnen. Diese MDD-Daten darauf hin, dass die höhere Häufigkeit von Suizidverhalten bei jüngeren Erwachsenen mit verschiedenen psychiatrischen Störungen über das Alter von 24 Jahren hinaus bestehen könnte. Bei Patienten mit einer Depression kann es zu einer Verschlechterung der depressiven Symptome und/oder zum Auftreten von Suizidgedanken und -verhalten (Suizidalität) kommen, unabhängig davon, ob Arzneimittel zur Behandlung der Depression eingenommen werden oder nicht. Dieses Risiko bleibt bis zum Eintritt einer signifikanten Remission bestehen. Es entspricht der allgemeinen klinischen Erfahrung mit allen antidepressiven Therapien, dass das Suizidrisiko im Anfangsstadium der Erholungsphase noch zunehmen kann. Andere psychische Erkrankungen, für die Paroxetin verschrieben wird, können mit einem erhöhten Risiko für suizidales Verhalten einhergehen und diese Erkrankungen können ebenso zusammen mit einer schweren depressiven Erkrankung (MDD) auftreten.

Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko von Selbstmordgedanken oder -versuchen bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Suizidverhalten oder -gedanken, bei jungen Erwachsenen sowie bei Patienten mit ausgeprägten Suizidvorstellungen bereits vor Behandlungsbeginn. Sämtliche Patienten sollten hinsichtlich einer klinischen Verschlechterung (einschliesslich der Entwicklung von neuen Symptomen) und Suizidalität während der Behandlung engmaschig überwacht werden, insbesondere zu Beginn eines neuen Behandlungszyklus oder bei einer Dosisveränderung (Steigerung oder Senkung).

Es gibt ungenügende Daten über das Risiko von suizidgebundenem Verhalten bei bisher nicht medikamentös behandelten Patienten. Diese Patienten sollten daher während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Patienten (und deren Betreuer) sollten auf die Notwendigkeit einer Überwachung auf eine Verschlechterung des Zustands (einschliesslich der Entwicklung von neuen Symptomen) und/oder das Auftreten von Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstschädigenden Absichten hingewiesen werden und sofort medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten. Dabei ist zu beachten, dass das Auftreten von manchen Symptomen, wie Ruhelosigkeit, Akathisie oder Manie, sowohl auf den zugrunde liegenden Krankheitszustand als auch auf die Arzneimitteltherapie zurückzuführen sein könnte (vgl. unten «Akathisie» und «Manie und bipolare Störung»; «Unerwünschte Wirkungen»).

In Erwägung zu ziehen ist ein Wechsel der Therapie, u.a. möglicherweise mit Absetzen der Medikation bei Patienten mit einer klinischen Verschlimmerung des Zustands (einschliesslich der Entwicklung von neuen Symptomen) und/oder dem Auftreten von Suizidvorstellungen/-verhalten, insbesondere wenn diese Symptome ausgeprägt sind, abrupt auftreten oder nicht zur ursprünglichen Symptomatik des Patienten gehören.

#### Akathisie

Die Anwendung von Paroxetin kann mit der Entwicklung einer Akathisie verbunden sein, die durch innere Unruhe und durch psychomotorische Agitiertheit, wie die Unfähigkeit still zu sitzen oder zu stehen, üblicherweise verbunden mit einem subjektiven Gefühl der Gequältheit gekennzeichnet ist. Diese tritt vor allem in den ersten Wochen einer Behandlung auf. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, könnte eine Erhöhung der Dosis nachteilig sein.

#### Serotoninsyndrom/Malignes neuroleptisches Syndrom

In seltenen Fällen können sich ein Serotoninsyndrom oder ein dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelndes Bild in Verbindung mit der Behandlung mit Paroxetin entwickeln, vor allem bei gleichzeitiger Verabreichung anderer serotonerger und/oder neuroleptischer Substanzen, sowie MAO-Hemmer und Lithium-Salze (vgl. «Kontraindikationen» und «Interaktionen»). Da diese Syndrome möglicherweise zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können, sollte die Behandlung mit Paroxetin bei Auftreten solcher Fälle (gekennzeichnet durch eine Reihe geballt auftretender Symptome wie Hyperthermie, Rigidität, Myoklonus, vegetativer Instabilität mit möglicherweise rasch schwankenden Vitalparametern, mentalen Veränderungen einschliesslich Verwirrtheit, Reizbarkeit, extremer Agitiertheit bis hin zu Delirium und Koma) abgebrochen und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Paroxetin sollte

aufgrund des Risikos eines Serotoninsyndroms nicht in Kombination mit Serotonin-Präkursoren (wie L-Tryptophan, Oxitriptan) angewendet werden (vgl. «Interaktionen»).

#### Manie und bipolare Störung

Vor Beginn einer Behandlung mit einem Antidepressivum sind die Patienten in geeigneter Weise zu untersuchen, um zu bestimmen, ob ein Risiko für bipolare affektive Störungen besteht. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Paroxetin zur Behandlung bipolarer Depressionen nicht zugelassen ist. Wie alle Antidepressiva sollte Paroxetin bei Patienten mit manischen Episoden in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht angewendet werden. Paroxetin sollte abgesetzt werden bei Patienten, die in eine manische Phase eintreten.

#### Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (vgl. auch «Pharmakokinetik», «Dosierung/Anwendung»).

#### Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes mellitus können sich unter Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckerwerte ändern. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss gegebenenfalls angepasst werden.

#### Epilepsie

Die Daten bei der Anwendung von Paroxetin bei Epileptikern sind sehr beschränkt. Paroxetin-Mepha sollte bei Epileptikern mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### Krampfanfälle

Die Inzidenz von Krampfanfällen liegt bei Patienten, die mit Paroxetin behandelt wurden, unter 0,1%. Bei Patienten, bei denen Krampfanfälle auftreten, sollte die Behandlung mit Paroxetin-Mepha abgebrochen werden.

#### Elektrokampf-Therapie

Es existiert wenig klinische Erfahrung über die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und Elektrokampf-Therapie.

#### Glaukom

Wie mit anderen SSRI's sind gelegentlich Fälle von Mydriasis aufgetreten. Paroxetin-Mepha ist daher bei Patienten mit Engwinkelglaukom mit Vorsicht anzuwenden.

#### Hyponatriämie

Selten traten Hyponatriämien auf (vorwiegend bei älteren Patienten), welche nach Absetzen von Paroxetin reversibel waren. Vorsicht ist auch bei Patienten mit einem Risiko für eine Hyponatriämie, z.B. durch die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel oder durch Leberzirrhose, geboten. Die Hyponatriämie ist im Allgemeinen nach Absetzen von Paroxetin reversibel.

#### Blutungen

Es gibt Berichte über Haut- und Schleimhautblutungen (einschliesslich gastrointestinale Blutungen) während einer Therapie mit Paroxetin. Bei älteren Patienten ist das Risiko möglicherweise erhöht. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die zusätzlich zu einem SSRI mit oralen Antikoagulantien, mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen oder mit anderen Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen (z.B. atypische Antipsychotika wie Clozapin, Phentothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika, COX2-Hemmer) behandelt werden, sowie bei Patienten mit hämorrhagischen Erkrankungen in der Anamnese oder mit sonstigen für Blutungen prädisponierenden Faktoren.

#### Kardiale Probleme

Paroxetin zeigte in den bisherigen Studien keine klinisch relevanten Änderungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz und des EKG. Trotzdem sollten vor allem bei Patienten mit Blutdruck- oder kardialen Problemen die üblichen Vorsichtsmassnahmen eingehalten werden.

#### Anaphylaktische Reaktionen

Es wurde über anaphylaktische Erscheinungen, z.B. mit Bronchospasmus, angioneurotischen Ödemen und Urtikaria berichtet.

#### Symptome beim Absetzen von Paroxetin

Bei Absetzen von Paroxetin-Mepha können Absetzsymptome auftreten, besonders wenn das Absetzen von Paroxetin abrupt erfolgt (vgl. «Unerwünschte Wirkungen»). In klinischen Studien bei Erwachsenen traten Nebenwirkungen nach Ende der Behandlung bei 30% der Patienten auf, die mit Paroxetin behandelt wurden, verglichen mit 20% der Patienten, die Placebo erhielten. Diese Absetzsymptome sind nicht damit gleich zu setzen, dass das Medikament suchterzeugend wirkt oder zur Abhängigkeit führt.

Die Gefahr von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren abhängig sein, einschliesslich der Behandlungsdauer und Dosierung und der Geschwindigkeit der Dosisreduzierung. Es wurde über Schwindel, Sensibilitätsstörungen (einschliesslich

Parästhesie und Stromschlaggefühl und Tinnitus), Schlafstörungen (einschliesslich intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit, Tremor, Konfusion, Schwinden, Kopfschmerzen, Durchfall, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen berichtet. Die meisten dieser Symptome sind im Allgemeinen leicht oder mittelgradig ausgeprägt, können jedoch bei einigen Patienten auch stark ausgeprägt sein. Solche Symptome treten gewöhnlich innerhalb weniger Tage nach Absetzen auf und können so von wieder auftretenden Krankheitssymptomen, die später und langsam auftreten, unterschieden werden. In sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis durch den Patienten berichtet. Im Allgemeinen sind diese Symptome begrenzt und klingen innerhalb von zwei Wochen von selbst ab, auch wenn sie bei einzelnen Personen prolongiert (zwei bis drei Monate oder länger nach Ende der Behandlung) auftreten. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit Paroxetin ausschleichend durch schrittweise Verringerung der Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten, je nach Bedarf des Patienten, zu beenden (vgl. «Absetzsymptome nach Ende der Behandlung mit Paroxetin» - «Dosierung/Anwendung»).

#### Interaktionen

##### Serotonerge Substanzen

Wie bei anderen SSRIs kann die Verabreichung von Paroxetin mit serotonergen Medikamenten (z.B. MAO-Hemmer, L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, SSRIs, Lithium und Präparate mit Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) zum Auftreten von 5-HT-assoziierten Wirkungen führen (Serotoninsyndrom: vgl. «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### MAO-Hemmer

Paroxetin-Mepha soll weder zusammen mit MAO-Hemmern, noch innerhalb der ersten zwei Wochen nach deren Absetzen verwendet werden. Nach dieser Zeitspanne sollte die Behandlung vorsichtig begonnen, und die Dosierung bis zum Erreichen der optimalen Wirkung gesteigert werden. Auch sollten MAO-Hemmer frühestens zwei Wochen nach Abschluss einer Behandlung mit Paroxetin-Mepha verabreicht werden (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### Lithium

In einer Studie mit depressiven Patienten, die mit Lithium stabilisiert wurden, wurde keine pharmakokinetische Interaktion zwischen Paroxetin und Lithium beobachtet.

Da relativ wenig klinische Erfahrung über die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin-Mepha und Lithium besteht, sollte man wegen der möglichen Auslösung eines Serotoninsyndroms bei der Verschreibung dieser Kombination jedoch vorsichtig sein.

##### L-Tryptophan

Da über unerwünschte Wirkungen (z.B. Serotoninsyndrom) bei der gleichzeitigen Anwendung von Tryptophan und anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern berichtet wurde, sollte Paroxetin-Mepha nicht zusammen mit einer Tryptophan-Medikation verordnet werden (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### Pimozid

In einer Studie mit Pimozid in niedriger Einzeldosis (2 mg) wurden bei gleichzeitiger Verabreichung mit Paroxetin erhöhte Pimozidspiegel nachgewiesen (Erhöhung der AUC um das 2,5-fache und der Cmax um das 1,6-fache). Der Wirkmechanismus dieser Interaktion ist zwar unbekannt, doch ist wegen der schmalen therapeutischen Breite von Pimozid sowie seiner bekannten Wirkung im Sinne einer QT-Intervallverlängerung die gleichzeitige Verwendung von Pimozid und Paroxetin kontraindiziert (vgl. «Kontraindikationen»).

##### Arzneimittel-metabolisierende Enzyme

Metabolismus und Pharmakokinetik von Paroxetin können durch die Aktivierung oder Hemmung arzneimittelabbauender Enzyme beeinflusst werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paroxetin mit einem bekannten, enzymhemmenden Arzneimittel (Cimetidin) sollte im unteren Bereich dosiert werden. Eine Anpassung der Anfangsdosierung ist nicht notwendig, wenn Paroxetin zusammen mit einem bekannten, enzyminduzierenden Arzneimittel angewendet wird (z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin). Jede nachfolgende Dosisanpassung sollte anhand des klinischen Effektes bestimmt werden (Wirksamkeit und Verträglichkeit).

##### Fosamprenavir/Ritonavir

Die gleichzeitige Verabreichung von Fosamprenavir/Ritonavir mit Paroxetin reduzierte die Plasmaspiegel von Paroxetin signifikant. Jede Dosisanpassung sollte anhand des klinischen Effektes bestimmt wer-

den (Verträglichkeit und Wirksamkeit).

##### Procyclidin

Die tägliche Anwendung von Paroxetin erhöht die Plasmaspiegel von Procyclidin signifikant. Wenn anticholinergische Wirkungen festgestellt werden, sollte die Dosis von Procyclidin reduziert werden.

##### Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure)

Die gleichzeitige Verabreichung scheint keinen Einfluss auf das pharmakokinetische/ pharmakodynamische Profil bei Patienten mit Epilepsie zu haben.

Pharmakokinetische Daten zeigen, dass eine gleichzeitige Verabreichung mit Diazepam keine Dosisanpassung von Paroxetin erfordert.

##### Hemmung des hepatischen Cytochrom P450-Enzyms CYP2D6

Wie andere Antidepressiva, einschliesslich anderer selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, hemmt Paroxetin das hepatische Enzym Cytochrom P450 CYP2D6, das für den Metabolismus von Debrisoquin und Spartein verantwortlich ist. Die Hemmung von CYP2D6 kann daher die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten Wirkstoffen erhöhen, welche durch dieses Isoenzym metabolisiert werden. Dazu gehören gewisse trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Clomipramin, Nortriptylin, Imipramin und Desipramin), Phenothiazin-Neuroleptika (z.B. Perphenazin und Thioridazin, vgl. «Kontraindikationen»), Risperidon, Atomoxetin, gewisse Klasse 1C Antiarrhythmika (z.B. Propafenon und Flecainid), Metoprolol und Codein. Es wird nicht empfohlen, Paroxetin in Kombination mit Metoprolol bei kardialer Insuffizienz einzusetzen, da ein enger therapeutischer Bereich von Metoprolol in dieser Indikation besteht.

##### Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva

Da die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin-Mepha und Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva nicht untersucht wurde, sollten derartige Kombinationen mit Vorsicht unternommen werden.

##### Antikoagulantien

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine pharmakodynamische Interaktion zwischen Paroxetin-Mepha und oralen Antikoagulantien (Warfarin) bestehen könnte, die durch vermehrte Bluten bei unveränderten Prothrombinzeiten gekennzeichnet ist. Paroxetin sollte deshalb bei Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, mit besonderer Vorsicht angewandt werden (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### Nicht-steroidale Antirheumatika/Acetylsalicylsäure

Es können pharmakodynamische Interaktionen zwischen Paroxetin und nicht-steroidalen Antirheumatika/Acetylsalicylsäure auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und nicht-steroidalen Antirheumatika/Acetylsalicylsäure kann zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Resorption und Pharmakokinetik von Paroxetin werden durch die gleichzeitige Einnahme von Nahrung oder Antazida nicht beeinflusst.

Obwohl Paroxetin die von Alkohol hervorgerufene Beeinträchtigung der geistigen und motorischen Fähigkeiten nicht verstärkt, ist Alkohol während der Behandlung zu meiden.

Paroxetin hat keine oder nur eine geringe Auswirkung auf die Pharmakokinetik vieler Arzneimittel einschliesslich Digoxin, Propranolol und Warfarin.

Es existiert wenig klinische Erfahrung über die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und Elektrokampf-Therapie.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

##### Schwangerschaft

Tierstudien haben keinen direkten Beweis einer Teratogenität erbracht.

Neuere epidemiologische Studien zur Anwendung von Antidepressiva während des ersten Schwangerschaftstrimenons berichten über ein erhöhtes Risiko kongenitaler Missbildungen, insbesondere kardiovaskulärer Art (z.B. Ventrikel- und Vorhofseptumdefekte) im Zusammenhang mit der Anwendung von Paroxetin. Das Datenmaterial deutet darauf hin, dass das Risiko für einen kardiovaskulären Defekt beim Neugeborenen nach Paroxetinexposition der Mutter bei ungefähr 1/50 liegt, im Vergleich zu einer zu erwartenden Häufigkeit von solchen Defekten von ungefähr 1/100 Kindern in der Gesamtpopulation (vgl. «Eigenschaften/Wirkungen»).

Bei Frauen, die beabsichtigen, demnächst schwanger zu werden, oder schon schwanger sind, sollte Paroxetin nicht neu verschrieben werden. Bei Frauen, die schwanger sind und schon mit Paroxetin behandelt werden, wird der Arzt bzw. die Ärztin die zur Verfügung stehenden

Behandlungsalternativen sorgfältig abwägen müssen und Paroxetin nur dann weiter verschreiben, falls dies absolut notwendig ist. Beim Entscheid zum Abbruch

## Paroxetin-Mepha®

einer Paroxetinbehandlung bei einer Schwangeren sollte sich der Arzt bzw. die Ärztin an den Abschnitten «Dosierung/Anwendung - Absetzsymptome nach Ende der Behandlung mit Paroxetin» und «Warnhinweise und

Vorsichtsmassnahmen - Symptome beim Absetzen von Paroxetin» - orientieren. Ein plötzliches Absetzen der Therapie sollte auch in der Schwangerschaft vermieden werden.

Es wurde von Frühgeburten bei schwangeren Frauen berichtet, die Paroxetin oder andere SSRIs eingenommen hatten. Ein kausaler Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn die Anwendung von Paroxetin bei der Mutter bis in späte Stadien der Schwangerschaft (vor allem im letzten Drittel) fortgesetzt wird. Folgende Symptome können bei Neugeborenen nach der maternalen Anwendung von Paroxetin in den späten Stadien der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Trinken, Erbrechen, Hypoglykämie, muskulärer Hypertonus oder Hypotonus, Hyperreflexie, Tremor, ängstliches/nervöses Zittern, Reizbarkeit, Lethargie, Schläfrigkeit, Schlafstörungen und ständiges Schreien. Die Symptome können entweder durch serotonerge Wirkungen oder durch Absetzsymptome verursacht sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder sehr bald (weniger als 24 Stunden) nach der Geburt. In einer Epidemiologiestudie war die Anwendung von SSRIs (einschliesslich Paroxetin) nach den ersten 20 Wochen der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko von persistenter pulmonaler Hypertonie beim Neugeborenen verbunden. Dabei belief sich den Meldungen zufolge das absolute Risiko bei den Frauen, welche SSRIs in der Spätphase der Schwangerschaft einnahmen, auf ungefähr 6 bis 12 Fälle pro 1000 Frauen im Vergleich zu 1 bis 2 Fälle pro 1000 Frauen in der allgemeinen Bevölkerung.

### Stillzeit

Geringe Mengen Paroxetin gehen in die Muttermilch über. Die Serumkonzentrationen aus veröffentlichten Studien lagen bei den gestillten Kindern entweder unter der Nachweisgrenze (<2 ng/ml) oder waren sehr niedrig (<4 ng/ml). Es wurden keine Anzeichen von Arzneimittelwirkungen bei diesen Kindern beobachtet. Trotzdem sollte Paroxetin während der Stillzeit nicht angewendet werden. Ist die Verabreichung des Präparates unabdingbar, sollte abgestellt werden.

### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Da unter der Paroxetin-Mepha-Therapie Schläfrigkeit und Schwindel auftreten können, ist den Patienten beim Führen eines Motorfahrzeuges und dem Bedienen von Maschinen Vorsicht zu empfehlen.

### Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Paroxetin-Mepha können im Verlauf der Therapie an Intensität und Häufigkeit abnehmen.

Bei der Klassifikation der unerwünschten Wirkungen wurde folgende Konvention gewählt: Sehr häufig (?/10), häufig (?/100, <1/10), gelegentlich (?/1000, <1/100), selten (?/10'000, <1/1000), sehr selten (<1/10'000).

#### Störungen des Blut- und Lymphsystems

**Gelegentlich:** abnorme Blutungen, vorwiegend die Haut und die Schleimhäute betreffend (hauptsächlich Ekchymose).

**Sehr selten:** Thrombozytopenie.

#### Störungen des Immunsystems

**Sehr selten:** allergische Reaktionen wie angioneurotisches Ödem, Urtikaria und Hautrötungen.

#### Endokrine Störungen

**Sehr selten:** Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH).

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

**Häufig:** erhöhte Cholesterin-Werte, Appetitverlust (4-8% vs. Placebo 2%).

**Selten:** Hyponatriämie.

Selten trat Hyponatriämie auf - eventuell mit Hirn-ödem, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen oder Krampfanfällen - und schien reversibel nach Absetzen von Paroxetin-Mepha. Einige Fälle waren vermutlich verursacht durch das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons. Die meisten der gemeldeten Fälle betrafen ältere Patienten, die Diuretika und andere Medikamente einnahmen.

#### Psychiatrische Störungen

**Sehr häufig:** Somnolenz (20-22% vs. Placebo 5-9%), Schlaflosigkeit (13-21% vs. Placebo 7-16%). **Häufig:** Agitiertheit.

**Gelegentlich:** Verwirrtheit, Halluzinationen.

**Selten:** manische Reaktionen, Agitiertheit, Angstzustände, Depersonalisation, Panikattacken, Akathisie (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Diese Symptome können auch aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung auftreten.

#### Störungen des Nervensystems

**Häufig:** Schwindel (10-11% vs. Placebo 6-7%), Tremor (9-10% vs. Placebo 1-2%).

**Gelegentlich:** extrapyramidale Störungen.

**Selten:** klonische Krämpfe, Akathisie.

**Sehr selten:** Serotoninsyndrom (Symptome: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphoresis, Halluzinationen, Hyperreflexie, Myoklonus, Schüttelfrost, Tachykardie und Tremor).

Es sind seltene Berichte von extrapyramidalen Störungen einschliesslich orofazialer Dystonie gemeldet worden. Die meisten dieser Wirkungen sind bei Patienten mit eigentlichen Bewegungsstörungen aufgetreten oder bei Patienten, die Neuroleptika erhielten.

Selten wurden Verwirrtheit, manische Reaktionen und epileptische Manifestationen (Krampfanfälle) beobachtet.

#### Augenleiden

**Gelegentlich:** verschwommenes Sehen und Mydriasis.

**Selten:** akutes Glaukom.

#### Funktionsstörungen des Herzens

**Gelegentlich:** Sinus-Tachykardie, EKG-Veränderungen.

**Selten:** Bradykardie.

#### Funktionsstörungen der Gefässe

**Gelegentlich:** Vasodilatation, Hypotonie, Hypertonie, Synkopen.

#### Atmungsorgane (Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen)

**Häufig:** Gähnen.

#### Gastrointestinale Störungen

**Sehr häufig:** Nausea (23-25% vs. Placebo 7-11%).

**Häufig:** Verstopfung (5-12% vs. Placebo 2-8%), Durchfall (9% vs. Placebo 6-8%), Mundtrockenheit (9-18% vs. Placebo 3-11%).

**Sehr selten:** gastrointestinale Blutungen.

#### Funktionsstörungen der Leber und der Galle

**Selten:** Erhöhung von Leberenzymwerten.

**Sehr selten:** Lebererkrankungen (wie Hepatitis, gelegentlich in Verbindung mit Gelbsucht und/oder Leberversagen).

Selten ist über vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme berichtet worden. Seit der Markteinführung gibt es bei Patienten, die Paroxetin-Mepha eingenommen haben, sehr selten

(<0,01%) Berichte über Lebererkrankungen wie Hepatitis, gelegentlich verbunden mit Gelbsucht und/oder Leberversagen. Obwohl keine kausale Beziehung nachgewiesen werden konnte, sollte Paroxetin-Mepha abgesetzt werden, wenn sich Leberfunktionsstörungen entwickeln.

#### Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

**Häufig:** Schwitzen (9-12% vs. Placebo 2-3%).

**Gelegentlich:** Hautausschlag, Juckreiz.

**Sehr selten:** Photosensitivitätsreaktionen.

#### Muskelskelettsystem

**Selten:** Arthralgie, Myalgie.

#### Funktionsstörungen der Nieren und der ableitenden Harnwege

**Gelegentlich:** Harnverhaltung, Harninkontinenz.

#### Funktionsstörungen des Reproduktionssystems und der Brust

**Sehr häufig:** sexuelle Funktionsstörungen:

Ejakulationsstörungen (13-28% vs. Placebo 0-1%), Verminderung der Libido (3-12% vs. Placebo 0-1%), weibliche sexuelle Dysfunktion (1-9% vs. Placebo 0-1%).

**Selten:** Hyperprolaktinämie/Galaktorrhoe.

**Sehr selten:** Priapismus.

#### Allgemeine Störungen

**Häufig:** Asthenie (13-22% vs. Placebo 6-14%), Gewichtszunahme.

**Sehr selten:** periphere Ödeme.

Die Einnahme von Paroxetin-Mepha kann gelegentlich zu einer Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme führen. Paroxetin-Mepha hat eine geringere Tendenz als trizyklische Antidepressiva, Mundtrockenheit, Verstopfung und Schläfrigkeit hervorzurufen.

Bei Absetzen treten häufig Absetzsymptome auf (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### Absetzsymptome

**Häufig:** Schwindel, Sinnesstörungen, Schlafstörungen, Angstzustände, Kopfschmerzen. **Gelegentlich:** Ruhelosigkeit, Übelkeit, Tremor, Verwirrtheit, Schwit-

zen, emotionale Instabilität, Sehstörungen, Herzklopfen, Reizbarkeit, Durchfall.

Bei Abbruch einer Paroxetin-Mepha-Behandlung (insbesondere bei abruptem Absetzen) können Symptome, wie Schwindel, Sinnesstörungen (einschliesslich Parästhesie und

Elektroschockempfindungen und Tinnitus), Schlafstörungen (einschliesslich intensiver Träume), Ruhelosigkeit oder Angstzustände, Übelkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Verwirrtheit, Durchfall, Schwitzen, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen auftreten. Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten sind diese Ereignisse nur leicht bis mässig stark ausgeprägt und legen sich von selbst. Bei einzelnen Personen können die Absetzsymptome schwerwiegend sein und für längere Zeit anhalten. Daher wird empfohlen, eine Paroxetin-Mepha-Behandlung langsam und durch kleine Dosisreduktionen auszuschleichen, sobald sie nicht mehr erforderlich ist (vgl. «Dosierung/Anwendung»), sowie «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### Unerwünschte Ereignisse bei den klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen (7-17 Jahre)

In klinischen Kurzzeitstudien (bis zu 10 bis 12 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen wurden folgende Nebenwirkungen bei mindestens 2% der mit Paroxetin behandelten Patienten berichtet und traten mindestens doppelt so häufig wie unter Placebobehandlung auf: erhöhtes suizidales Verhalten (einschliesslich Suizidversuche und suizidale Gedanken), selbstschädigendes Verhalten und erhöhte Aggressivität/Feindseligkeit. Die Beobachtungen von Suizidgedanken und Suizidversuchen stammen vorwiegend aus den klinischen Studien mit Jugendlichen mit schweren depressiven Störungen (*Major Depressive Disorder*, MDD). Feindseligkeit war insbesondere bei Kindern mit Zwangsstörung (*Obsessive-Compulsive Disorder*, OCD) zu beobachten, vor allem bei jüngeren Kindern unter 12 Jahren. Unter Paroxetin wurden weiterhin häufiger als unter Placebo ein verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinesie, Unruhe und emotionale Labilität (einschliesslich Weinen und Stimmungsschwankungen) beobachtet.

In Studien, bei denen die Behandlung ausschliesslich beendet wurde (Verringerung der Tagesdosis im wöchentlichen Intervall um 10 mg/Tag bis zu einer Dosis von 10 mg/Tag), wurden im Lauf der Ausschleichphase oder beim Absetzen von Paroxetin-Mepha die folgenden Symptome bei mindestens 2% der Patienten und mindestens doppelt so häufig wie bei Placebo beschrieben: emotionale Labilität (einschliesslich Weinen, Stimmungsschwankungen, selbstschädigendes Verhalten, suizidale Gedanken und Suizidversuche), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und Oberbauchschmerzen (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### Überdosierung

Klinische Erfahrungen zeigen eine relative Sicherheit bei Überdosierung von Paroxetin-Mepha. Erfahrungen mit Fällen von Überdosierungen von Paroxetin haben gezeigt, dass zusätzlich zu den im Kapitel «Unerwünschte Wirkungen» beschriebenen Ereignissen folgende Symptome beschrieben worden sind: Erbrechen, erweiterte Pupillen, Fieber, Blutdruckveränderungen, Kopfschmerzen, unkontrollierte Muskelkontraktionen, Agitation, Angst und Tachykardie.

Im Allgemeinen erholten sich die Patienten ohne schwerwiegende Spätfolgen, sogar in Fällen, in welchen Einmaldosen bis zu 2000 mg (hundertfache Standarddosierungen) eingenommen worden waren. Gelegentlich gibt es Berichte über Koma und EKG-Veränderungen sowie sehr selten über Todesfälle, falls Patienten Paroxetin zusammen mit anderen psychotropen Substanzen und eventuell mit Alkohol konsumiert haben.

Es sind Fälle von Überdosierung mit Paroxetin allein (bis 850 mg) und in Kombination mit anderen Substanzen bekannt.

Es existiert kein spezifisches Antidot. Die Behandlung besteht aus den bei Überdosierung mit Antidepressiva üblichen Massnahmen. Nach Magenentleerung durch Spülung können während der ersten 24 Std. alle 4-6 Std. 20-30 g Aktivkohle verabreicht werden. Die Vitalfunktionen sind sorgfältig zu überwachen.

### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: N06AB05

Paroxetin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Die antidepressive Wirkung und die Wirksamkeit in der Behandlung von Zwangsstörungen dürften auf seiner spezifischen Hemmung der Aufnahme von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) in Neuronen des Gehirns beruhen. Paroxetin ist chemisch mit trizyklischen, tetrazyklischen und anderen verfügbaren Antidepressiva nicht verwandt.

Die Hauptmetaboliten von Paroxetin sind pharmakologisch praktisch inaktiv und dürften daher nicht an der therapeutischen Wirkung beteiligt sein.

Die anticholinergen Wirkungen sind sowohl tierexperimentell wie auch in klinischen Studien geringer als bei trizyklischen Antidepressiva.

Paroxetin besitzt eine selektive Wirkung; in-vitro-Studien haben gezeigt, dass es, im Gegensatz zu trizyklischen Antidepressiva, eine geringe Affinität für  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -Adrenozeptoren sowie für Dopamin(D2)-, 5-HT<sub>1</sub>-artige, 5-HT<sub>2</sub>- und Histamin(H1)-Rezeptoren aufweist. Das Fehlen einer Wirkung auf postsynaptische Rezeptoren in vitro wird durch in-vivo-Studien bestätigt, welche ein Fehlen von ZNS-dämpfender und hypotensiver Wirkung zeigen. Paroxetin beeinträchtigt weder die psychomotorischen Funktionen, noch potenziert es die dämpfende Wirkung von Alkohol. Wie Studien gezeigt haben, besitzt Paroxetin eine geringe Tendenz, die antihypertensive Wirkung von Guanethidin abzuschwächen.

Wie bei anderen Antidepressiva beginnt die Besserung der Krankheit im Allgemeinen nach einer Woche. Eine Überlegenheit gegenüber Placebo lässt sich in der zweiten Woche nachweisen. Studien, bei denen Patienten bis zu einem Jahr lang Paroxetin-Mepha erhielten, zeigten, dass Paroxetin-Mepha das Wiederauftreten depressiver Symptome sowie neuer Episoden verhindern kann.

#### Posttraumatische Belastungsstörung

In einer Rückfall-Präventionsstudie bei Responders auf eine Initialbehandlung von 12 Wochen Dauer mit Paroxetin ergab sich während weiteren 24 Wochen unter Studienmedikation kein Unterschied bezüglich Rückfallrate zwischen den zu Paroxetin randomisierten Patienten und denjenigen, welche Placebo erhielten. Die Wirksamkeit von Paroxetin über die initiale Behandlungsdauer von 12 Wochen hinaus ist somit nicht belegt.

In einer neueren retrospektiven Epidemiologiestudie aus den USA wurde bei 5956 Kleinkindern, deren Mütter im ersten Schwangerschaftstrimenon Paroxetin oder ein anderes Antidepressivum eingenommen hatten, ein erhöhtes Risiko von schweren kongenitalen Missbildungen aller Art für Paroxetin im Vergleich zu anderen Antidepressiva festgestellt (odds ratio 1,8; 95% Konfidenzintervall 1,2-2,8). Darüber hinaus wurde für Paroxetin im Vergleich zu anderen Antidepressiva auch ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Missbildungen ermittelt (odds ratio 1,5; 95% Konfidenzintervall 0,8-2,9). Nicht berücksichtigt in diesen Angaben sind Frauen, die neben Antidepressiva auch teratogene Arzneimittel erhalten hatten. Ventrikelseptumdefekte machten den grössten Teil der kardiovaskulären Missbildungen aus.

Die Prävalenz von kongenitalen Missbildungen aller Art bzw. kardiovaskulären Missbildungen bei diesen Kleinkindern lag bei 4% bzw. 1,5% im Fall von Paroxetin und bei 2% bzw. 1% für andere Antidepressiva. In der Gesamtpopulation belaufen sich diese Häufigkeitsraten auf 3% (kongenitale Missbildungen aller Art) bzw. 1% (kardiovaskuläre Missbildungen). (Centers for Disease Control and Prevention, USA, und Metropolitan Atlanta Birth Congenital Defects Program Data [MACDP]). In einer Studie basierend auf Datenmaterial des Schwedischen Melderegisters wurden die Kleinkinder von 6896 Frauen untersucht, welche in der frühen Schwangerschaft mit Antidepressiva in Kontakt gekommen waren (5123 Frauen mit SSRI-Exposition einschliesslich 815 Frauen mit Paroxetin-Exposition). Bei den Paroxetin-exponierten Kleinkindern bestand ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Missbildungen im Vergleich zum Gesamtkollektiv des Registers (odds ratio 1,8; 95% Konfidenzintervall 1,1-2,8). Die Häufigkeitsrate kardiovaskulärer Missbildungen nach der Paroxetin-Exposition in der frühen Schwangerschaft lag bei 2% gegenüber 1% beim Gesamtkollektiv des Registers. Beim Gesamtrisiko von kongenitalen Missbildungen wurde für die Paroxetin-exponierten Kleinkinder kein Anstieg festgestellt.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Paroxetin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus. Die absolute Bioverfügbarkeit von Paroxetin ist variabel infolge eines First-pass-Metabolismus, der gesättigt werden kann. Die Resorption und Pharmakokinetik von Paroxetin werden durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Nach täglichen Gaben von 20 mg betragen die Steady-State-Werte von C<sub>max</sub> und T<sub>max</sub> 12-90 ng/ml (im Mittel 41 ng/ml) bzw. 3-7 Stunden (im Mittel 5 Stunden).

##### Distribution

Paroxetin wird extensiv im Gewebe verteilt (mittleres Verteilungsvolumen: 10-20 l/kg); nur 1% verbleibt im Plasma. Etwa 95% des bei therapeutischen Dosen im Plasma vorhandenen Paroxetins sind proteingebun-

den. Geringe Mengen diffundieren in die Muttermilch, sowie bei Versuchstieren in den Fötus.

##### Elimination

Paroxetin wird zum grössten Teil in der Leber metabolisiert. Von einer Dosis Paroxetin werden 64% im Urin ausgeschieden (im Allgemeinen weniger als 2% der Dosis in unveränderter Form). Die übrigen 36% werden mit den Faeces ausgeschieden (höchstens 1% der Dosis unverändert). Die Eliminationshalbwertszeit ist variabel (6-71 Stunden bei Steady-State), beträgt aber im Allgemeinen etwa einen Tag. Systemische Steady-State-Spiegel werden 7 bis 14 Tage nach Beginn der Behandlung erreicht. Die Pharmakokinetik scheidet sich unter Langzeitbehandlung nicht zu verändern.

Paroxetin wird teilweise durch das Enzym Cytochrom P4502D6 metabolisiert, welches mit dem Spartein-/Debrisoquin-Polymorphismus zusammenhängt (zirka 10% der weissen Bevölkerung sind «poor metabolizers» von Spartein und Debrisoquin). Weil dieses Enzym gesättigt werden kann, und weil dadurch die Menge an Paroxetin im Körper durch wiederholte Dosierung erhöht wird, wird die Clearance reduziert. Die Enzymsättigung führt zu einer überproportionalen Zunahme der Plasmakonzentrationen von Paroxetin während der Annäherung an den Steady-State. Dies ist jedoch

nur bei Personen ausgeprägt, die anfänglich besonders tiefe Plasmakonzentrationen aufweisen. Im Steady-State, in welchem das Cytochrom P4502D6-Enzym im wesentlichen gesättigt ist, wird die Paroxetin-Clearance von anderen P450-Enzymen bestimmt, bei denen - im Gegensatz zu P4502D6 - eine Sättigung nicht nachgewiesen werden kann. Zusammenfassend: allfällige nicht-lineare Veränderungen der Plasmakonzentrationen in Zusammenhang mit einer Erhöhung der Dosis nach Erreichen des Steady-State sind im Allgemeinen geringfügig und auf Personen beschränkt, die niedrige Konzentrationen bei tieferen Dosierungen aufweisen.

Die Elimination der Metaboliten ist biphasisch, initial bestimmt durch den First-pass-Metabolismus und anschliessend durch die systemische Elimination.

##### Kinetik spezieller Patientengruppen

Höhere Plasmakonzentrationen von Paroxetin kommen bei älteren Personen (im Durchschnitt um etwa 75%) sowie bei Personen mit schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz vor.

Überdies wurde keine Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen von Paroxetin und der klinischen Wirkung (weder unerwünschte Wirkungen noch Wirksamkeit) gefunden.

#### Präklinische Daten

##### Karzinogenität

2-Jahres-Studien an Mäusen und Ratten ergaben kein tumorergezeugendes Potential für Paroxetin.

##### Genotoxizität

In-vitro und in-vivo durchgeführte Versuchsreihen ergaben keinen Hinweis auf genotoxische Wirkungen.

##### Reproduktionstoxizität

Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine klinisch signifikanten Effekte von Paroxetin auf die männliche und weibliche Fertilität. Untersuchungen in Kaninchen und Ratten mit einer 6 bis 50-mal der maximal empfohlenen klinischen Dosis ergaben keinen Hinweis auf eine Teratogenität. Allerdings trat in Rattenstudien, in Analogie zu anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), eine Erhöhung der Anzahl der Totgeburten, eine Erniedrigung des Geburtsgewichts und eine Erhöhung der neonatalen Mortalität auf. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt.

#### Sonstige Hinweise

##### Haltbarkeit

Paroxetin-Mepha ist bei Raumtemperatur (15-25 °C) und für Kinder unerreichbar aufzubewahren und nur bis zum aufgedruckten Verfalldatum («EXP») zu verwenden.

##### Zulassungsvermerk

56751 (Swissmedic).

##### Zulassungsinhaber

Mepha Pharma AG, Aesch/BL.

##### Stand der Information

Mai 2006.

## Pravastatin Streuli

Streuli Pharma AG

AMZV 9.11.2001

#### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Pravastatinum natrium.

**Hilfsstoffe:** Excipients pro compresso.

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Teilbare Tabletten zu 10 mg, 20 mg und 40 mg.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Koronare Herzkrankheit bei Hypercholesterinämie, die durch diätetische Massnahmen nicht ausreichend beeinflusst werden kann.

Primäre Hypercholesterinämie sowie kombinierter Hyperlipidämie (Fredrickson-Typ IIa, IIb und III), die durch diätetische Massnahmen nicht ausreichend beeinflusst werden kann.

#### Dosierung/Anwendung

Vor Beginn der Therapie sollen die Patienten auf eine cholesterinarme Diät gesetzt werden, die während der Behandlung fortgesetzt werden sollte.

Zudem sollten andere Grundkrankheiten bzw. Störungen (z.B. Fettleibigkeit/Fettsucht, ungenügend kontrollierter Diabetes mellitus, Hypothyroidismus, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämie, obstruktive Lebererkrankungen, Begleittherapien, Alkoholismus), die ebenfalls zu Fettstoffwechselstörungen führen, ausgeschlossen werden und ein Lipidprofil erstellt werden.

##### Übliche Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt im Allgemeinen 10 mg pro Tag als Einzeldosis abends. Eine Dosisanpassung soll individuell - frühestens 4 Wochen (Maximalwirkung) und abhängig von den Lipidwerten - vorgenommen werden. Eine Einzeldosis vor dem Schlafengehen ist ebenso wirksam wie die 2-mal tägliche Verabreichung. Eine Einzeldosis Pravastatin Streuli vor dem Schlafengehen zeigt eine geringfügig stärkere Wirkung als eine morgendliche Gabe (möglicherweise weil Cholesterin hauptsächlich in der Nacht synthetisiert wird, siehe auch «Pharmakokinetik: Absorption»).

Die übliche Erhaltungsdosis liegt zwischen 10 mg und 40 mg pro Tag und wird als Einzeldosis am Abend vor dem Schlafengehen verabreicht (ausnahmsweise 2-mal täglich Gabe, morgens und abends).

##### Spezielle Dosierungsanweisungen

**Patienten unter Ciclosporin-Behandlung:** Bei Patienten, die mit Ciclosporin allein oder in Kombination behandelt werden, sollte wie üblich mit einer Dosierung von 10 mg Pravastatin Streuli täglich begonnen werden. Die Titration zu höheren Dosen sollte vorsichtig erfolgen. Die meisten Patienten, die mit einer Kombination von Ciclosporin und Pravastatin behandelt wurden, erhielten eine maximale Dosierung von 20 mg täglich; siehe auch «Interaktionen».

**Ältere Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz:** Aufgrund limitierter Daten empfiehlt es sich, bei älteren Patienten (>65 Jahre) und Patienten mit Niereninsuffizienz eine niedrigere Dosierung anzuwenden.

**Patienten mit Lebererkrankung:** Siehe «Kontraindikationen», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen».

**Kombinationstherapie mit Nikotinsäure, Probucol, Gemfibrozil und Ionenaustauscherharzen:** Pharmakokinetische Interaktionsstudien, in welchen Pravastatin in Kombination mit Nikotinsäure, Probucol und Gemfibrozil verabreicht wurde, zeigten keine Veränderungen in Bezug auf die Bioverfügbarkeit von Pravastatin; siehe auch «Interaktionen».

Pravastatin Streuli kann zur Wirkungsverstärkung (Senkung des Gesamtcholesterins und des LDL-C) mit einem gallensäurebindenden Ionenaustauscherharz (Colestyramin, Colestipol) kombiniert werden. Bei Kombination mit einem Ionenaustauscherharz soll Pravastatin Streuli mindestens 1 h vor oder mehr als 4 h nach diesem eingenommen werden; siehe auch «Interaktionen».

##### Art der Einnahme

Pravastatin Streuli wird oral mit Flüssigkeit, üblicherweise am Abend vor dem Schlafengehen und unabhängig von einer allfälligen Nahrungsaufnahme, unzerkaut eingenommen.

#### Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile der Tabletten.

Aktive Lebererkrankung und nicht abgeklärte persistierende, erhöhte Transaminasenwerte (SGOT [AST], SGPT [ALT]), > das 3-fache der oberen Normalwerte) und Cholestase (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen: Leber»).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Schwangerschaft, Stillzeit (siehe auch «Schwangerschaft/Stillzeit»).

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

##### Leber

Pravastatin Streuli sollte bei anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder hohem Alkoholkonsum nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe auch «Unerwünschte Wirkungen: Leber»). Wie bei der Behand-

## Pravastatin Streuli

lung mit anderen Lipidensenkern sollten während der Einnahme von Pravastatin Streuli regelmässig die Leberfunktionswerte (Transaminasen) kontrolliert werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte denjenigen Patienten gelten, die während der Therapie

Transaminasenanstiege entwickeln; bei diesen Patienten sollten die Bestimmungen umgehend wiederholt und häufiger durchgeführt werden. Sollten die Erhöhungen der Alanin- (ALT, SGPT) und Aspartat-Aminotransferase (AST, SGOT) bis über das 3-fache des Normalwertes fortschreiten oder persistieren, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

Siehe auch «Kontraindikationen» und «Unerwünschte Wirkungen: Leber».

### *Homozygote familiäre Hypercholesterinämie*

Bei der seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie fehlen zelluläre LDL-Rezeptoren, daher ist die Wirkung eines Statins geringer. Entsprechende klinische Erfahrungen mit Pravastatin liegen nicht vor.

*Ältere Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz*  
Siehe «Dosierung/Anwendung: Spezielle Dosierungsanweisungen».

### *Skelettmuskel*

#### *Myopathie/Rhabdomyolyse*

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Behandlung mit Hemmern des CYP-450-Enzymsystems (insb. des CYP 3A4 Isoenzyms) sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit Fibraten oder Cyclosporin kann erhöht sein (siehe auch «Interaktionen»).

Patienten, bei denen während der Therapie unerklärliche Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auftreten, sollten sofort den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin konsultieren, damit in diesem Fall die entsprechenden Massnahmen getroffen werden können; siehe nachstehend «Messung und Interpretation der Kreatinkinase-Werte».

#### *Messung und Interpretation der Kreatinkinase-Werte*

Eine routinemässige Überwachung der Kreatinkinase (CK) oder anderer Muskelenzymspiegel wird bei asymptomatischen Patienten unter Statin-Therapie nicht empfohlen. Die Messung des CK-Spiegels wird jedoch bei Patienten mit besonderen prädisponierenden Faktoren vor Beginn einer Statin-Therapie und bei Patienten mit muskulären Symptomen unter Statin-Therapie (wie unten beschrieben) empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind ( $>5 \times$  ULN), sollte die Kreatinkinase ca. 5 bis 7 Tage später noch einmal gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen. Die Interpretation der gemessenen CK-Spiegel sollte im Kontext anderer potentieller Faktoren erfolgen, die vorübergehende Muskelstörungen verursachen können, wie z.B. anstrengende körperliche Betätigung oder Muskeltrauma.

*Vor Behandlungsbeginn:* Vorsicht bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren (z.B. Niereninsuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion, anamnestisch bekannte Muskeltoxizität) unter

Behandlung mit Statinen oder Fibraten, erbliche Muskelerkrankung des Patienten oder in seiner Familienanamnese, Alkoholmissbrauch). In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel vor Therapiebeginn gemessen werden. Eine Messung der CK-Spiegel vor Therapiebeginn sollte auch bei Personen über 70 Jahren in Betracht gezogen werden, besonders bei anderen prädisponierenden Faktoren in dieser Patientengruppe. Wenn die CK-Spiegel signifikant erhöht sind (Ausgangswerte  $>5 \times$  ULN), sollte die Behandlung nicht initiiert und die Ergebnisse sollten nach 5-7 Tagen überprüft werden. Die Ausgangswerte der CK-Spiegel können auch im Fall eines späteren Anstiegs während der Statin-Therapie als Referenzwerte nützlich sein.

*Während der Behandlung:* Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt umgehend über alle Muskelschmerzen, -spannungen, -schwächen oder -krämpfe unbekannter Ursache zu informieren. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel gemessen werden. Falls ein deutlich erhöhter ( $>5 \times$  ULN) CK-Spiegel festgestellt wird, muss die Statin-Therapie abgebrochen werden. Ein Therapieunterbruch sollte auch in Betracht gezogen werden, wenn die muskulären Symptome schwerwiegend sind und tägliches Unbehagen verursachen, selbst bei einem CK-Wert  $\leq 5 \times$  ULN. Wenn die Symptome nachlassen und sich die CK-Spiegel normalisieren, kann die Wiederaufnahme der Statin-Therapie mit der niedrigsten Dosierung und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden. Wenn bei einem solchen Patienten eine erbliche Muskelkrankheit vermutet wird, empfiehlt sich die Wiederaufnahme der Statin-Therapie nicht.

### **Interaktionen**

*Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzyms 3A4 (wie Itraconazol, Diltiazem, Ciclosporin)* In vitro Studien haben gezeigt, dass Pravastatin nur eine schwache Affinität zum Cytochrom-P450 3A4 hat. Deshalb spielt

der Cytochrom-P450-3A4-abhängige Metabolismus nur eine untergeordnete Rolle bei der Metabolisierung von Pravastatin (siehe auch «Pharmakokinetik: Metabolismus»). Bei gesunden Probanden wurde keine signifikante Interaktion zwischen Pravastatin und Itraconazol oder Diltiazem beobachtet.

Verschiedene Prüfarzte haben während der gleichzeitigen Verabreichung von Ciclosporin und Pravastatin keine Erhöhung der Ciclosporin-Plasmakonzentrationen festgestellt.

Hingegen wurden in je einer Studie mit Nieren- bzw. Herztransplantations-Patienten erhöhte Pravastatinwerte (Erhöhung AUC Pravastatin um das 5-fache) gemessen. Myopathien wurden aber in keiner der klinischen Studien an 100 Transplantations-Patienten (76 Herz- und 24 Nierentransplantationen) beobachtet, die bis zu 2 Jahre mit Pravastatin (10-40 mg pro Tag) und Ciclosporin, gewisse gar zusätzlich mit weiteren Immunsuppressiva, behandelt wurden (siehe auch «Unerwünschte Wirkungen: Skelettmuskel»).

*Antipyrene (Phenytol, Chinidin usw.)*

Die Antipyrin-Clearance, die über das Cytochrom-P450-System erfolgt, wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Pravastatin nicht verändert. Ferner scheint Pravastatin keinen Induktionseffekt auf die metabolisierenden Leberenzyme aufzuweisen. Deshalb sind keine Interaktionen mit anderen über das Cytochrom-P450-System metabolisierten Substanzen zu erwarten.

*Gallensäurebindende Ionenaustauscherharze (Colestyramin, Colestipol)*

Wenn Pravastatin mindestens 1 h vor, bzw. 4 h nach Colestyramin, bzw. 1 h vor Colestipol und einer Standardmahlzeit eingenommen wurde, konnte keine klinisch signifikante Reduktion der Bioverfügbarkeit oder der klinischen Wirkung festgestellt werden (siehe auch «Dosierung/Anwendung: Spezielle Dosierungsanweisungen»). Bei gleichzeitiger Verabreichung ist die Bioverfügbarkeit von Pravastatin verringert (AUC um 40-50% geringer).

*Cumarinderivate (Warfarin)*

In einer Studie mit normalen älteren Probanden, die auf Warfarin eingestellt waren, führte die gleichzeitige Gabe von Pravastatin 40 mg täglich zu keinem klinisch signifikanten Effekt auf die Prothrombinzeit.

*Nikotinsäure*

Bei der kombinierten Anwendung mit Nikotinsäure an einer beschränkten Patientenzahl wurden keine Myopathien beobachtet.

*Acetylsalicylsäure und Antacida (1 h vor der Pravastatin-Verabreichung), Cimetidin, Gemfibrozil, Nikotinsäure oder Probuco*

Keine Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Pravastatin.

*Erythromycin/Clarithromycin*

In einer Interaktionsstudie mit Erythromycin wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der AUC (70%) und der  $C_{max}$  (121%) von Pravastatin festgestellt, während in einer Studie mit Clarithromycin diese Pravastatin-Parameter um 110% (AUC) bzw. 127% ( $C_{max}$ ) statistisch signifikant erhöht wurden.  $T_{1/2}$  wurde dabei jedoch nicht erhöht.

Diese moderaten Veränderungen der Pravastatin-Bioverfügbarkeit sind möglicherweise auf eine erhöhte Magenentleerung durch «Mycine» zurückzuführen; es wird aber nicht angenommen, dass dies klinisch signifikant ist.

*Fibrate*

In einer klinischen Studie an einer limitierten Anzahl Patienten, in der die Kombination von Pravastatin (40 mg/Tag) und Gemfibrozil (1200 mg/Tag) untersucht wurde, wurden keine Fälle von Myopathie beobachtet, obwohl ein Hinweis auf eine Erhöhung der CPK-Aktivität und von muskuloskeletalen Symptomen (z.B. Muskelschmerzen) festgestellt wurde.

Die gemeinsame Verabreichung von Pravastatin und Fibraten sollte im Allgemeinen vermieden werden.

Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit Myopathie assoziiert.

*Antifungale Azolderivate*

Statine und antifungale Azolderivate hemmen die Biosynthese von Cholesterin auf verschiedenen Stufen. Bei Patienten unter Ciclosporin sollte Pravastatin vorübergehend abgesetzt werden, wenn eine systemische Behandlung gegen Pilze mit einem Wirkstoff der Azol-Gruppe notwendig wird. Patienten ohne Ciclosporin sollten bei systemischer Behandlung gegen Pilze mit Wirkstoffen der Azol-Gruppe sorgfältig überwacht werden.

*Andere Therapeutika*

Es wurden keine Hinweise auf klinisch signifikante Interaktionen zwischen Pravastatin und den folgenden Therapeutika festgestellt: Diuretika, Antihypertensiva, Digitalisglykoside, ACE-Hemmer, Calciumantagonisten, Betablocker oder Nitroglyzerin.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Pravastatin Streuli ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe auch «Kontraindikationen»). Atherosklerose ist ein chronischer Prozess, und ein Unterbruch der lipidsenkenden Behandlung während der Schwangerschaft hat einen geringen Einfluss auf das Langzeitergebnis der primären Hypercholesterinämie. Cholesterin und dem Cholesterin verwandte Substanzen sind essentiell für die Entwicklung des Fötus (inkl. die Synthese von Steroiden und Zellmembranen). Da Statine möglicherweise auch die Synthese anderer biologisch aktiver Cholesterin-Abkömmlinge hemmt, kann eine Schädigung des Fötus bei Verabreichung der Wirkstoffe während der Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden.

Einige Berichte über kongenitale Missbildungen bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft ein Statin erhalten hatten, liegen vor.

Bei gebärfähigen Frauen ist während der Pravastatin Streuli-Behandlung eine zuverlässige Kontrazeption erforderlich.

Wird eine Patientin während der Behandlung mit Pravastatin Streuli schwanger, so muss das Arzneimittel abgesetzt und die Patientin auf das bestehende Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

*Stillzeit*

Obwohl nur geringe Mengen an Pravastatin in die Muttermilch übertreten, soll aufgrund potentieller unerwünschter Wirkungen auf den Säugling während der Behandlung nicht gestillt werden.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen kann die Reaktionsfähigkeit, die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Werkzeuge und Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Im Rahmen kontrollierter, offener klinischer Prüfungen wurde Pravastatin bei rund 2% der Patienten wegen Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Behandlung standen, abgesetzt. Über Myalgie, Myopathie, Rhabdomyolyse, Polyneuropathie und Arthralgien wurde unter der Anwendung von Statinen berichtet (siehe auch nachstehend unter «Skelettmuskel» sowie im Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

*Leber*

Über Einzelfälle von Hepatitis wurde berichtet.

Statine wurden mit erhöhten Leberenzymspiegeln in Verbindung gebracht. Unter Pravastatin wurde gelegentlich ein Anstieg der Serumtransaminasen auf weniger als das 3-fache des oberen Normalwertes beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Erhöhung, die üblicherweise in den ersten Behandlungsmonaten auftritt, ist bisher nicht bekannt. Bei 0,5% (6 von 1139) der Patienten kam es im Rahmen von klinischen Prüfungen zu deutlichen (mehr als das 3-fache des oberen Normalwertes), persistierenden Enzymanstiegen, wobei keine klinischen Symptome einer Lebererkrankung manifest wurden und sich die erhöhten Werte, mit Ausnahme von 2 Patienten, nach Absetzen der Therapie normalisierten. Siehe auch «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen: Leber».

*Pankreas*

Im Zusammenhang mit Pravastatin Streuli wurden Einzelfälle von Pankreatitis beobachtet, wobei ein kausaler Zusammenhang mit dem Wirkstoff nicht gesichert ist.

*Skelettmuskel*

Unkomplizierte Myalgien wurden unter Pravastatin beobachtet (gleiche Inzidenz wie Placebo). Unter Pravastatin traten Myopathien, definiert als Muskelschmerz oder Muskelschwäche in Verbindung mit einer Erhöhung der Serum-Kreatin-Phosphokinase (CPK) um das 10-fache des oberen Normalwertes, möglicherweise mit Pravastatin korreliert, im Rahmen von klinischen Prüfungen bei weniger als 0,1% der Patienten auf.

Über Rhabdomyolyse mit gestörter Nierenfunktion, als Folge einer Myoglobinurie, wurde sehr selten unter Pravastatin berichtet.

Die Rhabdomyolyse ist eine lebensbedrohliche unerwünschte Wirkung.

Das Risiko einer Myopathie ist erhöht, wenn gewisse Statine gleichzeitig mit Fibraten, Immunsuppressiva (inkl. Ciclosporin), Erythromycin oder Niacin (Nikotinsäure) verabreicht werden.

*Auge*

Bei 820 bis zu 1 Jahr und mehr mit Pravastatin behandelten Patienten konnte kein Hinweis auf eine Kataraktbildung festgestellt werden.

In einer placebo-kontrollierten Studie bei ca. 300 Patienten wurde die Linsentrübung nach 6 bzw. 12 Monaten beurteilt.

Stärke	Pravastatin Anzahl Patienten (%)	Placebo/Kon- Anzahl Patienten (%)
Verbessert	29 (14%)	13 (14%)
Unverändert	142 (70%)	64 (68%)
Verschlechtert	31 (15%)	16 (17%)
Total	202	92

Der Unterschied zwischen der Pravastatin und der Placebogruppe war statistisch nicht signifikant.

**Haut**

Unter Pravastatin wurden Hautausschlag und Pruritus beobachtet. Der Hautausschlag war meist leichter Natur. Eine Abhängigkeit von der verabreichten Dosis und der Dauer der Behandlung konnte nicht festgestellt werden.

**Überempfindlichkeitsreaktionen**

In Einzelfällen kann es unter der Behandlung mit Pravastatin Streuli zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einhergehen können: Angioödem, anaphylaktoide Reaktionen (Blutdruckabfall), Dermatomyositis.

**Laborbefunde**

Transaminasen- und CPK-Erhöhungen: siehe «Leber» und «Skelettmuskel».

**Unerwünschte Begleiterscheinungen in placebokontrollierten Langzeitstudien**

In 7 randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Morbiditäts- und Mortalitäts-Studien mit insgesamt über 21'400 Patienten, die mit Pravastatin (n= 10'764) oder Placebo (n= 10'719) behandelt wurden, war die Verträglichkeit und die Sicherheit in der Pravastatin- und der Placebogruppe vergleichbar. Mehr als 19'000 Patienten wurden während einer medianen Dauer von 4,8-5,9 Jahren therapiert, während die restlichen Patienten über 2 oder mehr Jahre behandelt wurden.

*Tabellarische Aufstellung der unerwünschten Wirkungen, die bei <sup>3</sup> 1% der Patienten aufgetreten sind (Kausalität wahrscheinlich, möglich oder ungewiss)*

Körperregion	Pravastatin (n= 10'764) %	Placebo (n= 10'719) %
<b>Gastrointestinale Störungen</b>		
Dyspepsie/Sodbrennen	3,5	3,7
abdominale Schmerzen	2,4	2,5
Nausea/Erbrechen	1,6	1,6
Flatulenz	1,2	1,1
Verstopfung	1,2	1,3
<b>Muskelskelettsystem</b>		
Muskel-/Skelettschmerzen (inkl. Arthralgie)	6,0	5,8
Muskelkrämpfe	2,0	1,8
Myalgie	1,4	1,4
<b>Atmungsorgane</b>		
Dyspnoe	1,6	1,6
<b>Infektion des oberen</b>		
Respirationstraktes	1,3	1,3
Husten	1,0	1,0
<b>Nervensystem</b>		
Benommenheit	2,2	2,1
Kopfschmerzen	1,9	1,8
Schlafstörungen	1,0	0,9
Depression	1,0	1,0
Angst/Nervosität	1,0	1,2
<b>Haut</b>		
Ausschlag (Rash)	2,1	2,2
<b>Herz</b>		
Angina pectoris	3,1	3,4

Nieren und Harnwege	Pravastatin (n= 10'764) %	Placebo (n= 10'719) %
<b>Miktionsstörungen (inkl.)</b>		
Dysurie, Nocturie)	1,0	0,8
<b>Augen</b>		
<b>Sehstörungen (inkl.)</b>		
verschommenes Sehen, Diplopie)	1,6	1,3
<b>Allgemeine Störungen</b>		
Müdigkeit	3,4	3,3
Brustschmerz	2,6	2,6
<b>Körperregion</b>		
<b>Gastrointestinale Störungen</b>		
Verminderter Appetit	0,3	0,3
<b>Muskelskelettsystem</b>		
Muskelschwäche	0,1	<0,1
<b>Nervensystem</b>		
Parästhesien	0,9	0,9
Schwindel	0,4	0,4
Schlaflosigkeit	0,3	0,2
Gedächtnisstörungen	0,3	0,3
Tremor	0,1	0,1
Neuropathie (inkl. periphere Neuropathie)	0,1	0,1
<b>Haut</b>		
Pruritus	0,9	1,0
Dermatitis	0,4	0,5
trockene Haut	0,2	0,1
<b>Veränderungen im Bereich der Kopfhaut und Haare</b>		
(inkl. Alopezie)	0,1	0,1
Urtikaria	0,1	0,1
<b>Augen</b>		
Linsentrübung	0,5	0,4
<b>Immunsystem</b>		
Allergie	0,1	0,1
<b>Oedeme im Kopf- und Halsbereich</b>		
	0,1	0,1
<b>Endokrine Störungen</b>		
Sexuelle Dysfunktion	0,7	0,7
Veränderte Libido	0,3	0,3
<b>Allgemeine Störungen</b>		
Geschmacksstörungen	0,1	0,1
Fieber	0,2	0,2
Flushing	0,1	0,1

*Tabellarische Aufstellung der unerwünschten Wirkungen, die bei <1,0% (Gesamtinzidenz) der Patienten aufgetreten sind; diese unerwünschten Wirkungen wurden auch mit anderen Statinen und in der Postmarketing-Phase beobachtet*  
 Weitere unerwünschte Begleiterscheinungen im Postmarketing Sehr selten wurde auch über Angioödem, Gelbsucht (inkl. cholestatische), Hepatitis und fulminante hepatische Nekrosen, lupus-erythematodes-ähnliche Symptome, Pankreatitis und Thrombozytopenie berichtet, ohne dass ein Kausalzusammenhang etabliert werden konnte.  
 Kombinationstherapie mit Colestyramin, Colestipol, Nikotinsäure und Probuco  
 Pravastatin wurde in Kombination mit Colestyramin, Colestipol, Nikotinsäure und Probuco eingesetzt.

Keine für eine Kombination spezifische unerwünschte Wirkung oder eine andere als die bereits für die einzelnen Substanzen genannten unerwünschten Wirkungen wurde beobachtet.

**Überdosierung**

Bisher liegen beschränkte Erfahrungen hinsichtlich Überdosierung mit Pravastatin vor. Bei einer Überdosierung empfiehlt sich eine symptomatische Therapie mit Überwachung der Laborparameter sowie gegebenenfalls zusätzliche unterstützende Massnahmen.

**Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: C10AA03

HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin).

Pravastatin Streuli mit dem Wirkstoff Pravastatin ist ein HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) und hemmt kompetitiv das Enzym HMG-CoA-Reduktase, welches den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterin-Biosynthese katalysiert. Pravastatin führt aufgrund zweier Mechanismen zu einer Lipidsenkung: Die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase führt via eines mässigen Rückgangs des intrazellulären Cholesterin-Pools zu einer kompensatorischen Zunahme von LDL-Rezeptoren auf den Zelloberflächen, und die Clearance sowie der Katabolismus von zirkulierendem LDL wird gefördert. Zudem hemmt Pravastatin die LDL-Neusynthese, indem es die Synthese von VLDL, einer Vorstufe von LDL, in der Leber hemmt. *In vitro* Versuche und Tierversuche zeigten, dass das hydrophile Pravastatin eine hohe Gewebeselektivität zu Leber und Ileum aufweist, d.h. zu denjenigen Geweben mit der höchsten Cholesterin-Synthese im Körper. Im Gegensatz zu anderen Statinen wird in den übrigen Geweben (z.B. Linse, Testes, Muskeln) nur eine geringe oder keine Aktivität beobachtet.

Im Tierversuch war Pravastatin in der Zerebrospinalflüssigkeit nicht nachweisbar. Pravastatin beeinflusst die Plasmaspiegel von Lipoprotein (a) und Fibrinogen, welche bekannte unabhängige biochemische Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit sind, nicht nachteilig.

**Klinische Studie zur primären Hypercholesterinämie**

Dosis-/Wirkungsbeziehung von Pravastatin\*, Verabreichung 1x täglich vor dem Schlafengehen:

Dosis	Gesamtcholesterin	LDL-C	HDL-C	TG
10 mg	-16%	-22%	+7%	-15%
20 mg	-24%	-32%	+2%	-11%
40 mg	-25%	-34%	+12%	-24%

\* Abweichung vom Basiswert nach 8-wöchiger Behandlung.

Eine therapeutische Wirkung ist innerhalb von 1 Woche erkennbar. Die maximale Wirkung tritt oft bereits nach 4 Wochen Therapie auf und wird über ausgehende Behandlungszeiträume aufrechterhalten.

**Weitere Klinische Studien**

Pravastatin reduzierte bei Patienten mit mässiger Hypercholesterinämie und atherosklerose-bedingter kardiovaskulärer Erkrankung und bei Patienten nach Myokardinfarkt mit durchschnittlichem (normalem) Cholesterin sowohl die Atherosklerose-Progression als auch die kardiovaskulären Ereignisse.

In der WOSCOP-Studie (West of Scotland Coronary Prevention Study) wurden 6595 männliche Patienten (45-64 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin 7,0 ± 0,6 mmol/l) ohne vorangegangenen Myokardinfarkt untersucht. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Standardbehandlung (inkl. Diätempfehlungen) entweder Pravastatin (n= 3302) 1x täglich 40 mg oder Placebo (n= 3293) während einer medianen Zeitdauer von 4,8 Jahren.

Resultate der WOSCOP-Studie	Reduktion	p-Wert
Primärer Endpunkt: Tod wegen koronarer Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt	-31%	<0,001
Kardiovaskuläre Mortalität (inkl. Hirnschlag)	-32%	0,03
Gesamt mortalität*	-24%	0,04
Bypass oder PTCA	-37%	0,009
Koronarangiographie	-31%	0,007



# Procain-Penicillin Streuli

Nicht-kardiovaskuläre Mortalität	-11%	p= 0,54
	(nicht signifi-	
	kant)	

\* korrigiert nach Risikofaktoren.

Der Effekt trat bereits innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate auf. Pravastatin reduzierte das Risiko für schwere koronare Ereignisse in ähnlichem Ausmass über den gesamten Bereich der Ausgangswerte von LDL-Cholesterin und unabhängig von den untersuchten Altersgruppen. PLAC-I (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries) und PLAC-II (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Carotid Arteries) sind randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Regressionsstudien bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

Resultate der PLAC-I und PLAC-II-Studien

	PLAC-I	PLAC-II
Koronare Herzkrankheit, Angiographie	Status nach Myokardinfarkt oder angiographische koronare Herzkrankheit	
und		Karotis-Sklerose

Patientenzahl	408	151
---------------	-----	-----

Dosierung	40 mg	10-40 mg
-----------	-------	----------

Myo-kardinfarkt*	Placebo: 10,5%	Placebo: 13,3%
	Pravastatin: 2,7%	Pravastatin: 2,7%
	p= 0,006	p= 0,018

Nicht-tödlicher Myokardinfarkt und Gesamt-mortalität	Placebo: 11,6%	Placebo: 17,1%
	Pravastatin: 4,4%	Pravastatin: 6,7%
	p= 0,02	p= 0,049

\* 3-Jahres-Rate nach Kaplan-Meier.

In der CARE-Studie (Cholesterol and Recurrent Events) wurden 4159 Männer und Frauen, die nach einem Myokardinfarkt einen Gesamtcholesterinspiegel unter 6,2 mmol/l hatten (d.h. mit einer nach einem Myokardinfarkt üblichen Cholesterinkonzentration) während durchschnittlich 4,9 Jahren mit Pravastatin 1x 40 mg täglich behandelt. Der durchschnittliche Gesamtcholesterin-Ausgangswert lag bei 5,4 mmol/l. Die Risikoreduktion für diesen Endpunkt war sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern signifikant.

Resultate der CARE-Studie

	Reduktion	p-Wert
Primärer Endpunkt: Tod wegen koronarer Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt	-24%	0,003
Bypass oder PTCA	-27%	<0,001
Hirnschlag	-31%	0,03

Eine Multivarianz-Analyse der CARE-Daten zeigte, dass die erreichte LDL-Konzentration (Senkung auf ca. 3,2 mmol/l) ein signifikanter, aber nicht linearer Indikator für die Rate von Koronareignissen ist. Unter der Voraussetzung, dass eine LDL-Konzentration von ca. 3,2 mmol/l erreicht wird (in CARE bei über 90% der Patienten unter Pravastatin erreicht), können evtl. auch Dosen von unter 40 mg Pravastatin eine Reduktion des Risikos für Koronareignisse bewirken.

## Pharmakokinetik

### Absorption

Pravastatin ist die aktive Wirkstoff-Form. Nach oraler Verabreichung wird Pravastatinsalz rasch absorbiert, wobei maximale Blutspiegel 1-1,5 h nach Applikation erreicht werden. Basierend auf der Wiederfindungsrate von radioaktiv markiertem Wirkstoff im Urin wurde ermittelt, dass durchschnittlich 34% des oral verabreichten Pravastatins absorbiert werden; die absolute

Bioverfügbarkeit beträgt ca. 17%.

Die Senkung erhöhter Blutfettwerte durch Pravastatin ist unabhängig von der An- resp. Abwesenheit von Nahrung im Gastrointestinaltrakt. Daher ist der pharmakokinetische Befund, dass Nahrung im Gastrointestinaltrakt die Bioverfügbarkeit von Pravastatin verringert, ohne klinische Bedeutung. Die Serumkonzentration von Pravastatin (AUC = area under the curve), maximale

Serumkonzentration (Cmax) und minimale Steady-State-Konzentration (Cmin) sind direkt proportional zur verabreichten Dosis.

Pravastatin, 1x täglich vor dem Schlafengehen verabreicht, zeigt eine marginal bessere Wirksamkeit als eine morgendliche Gabe, trotz einer geringeren systemischen Bioverfügbarkeit.

### Distribution

Das Verteilungsvolumen von Pravastatin im Steady-State beträgt 0,5 l/kg (VDss). Aufgrund der extensiven Aufnahme von Pravastatin in die Leber sowie seines Metabolismus besitzen Plasmakonzentrationswerte nur beschränkte Aussagekraft hinsichtlich lipidsenkender Wirkung. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 50%, ein kleiner Anteil der oralen Dosis tritt in die Muttermilch über.

In vitro Studien zeigten ferner, dass Pravastatin deutlich mehr in Hepatozyten aufgenommen wird als in andere Zellen.

### Metabolismus

In der Leber unterliegt Pravastatin einem extensiven First-Pass-Effekt von ca. 66% der absorbierten oralen Dosis.

Der Hauptmetabolit von Pravastatin ist das 3-Alpha-hydroxyisomer. Dieser Metabolit zeigt 1/10-1/40 der HMG-CoA-Reduktase-Hemmwirkung von Pravastatin. Pravastatin wird nicht signifikant über das CYP-P450-System metabolisiert und ist kein Substrat oder Hemmer von P-Glykoprotein.

### Elimination

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit (T<sub>1/2</sub>β) von Pravastatin nach oraler Verabreichung beträgt 1,5 bis 2 h, wobei ungefähr 20% der radioaktiv markierten Substanz über den Urin und 70% über die Faeces ausgeschieden werden. Nach intravenöser Applikation von radioaktiv markiertem Wirkstoff an gesunden Freiwilligen teilte sich die totale Körperclearance folgendermassen auf: 47% renale Exkretion, 53% nicht-renale Eliminationswege (z.B. biliäre Exkretion und Biotransformation). Eine Kumulierung der Substanz im Blut konnte bei 1 oder 2x täglicher Verabreichung nicht festgestellt werden.

### Kinetik spezieller Patientengruppen

Bei Nieren- oder Leberinsuffizienz kann es zu einer Wirkstoffkumulation kommen, obwohl es aufgrund der zwei Eliminationswege von Pravastatin möglich erscheint, dass ein kompensatorischer Mechanismus eine ausreichende Ausscheidung ermöglicht.

Patienten mit einer alkoholisch bedingten Leberzirrhose wiesen eine verminderte hepatische Clearance mit einer grösseren AUC und höheren Spiegeln der Metaboliten von Pravastatin auf; kompensatorisch resultierte ein Anstieg der renalen Exkretion.

Bei älteren Patienten (>65 Jahre) wurde ebenfalls eine grössere AUC festgestellt. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Studien vor.

## Präklinische Daten

Studien an Mäusen mit Pravastatin-Dosierungen von 10 bis 100 mg/kg/tägl. zeigten kein karzinogenes Potential, während Dosierungen von 250 und 500 mg/kg/tägl. (ca. 155x die maximale Humandosis in mg/kg) eine statistisch signifikante Zunahme hepatozellulärer Karzinome bei

Weibchen und Männchen zeigte. Zudem war bei den letztgenannten Dosierungen die Inzidenz von Lungenadenomen bei den Weibchen signifikant erhöht.

Bei männlichen Ratten zeigten Pravastatin-Dosierungen von 100 mg/kg/tägl. (ca. 60x die maximale Humandosis in mg/kg) eine statistisch signifikante Zunahme von hepatozellulären Karzinomen. Solche Veränderungen wurden weder bei männlichen Ratten mit Pravastatin-Dosierungen von ≤40 mg/kg/tägl. (25x die maximale Humandosis in mg/kg) noch bei weiblichen Ratten in irgendeiner Dosierung festgestellt.

Genotoxikologische Studien mit Pravastatin ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

## Sonstige Hinweise

### Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Exp.» bezeichneten Datum verwendet werden.

### Besondere Lagerungshinweise

Pravastatin Streuli Tabletten sollen in der Originalpackung, bei Raumtemperatur (15-25 °C), vor Licht und Feuchtigkeit geschützt und für Kinder unerreichbar aufbewahrt werden.

## Zulassungsvermerk

57534 (Swissmedic).

## Zulassungsinhaber

G. Streuli & Co. AG, 8730 Uznach.

## Stand der Information

Juni 2004.

# Procain-Penicillin Streuli

G. Streuli & Co. AG

Parenterales Penicillin zur intramuskulären Injektion

## Zusammensetzung

Wirkstoff: Benzylpenicillinum procainum.

1 ml enthält: Benzylpenicillinum procainum 300 000 U.I./l.E.; Lecithinum, Polyvidonum K 17; Natrii hydroxidum; Acidum citricum monohydricum; Natrii edetas; Simethiconum; Conserv.: Alcohol benzylicus 5 mg; E 218 1 mg; Aqua ad suspensionem.

## Eigenschaften/Wirkungen

Das als Procain-Salz in einer wässrigen Suspension vorliegende Penicillin G ist ein Depot-Penicillin, welches wegen seiner Säurestabilität nur parenteral angewendet werden kann. Infolge der lokalnästhetischen Eigenwirkung des Procains ist die intramuskuläre Injektion weniger schmerzhaft. Penicillin G wirkt bakterizid, indem es die Zellwandsynthese der Bakterien in der Proliferationsphase hemmt.

Procain-Penicillin ist infolge der vergleichsweise niedrigen erzielbaren Penicillin-Serumspiegel nur für die Behandlung von Infektionen mit hochsensiblen Keimen (vgl. Abschnitt «Indikationen») geeignet. Wenn hohe Penicillin-Serumspiegel erforderlich sind (z.B. bei eitriger Meningitis), ist ein lösliches Penicillin-i.v.-Injektionspräparat zu verwenden. Wenn hohe initiale Penicillin-Serumspiegel erwünscht sind, kann Procain-Penicillin mit einem löslichen Penicillin-i.v.-Injektionspräparat kombiniert werden.

Das In-vitro-Wirksamkeitsspektrum umfasst:

(1 µg = 1,67 I.E./1 I.E. = 0,6 µg)

Keimspezies MHK90 (µg/ml)

### Empfindliche Keime:

(MHK90 0,001-0,5 µg/ml)

Staphylococcus pyogenes (A)	0,004-0,03 (-0,15) µg/ml
Streptococcus pneumoniae	0,006-0,06 µg/ml
Neisseria gonorrhoeae	0,006-0,06-1,5 (-3) µg/ml
Treponema pallidum	< 0,1 µg/ml

### Bedingt empfindliche Keime:

Staphylococcus aureus	(0,006-) 0,03-0,3 - > 100 µg/ml
Streptococcus viridans	0,004-0,06 1,5 (-6) µg/ml
Clostridiae	0,02-0,3-0,6 (-6) µg/ml
Bacillus anthracis	0,02-0,3-0,6 (-1,5) µg/ml

### Resistente Keime:

Streptococcus faecalis (D)	(0,15-) 1,5-3-6 µg/ml
Pseudomonas aeruginosa	> 100 µg/ml
Klebsiella pneumoniae	> 100 µg/ml
Proteus-Arten	(6-) 30 - > 100 µg/ml
Haemophilus influenzae	(0,3-) 3 > 30 µg/ml
E. coli	> 30 µg/ml
Salmonellae	3 - > 100 µg/ml

### Empfindlichkeitsteste

Bei durch mässig empfindliche Keime verursachten Infektionen oder bei ungewisser Resistenzsituation ist die Durchführung eines Empfindlichkeitstestes zu empfehlen. Die Empfindlichkeit auf Procain-Penicillin kann anhand von standardisierten Verfahren, wie sie beispielsweise vom National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) empfohlen werden, mit Disk- (Penicillin Testblättchen) oder Verdünnungstests bestimmt werden. Dabei werden vom NCCLS die folgenden Parameter als Empfindlichkeitskriterien empfohlen.



Disktest (10 µg/ml)

Durchmesser (mm)

sensibel intermediär resistent

für Staphylokokken	> 29	-	< 28
für Streptokokken (ausser Enterokokken)	> 28	20-27	< 19
für Enterokokken	> 15	-	< 14
für <i>L. monocytogenes</i>	> 20	-	< 19

Verdünnungstest

MHK (µg/ml)

		sensibel	resistent
für Staphylokokken	< 0,1	Betalaktamase	
für Streptokokken (ausser Enterokokken)	< 0,12	> 4	
für Enterokokken	-	> 16	
für <i>L. monocytogenes</i>	< 2	> 4	

### Resistenz

Unter den Staphylokokken und den Gonokokken ist eine Zunahme resistenter Varianten zu beobachten. Die Häufigkeit primärer Resistenz bei Staphylokokken ist örtlich sehr verschieden (30-50-80%), bei Pneumokokken und Gonokokken noch gering, aber mit zunehmender Tendenz. Multiresistente Pneumokokken-Stämme sind nicht nur gegen Benzylpenicillin resistent, sondern auch gegen Tetracycline, Chloramphenicol, Erythromycin und Clindamycin, z.T. auch gegen Rifampicin. Benzylpenicillinresistente Gonokokken aus Ostasien sind meist auch unempfindlich gegen Tetracycline, Erythromycin und Spectinomycin. Sekundäre Resistenzentwicklungen erfolgen während der Therapie selten und stellen sich als Mehrstufenresistenz langsam ein (durch Mutation, Selektion resistenter Varianten, Induktion von Penicillinasen). Durch diese, von manchen Bakterien gebildeten Betalaktamase wird der Betalaktam-Ring des Penicillins hydrolytisch gespalten, wobei inaktive Penicilloyl-Verbindungen entstehen.

Zwischen Benzylpenicillin und den «Oralpenicillinen» (z.B. Phenoxymethylpenicillin) besteht eine Kreuzresistenz.

Ein Wirkungsantagonismus besteht bei gleichzeitiger Einnahme von bakteriostatisch wirksamen Antibiotika wie z.B. Tetracyclinen oder Chloramphenicol.

Zu anderen Penicillinen besteht Kreuzresistenz, Kreuzallergie zu Cephalosporinen ist möglich. Penicillin G ist nicht penicillinasefest.

### Pharmakokinetik

Wegen mangelnder Säurestabilität ist eine orale Anwendung nicht sinnvoll.

#### Absorption

Das schwer lösliche, intramuskulär verabreichte Procain-Penicillin G wird sehr langsam von der intramuskulären Injektionsstelle in den Blutstrom abgegeben und durch Hydrolyse in Penicillin G umgewandelt. Diese Kombination von Hydrolyse und langsamer Resorption führt zu Blutserumkonzentrationen, die viel niedriger, aber auch wesentlich langanhaltender als bei anderen parenteral verabreichten Penicillinen sind. Maximale Serumkonzentrationen von Penicillin G werden innerhalb von 1-4 Stunden erhalten. Eine wirksame Konzentration wird dann noch 1-2 Tage später festgestellt.

Bei intramuskulärer Injektion von Procain-Penicillin ergeben sich folgende Beziehungen zwischen Dosis, max. Penicillin-Serumspiegel und Wirkungsdauer:

Dosis	Max. Serumspiegel	Serumspiegel nach 24 h
300 000 I.E.	1,5 I.E./ml	0,2 I.E./ml
600 000 I.E.	1,6 I.E./ml	0,3 I.E./ml
4 Mio. I.E.	6-8 I.E./ml	0,2 I.E./ml

Bei einer Dosis von 300 000 I.E. werden maximale Serumspiegel nach 1-3 Stunden erreicht.

#### Distribution

Plasmaeiweissbindung: ca. 60% (an Albumin).

Verteilungsvolumen: 0,3 l/kg (bei Kindern ca. 0,75 l/kg).

Benzylpenicillin besitzt eine gute Gewebegängigkeit in Niere, Lunge, Leber, Schleimhaut, Haut, Prostata, Galle, Lymphe und Gelenkflüssigkeit. Die Diffusion in Muskulatur, Knochen, Nervengewebe und Gehirn ist schlecht. Die Liquorgängigkeit ist gering, bei entzündeten Meningen allerdings deutlich erhöht.

Benzylpenicillin ist plazentagängig. Im fötalen Kreislauf findet man 10-30% der mütterlichen Plasmakonzentration. Hohe Konzentrationen werden auch im Fruchtwasser erreicht. Dagegen ist der Übergang in die Milch gering (5-10% der Plasmawerte).

#### Metabolismus

16-30% einer verabreichten Penicillin G-Dosis werden in der Leber durch Hydrolyse des Betalaktam-Rings zu Penicilloinsäure metabolisiert. Sie ist der Hauptmetabolit der mikrobiologisch inaktiv ist.

Ein kleinerer Anteil wird in 6-Aminopenicilloinsäure verwandelt.

Ausserdem scheint es, dass der Wirkstoff in geringem Ausmass hydroxyliert wird zu einem oder mehreren Metaboliten.

#### Elimination

Da Penicillin G langsam resorbiert wird nach i.m. Verabreichung von Procain-Penicillin G, ist die Ausscheidung im Urin dementsprechend lang.

Die Serumhalbwertszeit von Penicillin G beträgt 0,4-0,9 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt fast vollständig renal (vor allem durch tubuläre Sekretion), und zwar 60% und mehr in unveränderter Form ( $Q_o = 0,4$ ). Ca. 32% werden biliär eliminiert.

#### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Bei Säuglingen, im Alter sowie bei Patienten mit Nierenschäden ist die Ausscheidung von Penicillin verlangsamt.

Orales Probenecid hemmt die tubuläre Sekretion des Penicillin G und verlängert somit die Serumkonzentration des Wirkstoffes.

Penicillin G wird durch Hämodialyse entfernt. Die Peritoneal-Dialyse ist weniger wirksam.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zur parenteralen Behandlung von Infektionen mit penicillinempfindlichen Pneumokokken, Streptokokken, penicillinasefesten Staphylokokken sowie Treponema pallidum und Neisseria gonorrhoeae.

#### Dosierung/Anwendung

##### Übliche Dosierung

**Erwachsene:** 1-2 mal täglich 300 000-600 000 I.E. Procain-Penicillin intramuskulär.

##### Spezielle Dosierungsanweisung

**Dosierung bei Gonorrhoe:** 3 Tage lang täglich 4-4,8 Mio. I.E. Procain-Penicillin intramuskulär (auf zwei Seiten verteilt) + 1 g Probenecid (z.B. Benemid®) peroral.

##### Dosierung bei Syphilis

a) Frühsyphilis (primäre, sekundäre und frühlatente Syphilis bis zum Ende des 1. Jahres nach der Infektion): Mindestens 10 Tage lang täglich 600 000-1,2 Mio. I.E. Procain-Penicillin intramuskulär.

b) Übrige Syphilis einschliesslich Spätsyphilis: 3 Wochen lang täglich 600 000-1,2 Mio. I.E. Procain-Penicillin intramuskulär.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhalten die gleiche Initialdosis wie Nierengesunde. Abhängig von der glomerulären Filtrationsrate bzw. dem Serumkreatinin sollte die Erhaltungsdosis reduziert bzw. das Dosierungsintervall verlängert werden.

##### Korrekte Art der Anwendung

Procain-Penicillin G wird tief i.m. injiziert. Es darf auf keinen Fall i.v., intravaskulär oder intraarteriell verabreicht werden.

Die i.m. Injektion muss langsam, bei gleicher Geschwindigkeit erfolgen, damit die Nadel nicht blockiert wird.

Die Injektion muss sofort gestoppt werden, wenn der Patient sich über einen Schmerz beklagt. Bei Kindern jünger als 2 Jahre kann die verabreichte Dosis an zwei verschiedenen Orten injiziert werden.

#### Anwendungseinschränkungen

##### Kontraindikationen

Benzylpenicillin darf nicht angewendet werden:

Bei Patienten mit nachgewiesener Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks. Bei gleichzeitiger Überempfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen ist an eine mögliche, selten auftretende Kreuzallergie mit Benzylpenicillin zu denken. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Urtikaria usw. geboten, da bei ihnen eher Überempfindlichkeitsreaktionen vorkommen.

Vorsicht mit hohen Dosen (> 10 Mio. I.E.) bei Niereninsuffizienz und Krampfbereitschaft (Gefahr der Neurotoxizität). Bei schwerer Niereninsuffizienz darf Ben-

zylpenicillin-Kalium nicht verabreicht werden (Elektrolyt-Störungen).

#### Vorsichtsmassnahmen

Berichtet wurde über schwere und gelegentlich tödliche (anaphylaktische) Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten unter Penicillinbehandlung. Ein anaphylaktischer Schock erfordert die übliche Therapie mit Adrenalin, Kortikosteroiden, Antihistaminika und sorgfältiger Überwachung der Patienten.

Bei Patienten mit Asthma, Heuschnupfen, Urtikaria oder anderen Allergien in der Anamnese ist Penicillin mit Vorsicht anzuwenden. Bei solchen Patienten sollte vor der Behandlung ein Test zur Prüfung der Überempfindlichkeit gegen Penicilline (Scratch-Test) durchgeführt werden. Treten allergische Reaktionen auf, ist Penicillin unverzüglich abzusetzen.

Die Antibiotikabehandlung kann zu einem Überwuchern durch nicht empfindliche Keime führen. Die ständige Überwachung des Patienten ist daher unerlässlich. Treten während einer Behandlung neue Bakterien- oder Pilzinfektionen auf, sollte das Medikament abgesetzt werden und geeignete Massnahmen eingeleitet werden.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie B.

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für die Föten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

Unter diesen Bedingungen sollte Procain-Penicillin G nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden.

Procain-Penicillin G wird in der Muttermilch ausgeschieden. Wie bei allen Penicillinen können beim gestillten Säugling gelegentlich Diarrhoe und Candidose auftreten. Ebenso muss die Möglichkeit einer Sensibilisierung des Säuglings in Betracht gezogen werden. Bei Verabreichung von Procain-Penicillin G ist deshalb Vorsicht geboten.

#### Unerwünschte Wirkungen

Wie bei anderen Penicillinen (insbesondere bei hochdosierter parenteraler Gabe) können folgende unerwünschte Wirkungen auftreten:

##### Überempfindlichkeitsreaktionen

Morbilliforme Exantheme, Juckreiz, Urtikaria, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, epidermale Nekrolyse, Erythema nodosum, angioneurotisches Ödem, Vasculitis, Purpura, arterielle Gefässverschlüsse, Asthma bronchiale, pulmonale Infiltrate mit Eosinophilie, Serumkrankheits-Syndrom, Arzneimittelfieber, anaphylaktische Reaktionen. Die Angaben zur Häufigkeit allergischer Reaktionen schwanken zwischen < 1-10%. Anaphylaktische Schockreaktionen treten bei 1-5 von 10 000 mit Penicillin behandelten Patienten auf.

##### Wirkungen auf Blut und Blutbestandteile

Eosinophilie, Leukozytopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Panzytopenie, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Blutgerinnungsstörungen, positiver direkter Coombs-Test bei etwa 3% der Patienten, die 10 Mio. I.E. oder mehr täglich erhalten.

##### Wirkungen auf die Niere

Sehr selten nach hochdosierter, längerdauernder Therapie Auftreten einer interstiellen Nephritis. Neben Proteinurie, Hämaturie bestehen meist Fieber, Eosinophilie und Exantheme. Es kann sich eine schwere Niereninsuffizienz mit Anurie entwickeln.

##### Wirkungen auf die Leberfunktion

In Einzelfällen wurde von einer Hepatitis und/oder Cholestase berichtet. Diese Ereignisse traten im Gefolge oder begleitend mit Schock, Exanthenen, exfoliativer Dermatitis, Fieber und/oder Eosinophilie oder einem Serumkrankheitssyndrom auf.

##### Beeinflussung des Magen-Darm-Traktes

Glossitis, Stomatitis, schwarze Haarzunge, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen. Bei schweren und lang anhaltenden Durchfällen ist an eine pseudomembranöse Kolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Nach Absetzen des Penicillins, ist eine geeignete Therapie (z.B. Vancomycin® oral 4mal 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

##### Wirkungen auf das Nervensystem

Benommenheit, Halluzinationen, Hyperreflexie und Myoklonien. Letztere können in fokale, später generalisierte Krampfanfälle und komatöse Zustände übergehen. Neurotoxische Reaktionen im Rahmen einer hochdosierten Penicillin-Therapie sind selten, gefährdet sind Patienten mit einer Penicillin-Dosierung von über 40-60 Mio. I.E. pro Tag. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz muss ab einer Dosis von 20 Mio. I.E. pro Tag mit neurotoxischen Reaktionen gerechnet werden.

##### Jarisch-Herxheimer-Reaktionen

Zu Beginn einer Lues-Behandlung (meist 2-12 Stunden nach der ersten Dosis) kann eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion auftreten; es kommt zu Fieber,

# Prodafem®

Schüttelfrost und zu Aktivierungen syphilitischer Läsionen.

## Lokale Reaktionen

Schmerzreaktionen bei intramuskulärer Anwendung, Reizungen der Venenwand bis zur Thrombophlebitis bei intravenöser Gabe.

## Schäden durch nicht korrekte Applikation

Versehentliche intravasculäre Gabe von Procain- oder Benzathin-Penicillin G kann zur Querschnittslähmung (infolge Myelitis), zur Gangrän von Fingern, Zehen oder Teilen der Extremität, auch zu Nekrosen oder Ödembildung an der Injektionsstelle führen. Die Injektion in einen Nerv oder in seine nächste Umgebung kann bleibende neurologische Schäden hervorrufen.

## Interaktionen

Eine gleichzeitige Gabe von Benzylpenicillin und bakteriostatisch wirkenden Antibiotika (z.B. Tetracycline, Sulfonamide, Chloramphenicol) verhindert, dass die Keime in die Wachstumsphase eintreten und dadurch penicillinempfindlich werden, Keime, die während der Behandlung nicht in die Wachstumsphase kommen, überleben als sogenannte «Persister» (penicillinunempfindlich, aber nicht resistent).

Probenecid hemmt die renale Exkretion von Penicillin und verlängert so die Eliminationshalbwertszeit. Bei wiederholter Verabreichung von Penicillin kommt es dann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Penicillin (beabsichtigte Kumulation).

Eine Verlängerung der Halbwertszeit der Elimination ist auch bei gleichzeitiger Gabe von Salicylaten, Indometacin, Phenylbutazon und Sulfinpyrazon möglich.

Die gleichzeitige Gabe von hohen Dosen Penicillin G und Antikoagulantien kann zu Blutungskomplikationen führen.

Penicilline können vorübergehend den Plasmaspiegel von Östrogenen und Gestagenen senken. Die Wirkung oraler Kontrazeptiva ist deshalb unsicher.

Bei Durchfällen kann die Resorption anderer oral verabreichter Medikamente vermindert werden.

## Überdosierung

Die geringe Toxizität von Penicillin G erlaubt Dosierungen in einem weiten Bereich, so dass Überdosierungen bei normaler Nierenfunktion nicht zu erwarten sind.

In seltenen Fällen kann es zu neurotoxischen Erscheinungen (EEG-Veränderungen, Muskelzuckungen, Krämpfen) kommen. Neurotoxische Erscheinungen treten im allgemeinen 8-72 Stunden nach Beginn einer Therapie mit Penicillin G auf und gehen in der Mehrzahl der Fälle innert 12-72 Stunden nach Abschluss der Therapie zurück.

Antikonvulsiva (Diazepam, Phenobarbital, Phenytoin) vermögen die Erscheinungen zu verstärken.

## Sonstige Hinweise

### Inkompatibilitäten

Penicillin ist unbeständig gegenüber Säuren, Alkalien, Oxidationsmitteln, Alkoholen, Schwermetallionen und erhöhten Temperaturen. Der Zusatz weiterer Medikamente zur Penicillin-Lösung sollte unterbleiben, Injektionsspritzen, die mit Alkohol in Berührung gekommen sind, sollen vor der Durchführung einer Penicillin-Behandlung sorgfältig mit Aqua ad injectabilia ausgespült werden.

Penicillin G ist mit allen Infusionslösungen, deren pH-Wert im deutlich sauren oder alkalischen Bereich liegt (pH < 5 bzw. > 8) nicht kompatibel.

### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Folgende Bestimmungen können zu einem falsch positiven Test führen:

nichtenzymatische Harnzuckerreaktionen, Urobilinogenachweis, Aminosäure-Bestimmung mit Ninhydrin, Eiweiss-Bestimmung im Urin nach Präzipitationsverfahren, Folin-Ciocalteu-Reagenz nach Lowry oder Biuret-Methode.

In elektrophoretischen Methoden zur Albumin-Bestimmung kann eine Bisalbuminämie vorgetäuscht werden.

Bei der Bestimmung von 17-Ketosteroiden im Urin können erhöhte Werte auftreten.

### Haltbarkeit/Lagerung

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Das Präparat muss in der Originalpackung im Kühlschrank (2-8 °C) aufbewahrt werden.

Das Präparat soll nicht gefroren werden.

### IKS-Nummern

32434.

### Stand der Information

Januar 1994.

RL88

# Prodafem®

Pfizer AG

## AMZV 9.11.2001

### Zusammensetzung

Wirkstoff: Medroxyprogesteronacetat.

### Hilfsstoffe

Die Tabletten zu 2,5 mg enthalten: Color.: E110 Gelborange S, Excip. pro compresso. Die Tabletten zu 5 mg enthalten: Color.: E132 Indigotin, Excip. pro compresso.

Die Tabletten zu 10 mg enthalten: Excip. pro compresso.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tabletten zu 2,5 mg, 5 mg und 10 mg Medroxyprogesteronacetat.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Hormonsubstitutionstherapie: Als Ergänzung der Oestrogen-therapie in der Prä- und Postmenopause.

Menopausale vasomotorische Störungen bei Patientinnen, bei denen Oestrogene kontraindiziert sind.

Dysfunktionelle Blutungen, beruhend auf einer Störung des hormonalen Gleichgewichts (z.B. in der Prämenopause), nach Ausschluss organischer Ursachen.

Diagnostische Anwendung: Zur Diagnose der primären und sekundären Amenorrhoe (Gestagen-Test). Vor Durchführung des Tests muss ein negativer immunologischer Schwangerschaftstest vorliegen.

### Dosierung/Anwendung

#### Hormonsubstitutionstherapie

Sequentielle Dosierungsempfehlungen für Prodafem in Kombination mit einem Oestrogen a) Zyklische Verabreichung von Prodafem und Oestrogen

In den letzten 10-12 Tagen einer 3-wöchigen Oestrogen-therapie wird zusätzlich täglich 1 Tablette Prodafem 5 mg bzw. 10 mg gegeben, gefolgt von einer 1wöchigen Pause.

b) Sequentielle Verabreichung von Prodafem und kontinuierliche Verabreichung von Oestrogen Bei kontinuierlicher Oestrogen-therapie wird in den ersten 10-12 Tagen des Kalendermonats zusätzlich täglich 1 Tablette Prodafem 5 mg bzw. 10 mg verabreicht.

Bei der sequentiellen Verabreichung von Prodafem sollte es zwischen dem 3. und 7. Tag nach Absetzen von Prodafem zu einer gestagenen Abbruchblutung kommen.

Kontinuierliche Dosierungsempfehlung für Prodafem in Kombination mit einem Oestrogen Zusammen mit der kontinuierlichen Oestrogen-therapie wird ebenfalls kontinuierlich täglich 1 Tablette Prodafem 2,5 mg bzw. 5 mg verabreicht.

Bei diesem Schema treten keine regelmässigen Blutungen mehr auf und nach einigen Monaten bleiben die Blutungen oft ganz aus. Die Anwendung dieses Dosierungsschemas wird frühestens drei Jahre nach der Menopause empfohlen.

Die kontrollierten klinischen Studien zu diesem Dosierungsschema wurden hauptsächlich mit konjugierten Oestrogenen durchgeführt; es liegen noch wenige Daten zur Langzeitanwendung vor.

#### Vasomotorische Störungen

(Bei Patientinnen, bei denen Oestrogene kontraindiziert sind.)

Täglich 1 bis 2 Tabletten Prodafem 10 mg.

#### Dysfunktionelle Blutungen

(Nach Ausschluss einer organischen Ursache.)

Täglich 1 Tablette Prodafem 5 mg resp. 10 mg während 10 Tagen führt im Verlauf der Behandlung zum allmählichen Aufhören der dysfunktionellen Blutung. 3-7 Tage nach Absetzen des

Medikamentes kommt es zu einer gestagenen Entzugsblutung. In den nächsten 2 bis 3 Zyklen wird ab dem 16. Tag täglich 1 Tablette zu 5 mg resp. 10 mg während 10 Tagen verabreicht. Anschliessend wird die Medikation abgesetzt, um zu beobachten, ob spontane Perioden auftreten.

#### Diagnose der primären und sekundären Amenorrhoe

(Nach Ausschluss einer Schwangerschaft.)

Täglich 1 Tablette Prodafem 5 mg resp. 10 mg während 10 Tagen. Hat vorgängig eine Proliferation des Endometriums durch adäquate Mengen von endogenem Oestrogen stattgefunden, sollte innerhalb von 3 bis 7 Tagen eine gestagene Entzugsblutung auftreten. Dies spricht für eine intakte Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Endometrium-Achse.

### Kontraindikationen

Prodafem Tabletten sind kontraindiziert:

bei Thrombophlebitis, thromboembolischen Störungen oder Hirnschlag, auch in der Anamnese, bei vermuteter oder bestehender Schwangerschaft sowie als Schwangerschaftstest, bei Fehlgeburt oder unvollständigem Abort,

bei nachgewiesenen oder vermuteten Neoplasien der Brust oder der Geschlechtsorgane, bei ungeklärten gynäkologischen Blutungen,

bei Leberfunktionsstörungen,

bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Medroxyprogesteronacetat oder einen anderen Inhaltstoff. Porphyrrie.

### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Vor der Behandlung mit Prodafem muss die Patientin sorgfältig untersucht werden, wozu speziell die Brust, Ovarien und Uterus gehören. Ein Pap-Abstrich soll durchgeführt werden.

Da während einer Oestrogen-Gestagen-Kombinationstherapie vereinzelt thromboembolische Erkrankungen (siehe «Unerwünschte Wirkungen») auftreten können, muss sorgfältig auf erste Anzeichen einer solchen Erkrankung geachtet werden. Beim Auftreten solcher Symptome muss das Präparat sofort abgesetzt werden. Die Patientin muss angewiesen werden, bei Symptomen eines thromboembolischen Ereignisses (wie z.B. schmerzhafte Schwellung eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Atemnot) den Arzt umgehend aufzusuchen.

Bei Patientinnen, bei denen eine akute Verschlechterung des Sehvermögens, Exophthalmus, Diplopie oder erstmalig migräneartige oder ungewohnt starke Kopfschmerzen auftreten, ist das Präparat abzusetzen. Die Patientinnen müssen sorgfältig ophthalmologisch untersucht werden, um das Vorhandensein eines Sehnervpapillenödems oder vaskulärer Läsionen der Netzhaut auszuschliessen, bevor mit der Medikation fortgefahren wird.

Beim Auftreten von vaginalen Blutungen ungeklärter Ursache sollten organische Gründe in Betracht gezogen werden und entsprechende diagnostische Abklärungen durchgeführt werden.

Das Präparat soll ebenfalls abgesetzt und die Patientin gründlich untersucht werden, wenn während der Behandlung Leber- oder Gallenfunktionsstörungen (siehe «Unerwünschte Wirkungen») auftreten.

Bei einigen Patientinnen, die mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen behandelt werden, tritt eine Verminderung der Glukosetoleranz auf. Der Mechanismus ist nicht bekannt. Diese Tatsache sollte bei der Behandlung sämtlicher Patientinnen, besonders aber bei Diabetikerinnen, berücksichtigt werden.

Die Behandlung mit Gestagenen kann, v.a. bei Verabreichung höherer Dosen, zu

Flüssigkeitsretention und Gewichtszunahme führen. Patientinnen mit vorbestehenden Erkrankungen, die dadurch verschlimmert werden können (wie z.B. Asthma, Migräne, Herz- oder Nierenfunktionsstörungen, Epilepsie), müssen sorgfältig beobachtet werden.

Patientinnen mit Depressionen in der Anamnese müssen während einer Behandlung mit Prodafem sorgfältig beobachtet werden. Es kann vorkommen, dass sich einige Patientinnen über depressive Verstimmungen ähnlich dem prämenstruellen Syndrom beklagen. Sollten unter der Behandlung mit Prodafem schwere Depressionen auftreten, so ist das Präparat abzusetzen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung eines Oestrogens ist die Fachinformation des Präparates, insbesondere bzgl. Anwendungseinschränkungen, zu beachten.

Bei langfristiger kombinierter Estrogen-Gestagen-Therapie nach der Menopause ist besonders die Erhöhung des Risikos eines Brustkrebses sowie von kardiovaskulären, cerebrovaskulären und thromboembolischen Ereignissen zu berücksichtigen.

Die Wirkungen einer Langzeitbehandlung mit Medroxyprogesteronacetat auf die Funktion der Hypophyse, Ovarien, Uterus, Nebennieren und Leber wurden bisher nicht systematisch untersucht. Prodafem ist nicht geeignet, die zur Verhinderung des Auftretens oder des Fortschreitens einer postmenopausalen Osteoporose sonst üblichen Oestrogene zu ersetzen.

Bei Patientinnen mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Azofarbstoffen, Acetylsalicylsäure und anderen Prostaglandinhemmern sollen die Tabletten zu 2,5 mg mit Vorsicht verwendet werden (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Die Behandlung mit Prodafem kann bei prämenopausalen Patientinnen das Eintreten des Klimakteriums verschleiern.

Bei der kontinuierlichen Dosierung von Prodafem in der Hormonsubstitutionstherapie können Schmierblutungen auftreten, die im Laufe der Behandlung reduziert werden.

Bei der Einsetzung endometrialer oder endozervikaler Gewebeproben muss der Pathologe über die Gestagenbehandlung informiert werden.

Der Patientin soll empfohlen werden, auf übermässigen Alkohol- und Nikotinkonsum zu verzichten.

#### Verringerung der Knochenmineraldichte

Medroxyprogesteronacetat (MPA)-Injektionen verringern den Oestrogenspiegel im Serum und werden mit

einem signifikanten Knochenmineraldichte (BMD)-Verlust in Verbindung gebracht, da sich der Knochenstoffwechsel auf einen niedrigeren Oestrogenspiegel einstellt.

Bei Jugendlichen und jungen Frauen, welche eine MPA-Injektionsuspension (Depot) zur Kontrazeption erhielten, wurde in mehreren Studien eine erhebliche (zum Teil langsam reversible) Abnahme der BMD beobachtet. Für Frauen, welche MPA mit der Indikation «menopausale vasomotorischen Störungen bei Patientinnen, bei den Oestrogene kontraindiziert sind», erhalten, liegen keine kontrollierten Studien vor. Jedoch kann eine negative Wirkung von MPA auf den Knochenmineralstoffwechsel in dieser hinsichtlich Knochenmineraldichte kritischen Altersgruppe angenommen werden. Bei Frauen mit Risikofaktoren für Osteoporose (z.B. Stoffwechsel- und Malabsorptions-erkrankungen, chronischer Alkohol- bzw. Nikotinmissbrauch, ausgeprägtes Osteoporoserisiko in der Familiengeschichte oder Langzeitbehandlung mit anderen Arzneimitteln, welche die Knochendichte verringern können, z.B. Antikonvulsiva oder Kortikosteroide) kann eine Behandlung mit MPA zu einem zusätzlichen Risiko führen. Es wird empfohlen, bei allen Frauen auf eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung zu achten. Die BMD soll regelmässig kontrolliert werden. In jedem Fall muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis vor jeder Behandlung und regelmässig während der Behandlung sorgfältig evaluiert werden.

#### Interaktionen

Die gleichzeitige Verabreichung mit Aminogluthethimid kann die Bioverfügbarkeit von Medroxyprogesteronacetat signifikant erniedrigen.

Gewisse andere Medikamente können bei gleichzeitiger Verabreichung die Wirksamkeit von Steroidhormonen über eine Steigerung ihres metabolischen Abbaus (z.B. Barbiturate, Antibiotika, [Rifampicin] oder Antiepileptika [Barbexaclon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon]), oder über eine Schädigung der Darmflora (z.B. Ampicillin oder Tetracyclin) verringern.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Die Einnahme von Prodafem ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert. Vor Beginn der Einnahme des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschliessen. Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein oder wird eine solche vermutet, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt zu konsultieren.

Die vorhandene Datenlage über die Anwendung von Prodafem während der Schwangerschaft ist ungenügend, so dass mögliche unerwünschte Wirkungen nicht abgeschätzt werden können. Umfassende epidemiologische Studien haben weder ein erhöhtes Risiko von Geburtsschäden bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva angewendet haben, noch teratogene Effekte gezeigt, wenn solche während der Schwangerschaft irrtümlich angewendet wurden. Auch aus Tierversuchen liegen keine ausreichenden Daten über mögliche schädigende Wirkungen vor.

Gestagenhaltige Monopräparate zeigten keinen negativen Einfluss auf Menge und Qualität der Muttermilch. Vorhandene Daten mit gestagenhaltigen Monopräparaten deuten nicht auf ein Risiko für gestillte Säuglinge hin.

#### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine diesbezüglichen Studien durchgeführt. Bei einer Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat können Somnolenz, Müdigkeit und Schwindel auftreten (vgl. «Unerwünschte Wirkungen»).

#### Unerwünschte Wirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen, die hier mehr nach dem Schweregrad als nach der Häufigkeit des Auftretens aufgeführt werden, treten gelegentlich bis selten bei der Anwendung von Gestagenen auf:

##### Immunsystem

Anaphylaxie oder anaphylaktoide Reaktionen.

Der in den Prodafem 2,5 mg Tabletten enthaltene Azofarbstoff Gelborange (E110) kann Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut und der Atmungsorgane auslösen, insbesondere bei Patientinnen mit Asthma, chronischer Urtikaria oder mit Überempfindlichkeit auf nicht-steroidale Antirheumatika.

##### Herz-Kreislaufsystem

Thromboembolische Erkrankungen, wie Thrombophlebitis, Lungenembolie, Thrombose der Netzhaut und Mesenterialgefässe, Verschluss der Koronargefässe und andere zerebrovaskuläre Erkrankungen (vor allem bei Patientinnen unter Oestrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung).

#### Zentralnervensystem

Nervosität, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Müdigkeit, Depression, Schwindel, Kopfschmerzen.

#### Haut und Schleimhäute

Urtikaria, Pruritus, Rash, Akne, Hirsutismus, Alopezie, Chloasma.

#### Magen-Darm-Trakt

Übelkeit, Erbrechen, cholestatischer Ikterus.

#### Genitalsystem und Brust

Spannungsgefühl und erhöhte Empfindlichkeit der Brust, Galaktorrhoe, Durchbruchblutungen, unregelmässige Blutungen, Amenorrhoe bei Patientinnen mit Endometriose, histologische Veränderungen an Uterus und Ovar (z.B. Veränderung der Zervix im Sinne einer Erosion oder Steigerung der vaginalen Sekretion), Veränderung der Libido, Schmierblutungen bei der kontinuierlichen Prodafem-Gabe in der Hormonsubstitutionstherapie.

#### Stoffwechsel

Flüssigkeitsretention, Oedembildung, Gewichtsveränderung, bei hohen Dosierungen Gewichtszunahme und Hyperkalzämie.

#### Verschleimung

Pyrexie, Mondgesicht.

#### Überdosierung

Bisher wurden keine Symptome einer akuten Überdosierung mit Prodafem beobachtet. Bei Patienten unter Medroxyprogesteronacetat-Dosen, wie sie zur Behandlung von Neoplasmen eingesetzt werden (über 400 mg/Tag) traten gelegentlich cushingoide Symptome auf.

#### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: G03DA02

#### Wirkungsmechanismus

Der Wirkstoff von Prodafem ist Medroxyprogesteronacetat, ein Derivat des endogenen Gestagens Progesteron.

Bei Frauen mit adäquaten Oestrogenen wandelt Medroxyprogesteronacetat das Endometrium von der proliferativen in die sekretorische Phase um. In der Hormonsubstitutionstherapie in der Prä- und Postmenopause wird so eine Hyperplasie des Endometriums verhindert und das unter alleiniger Oestrogentherapie erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms reduziert.

#### Pharmakodynamik

Medroxyprogesteronacetat besitzt die pharmakologischen Wirkungen der Gestagene mit praktisch keinen oestrogenen Eigenschaften.

Oral verabreichtes Medroxyprogesteronacetat kann in höheren Dosen die Gonadotropin-Sekretion und somit die Ovulation beeinflussen. In den hier empfohlenen Anwendungen und Dosierungen bietet es jedoch keinen antikonzeptionellen Schutz.

#### Klinische Wirksamkeit

Medroxyprogesteronacetat hat einen günstigen Einfluss auf die vasomotorischen Störungen, wie Hitze-wallungen und Schweissausbrüche, im Klimakterium. Die Wirkung von Medroxyprogesteronacetat alleine auf den Knochen ist nicht eindeutig geklärt. Nur in der kombinierten Hormonsubstitutionstherapie (Oestrogen/Medroxyprogesteronacetat) wurde ein günstiger Effekt auf die Knochendichte und das Risiko für osteoporotische Schenkelhalsfrakturen nachgewiesen.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Medroxyprogesteronacetat wird rasch aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert. Nach oraler Gabe werden die Spitzenwerte durchschnittlich innerhalb von etwa 2-6 Stunden erreicht.

##### Distribution

Medroxyprogesteronacetat wird zu etwa 90 bis 95% an Plasmaproteine gebunden. Bei Plasmakonzentrationen im Bereich von 10 bis 50 ng/ml (entspricht den C<sub>max</sub>, die nach der Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 10-250 mg erreicht werden) beträgt das Verteilungsvolumen 59 ± 156 l bzw. 20 ± 31 l. Medroxyprogesteronacetat weist eine hohe Affinität zu den roten Blutkörperchen auf, was im Hinblick auf die Aufrechterhaltung hoher Plasmaspiegel nach oraler Verabreichung als wichtig gilt. Medroxyprogesteronacetat passiert die Blut-Hirn- sowie die Plazenta-Schranke. Nach oraler Verabreichung konnte kein Medroxyprogesteronacetat in der Muttermilch nachgewiesen werden. Nach der intramuskulären Verabreichung einer Dosis von 150 mg wurden jedoch schwache Konzentrationen in der Muttermilch von stillenden Frauen ermittelt.

##### Metabolismus

Medroxyprogesteronacetat wird in der Leber metabolisiert.

##### Elimination

Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 30 bis 60 Stunden. Der Wirkstoff wird hauptsächlich über die

Galle mit den Fäzes ausgeschieden. Bis zu 44% einer oralen Dosis sind im Urin nachgewiesen worden.

#### Kinetik spezieller Patientengruppen

Der Einfluss von Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Medroxyprogesteron ist bisher nicht bekannt.

#### Präklinische Daten

Präklinische Untersuchungen mit Medroxyprogesteronacetat zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potential ergaben keine eindeutigen Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.

Gestagenartige Substanzen zeigten im Tierexperiment einen embryolethalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten.

Reproduktionstoxikologische Studien in Ratten, Mäusen und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung. Für Risiken beim Menschen siehe Rubrik «Schwangerschaft/Stillzeit».

#### Sonstige Hinweise

##### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Die folgenden Labortests können durch die Einnahme von Prodafem beeinträchtigt werden: Gonadotropin-, Progesteron-, Oestrogen-, Hydrocortison-Plasmakonzentrationen, Pregnandiol-Urinspiegel, Glukosetoleranz-, Schilddrüsenfunktion-, Metyrapon-Test, Prothrombin sowie Gerinnungsfaktoren VII, VIII, IX und X.

##### Halbbarkeit

Bitte das aufgedruckte Verfalldatum beachten «EXP.» (= Verfalldatum: Monat/Jahr).

##### Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufbewahren.

#### Zulassungsvermerk

30773 (Swissmedic).

#### Zulassungsinhaber

Pfizer AG, Zürich.

#### Stand der Information

Dezember 2003.

## Propofol-®Lipuro 1%

B. Braun Medical AG

#### Allgemeinanästhetikum

#### Zusammensetzung

1 ml Emulsion enthält:

**Wirkstoff:** Propofolium (2,6-Diisopropylphenol) 10 mg.  
**Hilfsstoffe:** Sojale oleum 50 mg, Triglycerida saturata media 50 mg, Glycerolum 25 mg, Lecithinum ex ovo 12 mg, Natrii oleas 0,3 mg, Aqua q.s. ad emulsionem pro 1 ml.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Propofol ist ein kurzwirksames, intravenöses Allgemeinanästhetikum mit einem raschen Wirkungseintritt nach etwa 30 s. Das Aufwachen erfolgt in der Regel schnell. Wie bei allen Allgemeinanästhetika ist der Wirkmechanismus nicht genau bekannt.

Im Regelfall kommt es bei der Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie mit Propofol-Lipuro 1% zu einer Abnahme des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz.

Nach der Gabe von Propofol-Lipuro 1% kann eine Atemdepression auftreten. Propofol-Lipuro 1% verringert den zerebralen Blutfluss, den intrakraniellen Druck und den zerebralen Metabolismus. Die Senkung des intrakraniellen Druckes ist bei Patienten mit erhöhtem Druck ausgeprägter.

Im allgemeinen treten nach einer Narkose mit Propofol postoperative Übelkeit und Erbrechen seltener auf als nach einer Narkose mit Inhalations-Anästhetika.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Zwei Minuten nach der i.v. Injektion einer Einleitungs-dosis beträgt die Blutkonzentration ungefähr 4 µg/ml. Der Patient erwacht bei einer Blutkonzentration von etwa 1 µg/ml.

Wird Propofol-Lipuro 1% zur Aufrechterhaltung der Narkose infundiert, nähert sich die Blutkonzentration asymptotisch der steady-state-Konzentration für die entsprechende Infusionsrate. Die Pharmakokinetik ist über den empfohlenen Dosisbereich linear.

##### Distribution

Propofol wird zu etwa 98% an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 10 l/kg Körpergewicht.

##### Metabolismus

Propofol wird hauptsächlich in der Leber unter Bildung von inaktiven Glucuroniden und Sulfatkonjugaten metabolisiert.

##### Elimination

Der Abfall der Propofol-Blutkonzentration nach einer Bolusinjektion oder am Ende einer Narkose kann mit

## Propofol-®Lipuro 1%

tels eines Dreikompartiment-Modells beschrieben werden. In der  $\alpha$ -Phase beträgt die Halbwertszeit 2-4 Minuten. Sie wird gefolgt von der  $\beta$ -Phase mit einer Halbwertszeit von 30-60 Minuten. Die langsamere terminale Eliminationsphase ist durch die Rückverteilung aus dem schlechter durchbluteten Gewebe gekennzeichnet.

Die totale Clearance liegt bei 1,5 bis 2 l/Minute. Die Konjugate von Propofol und dem entsprechenden Chinol werden durch die Nieren ausgeschieden. Propofol ist stark lipophil, die extrarenale Dosisfraktion beträgt 1,0.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Einleitung und Erhaltung einer Allgemeinnarkose. Sedierung von beatmeten Patienten während der Intensivbehandlung.

### Dosierung/Anwendung

#### Anwendungsempfehlungen

Zusätzlich zu Propofol-Lipuro 1% wird im Allgemeinen ein Analgetikum benötigt.

Jedes Behältnis ist vor der Anwendung zu schütteln. Propofol-Lipuro 1% enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel und bietet deshalb für Mikroorganismen sehr gute Wachstumsbedingungen. Um Kontaminationen zu vermeiden, sind deshalb während der gesamten Handhabung sämtliche aseptische Kauteilen strikt einzuhalten. Keimfilter sind nicht verwendbar.

Jede Ampulle oder Infusionsflasche ist nur für eine Anwendung an einem einzigen Patienten bestimmt. Behältnisse mit Propofol-Lipuro 1% sind erst unmittelbar vor der Anwendung zu öffnen und sofort zu verwenden.

Ist die Verabreichung von Propofol-Lipuro 1% beendet, müssen sowohl das Reservoir als auch das Infusionsbesteck ersetzt werden. Restliches Propofol-Lipuro 1% darf nicht weiter verwendet werden, sondern muss verworfen werden.

Wird der venöse Zugang auch für andere Medikamente verwendet, so sind sie am Ende der Infusionsleitung zuzufügen.

Die mit Propofol-Lipuro 1% verabreichte Fettmenge ist zu berücksichtigen. Falls der Patient zusätzlich intravenös Lipide erhält, sollten diese reduziert werden. 1,0 ml Propofol-Lipuro 1% enthält 0,1 g Fett.

Besteht das Risiko für ein Fettüberladungssyndrom (fat overload), wird empfohlen, die Blutfette zu überwachen und die Verabreichung von Propofol-Lipuro 1% entsprechend den Daten anzupassen.

Propofol-Lipuro 1% kann durch ein Y-Stück nahe der Injektionsstelle in laufende Infusionen von Glukose 5%, Kochsalz 0,9% oder Glukose 4% mit Kochsalz 0,18% (Infusionslösungen Ph. Helv. VII) verabreicht werden. Propofol-Lipuro 1% soll vor der Anwendung nicht mit NaCl-Lösung gemischt werden (siehe Rubrik «Sonstige Hinweise»/Inkompatibilitäten).

Propofol-Lipuro 1% kann mit Glukose 5% (Infusionslösung Ph. Helv. VII) verdünnt werden. Sowohl Glasflaschen als auch PVC-Infusionsflaschen und PVC-Infusionsbeutel sind geeignet. Die Verdünnung sollte nicht höher als 1:5 sein (2 mg Propofol pro ml). Sie soll unmittelbar vor der Verwendung aseptisch hergestellt und sofort verbraucht werden. Wird ein PVC-Infusionsbesteck verwendet, sollte der Infusionsbehälter immer gefüllt sein. Deshalb ist das für Propofol-Lipuro 1% benötigte Volumen dem Infusionsbeutel zu entnehmen und vollständig durch dasselbe Volumen an Propofol-Lipuro 1% zu ersetzen. Propofol-Lipuro 1% kann mit Alfentanil-Injektionslösung 0,5 mg/ml im Verhältnis 20:1 bis 50:1 (V/V) gemischt werden. Die Mischung soll unmittelbar vor Gebrauch aseptisch hergestellt und sofort verbraucht werden.

#### Dosierungsempfehlungen

##### Narkoseeinleitung

Zur Einleitung kann Propofol-Lipuro 1% als langsame i.v. Injektion oder Infusion verabreicht werden.

Bei Patienten mit und ohne Prämedikation wird empfohlen, Propofol-Lipuro 1% zu titrieren, wobei bei durchschnittlichen erwachsenen Patienten eine Dosis von etwa 40 mg Propofol alle 10 Sekunden als Injektion oder Infusion bis zum Eintritt der Narkose verabreicht wird. Die meisten erwachsenen Patienten unter 55 Jahren benötigen 1,5 bis 2,5 mg/kg Propofol. Die benötigte Gesamtdosis kann durch eine langsamere Verabreichungsgeschwindigkeit (20-50 mg/min) reduziert werden.

Um den Injektionsschmerz zu verringern, kann Propofol-Lipuro 1% mit Lidocain in einer Injektionsspritze aseptisch gemischt werden. 20 Teile Propofol-Lipuro werden dabei mit maximal 1 Teil einer 0,5%- oder 1%-Lidocain-Injektionslösung, die keine antimikrobiellen Zusätze enthält, unmittelbar vor Gebrauch gemischt.

##### Narkoseaufrechterhaltung

Die Narkose kann mit Propofol-Lipuro 1% entweder mittels einer i.v. Infusion oder durch wiederholte i.v. Bolusinjektionen aufrechterhalten werden.

##### Infusion

Die bei der Infusion von Propofol-Lipuro 1% benötigte Verabreichungsgeschwindigkeit kann von Patient zu Patient variieren. Mit 4 bis 12 mg/kg/h lässt sich in der Regel eine zufriedenstellende Narkosetiefe erzielen. In den ersten 10-20 Minuten können etwas höhere Infusionsgeschwindigkeiten notwendig sein.

Propofol-Lipuro 1% kann unverdünnt aus Infusionsflaschen oder Plastikspritzen verabreicht werden. Wird Propofol-Lipuro 1% unverdünnt zur Aufrechterhaltung verwendet, so wird empfohlen, eine Spritzenpumpe oder eine volumetrische Pumpe zur genauen Kontrolle des Infusionsvolumens einzusetzen.

Die Infusion von verdünntem Propofol-Lipuro 1% muss über ein kontrollierbares Infusionssystem (Bürette, Tropfenzähler oder volumetrische Pumpe) erfolgen, um eine versehentliche Verabreichung zu grosser Mengen von Propofol-Lipuro 1% zu vermeiden. Beim Festlegen des maximalen Infusionsvolumens im System sollte das Risiko einer unkontrollierten Infusion berücksichtigt werden.

##### Wiederholte Bolusinjektionen zur Aufrechterhaltung

Alternativ zur Infusion können wiederholte Bolusinjektionen von Propofol-Lipuro 1% verabreicht werden, wobei empfohlen wird, Dosen von 25 bis 50 mg Propofol (2,5 bis 5 ml Propofol-Lipuro 1%) zu verabreichen, je nach der Reaktion des Patienten.

##### Sedierung während der Intensivbehandlung

Bei der Anwendung von Propofol-Lipuro 1% zur Sedierung von beatmeten erwachsenen Patienten in der Intensivtherapie wird eine kontinuierliche Infusion empfohlen. Die Infusionsrate ist der gewünschten Sedierungstiefe anzupassen. In der Regel wird mit Dosierungen von 0,3-4,0 mg/kg/h eine zufriedenstellende Sedierungstiefe erreicht.

##### Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei Patienten der ASA-Klassifizierung 3 und 4 sollte die Verabreichung von Propofol-Lipuro 1% zur Narkoseeinleitung langsamer erfolgen (ungefähr 20 mg Propofol alle 10 Sekunden).

Bei älteren Patienten sollte Propofol-Lipuro 1% je nach der Reaktion des Patienten verabreicht werden. Patienten über 55 Jahre benötigen für die Narkoseeinleitung niedrigere Propofoldosen.

Bei gleichzeitiger Regionalanästhesie sind zur Allgemeinanästhesie möglicherweise geringere Dosierungen von Propofol-Lipuro 1% erforderlich.

##### Dosierung bei Kindern

##### Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose

Propofol-Lipuro 1% soll zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose bei Kindern unter 3 Jahren nicht angewendet werden.

Zur Narkoseeinleitung bei Kindern über 3 Jahre wird empfohlen, Propofol-Lipuro 1% langsam zu geben, bis die klinischen Zeichen des Narkosebeginns sichtbar werden. Die Dosis sollte dem Alter und/oder dem Gewicht angepasst werden. Die Mehrzahl der Patienten über 8 Jahre benötigen ca. 2,5 mg/kg Propofol zur Einleitung der Narkose. Bei jüngeren Kindern ist möglicherweise eine höhere Dosis erforderlich. Bei Kindern der ASA-Klassifizierung 3 und 4 wird eine niedrigere Dosis empfohlen (siehe auch «Anwendungseinschränkungen»).

Zur Narkoseaufrechterhaltung bei Kindern über 3 Jahre kann Propofol-Lipuro 1% als i.v. Infusion oder mit wiederholten Bolusinjektionen verabreicht werden. Die erforderliche Dosis kann von Patient zu Patient stark variieren. In der Regel wird mit Dosen von 9-15 mg/kg/h eine zufriedenstellende Narkosetiefe erreicht.

##### Sedierung während der Intensivbehandlung

Zur Sedierung von Kindern während der Intensivbehandlung darf Propofol-Lipuro 1% nicht verwendet werden, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind (siehe Rubrik «Vorsichtsmassnahmen»). Nach Anwendung von Propofol zur Sedierung von Kindern ist über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (einschliesslich Todesfälle) berichtet worden. Diese Vorfälle traten meist bei Kindern mit Atemwegsinfektionen auf, und es waren deutlich höhere Dosen verabreicht worden, als für Erwachsene empfohlen.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Bekante oder vermutete Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile von Propofol-Lipuro 1%.

#### Vorsichtsmassnahmen

Propofol-Lipuro 1% sollte nur von ausgebildetem Narkosepersonal oder speziell ausgebildetem Personal der Intensivpflegestation verabreicht werden. Die Patienten sind ständig zu überwachen; Einrichtungen für die Offenhaltung der Atemwege, zur künstlichen Beatmung und zur Wiederbelebung sowie Sauerstoff sollten jederzeit verfügbar sein. Propofol-Lipuro 1%

soll nicht von derselben Person verabreicht werden, die den diagnostischen oder chirurgischen Eingriff vornimmt.

Abhängig von der Dosierung von Propofol-Lipuro 1% sowie der verabreichten Prämedikation und anderen verwendeten Medikamenten kann während der Narkoseeinleitung eine Hypotonie und eine vorübergehende Apnoe auftreten.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Herz-, Lungen-, Nieren- oder Leberfunktion und bei hypovolämischen oder geschwächten Patienten ist besondere Vorsicht geboten (siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen»). Wenn Propofol-Lipuro 1% an Epileptiker verabreicht wird, besteht möglicherweise ein Risiko für Konvulsionen.

Propofol-Lipuro 1% besitzt keine vagolytischen Eigenschaften (siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen»).

Bei Patienten mit Störungen des Fettstoffwechsels oder in anderen Situationen, in denen ein vorsichtiger Gebrauch von Fettemulsionen geboten ist, sollte mit der nötigen Umsicht vorgegangen werden.

Kinder unter 3 Jahre sollen nicht mit Propofol-Lipuro 1% narkotisiert werden. Zur Sedierung von Kindern darf Propofol-Lipuro 1% nicht verwendet werden, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind.

Nach Anwendung von Propofol zur Sedierung von Kindern ist über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (einschliesslich Todesfälle) berichtet worden. Diese Vorfälle traten meist bei Kindern mit Atemwegsinfektionen auf, und es waren deutlich höhere Dosen verabreicht worden, als für Erwachsene empfohlen.

Sehr selten kann postoperativ eine Periode mit Bewusstseinsverlust auftreten, während welcher der Muskeltonus erhöht werden kann. Die Bewusstlosigkeit kann auch auftreten, nachdem der Patient bereits ansprechbar war. Obwohl der Zustand spontan reversibel ist, sollte der bewusstlose Patient adäquat betreut werden. Der Möglichkeit dieser Komplikation soll im Rahmen der ambulanten Anästhesie besondere Beachtung geschenkt werden.

#### Vigilanz, Reaktionsbereitschaft

Nach einer Allgemeinanästhesie ist eine angemessene Erholungszeit vor der Entlassung des Patienten sicherzustellen.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass ihre Reaktionsbereitschaft, z.B. beim Führen von Kraftfahrzeugen oder bei der Bedienung von Maschinen, nach einer Allgemeinnarkose für einige Zeit beeinträchtigt sein kann.

#### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaftskategorie B.

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für die Feten gezeigt. Kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen sind nicht verfügbar. Propofol-Lipuro 1% sollte deshalb während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Propofol durchquert die Plazentaschranke und kann eine neonatale Depression verursachen. Propofol-Lipuro 1% sollte daher nicht bei geburtshilflichen Eingriffen eingesetzt werden. Über die Anwendung bei stillenden Müttern liegen keine Angaben über die Sicherheit beim Säugling vor.

### Unerwünschte Wirkungen

#### Allgemeine Nebenwirkungen

Anzeichen einer Exzitation können während der Anästhesie auftreten.

Abhängig von der verabreichten Prämedikation und anderen verwendeten Medikamenten kann während der Narkoseeinleitung eine Hypotonie und eine vorübergehende Apnoe auftreten. Während der Aufrechterhaltung der Narkose kann gelegentlich eine Hypotonie die intravenöse Zufuhr von Flüssigkeit und eine Verringerung der Verabreichungsgeschwindigkeit von Propofol-Lipuro 1% erforderlich machen. Propofol-Lipuro 1% besitzt keine vagolytischen Eigenschaften. Aufgrund einer Erhöhung des Vagus-Tonus, wie er durch einen chirurgischen Eingriff oder den gleichzeitigen Gebrauch von anderen Narkotika und Muskelrelaxantien zustande kommen kann, kann eine Bradykardie bis hin zum Herzstillstand (Asystolie) oder kompletten Herzblock eintreten. Es wird deshalb empfohlen, speziell in Fällen, in denen eine vagale Dominanz zu erwarten ist, oder wenn andere Medikamente mit negativ chronotroper Wirkung eingesetzt werden, zur Prämedikation oder während der Narkose ein Anticholinergikum zu verabreichen.

Während des Aufwachens treten gelegentlich Nausea, Erbrechen und Kopfschmerzen auf.

Die üblicherweise initial auftretende Apnoe kann in Ausnahmefällen einige Minuten anhalten und erfordert dann eine Beatmung des Patienten.

Selten wurde über epileptiforme Bewegungen, einschliesslich Konvulsionen und Opisthotonus während der Einleitung, Aufrechterhaltung und in der Aufwachphase berichtet. Selten wurde über klinische Zeichen

einer Anaphylaxie berichtet, wie Angioödem, Bronchospasmus, Erythem und Hypotonie.

In Einzelfällen wurde nach längerer Anwendung von Propofol eine Verfärbung des Urins festgestellt. Es gab Berichte über postoperatives Fieber und Lungenödem.

Eine sexuelle Enthemmung kann auftreten.

Sehr selten wurde über Pankreatitis berichtet. Es besteht jedoch kein eindeutiger kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von Propofol.

Vereinzelt wurde über Rhabdomyolyse mit schwerwiegendem und in einzelnen Fällen letalem Verlauf berichtet, wenn Propofol in höheren Dosen als 4 mg/kg/h zur Sedierung auf der Intensivstation eingesetzt wurde.

#### Lokale Nebenwirkungen

Schmerzen, die unter Umständen während der Injektion an der Injektionsstelle auftreten, können minimal gehalten werden, wenn Propofol-Lipuro 1% in die größeren Venen des Unterarms oder der Ellenbeuge injiziert wird. Um den Injektionsschmerz zu reduzieren, kann Propofol-Lipuro 1% auch mit Lidocain gemischt werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Selten treten Thrombosen und Phlebitiden auf. Bei akzidentieller extravasaler Applikation und in Tierstudien zeigten sich Gewebsreaktionen.

#### Interaktionen

Propofol wurde zusammen mit Spinal- und Epiduralanästhesien, mit den üblichen Prämedikationen, neuromuskulären Blockern, Inhalationsanästhetika und Analgetika verwendet; es wurden dabei keine pharmakologischen Inkompatibilitäten beobachtet.

In der Gegenwart von Fentanyl können die Propofol-Blutspiegel erhöht sein.

Bei Patienten unter Ciclosporin-Therapie, welche gleichzeitig Lipidemulsionen (wie z.B. Propofol) erhielten, wurde über Leukoencephalopathie berichtet.

#### Überdosierung

Eine versehentliche Überdosierung kann eine kardiorespiratorische Depression bewirken. Die Atemdepression sollte durch künstliche Beatmung mit Sauerstoff behandelt werden. Eine Hypotonie würde die Kopftiefenlagerung des Patienten und bei schweren Fällen die Anwendung von Plasmaexpandern und Vasopressoren erfordern.

Vereinzelt wurde über Rhabdomyolyse mit schwerwiegendem und in einzelnen Fällen letalem Verlauf berichtet, wenn Propofol in höheren Dosen als 4 mg/kg/h zur Sedierung auf der Intensivstation eingesetzt wurde.

#### Sonstige Hinweise

##### Inkompatibilitäten

Propofol-Lipuro 1% ist mit Injektions- und Infusionslösungen inkompatibel und soll vor der Anwendung nicht mit diesen gemischt werden (inkompatibel z.B. mit NaCl-Lösung, Ringer-Laktatlösung). Ausnahmen: Propofol-Lipuro 1% kann mit Glukose 5% in PVC-Beutel oder Glasflasche zur Infusion oder mit Lidocain- oder Alfentanil-Injektionslösungen in Kunststoffspritzen gemischt werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Die Muskelrelaxantien Atracurium und Mivacurium sollen ohne vorheriges Spülen nicht durch dieselbe Infusionslinie wie Propofol-Lipuro 1% verabreicht werden.

##### Haltbarkeit

Propofol-Lipuro 1% darf nur bis zu dem auf den Packungen mit «Exp» bezeichneten Verfallsdatum verwendet werden.

Die Emulsion soll bei Raumtemperatur (15–25 °C) gelagert werden; sie darf nicht eingefroren werden. Vor Licht schützen.

Jedes Behältnis vor der Verwendung schütteln. Nach Öffnung bzw. nach Verdünnen sofort verbrauchen. Sämtliche Reste verwerfen.

#### IKS-Nummern

54879.

#### Stand der Information

Mai 2001.

RL88

## Provas® comp/maxx

Schwarz Pharma AG

#### AMZV 9.11.2001

#### Zusammensetzung

**Wirkstoffe:** Valsartanum, Hydrochlorothiazidum.

**Hilfsstoffe:** Excip. pro compr. obduct.

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

*Provas 80/12,5 comp*

Filmtabletten zu 80 mg Valsartanum und 12,5 mg Hydrochlorothiazidum.

Ovale, nicht teilbare, blass orange Filmtabletten. Auf der einen Seite ist HGH und auf der anderen Seite CG eingepreßt.

#### *Provas 160/12,5 comp*

Filmtabletten zu 160 mg Valsartanum und 12,5 mg Hydrochlorothiazidum.

Ovale, nicht teilbare, dunkelrote Filmtabletten. Auf der einen Seite ist HHH und auf der anderen Seite CG eingepreßt.

#### *Provas 160/25 maxx*

Filmtabletten zu 160 mg Valsartanum und 25 mg Hydrochlorothiazidum.

Ovale, nicht teilbare, braun-orange Filmtabletten. Auf der einen Seite ist HXH und auf der anderen Seite NVR eingepreßt.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Behandlung der essentiellen Hypertonie leichten und mässigen Grades bei Patienten, deren Blutdruck durch eine Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist. Dabei sollte zunächst Provas 80/12,5 comp eingesetzt werden. Bei ungenügender Blutdrucksenkung nach 3-4 Wochen Therapie kann zunächst auf Provas 160/12,5 comp und daran anschliessend auf Provas 160/25 maxx erhöht werden.

#### Dosierung/Anwendung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Filmtablette Provas 80/12,5 comp pro Tag. Bei ungenügender Blutdrucksenkung nach 3-4 Wochen Therapie kann eine Fortsetzung der Therapie mit 1 Filmtablette Provas 160/12,5 comp pro Tag erforderlich sein. Die Behandlung mit Provas 160/25 maxx (1 Filmtablette Provas 160/25 maxx pro Tag) ist auf diejenigen Patienten beschränkt, die unter Provas 160/12,5 comp keine ausreichende Blutdrucksenkung aufweisen. Der maximale blutdrucksenkende Effekt wird innerhalb von 2 bis 4 Wochen beobachtet. Die Einnahme von Provas comp/Provas maxx kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Provas comp/Provas maxx sollte mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Provas comp/Provas maxx kann unabhängig vom Alter angewendet werden.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  ml/min) sowie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Es liegen keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Provas comp/Provas maxx bei Kindern und Jugendlichen vor.

#### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile von Provas comp/Provas maxx oder gegenüber Sulfonamid-Derivaten.

Provas comp/Provas maxx ist kontraindiziert bei Patienten mit hereditärem Angioödem oder bei denen sich unter einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ein angioneurotisches Ödem entwickelt hatte.

Schwangerschaft (s. «Schwangerschaft/Stillzeit»). Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase.

Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $<30$  ml/min) oder Anurie.

Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie (Gicht oder Uratsteine in der Anamnese).

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

##### Änderungen der Serumelektrolyte

Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten bzw. kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder anderen Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin), sollte mit Vorsicht erfolgen. Der Serumkaliumspiegel sollte daher in regelmässigen Abständen kontrolliert werden.

Die Behandlung mit Thiaziddiuretika wurde mit Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose in Verbindung gebracht.

Thiazide erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium, dies kann zu einer Verminderung des Magnesiums im Serum führen.

##### Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit schwerem Natriummangel und/oder Hypovolämie (z.B. bei hochdosiertem Diuretikum) kann in seltenen Fällen zu Beginn der Behandlung mit Provas comp/Provas maxx eine symptomatische Hypotonie auftreten.

Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Provas comp/Provas maxx auszugleichen.

Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden; wenn nötig ist Kochsalzlösung zu verabreichen. Die Behandlung kann fortgeführt werden, bis sich der Blutdruck stabilisiert hat. *Nierenarterienstenose*

Es liegen keine Erfahrungen mit Provas comp/Provas maxx bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Stenose einer Einzelniere vor.

#### Niereninsuffizienz

Bei einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 30$  ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase ist keine Dosisanpassung erforderlich. Trotzdem sollte Provas comp/Provas maxx mit Vorsicht angewendet werden. Die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid wird durch eine Leberinsuffizienz nicht signifikant beeinflusst.

#### Systemischer Lupus erythematoses

Thiaziddiuretika können einen systemischen Lupus erythematoses auslösen oder verschlechtern.

#### Andere metabolische Störungen

Thiaziddiuretika können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyceriden und Harnsäure führen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Provas comp/Provas maxx in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen wurde nicht überprüft.

#### Interaktionen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Provas comp/Provas maxx kann durch gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertonika verstärkt werden.

Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten bzw. kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder von anderen Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin), sollte mit Vorsicht und unter Kontrollen des Kaliumspiegels erfolgen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern und Thiaziddiuretika wurde ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und eine Verstärkung der Toxizität von Lithium beobachtet. Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Valsartan und Lithium liegen nicht vor. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Provas comp/Provas maxx eine regelmässige Kontrolle des Serum-Lithium-Spiegels empfohlen.

Unter Monotherapie mit Valsartan wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit den folgenden Arzneimitteln beobachtet: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glieblenamid.

Die nachfolgend beschriebenen Wechselwirkungen sind aufgrund des Thiaziddiuretikums in Provas comp/Provas maxx nicht auszuschliessen:

Die gleichzeitige Gabe eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums (z.B. Salicylsäurederivate, Indometacin) schwächt möglicherweise die diuretische und antihypertensive Wirkung des Thiazids ab. Bei gleichzeitiger Hypovolämie kann ein akutes Nierenversagen ausgelöst werden.

Kalium- und/oder Magnesiumverluste können bei Gabe von kaliuretischen Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Amphotericin B, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylaten verstärkt werden. Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten digitalisbedingter Arrhythmien begünstigen.

Thiaziddiuretika potenzieren die Wirkung von Muskelrelaxantien vom Curaretyp.

Die Dosierung von Insulin oder von oralen Antidiabetika muss ggf. neu festgelegt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Das Risiko unerwünschter Wirkungen durch Amantadin kann zunehmen.

Der hyperglykämische Effekt von Diazoxid kann verstärkt werden.

Thiazide können die renale Ausscheidung von Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat) herabsetzen und damit deren Knochenmarkstoxizität verstärken.

Die Bioverfügbarkeit von Thiaziddiuretika kann bei einer gleichzeitigen Gabe von Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) erhöht werden, wahrscheinlich aufgrund einer verringerten gastrointestinalen Motilität und einer Verzögerung der Magenentleerung.

Bei gleichzeitiger Gabe von Methyldopa mit Hydrochlorothiazid wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beschrieben.

Die Resorption von Thiaziddiuretika wird durch Cholestyramin und Cholestipol verringert.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serumkalziumspiegels kommen. Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin wird möglicherweise das Risiko einer Hyperurikämie erhöht und es können Symptome einer Gicht auftreten.

# Provas® comp/maxx

## Schwangerschaft/Stillzeit

Provas comp/Provas maxx darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Für Arzneimittel, die direkt auf das Renin-Angiotensin-System wirken, sind Schädigung und Tod der Foeten nach Gabe während des 2. und 3. Trimesters beschrieben worden. Beim Menschen beginnt die fetale Nierenperfusion, welche von der Entwicklung des Renin-Angiotensin-Systems abhängig ist, im zweiten Trimenon. Demzufolge nimmt das Risiko einer Behandlung mit Valsartan während der Schwangerschaft im 2. und 3. Trimenon zu.

Provas comp/Provas maxx sollte ebenso wie andere Arzneimittel, die direkt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wirken, während der Schwangerschaft grundsätzlich nicht angewendet werden. Wird im Verlauf der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt, ist Provas comp/Provas maxx abzusetzen.

Alle Neugeborenen sollen nach Exposition *in utero* sorgfältig auf genügende Harnausscheidung, Hyperkaliämie und Blutdruck untersucht werden. Nötigenfalls müssen angebrachte medizinische Massnahmen ergriffen werden, wie z.B. Rehydrierung, um das Arzneimittel aus dem Kreislauf zu entfernen.

Die Exposition gegenüber Thiaziddiuretika *in utero* kann fetale oder neonatale Thrombozytopenien verursachen und ist möglicherweise mit anderen Nebenwirkungen verbunden, als beim Erwachsenen bekannt.

Es ist nicht bekannt, ob Valsartan in die Muttermilch übergeht. Valsartan wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben. Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über. Untersuchungen bei Frauen während der Stillzeit liegen nicht vor, weshalb während der Stillzeit nicht mit Provas comp/Provas maxx behandelt werden sollte.

## Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Wie andere Antihypertonika kann Provas comp/Provas maxx die Reaktionsfähigkeit, die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Werkzeuge und Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Es wird zur Vorsicht geraten.

## Unerwünschte Wirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden in 3 kontrollierten klinischen Prüfungen mit 2159 Patienten beobachtet, wovon 2066 Patienten Valsartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid erhielten.

Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10'000, <1/1'000), sehr selten (<1/10'000).

### Infektionen

**Gelegentlich:** Virusinfektionen.

### Nervensystem

**Häufig:** Kopfschmerzen, Müdigkeit.

**Gelegentlich:** Asthenie, Schwindel, Schlaflosigkeit, Angstzustände.

**Selten:** Depression.

### Augen

**Gelegentlich:** Sehstörungen.

**Selten:** Konjunktivitis.

### Herz

**Gelegentlich:** Herzklopfen.

### Gefässe

**Gelegentlich:** Oedeme.

### Atmungsorgane

**Häufig:** Husten, Rhinitis, Sinusitis, Pharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege.

**Gelegentlich:** Bronchitis, Dyspnoe.

**Sehr selten:** Nasenbluten.

### Gastrointestinale Störungen

**Häufig:** Übelkeit, Durchfall. **Gelegentlich:** Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen.

### Muskelskelettsystem

**Häufig:** Schmerzen in Armen oder Beinen, Rückenschmerzen, Thoraxschmerzen.

**Gelegentlich:** Gelenkschmerzen, Arthritis, Verstauchungen und Zerrungen, Muskelkrämpfe.

**Selten:** Myalgie.

### Nieren und Harnwege

**Gelegentlich:** häufiges Wasserlassen, Harnwegsinfekte.

### Reproduktionssystem und Brust

**Häufig:** Impotenz.

Seit Markteinführung des Präparates wurde über sehr seltene Fälle von Angioödem, Rash, Pruritus sowie andere Überempfindlichkeitsreaktionen wie Serumkrankheit und Vaskulitis berichtet. Sehr seltene Fälle von Nierenfunktionsstörungen wurden ebenfalls beobachtet.

### Laborbefunde

Eine Abnahme des Serumkaliums von mehr als 20% wurde bei 2,2% der mit Provas comp/Provas maxx

behandelten Patienten und bei 3,3% der Patienten, die Plazebo erhielten, gesehen.

Eine Erhöhung des Kreatinin wurde bei 1,4% der mit Provas comp/Provas maxx behandelten Patienten und bei 1,1% der Patienten, die in den kontrollierten, klinischen Studien Plazebo erhielten, gesehen.

Folgende Befunde sind im Zusammenhang mit der Valsartan-Monotherapie aufgetreten, wurden unter Provas comp/Provas maxx hingegen nicht beobachtet:

In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Valsartan mit einem Abfall des Hämoglobins und des Hämatokrits einhergehen. In kontrollierten klinischen Studien wurde eine signifikante Abnahme (>20%) des Hämatokrits bei 0,8% und des Hämoglobins bei 0,4% der Patienten beobachtet. Demgegenüber nahmen unter Plazebo die Werte des Hämatokrits oder des Hämoglobins bei 0,1% der Patienten ab.

Neutropenie wurde bei 1,9% der mit Valsartan behandelten Patienten und bei 1,6% der mit ACE-Hemmern behandelten Patienten festgestellt.

In kontrollierten klinischen Studien wurden signifikante Erhöhungen der Serumkonzentrationen von Kreatinin, Kalium und Gesamtbilirubin bei 0,8%, 4,4% bzw. 6% der mit Valsartan behandelten Patienten und bei 1,6%, 6,4% bzw. 12,9% der mit einem ACE-Hemmer behandelten Patienten beobachtet.

Gelegentlich wurde unter Valsartan eine Erhöhung der Leberfunktionswerte festgestellt.

Bei essentieller Hypertonie ist unter der Behandlung mit Valsartan keine spezielle Überwachung der Laborwerte erforderlich.

### Valsartan

Andere unerwünschte Ereignisse, über die in klinischen Studien mit Valsartan unabhängig von einem kausalen Zusammenhang berichtet wurde, waren:

**Häufig:** Gelenkschmerzen.

**Gelegentlich:** Oedeme, Asthenie, Schlaflosigkeit, Rash, verminderte Libido, Schwindel.

**Selten:** Gastroenteritis, Neuralgie.

Ein Einzelfall eines Angioödems wurde beschrieben.

### Hydrochlorothiazid

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die ausschliesslich mit Thiaziddiuretika (einschliesslich Hydrochlorothiazid) behandelt wurden, häufig in höheren Dosierungen als der in Provas comp/Provas maxx enthaltene Dosis:

### Blut- und Lymphsystem

**Selten:** Thrombozytopenie, vereinzelt mit Purpura.

**Sehr selten:** Leukopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie.

### Immunsystem

**Sehr selten:** Überempfindlichkeitsreaktionen.

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)

**Häufig:** Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und Hyperurikämie.

**Selten:** Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Glykosurie, Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage.

**Sehr selten:** Hypochlorämische Alkalose.

### Nervensystem

**Selten:** Kopfschmerzen, Schwindel oder Benommenheit, Schlafstörungen, Depression und Parästhesien.

### Augen

**Selten:** Sehstörungen, besonders in den ersten Behandlungswochen.

### Herz

**Häufig:** Orthostatische Hypotonie, die durch Alkohol, Anästhetika oder Sedativa verstärkt werden kann.

**Selten:** kardiale Arrhythmien.

### Atmungsorgane

**Sehr selten:** Atembeschwerden einschliesslich Pneumonitis und Lungenödem.

### Gastrointestinale Störungen

**Häufig:** Appetitmangel, leichte Übelkeit und Erbrechen. **Selten:** Abdominalbeschwerden, Obstipation, Diarrhoe, gastrointestinale Beschwerden.

**Sehr selten:** Pankreatitis.

### Leber und Galle

**Selten:** Intrahepatische Cholestase oder Ikterus.

### Haut

**Häufig:** Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag.

**Selten:** Photosensibilisierung.

**Sehr selten:** Nekrotisierende Vaskulitis und toxisch epidermale Nekrolyse, Lupus erythematodes-ähnliche Reaktionen der Haut, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes.

### Reproduktionssystem und Brust

**Häufig:** Impotenz.

## Überdosierung

Zu Überdosierungen von Provas comp/Provas maxx liegen bisher keine Erfahrungen vor. Wichtigstes

Symptom einer Überdosierung dürfte eine ausgeprägte Hypotonie sein.

Ausserdem können die folgenden Anzeichen und Symptome aufgrund einer Überdosierung mit Hydrochlorothiazid auftreten: Übelkeit, Schläfrigkeit, Hypovolämie, Elektrolytstörungen, verbunden mit Arrhythmien, und Muskelspasmen.

Die Therapiemassnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie nach Art und Schwere der Symptome, wobei die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen sollte.

Ist die Einnahme erst kurz zuvor erfolgt, sollte der Patient zum Erbrechen gebracht werden. Bei länger zurückliegender Einnahme ist die Gabe ausreichender Mengen von Aktivkohle indiziert.

Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert und rasch Salz- und Plasmaersatzmittel verabreicht werden.

Valsartan kann aufgrund der starken Plasmaproteinbindung durch Hämodialyse nicht entfernt werden. Hydrochlorothiazid dagegen kann durch Dialyse entfernt werden.

## Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: C09DA03

### Valsartan

Das aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) ist Angiotensin II, das durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) aus Angiotensin I gebildet wird. Angiotensin II bindet an spezifische Rezeptoren, die sich in den Zellmembranen verschiedener Gewebe befinden. Es besitzt eine Vielzahl physiologischer Wirkungen, insbesondere beeinflusst es direkt und indirekt die Regulierung des Blutdrucks. Angiotensin II ist ein starker Vasokonstriktor und hat eine direkte pressorische Wirkung. Ausserdem fördert es die Natriumretention und stimuliert die Aldosteron-Sekretion. Valsartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Antagonist. Valsartan besitzt eine selektive Wirkung auf den AT1-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II nach AT1-Rezeptor-Blockade durch Valsartan können die freien AT2-Rezeptoren stimulieren. Dies scheint der Wirkung des AT1-Rezeptors zusätzlich entgegenzuwirken. Valsartan übt keinerlei partiell agonistische Aktivität am AT1-Rezeptor aus. Seine Affinität für den AT1-Rezeptor ist ungefähr 20'000-fach stärker als für den AT2-Rezeptor.

Valsartan hemmt das ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Angiotensin I zu Angiotensin II konvertiert und Bradykinin abbaut, nicht. Es ist unwahrscheinlich, dass Angiotensin-II-Antagonisten Hustenreiz verursachen, da sie weder auf ACE wirken noch Bradykinin oder Substanz P verstärken.

In vergleichenden klinischen Studien mit Valsartan und einem ACE-Hemmer war die Häufigkeit von trockenem Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer (p <0,05) als bei denen, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden (2,6% vs. 7,9%). In einer klinischen Studie an Patienten, bei denen zuvor unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer trockener Husten aufgetreten war, kam es unter Valsartan bei 19,5%, unter einem Thiaziddiuretikum bei 19,0% und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5% der Patienten zu Husten (p <0,05). In kontrollierten klinischen Studien betrug die Häufigkeit von Husten bei Patienten, die mit einer Kombination von Valsartan und Hydrochlorothiazid behandelt wurden, 2,9%.

Valsartan hat keine Wirkung auf andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

Valsartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 h nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die maximale Blutdrucksenkung wird nach 4-6 h erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 h an. Die maximale Blutdrucksenkung wird im allgemeinen 2-4 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrecht erhalten. Die Kombination mit Hydrochlorothiazid führt zu einer signifikanten zusätzlichen Blutdrucksenkung.

Absetzen von Valsartan führt zu keinem schnellen Blutdruckanstieg (Rebound) oder anderen unerwünschten Ereignissen.

Valsartan verändert die Nüchternwerte von Gesamtcholesterin, Triglyceriden, Serumglukose oder Harnsäurespiegel bei Hypertonikern nicht.

### Hydrochlorothiazid

Der hauptsächlichste Wirkort von Thiaziddiuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiaziddiuretika, die den NaCl-

**Tablette zur Herstellung einer Lösung zur Einnahme/Trinklösung***In-vivo Diagnostikum/Helicobacter pylori Test***Zusammensetzung**

**Wirkstoff:** Carboni (13C) Uream (13C-Harnstoff).  
**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit:**  
 Tablette à 100 mg.  
**Hilfsstoffe:** Conserv. Na. Benzoas (E 211), Excipients pro compresso. Acidum citricum monohydratum 2 g pro Beutel, 2 Süsstofftabletten à 18 mg Aspartam.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Nach der oralen Verabreichung erreicht der markierte Harnstoff die Magenmukosa. In Anwesenheit von *Helicobacter pylori* wird der 13C-Harnstoff durch das Urease-Enzym des *Helicobacter pylori* metabolisiert.  
 $H_2N(13CO)NH_2 + H_2O \xrightarrow{Urease} 2NH_3 + 13CO_2$   
 Kohlendioxid diffundiert in die Blutgefäße. Von dort wird es in die Lungen transportiert und dann als 13-CO<sub>2</sub> ausgeatmet.

In Anwesenheit von bakterieller Urease ist das Verhältnis der 13C/12C-Kohlenstoffisotope signifikant verändert. Die in den Atemluftproben enthaltene Menge 13CO<sub>2</sub> wird mit Hilfe der Isotopen-Verhältnis-Massen-Spektrometrie (IRMS) bestimmt und als absolutes Verhältnis ( $\Delta$ -Wert) zwischen dem 0-Minuten- und dem 30-Minuten-Wert angegeben.

Urease wird im Magen ausschließlich von *Helicobacter pylori* gebildet. Andere Urease-produzierende Bakterien konnten in der Magenflora nur selten nachgewiesen werden.

Der Grenzwert zur Unterscheidung von *Helicobacter pylori*-negativen und positiven Patienten ist als  $\Delta$ -Wert von 4‰ festgelegt. Dies bedeutet, dass ein Anstieg des  $\Delta$ -Wertes um mehr als 4‰ eine Infektion anzeigt. Unter den gewählten Testbedingungen kann mit einer Sensitivität und einer Spezifität von >90% gerechnet werden.

Bei Abwesenheit bakterieller Urease wird der gesamte verabreichte Harnstoff nach Resorption durch den Gastrointestinaltrakt wie endogener Harnstoff metabolisiert. Der aufgrund der oben beschriebenen bakteriellen Hydrolyse gebildete Ammoniak wird in Form von NH<sub>4</sub><sup>+</sup> in den Stoffwechsel aufgenommen.

Für eine Menge von 100 mg 13C-Harnstoff ist keine pharmakodynamische Aktivität beschrieben.

**Pharmakokinetik***Absorption/Distribution*

Absorption und Distribution von 13CO<sub>2</sub> sind schneller als die Urease-Reaktion. Die Spaltung des 13C-Harnstoffs durch die *Helicobacter*-Urease ist deshalb der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des gesamten Prozesses. Nur bei *Helicobacter pylori*-positiven Patienten führt die Verabreichung von markiertem Harnstoff innerhalb der ersten 30 Minuten zu einem wesentlichen Anstieg von 13CO<sub>2</sub> in der Atemluftprobe.

*Metabolismus*

Der oral applizierte 13C-Harnstoff wird zu Kohlendioxid und Ammoniak metabolisiert oder wird in den körpereigenen Harnstoff-Zyklus integriert. Jeder Anstieg von 13CO<sub>2</sub> wird mit der Isotopen-Analyse gemessen.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten***Belegte Indikationen*

Der *Helicobacter pylori* Test Pylori 13 kann zur in vivo Diagnose einer *Helicobacter pylori* Infektion des Magens und des Zwölffingerdarms angewendet werden.

**Dosierung/Anwendung**

Der Pylori 13 Test ist ein Atemtest.

Ein Pylori 13 Set besteht aus einer 13C-Harnstoff-Tablette in einem Aluminiumsachet, 4 Röhrchen für die Atemproben (je 2 mit blauem und mit grünem Schraubverschluss), zwei Strohhalmchen zum Einblasen der Atemluft in die Röhrchen, sowie der Testmahlzeit = 2 g Zitronensäure in einem Sachet und 2 Süsstofftabletten, sowie einem Rührer.

Ein derartiges Set ist für die einmalige diagnostische Anwendung vorgesehen.

Der Patient muss vor der Anwendung mehr als 6 Stunden gefastet haben, vorzugsweise über Nacht. Die Durchführung des Tests dauert ca. 40 Minuten. Sollte es nötig sein, den Test zu wiederholen, soll dies nicht vor dem nächsten Tag erfolgen.

Eine Keimreduktion von *Helicobacter pylori* kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Daher soll der Test frühestens 4 Wochen nach systemischer antibakterieller Therapie und 4 Wochen nach der letzten Verabreichung eines säurehemmenden Medikaments durchgeführt werden. Beides kann den *Helicobacter pylori* Status beeinflussen. Dies ist insbesondere nach

Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch Hemmung des Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl<sup>-</sup>-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolytreabsorption: Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in äquivalenten Mengen. Indirekt kommt es zu einer Reduktion des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serumkalium-Konzentration.

Die Verbindung Renin-Aldosteron ist Angiotensin II vermittelt, so dass die gleichzeitige Gabe eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten dazu führt, den mit Thiaziden verbundenen Kaliumverlust zu vermindern.

**Pharmakokinetik***Valsartan*

**Absorption** Nach oraler Einnahme wird Valsartan schnell resorbiert, wobei die resorbierte Menge stark variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23% (Streubereich 23 ± 7). Im untersuchten Dosierungsbereich ist die Pharmakokinetik von Valsartan linear. Bei einmal täglicher Einnahme akkumuliert Valsartan nur gering. Die Plasmakonzentrationen waren bei Männern und Frauen ähnlich.

Durch die Einnahme während einer Mahlzeit wird die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) von Valsartan um 48% und C<sub>max</sub> um 59% verringert. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab 8 h nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Die Verringerung von AUC und C<sub>max</sub> bewirkt keine klinisch signifikante Verminderung der therapeutischen Wirkung, so dass die Einnahme von Valsartan unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen kann.

*Distribution*

Valsartan wird stark (zu 94-97%) an Serumproteine, vor allem an Albumin, gebunden. Der Steady-state wird innerhalb 1 Woche erreicht. Das Verteilungsvolumen im Steady-state beträgt ungefähr 17 l.

Verglichen mit der Leberdurchblutung (ungefähr 30 l/h) erfolgt die Plasma-Clearance relativ langsam (ungefähr 2 l/h).

*Elimination*

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik (primäre Halbwertszeit <1 h und terminale Halbwertszeit Beta etwa 9 h). Etwa 70% des resorbierten Valsartans werden mit den Faezes und 30% mit dem Harn ausgeschieden, hauptsächlich in unveränderter Form.

*Hydrochlorothiazid**Absorption*

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t<sub>max</sub> ca. 2 h).

*Distribution, Elimination*

Verteilung und Elimination folgen einer biexponentiellen Kinetik mit einer terminalen Halbwertszeit von 6-15 h.

Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und proportional zur Dosis. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht. Bei einmal täglicher Gabe ist nur eine geringe Akkumulation zu erwarten. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt nach oraler Verabreichung 60-80%. Von der resorbierten Menge werden mehr als 95% unverändert über die Niere ausgeschieden.

Es gibt Berichte, dass im Vergleich zum nüchternen Zustand die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid sowohl erhöhen als auch erniedrigen kann. Diese Einflüsse sind gering und haben wenig klinische Bedeutung.

*Valsartan/Hydrochlorothiazid*

Die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid wird bei gleichzeitiger Gabe mit Valsartan um ca. 30% reduziert. Die Kinetik von Valsartan wird bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid nicht nennenswert beeinflusst. Die beobachtete Interaktion hat keinen Einfluss auf die gemeinsame Anwendung von Valsartan und Hydrochlorothiazid, weil in kontrollierten klinischen Studien eine deutliche blutdrucksenkende Wirkung gezeigt wurde, die grösser ist als jene der Einzelsubstanzen.

*Kinetik spezieller Patientengruppen**Ältere Patienten*

Im Vergleich zu jüngeren Freiwilligen war bei einigen älteren Patienten (>65 Jahre) eine etwas höhere systemische Verfügbarkeit von Valsartan zu beobachten, was sich jedoch als klinisch nicht relevant erwies.

Im Vergleich zu jungen, ist bei älteren Patienten die Hydrochlorothiazid-Konzentration im Steady-state höher und die systemische Clearance beträchtlich langsamer. Deshalb ist bei älteren Patienten, die mit Hy-

drochlorothiazid behandelt werden, eine sorgfältige Überwachung angezeigt.

*Patienten mit Nierenfunktionsstörung**Valsartan/Hydrochlorothiazid*

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30-70 ml/min ist keine Dosisanpassung notwendig.

*Valsartan*

Wie bei einer Substanz mit einer renalen Ausscheidung von nur 30% der Gesamtelimination aus dem Plasma zu erwarten, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Verfügbarkeit von Valsartan festgestellt. Folglich ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (schwere Niereninsuffizienz s. «Kontraindikationen»). Mit Dialyse-Patienten wurden keine Studien durchgeführt. Da aber Valsartan stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Elimination durch Dialyse nicht zu erwarten.

*Hydrochlorothiazid*

Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus. Wie für eine Substanz, die nahezu ausschliesslich über die Nieren ausgeschieden wird zu erwarten, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid (s. «Kontraindikationen»): Bei Nierenfunktionsstörungen sind die mittleren Maximalkonzentrationen im Plasma und die AUC-Werte von Hydrochlorothiazid erhöht und die Ausscheidung im Urin verringert. Infolge der deutlich verringerten renalen Clearance ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30-70 ml/min) die mittlere Halbwertszeit der Elimination fast verdoppelt. Hydrochlorothiazid kann durch Dialyse eliminiert werden.

Hydrochlorothiazid kann durch Dialyse eliminiert werden.

*Patienten mit Leberfunktionsstörung*

In einer pharmakokinetischen Studie bei Patienten mit milder bis mässiger Leberfunktionsstörung war die Konzentration an Valsartan verglichen mit gesunden Freiwilligen etwa um das Zweifache erhöht. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (s. «Kontraindikationen»).

Lebererkrankungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht merklich, deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig.

**Präklinische Daten***Valsartan*

In verschiedenen präklinischen Sicherheitsstudien, durchgeführt an verschiedenen Tierarten, wurden abgesehen von Fötotoxizität weder Hinweise auf eine systemische Toxizität noch auf eine Toxizität an den Zielorganen beobachtet. Die Nachkommen von Ratten, die während des letzten Trimesters und während der Laktation mit 600 mg/kg behandelt wurden, zeigten eine leicht reduzierte Überlebensrate und einen leichten Entwicklungsrückstand (s. «Schwangerschaft/Stillzeit»). Die präklinischen Hauptbefunde bezüglich Sicherheit sind auf die pharmakologische Wirkung der Substanz zurückzuführen. Es gab keine Hinweise auf Mutagenität, Klastogenität oder Karzinogenität.

*Hydrochlorothiazid*

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential: *In vitro* und *in vivo*-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen mit Hydrochlorothiazid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt und zeigten keine relevante Erhöhung der Anzahl von Tumoren in den Dosisgruppen.

Reproduktionsstoxizität: Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkung.

Die im Präparat Provas comp/Provas maxx vorliegende Kombination wurde in präklinischen Studien nicht untersucht.

**Sonstige Hinweise***Besondere Lagerungshinweise*

Provas comp/Provas maxx soll vor Feuchtigkeit geschützt und nicht über 30 °C aufbewahrt werden.

Arzneimittel sollen für Kinder unerreichbar aufbewahrt werden.

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

**Zulassungsvermerk**

57304 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaber**

Schwarz Pharma AG, 4142 Münchenstein.

**Stand der Information**

Oktober 2004.

## Qvar® 50/100/- Autohaler®

einer Helicobacter pylori Eradikationstherapie wichtig.

**Instruktion zur Durchführung des Pylori-13-Atemtests**

1. Der Test soll in Anwesenheit einer fachlich qualifizierten Person durchgeführt werden.

2. Es wird empfohlen, den Patienten den Test in Ruhelage durchführen zu lassen.

3. Der Test beginnt mit der Sammlung der Atemproben zur Bestimmung der Ausgangswerte (0-Minuten-Wert = Basalwert):

Man nehme einen Strohhalm und die beiden Proberöhrchen mit der Aufschrift «Basal» (blauer Deckel) aus dem Testset.

Von einem der Proberöhrchen wird der Stopfen entfernt, und der ausgepackte Strohhalm in das Behältnis gehalten.

Gleichmässig durch den Strohhalm ausatmen, bis die Innenwand des Proberöhrchens beschlägt.

Der Strohhalm wird dann unter fortgesetztem Atmen aus dem Proberöhrchen entfernt und das Röhrchen sofort mit dem Stopfen verschlossen.

(Sollte das Proberöhrchen länger als 30 Sekunden geöffnet bleiben, könnte das Testresultat am Ende verfälscht sein!)

4. Nun wird das zweite Proberöhrchen («Basal») mit Atem gefüllt, in dem man wie oben beschrieben vorgeht.

Sodann sind beide Proberöhrchen sofort mit dem Namen des Patienten und dem Datum zu beschriften.

5. Danach werden die 2 g Zitronensäure, wenn gewünscht unter Beigabe der Süsstofftablets, in Trinkwasser vollständig aufgelöst und vom Patienten rasch getrunken.

6. Jetzt folgt die Herstellung der Testlösung:

Die 13C-Harnstoff-Tablette wird in 100 ml Trinkwasser aufgelöst.

Der Patient trinkt diese Lösung und die Einnahmezeit muss festgehalten werden.

7. 30 Minuten nach der Einnahme des Testlösungs werden die «30-Minuten-Wert»-Proben in die beiden verbliebenen Proberöhrchen (mit grünen Deckeln) wie oben beschrieben gesammelt. Wieder werden beide Proberöhrchen mit Name und Datum beschriftet.

**Versand der Proben**

Die Proberöhrchen müssen dann im Originalkarton verpackt, mit dem beiliegenden gelben Etikett versehen, per Post an ein zur Analyse qualifiziertes Labor gesandt werden.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Der Test soll bei Patienten mit atrophischer Gastritis oder einer nachgewiesenen oder vermuteten Infektion des Magens, die den Harnstoff-Atemtest stören könnte, nicht angewendet werden.

#### Vorsichtsmassnahmen

Ein positives Testergebnis allein stellt keine Indikation für eine Eradikationstherapie dar. Invasive endoskopische Untersuchungen können zur Differentialdiagnostik angezeigt sein, um zu untersuchen, ob andere Komplikationen vorliegen, wie z.B. Ulzera, eine über eine Autoimmunreaktion ausgelöste Magenschleimhautentzündung und maligne Tumore.

Um die Anwendung des Helicobacter pylori Test Pylori 13 bei Patienten mit Magenresektion und Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen, liegen nicht genügende Erkenntnisse über die diagnostische Zuverlässigkeit des Tests vor.

In vereinzelter Fällen einer Magenschleimhautentzündung vom Typ A (atrophische Gastritis) kann der Atemtest zu falsch-positiven Ergebnissen führen; andere Untersuchungen können in diesen Fällen nötig sein, um die Anwesenheit von Helicobacter pylori zu bestätigen.

Falls der Patient während des Testverfahrens erbricht, wodurch eine Wiederholung des Tests erforderlich wird, soll dies erst am nächsten Tag in nüchternem Zustand erfolgen.

#### Schwangerschaft, Stillzeit

##### Kategorie C.

Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll der Test nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das foetale Risiko übersteigt.

Die Dosis von 100 mg 13C-Harnstoff ist zu gering, um das physiologische Gleichgewicht der Harnstoffkonzentration im Blut (100-500 mg/l) oder des Körpers (endogene Harnstoffproduktion 25-53 g/Tag) zu beeinflussen.

Es ist nicht zu erwarten, dass die Durchführung des Atemtests während der Schwangerschaft und Stillzeit eine schädliche Wirkung hat.

### Unerwünschte Wirkungen

Keine bekannt.

### Interaktionen

Der Helicobacter pylori Test Pylori 13 wird durch alle Arzneimittel, die einen Einfluss auf den Helicobacter pylori-Status oder die Urease Aktivität haben, beeinträchtigt.

### Überdosierung

Aufgrund der Tatsache, dass nur 100 mg 13C-Harnstoff verabreicht werden, ist eine Überdosierung nicht zu erwarten.

### Sonstige Hinweise

#### Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

#### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Keine bekannt.

#### Lagerungshinweise

Keine.

### IKS-Nummern

54192.

### Stand der Information

Juli 2000.

RL88

## Qvar® 50/100/- Autohaler®

Teva Pharma AG

### AMZV

#### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Beclometasondipropionat.

**Hilfsstoffe:** Ethanol, Norfluran (HFA-134a).

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Dosier-Aerosol zu 50 µg oder 100 µg Beclometasondipropionat pro Aerosolstoss.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Basisbehandlung von Asthma bronchiale bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren.

#### Dosierung/Anwendung

Qvar und Qvar Autohaler sind ausschliesslich zur Inhalation bestimmt.

Die Dosierung ist individuell dem Schweregrad der Krankheit anzupassen und kann anschliessend in Abhängigkeit des Ansprechens auf die Behandlung variieren.

Zur Behandlung des akuten Asthmaanfalls ist ein kurzwirksamer Bronchodilatator mit rasch einsetzendem Wirkungseintritt angezeigt.

#### Initial- und Erhaltungsdosis bei Erwachsenen ab 18 Jahren

**Leichtes bis mittelschweres Asthma:** 2mal täglich 50-200 µg.

**Schweres Asthma:** 2mal täglich bis zu 400 µg.

Die maximale Tagesdosis beträgt 800 µg.

#### Bei Kindern ab 5 Jahren

**Leichtes und mittelschweres Asthma:** 2mal täglich 50 µg.

**Schweres Asthma:** je nach Ansprechen kann eine Dosissteigerung auf 2mal täglich 100 µg versucht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 200 µg.

Unabhängig davon, ob Qvar oder Qvar Autohaler 50 µg oder Qvar oder Qvar Autohaler 100 µg verwendet wird, ergibt die gleiche Gesamtdosis die gleiche klinische Wirkung.

Wie alle inhalierten Kortikoide muss auch Qvar oder Qvar Autohaler regelmässig angewendet werden, um wirksam zu sein. Sind die Symptome des Patienten gut kontrolliert, kann die Dosis bis zur niedrigsten noch wirksamen Dosis schrittweise reduziert werden.

Die Patienten müssen mit der richtigen Handhabung ihres Aerosols vertraut gemacht werden. Die Inhalationen erfolgen vorzugsweise unmittelbar vor den Mahlzeiten. Um das Risiko einer Candida-Infektion zu verringern (siehe «Unerwünschte Wirkungen»), sind die Patienten anzuweisen, sich nach dem Gebrauch des Aerosols den Mund zu spülen. Die Patienten müssen angewiesen werden, die Behandlung nicht abrupt abzubrechen, auch wenn sie keine Asthmasymptome mehr verspüren.

#### Kinder

In einer klinischen Studie bei Kindern zwischen 6-12 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem Asthma konnte bei der Dosierung von 2x 100 µg gegenüber 2x 50 µg kein besserer Effekt nachgewiesen werden. Unter der höheren Dosierung ist jedoch mit einer grösseren systemischen Exposition und mit mehr unerwünschten Wirkungen zu rechnen. Erfahrungen mit dem Gebrauch einer Vorschaltkammer (kann beim Autohaler nicht gebraucht werden) liegen derzeit nicht vor. Es ist mit einer besseren pulmonalen Verfügbarkeit und damit mit einer höheren systemischen Exposition zu rechnen, was bei der Dosierung v.a. bei Kindern berücksichtigt werden sollte.

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei **schwerem Asthma** sind regelmässig erneute Abklärungen angebracht, da lebensbedrohliche Situationen auftreten können. Patienten, die an schwerem Asthma leiden, weisen kontinuierliche Symptomatik, häufige Exazerbationen, PEF-Werte (Peak-Flow-Werte) unterhalb 60% der Norm, mit einer Peak-Flow Variabilität von mehr als 30% auf, welche sich trotz Verabreichung eines Bronchodilatators nicht normalisieren. Bei diesen Patienten ist eine hochdosierte inhalative oder eine orale Kortikosteroid-Therapie indiziert. Eine plötzliche Verschlechterung der Symptome kann eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis, welche unter medizinischer Aufsicht erfolgen sollte, erfordern. Eine möglicherweise bestehende **Infektion** sollte adäquat mit Antibiotika behandelt werden. **Besondere Patientengruppen:** Bei älteren Leuten und Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen Beclometasondipropionat oder einen der Hilfsstoffe des Präparates. Unbehandelte virale, bakterielle oder Pilzinfektionen der Atemwege oder der Augen.

Patienten unter 5 Jahren, da für diese Altersgruppe keine klinischen Daten vorliegen.

### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Die Atemfunktion kann sich bereits einige Stunden nach einer einzigen Inhalation eines Kortikosteroids verbessern. Die therapeutische Wirkung einer Behandlung manifestiert sich jedoch in der Regel erst nach einigen Tagen und erreicht ihr Maximum nach einigen Tagen bis Wochen. Aus diesem Grund sind Qvar und Qvar Autohaler weder zur unmittelbaren Linderung von Asthmaanfällen noch zur Behandlung des Status asthmaticus geeignet.

Bei schwerem Asthma sind aufgrund der vitalen Risiken bestimmter Situationen regelmässige Kontrollen erforderlich. Qvar oder

Qvar Autohaler kann in Notfallsituationen parenterale oder orale Kortikosteroide nicht ersetzen. Ist die verschriebene Qvar- oder Qvar Autohaler-Dosis nicht mehr wirksam oder tritt eine Verschlechterung der Symptome ein, muss der Patient so schnell wie möglich einen Arzt konsultieren um abzuklären, ob die Behandlung weiterzuführen ist. Eine plötzliche Verschlechterung und Zunahme des Asthmas ist potentiell lebensgefährlich; es sollte eine Dosiserhöhung der bereits bestehenden Kortikoidtherapie in Betracht gezogen werden. Bei Risikopatienten wird eine tägliche Peak-Flow-Messung empfohlen.

Zur Behandlung eines Asthmaanfalls ist ein Bronchodilatator mit rasch einsetzender Wirkung angezeigt. Der Patient sollte angewiesen werden, den Arzt aufzusuchen, falls die Wirkung eines schnellwirkenden  $\beta_2$ -Agonisten nachlässt oder zusätzliche Inhalationen erforderlich sind.  $\beta_2$ -Agonisten kann auch eine schlechte Wirkung der Therapie oder eine verschlechterte Wirkung des Asthmas anzeigen. In diesem Fall ist der Therapeut zu konsultieren.  $\beta_2$ -Agonisten kann auch eine schlechte Wirkung der Therapie anzeigen. In diesem Fall ist der Therapeut zu konsultieren.  $\beta_2$ -Agonisten kann auch eine schlechte Wirkung der Therapie anzeigen. In diesem Fall ist der Therapeut zu konsultieren.  $\beta_2$ -Agonisten kann auch eine schlechte Wirkung der Therapie anzeigen. In diesem Fall ist der Therapeut zu konsultieren.

Bei Patienten mit latenter oder aktiver Lungentuberkulose ist Vorsicht geboten. Qvar oder Qvar Autohaler darf nur dann verwendet werden, wenn gleichzeitig eine geeignete tuberkulostatische Behandlung durchgeführt werden kann. In seltenen Fällen kann eine Behandlung mit inhalierten Kortikosteroiden eine latente mit Eosinophilie einhergehende Erkrankung (z.B. Churg-Strauss-Syndrom) zu Tage treten lassen. Diese Fälle wurden gewöhnlich mit dem Absetzen oder der Reduktion einer systemischen Kortikoidtherapie in Verbindung gebracht. Ein direkter kausaler Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden. Bei Patienten, die von oralen Kortikosteroiden auf eine inhalative Therapie umgestellt werden, kann in Stressphasen, bei einer Obstruktion der Atemwege oder wenn eine Verschleimung der Atemwege die Inhalation verhindert, eine rasche Wiederaufnahme einer systemischen Behandlung erforderlich sein.

Bei Patienten, die sich einer langfristigen und/oder hochdosierten systemischen Kortikoidtherapie unterzogen haben, ist bei der Umstellung auf die inhalative Therapie besondere Vorsicht geboten und eine geeignete Nachbetreuung erforderlich. Die Normalisierung der durch eine langfristige systemische Therapie beeinträchtigten Nebennierenfunktion braucht viel Zeit. Vor der Umstellung auf inhalative Steroide ist



Zusatz zur gewohnten oralen Erhaltungsdosis muss der Patient stabilisiert sein. Eine systemische Kortikoidtherapie muss schrittweise abgesetzt werden. Nach ungefähr sieben Tagen wird die Tagesdosis im Abstand von mindestens einer Woche um 1 bis 2,5 mg Prednisolon oder Äquivalent gesenkt. Die Nebennierenrindenfunktion ist regelmässig zu überprüfen.

Die Umstellung auf eine inhalative Steroidtherapie verläuft bei den meisten Patienten problemlos und gewährleistet eine gute Atemfunktion. Dennoch bedürfen die Patienten in den ersten Monaten nach der Therapieumstellung bis zur Normalisierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenfunktion einer besonderen Aufmerksamkeit, damit sie schwere Situationen wie Verletzungen, Operationen oder schwere Infektionen bewältigen können.

Beim Absetzen systemischer Kortikosteroide kann es zur Verschlimmerung allergischer Erkrankungen wie atopisches Ekzem und Rhinitis kommen, die vorher durch die systemische Kortikosteroide unterdrückt worden waren. Diese können mit Antihistaminika und einer topischen Behandlung kontrolliert werden.

Der Gebrauch übermässiger Dosen oder eine Langzeitbehandlung mit Glucocorticosteroiden kann zu systemischen Nebenwirkungen wie Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Hemmung der NNR-Funktion, Abnahme der Knochendichte, Katarakt, Glaukom und Wachstumsverzögerungen bei Kindern führen. Deshalb ist es wichtig, dass die Dosis des inhalativen Steroids auf die niedrigst wirksame Dosis eingestellt wird, bei welcher eine effektive Kontrolle beibehalten werden kann. Die Langzeitwirkung intranasaler/inhalativer Steroide bei Kindern ist nicht vollständig geklärt. Allgemein gilt, dass der Arzt die Wachstumsentwicklung der Kinder, die über längere Zeit mit Glucocorticosteroiden behandelt werden, sorgfältig beobachten muss. Krankheiten wie Windpocken und Masern können bei einer Therapie mit Glucocorticosteroiden einen schwereren Krankheitsverlauf aufweisen. Bei Patienten, die diese Krankheiten nicht durchmachten, ist besondere Vorsicht geboten um eine Exposition zu vermeiden. Sollte es zu einer Exposition kommen, kann eine Therapie mit Varizella Zoster-Immunglobulin oder gepooltem Immunglobulin i.v. angezeigt sein. Sollte sich eine Windpocken-Krankheit entwickeln, muss eine antivirale Behandlung in Betracht gezogen werden.

Die Patienten sollten nach der Inhalation den Mund spülen, um das Risiko von Candida-Infektionen und Heiserkeit zu senken. Bei Soor empfiehlt sich eine lokale Behandlung mit einem Antimykotikum wobei die Behandlung mit Qvar oder Qvar Autohaler fortgesetzt werden kann.

Das Ansprechen der Therapie sollte mit Hilfe von Lungenfunktionstests überwacht werden. Die Inhalationstechnik sollte regelmässig überprüft werden.

Sportler sind darauf hinzuweisen, dass dieses Präparat einen Wirkstoff enthält, der bei Doping-Kontrollen zu positiven Testergebnissen führen kann.

#### Interaktionen

Aufgrund der äusserst geringen Plasmakonzentrationen nach einer Inhalation sind klinisch signifikante Interaktionen wenig wahrscheinlich. Vorsicht ist jedoch geboten, wenn Qvar oder Qvar Autohaler gleichzeitig mit starken Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 (z.B. Ketoconazol oder Ritonavir) verabreicht wird, da eine höhere systemische Exposition gegenüber Beclometason möglich ist.

Gleichzeitige Inhalation von Sympathomimetika oder gleichzeitige systemische oder intranasale Verabreichung von Kortikosteroiden: siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

#### Schwangerschaft/Stillzeit

##### Schwangerschaft

Beim Tier kann die systemische Verabreichung relativ hoher Dosen an Beclometasondipropionat beim Fötus Entwicklungsstörungen, wie eine Wachstumsverzögerung und Gaumenspalten, bewirken. Zur inhalativen Verabreichung von Beclometasondipropionat an schwangere Frauen liegen nur wenige Daten vor. Diese geben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung. Während der Schwangerschaft (insbesondere während des 1. Trimenons) ist von einer Anwendung von Qvar oder Qvar

Autohaler abzuraten, es sei denn, es ist absolut notwendig. Da bei Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft Kortikosteroide erhalten haben, NNR-Funktionsstörungen auftreten können, sollten betroffene Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

##### Stillzeit

Hinsichtlich des Übergangs von Beclometasondipropionat in die Muttermilch liegen weder Tier- noch Humanstudien vor. Es ist anzunehmen, dass der Wirkstoff in die Muttermilch übertritt. Aufgrund der relativ geringen Dosen bei der Inhalationstherapie ist

die Wahrscheinlichkeit gering, dass sich signifikante Mengen an Beclometason in der Muttermilch befinden. Während der Stillzeit sollte Qvar oder Qvar Autohaler nur eingesetzt werden, wenn es absolut notwendig ist. Treibgas: Tetrafluorethan (HFA-134a).

Die Verabreichung von HFA-134a an trüchtige und säugende Ratten und Hasen gab keinen Hinweis auf besondere Risiken.

#### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Die Wirkung von Beclometasondipropionat auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, wurde nicht untersucht.

#### Unerwünschte Wirkungen

##### Infektionen

**Veinezeit:** Candida-Infektionen in Mund und Rachen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### Endokrine Störungen

**Sehr selten:** Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Hemmung der NNR-Funktion, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochendichte (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### Psychiatrische Störungen

**Sehr selten:** Angstgefühl, Schlafstörungen, Verhaltensveränderungen wie Hyperaktivität oder Reizbarkeit (v.a. bei Kindern)

##### Augen

**Sehr selten:** Katarakt und Glaukom (siehe «Warnhinweise oder Vorsichtsmassnahmen»).

##### Atmungorgane

**Häufig (>1/100, <1/10):** Heiserkeit (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). **Sehr selten:** paradoxer Bronchospasmus.

##### Gastrointestinale Störungen

**Gelegentlich (>1/1000, <1/100):** Nausea.

##### Haut

**Gelegentlich (>1/1000, <1/100):** Überempfindlichkeitsreaktionen (Exanthem, Urtikaria, Pruritus, Erythem, Ödeme der Augen, des Gesichtes, der Lippen und des Halses (Angioödem), Dyspnoe).

Bei der Umstellung von systemischen Kortikosteroiden auf Qvar kann es zum Auftreten von Allergien, z.B. Rhinitis vasomotorica oder Ekzemen kommen, die vorher durch die systemischen Kortikosteroide unterdrückt worden sind. Diese Allergien sollten entsprechend mit Antihistaminika und lokal wirksamen Kortikosteroiden behandelt werden. Nach Absetzen der systemischen Kortikosteroide fühlen sich einzelne Patienten trotz gleichbleibender oder verbesserter Atemfunktion etwa 2 Wochen lang nicht wohl. Diese Patienten sollten zur weiteren Anwendung von Qvar ermutigt werden. Mit inhalativ verabreichten Kortikosteroiden können systematische Nebenwirkungen auftreten, vorallem wenn sie in hohen Dosen über längere Zeit verabreicht werden.

#### Überdosierung

Die akute Toxizität von Beclometasondipropionat ist gering. Die einzige unerwünschte Wirkung, die nach Inhalation von grossen Mengen innerhalb kurzer Zeit auftreten kann, ist eine vorübergehende Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenfunktion. Es sind keine besonderen Notfallmassnahmen erforderlich. Die Behandlung mit Qvar oder Qvar Autohaler ist mit der empfohlenen Dosierung fortzusetzen. Eine Normalisierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenfunktion tritt innert weniger Tage ein. Bei einer längeren Einnahme von zu hohen Dosen an Beclometason können zusätzlich zur Hemmung der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse Zeichen eines Hyperkortizismus auftreten. Dieser ist wie eine Steroidabhängigkeit zu behandeln. Der Patient kann nach Stabilisierung seines Zustands die Behandlung mit Qvar oder Qvar Autohaler in der verschriebenen Dosierung fortsetzen.

#### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: R03BA01

##### Wirkungsmechanismus

Beclometasondipropionat ist ein synthetisches halogeniertes Glukokortikoid.

Erfolgt die Anwendung durch Inhalation, wirkt Beclometasondipropionat entzündungshemmend, antiödematös und antiallergisch auf das Bronchialepithel. Dank dieser Verabreichungsart wird im üblichen Dosierungsbereich keine signifikante systemische Wirkung induziert.

Qvar und Qvar Autohaler enthalten gelöstes Beclometason in Norfluran. Durch Betätigung des Dosier-Aerosols wird ein Aerosol mit Partikeln von unter 3,3 µm Durchmesser freigesetzt.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Nach einmaliger oder wiederholter Inhalation werden bei Kindern etwa 70% und bei Erwachsenen mehr als 55% der verabreichten Dosis in den Lungen und weniger als 35% im Rhinopharynx deponiert. Der maximale Serumspiegel (Cmax) beträgt nach der höchsten empfohlenen Dosis von 800 µg etwa 2 ng/ml. Die Kinetik verläuft nach Dosen von 100, 200 und 400 µg linear.

##### Distribution

Bei Inhalation von therapeutischen Dosen werden in den Lungen nur geringe Mengen an Beclometason absorbiert.

##### Metabolismus

Beclometasondipropionat wird im Lungengewebe rasch zu Beclometasonmonopropionat hydrolysiert, welches dann langsamer zu Beclometason hydrolysiert wird.

Der grösste Teil der geschluckten Substanz unterliegt einer raschen metabolischen Inaktivierung (First-pass-Effekt). Beclometasondipropionat wird in der Leber zu Beclometason-monopropionat und anderen polaren Metaboliten metabolisiert.

##### Elimination

Beclometasondipropionat und seine Metaboliten werden hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden. Zwischen 10% und 15% einer Dosis werden als freie und konjugierte Metaboliten im Urin ausgeschieden.

##### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Es sind keine pharmakokinetischen Studien mit Qvar oder Qvar Autohaler bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz oder anderen besonderen Patientengruppen verfügbar.

#### Präklinische Daten

Toxizitätsstudien mit Qvar an Ratten und Hunden haben kaum oder keine unerwünschten Wirkungen gezeigt, abgesehen von denjenigen, die in Verbindung mit einer systemischen Kortikoidtherapie auftreten, wie Veränderungen der Lymphoidgewebe, reduziertes Gewicht des Thymus, der Nebennieren und der Milz. Zusätzlich haben Tierstudien keinen Hinweis auf einen signifikanten pharmakologischen oder toxischen Effekt oder ein mutagenes, karzinogenes oder klastogenes Potential des Treibgases Norfluran gegeben.

#### Sonstige Hinweise

##### Halbbarkeit

Qvar und Qvar Autohaler müssen unter 30 °C und ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden. Sie sind vor direktem Licht, vor Sonneneinstrahlung sowie vor Frost zu schützen.

Da der Behälter unter Druck steht, darf er weder gewaltsam geöffnet noch verbrannt werden.

##### Zulassungsnummer

54792, 54793 (Swissmedic).

##### Zulassungsinhaber

Teva Pharma AG, 4147 Aesch.

##### Stand der Information

Februar 2007.

## Ranitidin Helvepharm

Helvepharm AG

### H2-Rezeptorantagonist

#### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Ranitidin (als Hydrochlorid).

**Tabletten** zu 150 und 300 mg Ranitidin sowie Hilfstoffe.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Ranitidin ist ein spezifischer H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist. Histamin wird durch die Mastzellen der Magenschleimhaut als Antwort sowohl auf vagale Stimuli als auch auf Gastrin gebildet, gespeichert und freigesetzt. Die Säureproduktion wird durch die Interaktion von Histamin mit H<sub>2</sub>-Rezeptoren an wandständigen Zellen und vielleicht auch durch aktiven Transport von Histamin in die Zelle ausgelöst. Ranitidin hemmt die Säurebildung durch dosisabhängige, kompetitive Verdrängung von Histamin aus diesen Rezeptoren.

#### Pharmakokinetik

Oral verabreichtes Ranitidin wird rasch absorbiert. Die höchste Plasmakonzentration wird normalerweise nach 1-3 Stunden erreicht. Die Resorption wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Nach oraler Einnahme von 150 mg Ranitidin werden Plasmaspiegel von ungefähr 400 ng/ml (mit individueller Variation) erreicht. Es besteht ein signifikanter Leberfirst-pass-Effekt, der eine Bioverfügbarkeit von ungefähr 50% bewirkt.

Die Plasmaprotein-Bindung beträgt zwischen 10% und 20%.

Das Distributionsvolumen beträgt 1,16 l/kg nach oraler Verabreichung. Ranitidin passiert die Plazentarschranke und geht in die Muttermilch über. Die

R

## Resyl® Plus

Milch/Plasma-Ranitidin-Konzentration variiert zwischen 1:1 und 1:4.

Ranitidin wird in der Leber via N-Oxidation, S-Oxidation und N-Demethylierung metabolisiert.

Nach oraler Einnahme wird Ranitidin hauptsächlich über die Niere ausgeschieden, etwa zu 16-36% unverändert. Die durchschnittliche Halbwertszeit beträgt 2,3-3 Stunden. Der grösste Ranitidin-Anteil wird in den 6 Stunden nach der Ranitidin-Gabe über die Nieren eliminiert. Innerhalb 24 Stunden wird nach oraler Verabreichung 40% des Ranitidins (in freier und metabolisierter Form) im Urin ausgeschieden.

Derjenige Anteil metabolisierter Substanz, welcher nicht im Urin ausgeschieden wird, wird via Faeces eliminiert. Die normale extrarenale Dosisfraktion Q 0 für Ranitidin beträgt 0,3.

Bei niereninsuffizienten Patienten ist die Halbwertszeit zwei- bis dreimal verlängert.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

#### Belegte Indikationen

Ranitidin Helvepharm ist bei folgenden Krankheiten indiziert: Duodenalulzera und gutartige Magenerkrankungen, postoperative Ulzera, Reflux-Ösophagitis, Zollinger-Elison-Syndrom.

Ranitidin Helvepharm ist ebenfalls indiziert zur Prophylaxe von Blutungen aus Ulzerationen oder Erosionen des oberen Gastrointestinaltraktes und zur Stressulcusprophylaxe.

#### Anwendungsmöglichkeiten

Hyperazide Dyspepsie. Prämedikation vor der Narkose, um die Folgen des Säureaspirationssyndroms zu mildern.

### Dosierung/Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Wasser eingenommen.

**Duodenalulzera, gutartige Magenerkrankungen, postoperative Ulzera:** Die übliche Dosierung beträgt 2x tgl. 150 mg (am Morgen und vor dem Schlafengehen, unabhängig von den Essenszeiten) oder 1x300 mg vor dem Schlafengehen während 4-6 Wochen.

Nur bei wenigen Patienten ist eine zweite 4wöchige Therapie notwendig.

In der Behandlung von Duodenalulzera führt eine Dosierung von 2x tgl. 300 mg während 4 Wochen anstelle von 2x tgl. 150 mg oder 1x tgl. 300 mg vor dem Schlafengehen während 4 Wochen bei Männern zu einer erhöhten Heilungsrate. Die höhere Dosis von 2x tgl. 300 mg soll nur verwendet werden, wenn die niedrigere Dosis nicht zum Erfolg geführt hat. Die Erhöhung der Dosis bewirkt kein verstärktes Auftreten von unerwünschten Wirkungen.

Bei Patienten, welche auf die Kurzzeittherapie gut angesprochen haben, und speziell auch bei denjenigen, welche zu Rezidiven neigen, kann die prophylaktische Gabe von 150 mg täglich vor dem Schlafengehen nützlich sein.

**Reflux-Ösophagitis:** Die Dosierung beträgt 2x tgl. 150 mg oder 1x tgl. 300 mg (vor dem Schlafengehen) während bis zu 12 Wochen.

Bei mittelschwerer bis schwerer Reflux-Ösophagitis kann die Dosierung auf 4x tgl. 150 mg während bis zu 12 Wochen erhöht werden.

Für die Langzeitbehandlung beträgt die empfohlene Dosierung 2x tgl. 150 mg.

**Zollinger-Elison Syndrom:** Initialdosis 3x tgl. 150 mg (am Morgen, am Mittag und vor dem Schlafengehen); wenn nötig kann die Dosis auf 600-900 mg tgl. erhöht werden. Es wurden Dosiserhöhungen bis zu 6 g täglich gut vertragen.

**Hyperazide Dyspepsie:** Die empfohlene Dosierung ist 150 mg 2x tgl., während bis zu 6 Wochen. Patienten, welche auf die Therapie nicht ansprechen oder innerhalb kurzer Zeit Rückfälle erleiden, sollten einer genaueren Untersuchung unterzogen werden.

Als **Prämedikation** vor der Narkose, um die Folgen des Säureaspirationssyndroms zu mindern (Mendelson-Syndrom): 150 mg 2 Stunden vor der Narkose und wenn möglich 150 mg am Vorabend.

**Stressulcusprophylaxe, Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen aus Ulzerationen des oberen Magen-Darm-Traktes:** Die Behandlung muss mit einem i.v. Ranitidin-Präparat angefangen werden. Zuerst werden 150-200 mg Ranitidin i.v. in 3-4 Injektionen oder als Infusion injiziert, dann wird mit 2x täglich 150 mg oralem Ranitidin weitergefahren.

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

**Kinder:** Kinder erhalten für die Behandlung des peptischen Ulkus 2-4 mg/kg KG zweimal täglich bis zu einer täglichen Maximaldosis von 300 mg. Die Erfahrung bei Kindern ist jedoch noch gering.

**Eingeschränkte Nierenfunktion:** Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/Min.) ist die Eliminationshalbwertszeit länger und somit der Plasmaspiegel erhöht. Die übliche Dosierung beträgt 150 mg pro Tag, aufgeteilt in 2 Gaben.

Dialysepatienten sollten die Ranitidindosis unmittelbar nach der Hämodialyse einnehmen, da Ranitidin dialysierbar ist.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Ranitidin Helvepharm ist kontraindiziert für Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Ranitidin oder einen Inhaltsstoff.

Patienten mit einer akuten Porphyrie dürfen nicht mit Ranitidin behandelt werden, da es zu einer akuten Porphyrie-Anfall kommen könnte.

#### Vorsichtsmassnahmen

Symptome und Diagnose eines Magenkarzinoms können durch Behandlung mit einem H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten maskiert bzw. verzögert werden. Daher müssen vor der Therapie bei Patienten mit Magenerkrankungen oder bei älteren Patienten, die neue oder erst seit kurzem veränderte dyspeptische Symptome aufweisen, maligne Ulzera ausgeschlossen werden.

Weil Ranitidin in erster Linie durch die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Dosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz reduziert werden (siehe unter «Spezielle Dosierungsanweisungen»).

Vorsicht auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, da Ranitidin in der Leber metabolisiert wird.

Eine regelmässige Kontrolle, insbesondere der älteren Patienten ist bei peptischem Ulkus und gleichzeitiger Behandlung mit NSAR zu empfehlen.

Ein Anstieg des Magensaft-pH erhöht das Risiko einer Besiedlung mit pathogenen Keimen.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie B.

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für die Föten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

Ranitidin passiert die Plazentarschranke, es ist bis jetzt jedoch wenig bekannt über den Effekt von Ranitidin auf den menschlichen Fötus. Deshalb sollte Ranitidin Helvepharm während der Schwangerschaft (insbesondere während des ersten Trimesters), wenn nicht unbedingt nötig, nicht verabreicht werden.

Ranitidin geht in die Muttermilch über. Die Milch-/Plasma-Ranitidin-Konzentration variiert zwischen 1:1 und 1:4. Stillende Mütter unter Ranitidin-Therapie sollten mit Stillen aufhören, weil zu wenig bekannt ist über den Effekt von eingenommenem Ranitidin beim Säugling. Eine Störung der Magensäuresekretion kann nicht ausgeschlossen werden.

### Unerwünschte Wirkungen

Die folgenden Symptome kommen gelegentlich während der Behandlung mit Ranitidin vor:

Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Schwindelanfall, Hautausschlag inkl. Fälle von Erythema exudativum multiforme, Juckreiz, Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, Arthralgie, Myalgie.

Es liegen vereinzelte Meldungen vor über:

Überempfindlichkeitsreaktionen (Eosinophilie, Urtikaria, Fieber, Hypotonie, angioneurotisches Ödem, Laryngospasmus, Bronchospasmus, Schmerzen in der Brustgegend, akute Pankreatitis, anaphylaktischer Schock); Leukopenie und/oder Thrombozytopenie (normalerweise reversibel), Agranulozytose, Panzytopenie, manchmal Knochenmarkhypoplasie oder -aplasie; Arrhythmien wie Tachykardie, Bradykardie, AV-Block; in isolierten Fällen kam es zu Gynäkomastie und Beeinträchtigung der sexuellen Funktion während der Behandlung mit Ranitidin (Kausalität nicht bewiesen); Zentralnervöse Störungen, wie schwere Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände, Ängste, Halluzinationen, isolierte Fälle von Depression (hauptsächlich bei älteren oder schwer kranken Personen; reversibel), verschwommenes Sehen (reversibel); vorübergehende Veränderungen bei Leberfunktionstests, Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht (hepatozellulär, cholestatisch oder Mischformen, normalerweise reversibel); leichte Erhöhung des Plasmakreatinins (reversibel).

Es gibt sehr seltene Berichte von akuter interstitieller Nephritis.

### Interaktionen

Ranitidin bindet nur schwach an das Cytochrom-P450-Oxygenase-System in der Leber. Bei empfohlenen therapeutischen Dosen interferiert Ranitidin nicht mit der Biotransformation der folgenden Substanzen: Diazepam, Clomethiazol, Pentobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Warfarin, Propranolol, Lidocain und Theophyllin.

Durch die gleichzeitige Verabreichung von Antacida oder Sucralfat wird die Absorption der H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker aus dem Gastrointestinaltrakt reduziert. Deshalb sollte Ranitidin 2 Stunden vor diesen Substanzen eingenommen werden.

Die Absorption von Medikamenten mit pH-abhängiger Absorption kann verändert werden wenn gleichzeitig Ranitidin verabreicht wird.

Ranitidin kann den Nifedipin- oder Nitrendipin-Plasmaspiegel erhöhen und so den Effekt dieser Substanzen erhöhen.

Metoclopramid, Domperidon und anticholinerge Medikamente reduzieren die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig verabreichten H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker bis zu 20%.

Bei höherer Dosierung von Ranitidin kann es zu einer Abnahme der Ausscheidung (tubuläre Sekretionshemmung) von Procainamid und N-Acetylprocainamid kommen.

### Überdosierung

Der Sicherheitsbereich von Ranitidin ist breit.

Im Falle einer Überdosierung und Zeichen und Symptome einer Intoxikation sollte zuerst eine Magenspülung durchgeführt werden, um unabsorbiertes Material zu entfernen. Die absorbierte Substanz ist hämodialysierbar.

### Sonstige Hinweise

Die Tabletten sind zwischen 15-25 °C vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufzubewahren.

### IKS-Nummern

53859.

### Stand der Information

März 2002.

RL88

## Resyl® Plus

Novartis Consumer Health Schweiz AG

### Antitussivum

### Zusammensetzung

**Tropfen:** 1 ml (= 30 Tropfen) Tropflösung enthält:

**Wirkstoffe:** 100 mg Guaifenesinum, 10 mg Codeini phosphas hemihydricus.

**Hilfsstoffe:** 455 mg Ethanol 53 Vol.-%; Aromatica, Saccharinum.

**Sirup:** 5 ml enthalten:

**Wirkstoffe:** 100 mg Guaifenesinum, 7,5 mg Codeini phosphas hemihydricus.

**Hilfsstoffe:** 250 mg Ethanol 6 Vol.-%; Aromatica: Vanillinum; Saccharinum; 2,1 g Sorbitolum, entspr. 2,1 g Kohlenhydrate.

### Eigenschaften/Wirkungen

Codein ist ein Opiumalkaloid. Als reiner Morphinagonist erhöht es die Reizschwelle des Hustenzentrums in der Medulla oblongata und dämpft dadurch den Hustenreiz und vermindert die Hustenfrequenz.

Codein hat des weiteren analgetische und antidiarrhoische Wirkungen, jedoch erst bei Dosierungen, die deutlich über den antitussiv wirkenden Dosierungen liegen.

Die Wirkdauer einer therapeutischen Dosis Codein beträgt 4-6 Stunden. Bei CYP2D6-defizienten Patienten kann sie beträchtlich verlängert sein (siehe Pharmakokinetik und Dosierung/Anwendung).

Guaifenesin gehört chemisch zur Klasse der Guajakolderivate. Es verflüssigt das zähe Bronchialsekret und erleichtert das Abhusten, was zu einer Linderung des Hustenreizes beiträgt. Die Wirkdauer einer therapeutischen Dosis Guaifenesin beträgt 3-6 Stunden.

Der Sirup enthält als Süsstoff Sorbitol, das langsam in Glukose umgewandelt wird und deshalb für Diabetiker geeignet ist.

### Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Daten sind nur für Guaifenesin und Codein, jedoch nicht für die Wirkstoffkombination, wie sie in Resyl Plus vorliegt, verfügbar.

#### Guaifenesin

##### Absorption

Guaifenesin wird nach oraler Gabe einer wässrigen Lösung rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Kanal resorbiert.

##### Distribution

**Plasmakonzentration:** Maximale Konzentrationen des unveränderten Wirkstoffes von 0,46 µg/ml können 15-30 Min. nach oraler Verabreichung von 100 mg Guaifenesin im Plasma nachgewiesen werden.

**Proteinbindung:** Im Mittel 37%.

Es ist nicht bekannt, ob Guaifenesin die Plazentarschranke passiert oder in die Muttermilch übertritt.

##### Metabolismus

Guaifenesin wird vorwiegend in der Leber und hauptsächlich zu Beta-(2-methoxyphenoxy)-Milchsäure metabolisiert.

##### Elimination

**Plasma-Halbwertszeit:** Im Mittel 1 Stunde.

**Ausscheidung:** Guaifenesin wird in Form von Metaboliten rasch und nahezu vollständig durch die Nieren

ausgeschieden. Im Urin erscheinen innerhalb 4 Stunden 81% der Dosis und nach 24 Stunden 95% der Dosis, ausschliesslich in Form von Metaboliten, zum überwiegenden Teil als Beta-(2-methoxyphenoxy)-Milchsäure.

#### Codein

##### Absorption

Codeinphosphat wird nach oraler Gabe in wässriger Lösung rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 42% und 71% der Dosis.

##### Distribution

**Plasmakonzentration:** Nach einmaliger oraler Verabreichung von 15 mg Codeinphosphat wird nach rund 1 Stunde eine mittlere maximale Plasmakonzentration von 32 ng/ml gemessen, wobei bis zu 85% in glukuronidierter Form vorliegen.

**Proteinbindung:** Im Mittel 25%.

**Verteilungsvolumen:** 3,4 l/kg.

Codein verteilt sich rasch in den Geweben und reichert sich in der Skelettmuskulatur, aber auch in Nieren, Lunge, Leber und Milz an. In das Gehirn treten hingegen nur geringe Mengen über, von denen der grösste Teil mit geringer Affinität an verschiedene Opioidrezeptoren bindet.

Codein tritt in den fötalen Kreislauf über, und in der Muttermilch können dosisabhängig pharmakodynamisch wirksame Konzentrationen erreicht werden.

##### Metabolismus

Codein wird in der Leber in individuell sehr unterschiedlichem Ausmass extensiv metabolisiert. Der Mechanismus verläuft vorwiegend über eine Glukuronkonjugation (10-15% der verabreichten Dosis) sowie über N-Demethylierung zu Norcodein (10-20%) und O-Demethylierung zu Morphin (5-15%). Norcodein und Morphin werden ihrerseits zu Glukuroniden konjugiert.

Die O-Demethylierung von Codein verläuft über das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 und unterliegt somit dem gleichen genetischen Polymorphismus wie die 4-Hydroxylierung von Debrisoquin. Etwa 10% der Schweizer Bevölkerung sind in bezug auf das mutierte Gen homozygot und weisen ein CYP2D6-Defizit auf. Bei diesen sogenannten «langsamem Metabolisierern» ist der metabolische Abbau von Codein stark verlangsamt.

##### Elimination

**Plasma-Halbwertszeit:** 2-3 Stunden.

**Ausscheidung:** Im Urin werden innerhalb von 48 Stunden 95% der Dosis ausgeschieden, etwa 5% davon als unverändertes Codein, der grösste Teil jedoch in Form von Konjugaten und Metaboliten.

Die Ausscheidung über die Faeces ist unbedeutend.

##### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Bei Patienten mit akuter Lebererkrankung und bei Personen mit CYP2D6-Mangel ist der Metabolismus von Codein stark verlangsamt, und der Wirkstoff kann kumulieren.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit von Codein auf 9-18 Stunden verlängert, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion auch Guaifenesin verzögert ausgeschieden wird.

##### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zur Linderung des Hustenreizes und zur Erleichterung des Abhustens.

##### Dosierung/Anwendung

###### Tropfen

**Erwachsene:** 3-4xtgl. 20-30 Tropfen.

Die Tropfen nimmt man am besten in Wasser, Tee oder auf einem Stück Zucker.

1 ml Tropflösung entspricht 30 Tropfen.

###### Sirup

**Erwachsene:** 3-4xtgl. 5-10 ml.

Resyl Plus Tropfen enthalten 53 Vol.-% Alkohol und Resyl Plus Sirup 6 Vol.-% Alkohol. Resyl Plus Tropfen und Sirup ist nicht für Kinder und Jugendliche geeignet.

Das Dosierungsintervall zwischen zwei Einnahmen sollte 4 Stunden nicht unterschreiten.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder terminaler Niereninsuffizienz, bei Dialyse-Patienten sowie bei CYP2D6-defizienten Patienten muss wegen der verlangsamten Elimination von Codein das Dosierungsintervall vergrössert werden, indem die Dosierung auf 2-3 Einzeldosen pro Tag verringert wird.

Messen Sie mit dem beigegepackten graduierten Messbecher.

Zusätzlich zur Einnahme des Medikaments ist reichliche Flüssigkeitszufuhr (z.B. in Form von Tee, Fruchtsaft) empfehlenswert.

##### Anwendungseinschränkungen

###### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Codein und Guaifenesin.

Akuter Asthmaanfall, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, respiratorische Insuffizienz.

Zustände mit stark gesteigerter Schleimproduktion, z.B. Hypersekretionssyndrom.

Therapie mit MAO-Hemmern.

Abhängigkeit von Opioiden.

Da Codein die Darmpéristaltik herabsetzt und den Tonus und die Segmentierung des Darms erhöht und auch den Druck im Kolon erhöhen kann, sollte das Präparat bei Divertikulitis und nach viszeralchirurgischen Eingriffen nicht verwendet werden.

**Resyl Plus Sirup:** Fruktose-Intoleranz, z.B. bei hereditärem Fruktose-1,6-Diphosphatase-Mangel (beim metabolischen Abbau des Süsstoffes Sorbit entsteht Fruktose).

###### Vorsichtsmassnahmen

Vor Beginn der Behandlung sollten die Ursachen des Hustens und die Notwendigkeit einer speziellen Behandlung der zugrunde liegenden Krankheit abgeklärt werden, insbesondere Bronchialasthma, Bronchiektasien, Bronchialkarzinom, Fremdkörper in den Atemwegen, Atemwegsinfektionen, Pleuraerguss, linksventrikuläre Insuffizienz jeder Etiologie, Lungenembolie.

Bei Patienten mit Lebererkrankungen, oder Atemwegserkrankungen mit starker Schleimproduktion sowie bei solchen mit Bewusstseinsstörungen ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit Bronchialasthma besteht insbesondere bei Einnahme höherer Dosen das Risiko einer Bronchokonstriktion.

Bei Auftreten eines Bronchospasmus oder von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung sofort abgebrochen und ein Arzt informiert werden.

Bei Patienten mit produktivem Husten sollte Resyl Plus nur mit Vorsicht angewendet werden, da die Hemmung des Hustenreflexes zu einem unerwünschten Sekretstau in den Bronchien mit einer Erhöhung des Risikos einer Atemwegsinfektion und eines Bronchospasmus führen kann.

Bei chronischer Obstipation, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, Hypovolämie oder CYP2D6-Mangel soll Resyl Plus vorsichtshalber nur für wenige Tage eingenommen werden.

Sollte der mit der übermässigen Bildung von Schleim einhergehende Husten nach einer Behandlungszeit von 3-5 Tagen nicht verschwunden oder deutlich zurückgegangen sein oder sich sogar verschlimmert haben, muss die weitere Behandlung des Patienten vom Arzt neu beurteilt und das allfällige Vorliegen einer malignen Pathologie abgeklärt werden.

Bei längerer Anwendung können aufgrund der zentralen Akkumulation - besonders bei Patienten mit CYP2D6-Mangel - die unerwünschten Wirkungen übermässig verstärkt werden. Eine Langzeitbehandlung kann des Weiteren zu Gewöhnung mit psychischer und physischer Abhängigkeit führen, und es können Entzugserscheinungen auftreten, auch bei Neugeborenen von Müttern mit Codein-Intoxikation. Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

###### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie C.

Tierstudien haben unerwünschte Wirkungen auf den Fötus gezeigt. Aufgrund der Plazentagängigkeit von Codein kann beim Neugeborenen eine Atemdepression auftreten. Deshalb sollen schwangere Frauen das Präparat nicht einnehmen.

Da Codein in die Muttermilch übertritt und beim Säugling eine Atemdepression verursachen kann, ist Resyl Plus während des Stillens abzusetzen. Bei zwingender Indikation ist abzustellen.

###### Unerwünschte Wirkungen

Die meisten unerwünschten Wirkungen sind dem Wirkstoff Codein zuzuschreiben.

###### Häufig

Obstipation, leichte Somnolenz, leichte Kopfschmerzen.

Magen-Darm-Beschwerden, z.B. in Form von Brechreiz und Magendrücken, vor allem zu Beginn der Behandlung.

Bei höheren Dosen können auftreten: Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur (Darm, Harnblase, Gallenwege), Sehstörungen (verschlechterte visuomotorische Koordination, Miosis), Blutdruckabfall, Synkopen, Atemdepression und (vor allem bei Patienten mit vorbestehenden Lungenfunktionsstörungen) Lungenödem.

In höheren Dosen kann Codein des Weiteren die Ausschüttung signifikanter Mengen Histamin auslösen, wobei Hypotonie, kutane Vasodilatation, Erytheme, Urtikaria und - in seltenen Fällen - eine Bronchokonstriktion auftreten können.

###### Selten

Atemdepression, Sedation, Verwirrtheit, Unruhe, Schwindel, Tinnitus, Mundtrockenheit, Emesis, Diarrhoe, Allergien, Bronchospasmus.

Durch den Wirkstoff Guaifenesin kann es in seltenen Fällen und besonders bei Patienten mit Asthma oder chronischer Urtikaria zu allergischen Hautreaktionen und in Einzelfällen zu Wärmegefühl, Bradykardie und Granulozytopenie kommen.

Resyl Plus kann das Reaktionsvermögen im Strassenverkehr und beim Bedienen von Maschinen beeinträchtigen, besonders bei gleichzeitigem Alkoholkonsum.

Abhängigkeitspotential von Codein: siehe «Vorsichtsmassnahmen».

###### Interaktionen

Codein ist ein Substrat von CYP2D6. Die gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente, die über dieses Isoenzym metabolisiert werden, kann zu einer gegenseitigen Erhöhung der Wirkstoffspiegel und zur Verzögerung der Elimination und somit u.a. zur Verstärkung der unerwünschten Wirkungen führen. Dies betrifft insbesondere Antidepressiva (Serotoninwiederaufnahme-Hemmer, MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva), Betablocker (z.B. Metoprolol, Timolol), gewisse Kardiaka (z.B. Flecainid) und die sogenannten nichtsedierenden Antihistaminika (insbesondere Terfenadin). So besteht z.B. bei gleichzeitiger Anwendung eines MAO-Hemmers das Risiko von Hyperpyrexie, Erregungszuständen und Kreislaufkollaps. Die gleichzeitige Einnahme von serotoninergen Medikamenten kann ein serotoninerges Syndrom auslösen, und die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit sedierender Wirkung, wie Narkotika, Hypnotika, Sedativa, Neuroleptika, H1-Antihistaminika oder von Alkohol kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der sedierenden und atemdepressorischen Wirkungen dieser Substanzen führen.

Sekretolytika: siehe «Vorsichtsmassnahmen».

###### Überdosierung

Bei Überdosierung von Resyl Plus kann durch Guaifenesin eine Muskelrelaxation verursacht werden, doch überwiegen die durch Codein verursachten Wirkungen. Eine Überdosierung von Codein kann direkt (akut), aber auch bei einer mehr als einige Tage dauernden Einnahme besonders höherer Dosen sowie bei Vorliegen einer verzögerten Elimination auftreten und zu folgenden Symptomen führen: Verstärkung der weiter oben aufgeführten unerwünschten Wirkungen, insbesondere der zentralen Effekte, Atemdepression, meist Miosis, oft auch Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhalten, gelegentlich (insbesondere bei Kindern) Krämpfe, des Weiteren extreme Somnolenz bis Stupor, Muskelschwäche, kalte und feuchtklebrige Haut sowie manchmal Bradykardie und Blutdruckabfall, später Zyanose, Kreislaufkollaps und Koma.

Bei Kindern beträgt die toxische Schwellendosis einer Einmaldosis Codein 2 mg/kg Körpergewicht, und eine akute Überdosierung mit einer Einmaldosis von 5 mg/kg kann tödlich verlaufen.

Die Behandlung besteht in der Wiederherstellung des Gasaustausches mittels Intubation und assistierter oder kontrollierter Beatmung. Eine codeinbedingte Atemdepression kann mit einer entsprechenden Dosis eines Opiatantagonisten, z.B. Naloxon, behandelt werden, der bei gleichzeitiger Unterstützung der Atmung i.v. verabreicht wird. Es wird auf die Fachinformationen solcher Präparate hingewiesen. Für den Fall der Verwendung von Naloxon muss dessen kurze Halbwertszeit beachtet werden.

Eine Magenentleerung kann zur Eliminierung von nichtresorbierten Wirkstoffresten zweckmässig sein.

###### Sonstige Hinweise

###### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Guaifenesin kann falsche positive Resultate im 5-Hydroxyindolacetyl-Säure-Test für Carcinoid-Syndrom verursachen.

###### Hinweise

Eine unversehrte Flasche Resyl Plus Tropflösung bzw. Sirup enthält 200 mg bzw. 300 mg Codein. Die Einnahme eines wesentlichen Teils des Inhalts oder des gesamten Inhalts kann zu schweren Intoxikationserscheinungen führen und insbesondere bei Kleinkindern tödlich verlaufen. Die Präparate müssen daher für Kinder unerreikbaar aufbewahrt werden.

###### Halbbarkeit

Tropfen und Sirup vor Licht und Wärme schützen (unter 30 °C aufbewahren).

Verfalldatum beachten.

###### IKS-Nummern

39032.

###### Stand der Information

Oktober 1999.

**AMZV****Zusammensetzung**

**Wirkstoff:** Lenalidomidum.

**Hilfsstoffe:** Color.: E132 (nur bei Hartkapseln 10 mg und 15 mg), Excipients pro capsula.

**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**  
Hartkapseln zu 5 mg, 10 mg, 15 mg und 25 mg.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

In Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die wenigstens eine vorangegangene medikamentöse Therapie erhalten haben.

**Dosierung/Anwendung**

Die Behandlung muss von einem erfahrenen Hämatologen oder Onkologen begonnen und überwacht werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 25 mg Revlimid oral einmal täglich an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-tägigen Behandlungszyklen. Während der ersten 4 Behandlungszyklen beträgt die empfohlene Dosis Dexamethason 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jedes 28-Tage-Zyklus und anschliessend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4. Die Dosierung ist auf der Grundlage klinischer Befunde und Laborwerte fortzuführen oder anzupassen.

**Dosisanpassung infolge Hämatotoxizität**

Bei einer Thrombozytopenie mit Abfall der Werte auf  $<30 \times 10^9/l$  sollte die Behandlung mit Lenalidomid unterbrochen werden. Nach Normalisierung der Thrombozytenzahlen sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis fortgeführt werden.

Bei einer Neutropenie mit Abfall der Werte auf  $<0,5 \times 10^9/l$  sollte die Behandlung mit Lenalidomid unterbrochen werden. Nach Normalisierung der Neutrophilenzahlen sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis fortgeführt werden.

**Art der Anwendung**

Revlimid Kapseln sollten jeweils etwa zur gleichen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit mit etwas Wasser eingenommen werden.

Die Kapseln sollen nicht geöffnet oder zerkaut werden. Unmittelbar nach dem Kontakt mit den Kapseln sollen die Hände gewaschen werden. Es ist darauf zu achten, dass das in den Kapseln enthaltene Pulver (z.B. bei einer Beschädigung einer Kapsel) nicht eingeatmet wird und nicht mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt. Falls es zu einem Hautkontakt kommt, ist die Stelle mit Wasser und Seife zu waschen; bei Augenkontakt ist mit Wasser zu spülen.

**Spezielle Dosierungsanweisungen****Pädiatrische Patienten**

Revlimid wurde bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht. Daher sollte Revlimid in dieser Altersgruppe nicht eingesetzt werden.

**Ältere Patienten**

Revlimid wurde in klinischen Studien bei Patienten bis zu einem Alter von 95 Jahren eingesetzt. Da bei älteren Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion gerechnet werden muss, sollte bei diesen die Dosis sorgfältig gewählt werden. Die Nierenfunktion sollte regelmässig überwacht werden, denn beim Multiplen Myelom kann sich die Nierenfunktion über den Zeitraum der Behandlung verschlechtern.

**Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

Bei leichter Niereninsuffizienz (ClCr 80-50 ml/Min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für eine Dosierungsempfehlung bei mässiggradiger (ClCr 50-30 ml/Min) und schwerer Niereninsuffizienz (ClCr  $<30$  ml/Min) sind die bisher vorliegenden Daten nicht ausreichend, die Anwendung kann daher nicht empfohlen werden.

**Patienten mit Leberfunktionsstörungen**

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde Revlimid nicht untersucht, und es gibt keine speziellen Dosierungsempfehlungen.

**Kontraindikationen****Schwangerschaft**

Gebärfähige Frauen, ausser wenn alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Überempfindlichkeit gegenüber Lenalidomid oder einem der Hilfsstoffe.

**Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen****Schwangerschaftsverhütungsprogramm****Programm bei Patientinnen**

Die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms müssen bei allen Patientinnen erfüllt sein, ausser wenn die Patientin erwiesenermassen nicht schwanger werden kann.

**Kriterien zur Abklärung des Schwangerschaftspotentials**

Eine Patientin oder Partnerin eines männlichen Patienten wird als gebärfähig klassifiziert, ausser sie erfüllt mindestens eine der folgenden Bedingungen:

Αλτηρ  $\geq 50$  θηαρη υνδ σπονταν αμενορροηοισχη ω<sup>TM</sup>ηρη  $\geq 1$  θηαρη\*.

Bestätigtes vorzeitiges Ovarialversagen.

Vorhergehende beidseitige Salpingo-Oophorektomie, Tubensterilisation oder -Hysterektomie. XY-Genotyp, Turner Syndrom, Uterus-Aplasie.

\* Eine Amenorrhoe nach Krebstherapie schliesst Gebärfähigkeit nicht aus.

**Beratung**

Bei gebärfähigen Frauen ist Lenalidomid kontraindiziert, wenn nicht alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind: - Die Patientin versteht das mögliche teratogene Risiko für das ungeborene Kind. - Sie versteht die Notwendigkeit einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung ohne Unterbrechung 4 Wochen vor Behandlungsbeginn, während der ganzen Behandlungsdauer inkl. Behandlungsunterbrüchen und 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung.

Sogar wenn eine gebärfähige Patientin amenorrhöisch ist, muss sie alle Empfehlungen zu einer wirksamen Kontrazeption befolgen.

Sie soll fähig sein, sich an wirksame kontrazeptive Massnahmen zu halten.

Sie ist informiert und versteht die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit, rasch medizinischen Rat zu suchen, falls eine Schwangerschaft vermutet wird.

Sie versteht die Notwendigkeit, und ist bereit, Schwangerschaftstests alle 4 Wochen durchführen zu lassen. - Sie hat bestätigt, dass sie die Gefahren und notwendigen Sicherheitsmassnahmen im Zusammenhang mit der Einnahme von Lenalidomid verstanden hat.

Der verschreibende Arzt muss bei gebärfähigen Frauen sicherstellen, dass die Patientin die obenstehenden Bedingungen erfüllt: - Die Patientin die Bedingungen zur Schwangerschaftsverhütung einhält, einschliesslich der Bestätigung eines genügenden Verständnisses.

Die Patientin ausreichende kontrazeptive Massnahmen während mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung angewendet hat und wirksame kontrazeptive Massnahmen während der ganzen Behandlungszeit inkl. Behandlungsunterbrüchen und während mindestens 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung weiterführen wird. Bei Patientinnen, bei welchen eine sofortige Behandlung mit Lenalidomid notwendig ist, muss eine adäquate Kontrazeption inkl. Verwendung von Kondomen während 7 Tagen vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden:

Ein negatives Resultat eines Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung vorliegt.

**Kontrazeption**

Gebärfähige Frauen müssen während 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der ganzen Behandlungszeit inkl. Behandlungsunterbrüchen und während 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung wirksame kontrazeptive Methoden anwenden. Bei Patientinnen, bei denen eine sofortige Behandlung mit Lenalidomid notwendig ist, muss während 7 Tagen vor Beginn der Behandlung eine wirksame Kontrazeption inkl. Verwendung von Kondomen durchgeführt werden. Falls nicht schon vorher wirksame kontrazeptive Methoden angewendet wurden, muss die Patientin an eine medizinische Beratungsstelle überwiesen werden, wo sie eine umfassende Beratung betreffend wirksamer kontrazeptiver Methoden erhält. Die folgenden Verfahren können als wirksame kontrazeptive Methoden angesehen werden:

**Von der Patientin unabhängige Methoden**

Implantat;

Medroxyprogesteron-Acetat-Depot;

Sterilisation.

**Von der Patientin abhängige Methoden**

Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr.

Heterosexueller Geschlechtsverkehr nur mit einem vaskotomierten männlichen Partner; die Vasektomie muss durch zweimalige negative Spermauntersuchung bestätigt werden.

Orale Kontrazeptiva nur Progesteron enthaltend.

Wegen des erhöhten Risikos venöser Thromboembolien unter Lenalidomid werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen. Falls eine Patientin bereits kombinierte orale Kontrazeptiva verwendet, sollte ein Wechsel zu einer anderen kontrazeptiven Methode in Betracht gezogen werden. Das Risiko venöser Thromboembolien bleibt während 4-6 Wochen nach

Abschluss der Behandlung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva bestehen. Falls andere Methoden nicht angewendet werden können, sollte eine Thromboseprophylaxe während der weiteren Verwendung der kombinierten oralen Kontrazeptiva in Betracht gezogen werden. Die Patientin sollte angemessen über das Risiko einer venösen Thromboembolie informiert werden. Intrauterine Systeme haben ein erhöhtes Risiko von Infektionen beim Einsetzen und können zu unregelmässigen vaginalen Blutungen führen. Diese Methoden werden daher nicht empfohlen.

**Schwangerschaftstests**

Es müssen Schwangerschaftstests mit einer Empfindlichkeit von mindestens 25 IU/ml hCG bei gebärfähigen Frauen durchgeführt werden.

Jeder Fall einer Patientin mit einem positiven Schwangerschaftstest muss unverzüglich dem Swiss Teratogen Information Service (STIS), Lausanne mit dem Swissmedic-Formular «Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)» gemeldet werden.

**Vor Beginn einer Behandlung**

Ein Schwangerschaftstest muss während der Konsultation, bei welcher Lenalidomid verschrieben wird, oder innerhalb von drei Tagen vor dem Besuch des verschreibenden Arztes durchgeführt werden, nachdem die Patientin während mindestens 4 Wochen eine wirksame Kontrazeption durchgeführt hat. Der Test soll sicherstellen, dass die Patientin bei Beginn der Behandlung mit Lenalidomid nicht schwanger ist.

**Vor Beginn der Behandlung, wenn sofortige Behandlung notwendig ist**

Ein quantitativer hCG-Test im Serum sollte sofort durchgeführt werden. Nach wirksamer Kontrazeption inkl. Verwendung eines Kondoms während 7 Tagen muss dieser Test wiederholt werden. Falls beide Tests bestätigen, dass die Patientin nicht schwanger ist, kann mit der Behandlung begonnen werden.

**Während und bei Abschluss der Behandlung**

Ein Schwangerschaftstest muss alle 4 Wochen, einschliesslich 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung, wiederholt werden. Diese Schwangerschaftstests sollten während der Arztbesuche zur Verschreibung von Lenalidomid oder in den drei Tagen vor dem Arztbesuch durchgeführt werden.

Am besten sollten Schwangerschaftstests, Verschreibung und Abgabe von Lenalidomid am gleichen Tag erfolgen. Die Abgabe von Lenalidomid muss innerhalb von maximal 7 Tagen nach der Verschreibung erfolgen.

**Programm bei Patienten**

Bei männlichen Patienten, welche Lenalidomid nehmen, gibt es keine klinischen Daten, welche die Gegenwart von Lenalidomid in menschlichem Sperma zeigen. Mit Thalidomid sind Effekte aufgetreten. Männer, welche Lenalidomid einnehmen, müssen folgende Bedingungen erfüllen:

Sie müssen das mögliche teratogene Risiko verstehen, falls sie mit einer gebärfähigen Frau Geschlechtsverkehr haben. - Sie müssen verstehen und damit einverstanden sein, während der ganzen Behandlungsdauer, inklusive Behandlungsunterbrüchen und während 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung ein Kondom zu benutzen, wenn sie mit einer gebärfähigen Frau Geschlechtsverkehr haben.

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass männliche Patienten die Notwendigkeit der Verwendung eines Kondoms während der ganzen Behandlungsdauer, inkl. Behandlungsunterbrüchen und während 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung verstehen und damit einverstanden sind, wenn sie mit einer gebärfähigen Frau Geschlechtsverkehr haben. Die Patienten dürfen während der Behandlung mit Lenalidomid und einen Monat danach kein Sperma spenden.

**Zusätzliche Vorsichtsmassnahmen**

Die Patienten und Patientinnen müssen angewiesen werden, dieses Arzneimittel niemals anderen Personen zu geben und nicht verwendete Kapseln ihrem Arzt oder Apotheker nach Beendigung der Therapie zurück zu bringen.

**Informationsmaterial**

Um die Patienten und Patientinnen darin zu unterstützen, den Kontakt von ungeborenen Kindern mit Lenalidomid zu verhindern, stellt die Zulassungsinhaberin dem medizinischen Personal und den Patienten und Patientinnen folgendes Informationsmaterial zur Verfügung:

Arzneimittel-Fachinformation.

Information für Medizinalpersonen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm von Revlimid. - Vorgehen zur Schwangerschaftsverhütung.

Swissmedic-Formular «Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)». Einverständniserklärungen (im Doppel) mit Information für Patientinnen und Patienten zum Schwangerschafts-

verhütungsprogramm von Revlimid für gebärfähige Frauen, für nicht gebärfähige Frauen, für Männer. - CD-ROM mit Einverständniserklärungen.

**Andere Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Neutropenie und Thrombozytopenie gehören zu den wichtigsten dosislimitierenden Toxizitäten von Lenalidomid. Deshalb sollte während der ersten 8 Wochen der Therapie einmal wöchentlich, danach einmal monatlich ein vollständiges Blutbild mit Differenzialblutbild, Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit angefertigt werden. Eine Dosisreduzierung kann erforderlich werden (siehe Rubrik «Dosisierung/Anwendung»). Die Patienten sollten aufgefordert werden, bei Fieber oder Blutungen, einschliesslich Petechien und Nasenbluten, den behandelnden Arzt zu informieren. Lenalidomid hat eine stark immunsuppressive Wirkung. Daher sollte die gemeinsame Einnahme mit anderen immunmodulierenden Wirkstoffen nur mit Vorsicht erfolgen. Die Wirkung von Impfungen kann beeinträchtigt sein. Impfungen mit Lebendorganismen sollten wegen der Gefahr einer Infektion nicht während der Behandlung mit Lenalidomid durchgeführt werden. Da Hypothyreose beobachtet wurde, sollten vor Beginn und während der Behandlung die Schilddrüsenwerte kontrolliert werden. Das Risiko für tiefe Venenthrombosen (DVT) und Lungenembolien (PE) ist erhöht. Es sollte daher besonders aufmerksam auf die Symptome einer Thrombose oder Thromboembolie geachtet werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen wie Kurzatmigkeit, Husten, Brustschmerzen oder Schmerzen und/oder Schwellungen an Armen und Beinen ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Eine Behandlung mit erythropoetischen Wirkstoffen und Hormonersatztherapie können das Risiko von Thromboembolien erhöhen und sollten deshalb nicht erfolgen.

Unter Behandlung mit Lenalidomid sind im EKG Verlängerungen der QTc-Zeit beobachtet worden. Eine gleichzeitige Behandlung mit die QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln und eine Behandlung bei Patienten mit long QT-Syndrom sollte nur unter grosser Vorsicht und regelmässiger EKG-Kontrolle erfolgen.

Revlimid Kapseln enthalten Laktose. Patienten mit einer seltenen erblichen Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**Interaktionen**

Da Lenalidomid nicht über Phase-I-Enzyme metabolisiert und nur gering an Plasmaproteine gebunden wird, sind Interaktionen über Cytochrom-P450 und über die Proteinbindung unwahrscheinlich.

Da Lenalidomid aktiv tubulär sezerniert wird, sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die aktiv tubulär sezerniert werden, möglich. Erfahrungen mit erhöhten Harnsäurewerten sind gering.

Lenalidomid (10 mg) hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik einer gleichzeitig verabreichten Einzeldosis von R- und S-Warfarin. Eine Einzeldosis von 25 mg Warfarin hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichtem Lenalidomid. Eine Behandlung mit Coumarinen ist bei dem hohen Risiko einer Thrombozytopenie nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Digoxin und Lenalidomid wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Digoxin- bzw. Lenalidomidspiegel beobachtet.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Für Lenalidomid liegen keine klinischen Daten zur Anwendung bei Schwangeren vor. Tierstudien zeigten eine embryonale bzw. fötale Toxizität (siehe «Präklinische Daten»). Das Risiko für den menschlichen Fötus ist nicht bekannt. In Anbetracht der strukturellen Ähnlichkeit von Thalidomid und Lenalidomid, dem ähnlichen pharmakologischen Muster sowie den vorliegenden Befunden in der Teratologiestudie um den therapeutischen Bereich beim Kaninchen ist Lenalidomid während der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei gebärfähigen Frauen müssen vor und während der Behandlung Schwangerschaftstests durchgeführt werden und die Behandlung darf nur unter Durchführung einer effektiven Kontrazeption erfolgen. Details zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm: siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen». Betreffend die Behandlung von männlichen Patienten siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen». Es ist nicht bekannt, ob Lenalidomid in die Muttermilch übergeht. Daher sollte Revlimid nicht bei stillenden Frauen eingesetzt oder abgestillt werden.

**Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Unter Revlimid kann es zu

unerwünschten Wirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit, Somnolenz und Verschwommensehen kommen. Daher wird zur Vorsicht geraten, wenn Patienten am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

**Unerwünschte Wirkungen**

In placebokontrollierten Phase-III-Studien erhielten 353 Patienten die Kombination Lenalidomid/Dexamethason und 350 Patienten die Kombination Placebo/Dexamethason. Bei 325 Patienten (92%) in der Lenalidomid/Dexamethason-Gruppe wurde mindestens eine Nebenwirkung beobachtet, verglichen mit 288 Patienten (82%) in der Placebo/Dexamethason-Gruppe. Die schwerwiegendsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) und Neutropenie Grad 4.

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen in der Lenalidomid/Dexamethason-Gruppe waren Neutropenie (39,4%; Grad 4: 5,1%), Thrombozytopenie (18,4%, Grad 3/4: 9,9%), Fatigue (27,2%), Obstipation (23,5%), Muskelkrämpfe (20,1%), Asthenie (17,6%), Anämie (17,0%), Diarrhoe (14,2%) und Rash (10,2%), Schlaflosigkeit (26,7%) und Muskelschwäche (10,1%). Neutropenie und Thrombozytopenie traten hauptsächlich dosisabhängig auf und liessen sich durch eine Dosisreduzierung erfolgreich behandeln.

Häufigkeitsangaben: sehr häufig: >1/10; häufig: >1/100, <1/10; gelegentlich: >1/1000, <1/100; selten: >1/10000, <1/10000; sehr selten: <1/10000.

**Infektionen**

**Häufig:** Lokale und systemische Infektionen (bakterielle, virale oder Mykosen), Pneumonie, orale Candidiasis. **Gelegentlich:** Sepsis, atypische Pneumonie, Pneumocystis-carinii-Pneumonie, subakute Endokarditis, ophthalmischer Herpes, Herpes zoster, Harnwegsinfektionen, Ohreninfektionen, ösophageale Candidiasis.

**Neoplasmen**

**Gelegentlich:** Basalzellkarzinom, Glioblastoma multiforme.

**Blut- und Lymphsystem**

**Sehr häufig:** Neutropenie (39,4%), Thrombozytopenie (18,4%), Anämie (17,0%).

**Häufig:** Febrile Neutropenie, Panzytopenie, Leukozytopenie, Lymphopenie.

**Gelegentlich:** Granulozytopenie, hämolytische Anämie, verlängerte Koagulation, Monozytopenie, Leukozytose, Lymphadenopathie.

**Immunsystem**

**Gelegentlich:** Erworbene Hypogammaglobulinämie.

**Endokrine Störungen**

**Häufig:** Cushingoid.

**Gelegentlich:** Adrenale Insuffizienz, Hypothyroidismus, erhöhtes oder reduziertes TSH, Hirsutismus.

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

**Häufig:** Hyperglykämie, Anorexie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Dehydratation, Hypomagnesiämie, Flüssigkeitsretention, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme.

**Gelegentlich:** Metabolische Azidose, Diabetes mellitus, Hyponatriämie, Hyperkalzämie, Hyperurikämie, Hypoalbuminämie, Kachexie, Gicht, Hypophosphatämie, Hyperphosphatämie, gesteigerter Appetit.

**Psychiatrische Störungen**

**Sehr häufig:** Schlaflosigkeit (26,7%).

**Häufig:** Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Depressionen, Stimmungsschwankungen Müdigkeit, Angst, Irritierbarkeit, Schläfrigkeit.

**Gelegentlich:** Psychotische Störungen, Hypomanie, Wahnvorstellungen, verminderte Libido, Persönlichkeitsveränderungen, Nervosität, Aggression, Alpträume.

**Nervensystem**

**Häufig:** Hirndurchblutungsstörung, Synkope, periphere Neuropathie, Benommenheit, gestörte Geschmacksempfindung, Kopfschmerzen, Zittern, Gedächtnisstörungen.

**Gelegentlich:** Cerebraler Insult, Leukoencephalopathie, Polyneuropathie, Sprechstörungen, Aufmerksamkeitsstörung, Gleichgewichtsstörung, Bewegungsstörung, orale Parästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie, Ataxie, Dyskinesie, motorische Dysfunktion, myasthenisches Syndrom.

**Augen**

**Häufig:** Sehstörungen, Katarakt, vermehrter Tränenfluss.

**Gelegentlich:** Erblindung, retinale Arteriosklerose, retinale Venenthrombose, Keratitis, Konjunktivitis, Augenirritation, trockene Augen.

**Ohr und Innenohr**

**Häufig:** Vertigo.

**Gelegentlich:** Taubheit, Gehörverminderung, Tinnitus, Ohrenschmerzen.

**Herz**

**Häufig:** Vorhofflimmern.

**Gelegentlich:** Stauungsherzinsuffizienz, Herzklappeninsuffizienz, Vorhofflattern, Ventrikular-Trigeminie, Bradykardie, Tachykardie, QT-Verlängerung, Lungenödem, Arrhythmie.

**Gefässe**

**Häufig:** Venenthrombosen, Hypotonie, Hypertonie, Flushing.

**Gelegentlich:** Kreislaufkollaps, Ischämie, Phlebitis.

**Atmungsorgane**

**Häufig:** Lungenembolie, Dyspnoe, Husten, Heiserkeit, Schluckauf.

**Gelegentlich:** Asthma, Brustschmerzen.

**Gastrointestinale Störungen**

**Sehr häufig:** Obstipation (23,5%), Diarrhoe (14,2%), Übelkeit (11%).

**Häufig:** Erbrechen, Dyspepsie, Gastritis, Abdominal-Distension, Abdominalschmerzen, Stomatitis, trockener Mund, Blähungen. **Gelegentlich:** Gastrointestinale Blutungen, Kolitis, Proktitis, Dysphagie, Hämorrhoiden, Schmerzen im Mundbereich, Zahnfleischbluten.

**Leber und Galle**

**Gelegentlich:** Abnormale Leberfunktionstests wie erhöhte Alaninaminotransferase (ALT).

**Haut**

**Sehr häufig:** Rash (10,2%).

**Häufig:** Gesichtsoedeme, trockene Haut, Juckreiz, Erytheme, Follikulitis, Hyperpigmentierung, Exantheme, vermehrtes Schwitzen, Haarausfall.

**Gelegentlich:** Erythema nodosum, Urtikaria, Ekzeme, Hyperkeratose, Hautfissuren, Akne, Lichen sclerosus, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Brennen der Haut, Hautabschuppungen.

**Muskelskelettsystem**

**Sehr häufig:** Muskelkrämpfe (20,1%), Muskelschwäche (10,1%).

**Häufig:** Myopathie, Schmerzen der Skelettmuskulatur, periphere Schwellungen.

**Gelegentlich:** Osteonekrose, Muskelatrophie, Muskelspasmen, Spondylitis, Gelenkschwellungen, Steifheit der Skelettmuskulatur, lokale Schwellungen.

**Nieren und Harnwege**

**Häufig:** Niereninsuffizienz.

**Gelegentlich:** Akutes Nierenversagen, häufiges Wasserlassen, Nierentubulusnekrose, Harnverhalt, erworbenes Fanconi-Syndrom, Harninkontinenz.

**Reproduktionssystem und Brust**

**Häufig:** Erektile Dysfunktion, Gynäkomastie, Metrorrhagie, Brustwarzenschmerz.

**Allgemeine Störungen**

**Sehr häufig:** Fatigue (27,2%), Asthenie (17,6%).

**Gelegentlich:** Durst, Kältegefühl.

**Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Lenalidomid ist nur wenig dialysierbar.

**Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: L04AX04

**Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik**

Lenalidomid ist ein Derivat von Thalidomid und liegt als Racemat vor. Es besitzt sowohl immunmodulierende als auch anti-angiogenetische Eigenschaften. Lenalidomid hemmt die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen einschliesslich Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 und IL-12 aus den Lipopolysaccharid-(LPS-)stimulierten mononukleären Zellen des peripheren Bluts und steigert die Bildung des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 in LPS-stimulierten Zellen.

Es induziert die Produktion von IL-2 und Interferon-1 $\gamma$  (IFN-1 $\gamma$ ) und steigert die Proliferation der T-Zellen sowie die zytotoxische

Aktivität der natürlichen Killer-Zellen.

Lenalidomid hemmt die Proliferation verschiedener hämatopoetischer Tumorzelllinien. In *in-vitro*-Angiogenese-Modellen hemmt Lenalidomid die Angiogenese, indem es die Ausbildung von Mikrogefässen und endothelialen Zellkanälen wie auch die Migration von endothelialen Zellen verhindert. Lenalidomid hemmt ausserdem die Bildung des proangiogenetischen Faktors VEGF in PC-3-Prostatatumorzellen.

**Klinische Wirksamkeit**

In zwei multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, parallelgruppenkontrollierten Doppelblindstudien mit gleichem Design (MM-009 in den USA und Kanada bzw. MM-010 in Europa, Israel und Australien) wurden 341 bzw. 351 mit einem oder mehreren Chemotherapieschemata vorbehandelte Patienten mit multiplem Myelom entweder mit Lenalidomid plus



## Rhinogen®

Dexamethason oder mit Dexamethason behandelt. Prospektiv geplante Interimsanalysen beider Studien zeigten, dass Lenalidomid plus Dexamethason in Bezug auf den primären Endpunkt mediane TTP mit 41,1 vs. 20,1 Wochen in Studie MM-009 eine signifikante Überlegenheit ( $p < 0,00001$ ) gegenüber Dexamethason alleine aufwies, in Studie MM-010 ist die mediane TTP noch nicht erreicht. Die Hazard Ratios waren 3,73 (CI 2,15, 4,4) und 3,25 (CI 2,2 vs. 4,7) mit  $p < 0,001$  in beiden Studien. Im Gesamtüberleben zeigte sich für beide Studien zusammen eine Hazard Ratio von 1,67 (CI 1,23, 2,26),  $p < 0,001$ .

In beiden Studien war die Gesamt-Ansprechrate im Lenalidomid/Dexamethason-Arm signifikant höher als im Dexamethason-Arm, in Studie MM-009 52,9% vs. 16,4% und in Studie MM-010 50,0% vs. 19,4%.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug ca. 6 Monate.

### Pharmakokinetik

#### Absorption

Lenalidomid wird schnell absorbiert mit einer T<sub>max</sub> von 1 Stunde. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt etwa 70%. Die gleichzeitige Gabe mit Nahrung lässt das Ausmass der Absorption unverändert, T<sub>max</sub> ist aber verlängert und C<sub>max</sub> um 36% reduziert. Die Pharmakokinetik von Lenalidomid verläuft dosisproportional.

#### Distribution

Die Bindung von Lenalidomid an Plasmaproteine ist gering (<30%). Das Verteilungsvolumen liegt bei 80 l. Ob Lenalidomid die Blut-Hirn-Schranke passiert, ist nicht untersucht.

#### Metabolismus

Lenalidomid wird teilweise metabolisiert, wobei der Metabolismus nicht über Phase-I-Enzyme erfolgt.

#### Elimination

Ungefähr zwei Drittel einer Lenalidomid-Dosis werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Lenalidomid wird aktiv tubulär sezerniert. Die Clearance beträgt 300 ml/min. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden bei einer Einzeldosis und 7,6 Stunden bei Mehrfachdosierung. Steady-State-Konzentrationen werden an Tag 4 erreicht. Es kommt nicht zu einer Akkumulation bei Mehrfachdosierung.

#### Kinetik spezieller Patientengruppen

Daten zur Pharmakokinetik bei älteren Patienten, pädiatrischen Patienten und Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nicht vor. Lenalidomid wird hauptsächlich als unveränderter Wirkstoff über glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion eliminiert. Nach einer Einzeldosis von 25 mg ist bei leichtgradiger Niereninsuffizienz (CLCr 80-50 ml/min) die AUC um 25% erhöht, bei mässiggradiger Niereninsuffizienz (CLCr 50-30 ml/min) ist die AUC um das 3-fache und bei schwerer Niereninsuffizienz (CLCr <30 ml/min) und/oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Interdialyse Periode) um das 4 bis 5-fache erhöht. Die Eliminationshalbwertszeit verlängert sich bei mässiggradiger Niereninsuffizienz um das 3-fache auf 9-19 Stunden.

### Präklinische Daten

Lenalidomid weist ein geringes Potenzial für akute Toxizität auf; bei Nagetieren betragen die niedrigsten letalen Dosen nach oraler Verabreichung mehr als 2000 mg/kg. Die Langzeitverabreichung von Lenalidomid führte bei Ratten, am auffälligsten bei weiblichen Tieren, zu einer Mineralisation des Nierenbeckens. Die Dosis, bei der keine Nebenwirkungen auftreten (*no observed adverse effect level*, NOAEL), wird für Ratten auf weniger als 75 mg/kg geschätzt und ist damit, basierend auf der AUC, um etwa das 25-Fache höher als die menschliche Tagesexposition bei einer Dosis von 25 mg/Tag. Bei Affen führten wiederholte orale Gaben zu einer dosisabhängigen Abnahme der Neutrophilen-Zahl; dieser Effekt ist durch die pharmakodynamische Wirkung des Wirkstoffes bedingt. Wiederholte orale Gaben von 4 und 6 mg/kg an Affen über einen Zeitraum von bis zu 20 Wochen führten zu Mortalität und erheblicher Toxizität (deutliche Gewichtsabnahme, Abnahme der Zahl roter und weisser Blutkörperchen sowie der Thrombozytenzahl, multiple Organblutungen, Entzündungen des Gastrointestinaltraktes, Atrophie des Lymphgewebes und des Knochenmarks). Die Verabreichung von 1 und 2 mg/kg/Tag über 52 Wochen führte bei Affen zu Veränderungen im Zellanteil des Knochenmarks, einer leichten Abnahme des Verhältnisses myeloider zu erythroiden Zellen und zu Thymusatrophie. Bei 1 mg/kg/Tag wurde eine geringe Suppression der Leukozytenzahl beobachtet. Der NOAEL lag bei 1 mg/kg/Tag. Die AUC-Exposition entspricht bei dieser Dosis der humantherapeutischen Exposition bei 25 mg/Tag.

*In-vitro* - (bakterielle Mutationen, menschliche Lymphozyten, Mauslymphom, embryonale Zelltransformation beim Syrischen Hamster) und *in-vivo* - (Mikronukleustest an Ratten) Mutagenitätsstudien zeigten keine wirkstoffbedingten Effekte, weder auf geneti-

scher noch auf chromosomaler Ebene. Kanzerogenitätsstudien mit Lenalidomid wurden nicht durchgeführt. In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung an männlichen und weiblichen Ratten führten Lenalidomid-Gaben von bis zu 500 mg/kg zu keiner Toxizität bei den Elterntieren und keinen unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder frühe Embryonalentwicklung.

An Ratten und Kaninchen wurden Studien zur Entwicklungstoxizität (embryo-fötale Toxizität/Teratogenität) durchgeführt. Bei Ratten zeigte Lenalidomid in oralen Dosen von bis zu 500 mg/kg/Tag keine teratogenen Effekte. Bei Kaninchen führte die orale Gabe von 100 mg/kg/Tag Lenalidomid an den Gestationsstagen 8 bis 10, während denen die empfindlichste Entwicklungsphase der Gliedmassen bei Kaninchen abläuft, zu einer mütterlichen Gewichtsabnahme sowie zu Grenzwerten bezogen auf das fötale Körpergewicht und Postimplantationsverluste. Ausserdem wurden bei zwei Wurfgeschwistern Abnormitäten beobachtet, die sich

auf die toxischen Wirkungen von Lenalidomid zurückführen liessen und mit Morbidität verbunden waren. Fötale Missbildungen der

Extremitäten traten nicht auf. Bei Kaninchen, die während der gesamten Phase der Organogenese orale Dosen von 3, 10 und 20 mg/kg/Tag erhielten, traten keine durch Lenalidomid hervorgerufenen fötalen Missbildungen oder Anomalien an Gliedmassen auf. Die Entwicklungstoxizität im Dosisbereich von 10 und 20 mg/kg/Tag war durch ein leicht verringertes fötales Körpergewicht, eine höhere Inzidenz von Postimplantationsverlusten und auffällige äusserliche Befunde an den Föten gekennzeichnet, verbunden mit Morbidität und toxischen Wirkungen von Lenalidomid. Für diese Kaninchenrasse wurden bei den Föten bei Verabreichung von 10 und 20 mg/kg/Tag ausserdem typische Weichteil- und Skelettveränderungen beobachtet. Die maternale und entwicklungsbezogenen NOAELs für Lenalidomid betragen bei Kaninchen 3 mg/kg/Tag. Diese Dosis führt zu einer AUC-Exposition, die der humantherapeutischen Dosis von 25 mg/Tag entspricht.

### Sonstige Hinweise

#### Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit EXP bezeichneten Verfalldatum verwendet werden.

#### Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C in der Originalverpackung und für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### Hinweise für die Handhabung

Wie bei den Zytostatika ist auch bei der Handhabung und Entsorgung von Revlimid besondere Vorsicht geboten (siehe auch «Dosierung/Anwendung»).

### Zulassungsnummer

57712 (Swissmedic).

### Zulassungsinhaber

Celgene International Sàrl, Boudry.

### Stand der Information

August 2007.

## Rhinogen®

IBSA Institut Biochimique SA

### Nasencreme

#### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Acidum hyaluronicum in Form von natrii hyaluronas, 2 mg.

**Nasencreme:** 2 mg natrii hyaluronas.

**Hilfsstoffe:** Laurilsulfat; conserv.: E 216, E 218, natrii dehydroacetat; excipients ad unguentum pro 1 g.

#### Eigenschaften/Wirkungen

Hyaluronsäure ist ein saures Mukopolysaccharid (Glykosaminoglykan) biologischen Ursprungs, das mehr als 50% der Hautgrundsubstanz bildet und durch eine hohe Wasserbindungsfähigkeit charakterisiert ist.

Beim Menschen kommt es in hoher Konzentration im Glaskörper, in der Synovialflüssigkeit und in den Gelenkknorpeln vor. Ein lokaler Mangel an Hyaluronsäure führt zu einer ungenügenden Regeneration der Fibrillen des Bindegewebes, einer zu schwachen Regeneration des Gefässgewebes, einer Abnahme der Phagozytoseaktivität der Histiozyten sowie der Fibroblastenproliferation.

#### Pharmakokinetik

Die lokale Anwendung von Hyaluronsäure auf normaler oder geschädigter Haut führt nur zu einer äusserst geringen systemischen Absorption, die stark variieren kann und von der Anzahl der Anwendungen und dem Hautzustand unabhängig ist.

Bei systemischer Absorption verschwindet die exogene Hyaluronsäure rasch aus dem Blutkreislauf und konzentriert sich vor allem im Knochenmark, in den Lymphknoten, der Leber und der Milz. Ihre Ausscheidung erfolgt im wesentlichen extrarenal, und ihr Abbau erfolgt durch ein leistungsfähiges System vorwiegend in der Leber, wo sie durch Enzyme in einfache Saccharide gespalten wird, die anschliessend in den normalen Hexosen-Stoffwechselzyklus inkorporiert werden.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

#### Anerkannte Indikationen

Zur Feuchtigkeitszufuhr bei trockener Nasenschleimhaut (trockener Rhinitis).

Zur postoperativen Behandlung, zum Beispiel nach einem Eingriff an der Nasenschleimwand.

#### Dosierung/Anwendung

3-4mal pro Tag eine kleine Menge Creme in beide Nasenöffnungen geben und die Nasenflügel leicht massieren.

Rhinogen Nasencreme ist nicht für eine Langzeitbehandlung indiziert (maximal 2-4 Wochen).

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Bekannte individuelle Überempfindlichkeit gegen einen oder mehrere Bestandteile von Rhinogen.

#### Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft-Kategorie B. Reproduktionsstudien bei Tieren haben kein Risiko für den Fötus gezeigt, es sind jedoch keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen verfügbar.

### Unerwünschte Wirkungen

Gelegentlich kann leichter Juckreiz an der Nasenschleimhaut auftreten.

In sehr seltenen Fällen, vor allem bei länger dauernder Anwendung, kann die Hyaluronsäure Überempfindlichkeitserscheinungen hervorrufen. In diesen Fällen ist die Behandlung abzubrechen und eine anderweitige geeignete Therapie zu beginnen.

### Interaktionen

Bisher hat die gleichzeitige Anwendung von topischen Antibiotika oder anderen lokal verabreichten therapeutischen Wirkstoffen keine Interaktionen oder Inkompatibilitäten mit Rhinogen angezeigt.

### Überdosierung

Es besteht kein Risiko einer Überdosierung.

### Sonstige Hinweise

Die Medikamente sind ausserhalb der Reichweite von Kindern aufzubewahren.

#### Haltbarkeit

Es wird empfohlen, Rhinogen an einem trockenen Ort bei Raumtemperatur aufzubewahren (15-25 °C).

Die Creme soll nach Ablauf des auf der Originalpackung mit «EXP» bezeichneten Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

### IKS-Nummern

54083.

### Stand der Information

August 1998.

RL88

## SabCaps®

Vifor SA

*Pflanzliches Arzneimittel bei beginnender Prostata-Erkrankung*

### Zusammensetzung

1 Kapsel enthält: 320 mg alkoholischen Spissumextrakt aus Sägepalmfrüchten sowie Hilfsstoffe.

### Eigenschaften/Wirkungen

SabCaps ist ein pflanzliches Heilmittel auf der Basis eines ethanolsichen lipophilen Extraktes von Sägepalmfrüchten. Pharmakologische Untersuchungen mit lipophilen Sabal-Extrakten zeigten antiphlogistische und antiandrogene Eigenschaften. Der antiandrogene Effekt richtet sich speziell auf die Prostata und basiert auf einer Hemmung der Rezeptorbindung von Androgenen und der Bildung von Dihydrotestosteron. Die durch Prostatahyperplasie bedingten Miktionsbeschwerden wie Pollakisurie, Nykturie, verminderter Harnfluss und erhöhtes Restharnvolumen werden gemildert.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Miktionsbeschwerden bei benigner Prostatahyperplasie (Stadium I bis II nach Alken bzw. Stadium II bis III nach Vahlensieck) wie Harndrang, verzögerter Beginn beim Wasserlassen, schwacher unterbrochener Harnstrahl, Nachträufeln, Gefühl der unvollständigen Entleerung.

**Dosierung/Anwendung**

Täglich 1 Kapsel mit reichlich Flüssigkeit zu einer Mahlzeit einnehmen. Die Einnahme sollte immer zur gleichen Tageszeit erfolgen.

**Unerwünschte Wirkungen**

In seltenen Fällen können leichte Magen-Darm-Beschwerden auftreten.

**Interaktionen**

Keine bekannt.

**Sonstige Hinweise**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung mit «Exp.» bezeichneten Datum verwendet werden.

**IKS-Nummern**

54823.

**Stand der Information**

Juni 1998.

RL88

**Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel»**

Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG

Infusionslösung zur Elektrolyt- und Wasserzufuhr

**Zusammensetzung**

1000 ml enthalten:

Natriumchlorid 9,0 g, Kaliumchlorid 0,3 g, Calciumchlorid-dihydrat 0,4 g, Natriumhydrogencarbonat 0,1 g.

Wasser für Injektionszwecke q.s. ad 1000 ml.

Elektrolyte: Na<sup>+</sup> 155,2 mmol/l, K<sup>+</sup> 4,0 mmol/l, Ca<sup>++</sup> 2,7 mmol/l, Cl<sup>-</sup> 163,3 mmol/l, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 1,2 mmol/l.

Theoretische Osmolarität: 329 mOsm/l.

**IKS-Nummern**

43206.

**Packungen**

Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» Inf Lös 100 ml.

Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» Inf Lös 250 ml (Fr. 12.55).

Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» Inf Lös 500 ml (Fr. 12.75).

Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» Inf Lös 1000 ml (Fr. 13.40). [B]

**Solmucalm®**

IBSA Institut Biochimique SA

**Hustensirup****Zusammensetzung****Wirkstoffe**

Sirup für Kinder: 100 mg N-Acetylcystein und 2,0 mg Chlorphenaminmaleat pro 5 ml.

Sirup für Erwachsene: 200 mg N-Acetylcystein und 4,0 mg Chlorphenaminmaleat pro 10 ml.

Hilfsstoffe für den Sirup: Aromen, Konservierungsstoffe: Kaliumsorbat (E 202), Natriumbenzoat (E 211), excip. ad solutionem.

Geschmack: Erdbeer/Himbeer (Sirup für Kinder), Aprikose/Tropical (Sirup für Erwachsene).

**Eigenschaften/Wirkungen**

Solmucalm enthält zwei Wirkstoffe: N-Acetylcystein und Chlorphenamin.

N-Acetylcystein ist ein Cysteinderivat mit einer reaktiven freien Thiolgruppe (nukleophil), die mukolytische und antioxidierende Eigenschaften besitzt. N-Acetylcystein verflüssigt die Sekrete der Atemwege, fördert den Auswurf und beruhigt somit den Hustenreflex.

Die Wirkungsdauer einer einzelnen therapeutischen Dosis von N-Acetylcystein beträgt 4-6 Stunden.

Chlorphenamin ist ein H<sub>1</sub>-Antihistaminikum. Es antagonisiert verschiedene physiologische und pathologische Wirkungen des Histamins, wie z.B. die Konstriktion der Bronchial- und Darmwandmuskulatur. Es besitzt zusätzlich sedative Eigenschaften.

Die Wirkungsdauer einer einzelnen therapeutischen Dosis von Chlorphenamin beträgt 4-6 Stunden.

Die Kombination der beiden Wirkstoffe ergibt einen Sirup mit auswurfördernder, hustenberuhigender und sedativer Wirkung. Letztere zeigt sich besonders bei nächtlichen Hustenanfällen, die den Schlaf stören.

**Pharmakokinetik****Resorption**

Die Resorption von N-Acetylcystein nach oraler Gabe erfolgt rasch und vollständig; die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach 2-3 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit von N-Acetylcystein beträgt ca. 10%. Chlorphenamin ist nach 30-60 Minuten im Plasma nachweisbar, und der Höchstwert wird nach 2-6 Stunden erreicht.

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert sowohl die Resorptionsgeschwindigkeit als auch die resorbierte Menge.

Die Bioverfügbarkeit von Chlorphenamin in Sirupform beträgt ca. 60-70%.

Im Falle einer Mehrfachgabe am selben Tag kumuliert sich Chlorphenamin, und das dynamische Gleichgewicht («steady-state») der Plasmawerte ist erst nach 1 bis 2 Wochen erreicht.

**Verteilung**

N-Acetylcystein breitet sich hauptsächlich im wässrigen Milieu des extrazellulären Raumes aus. Es ist in der Leber, den Nieren, der Lunge und im Bronchialschleim lokalisiert. Im Organismus findet sich N-Acetylcystein entweder in freier Form oder reversibel, über Disulfid-Brücken, an Plasmaproteine gebunden (ca. 78%). Das Verteilungsvolumen beträgt 500 ml/kg. Das Verteilungsvolumen von Chlorphenamin liegt bei 1-10 l/kg. Im Plasma sind 69-72% an Proteine gebunden.

Es ist nicht bekannt, ob N-Acetylcystein die Plazentaschranke passieren kann oder ob es in der Muttermilch freigesetzt wird. Chlorphenamin hingegen passiert die Blut-Hirn-Schranke und wird in kleinen Mengen in die Muttermilch freigesetzt, aber es ist nicht bekannt, ob es analog zu anderen H<sub>1</sub>-Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin), die Plazentaschranke übertreten kann.

**Metabolisierung**

Die Metabolisierung von N-Acetylcystein beginnt sofort nach der Einnahme des Medikamentes. Es wird an der Darmwand und bei der ersten Leberpassage deacetyliert.

Die Hauptmetaboliten sind Cystin und Cystein. Chlorphenamin wird bei der Passage durch die Magen-Darm-Mukosa und in der Leber metabolisiert (First-Pass-Effekt), und zwar in einen monodemethylierten (ca. 22%) und einen didemethylierten (ca. 3%) Metaboliten.

**Ausscheidung**

Die Ausscheidung von N-Acetylcystein erfolgt hauptsächlich über die Nieren in Form inaktiver Metaboliten. Die Ausscheidungs-Halbwertszeit beträgt ca. 1,3 Std. Rund 30% der verabreichten Dosis werden direkt über die Nieren ausgeschieden.

Die Ausscheidung von Chlorphenamin und seiner Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Nieren; 20-35% der resorbierten Dosis von Chlorphenamin werden unverändert ausgeschieden. Die Ausscheidungs-Halbwertszeit kann stark zwischen 13 und 30 Stunden variieren und hängt vom pH des Urins ab; im alkalischen Urin erreicht sie niedrigere Werte. Hingegen kann N-Acetylcystein die Ausscheidung von Chlorphenamin erhöhen, indem es den Urin ansäuert.

**Kinetik in besonderen klinischen Situationen**

Wegen der Metabolisierung von N-Acetylcystein und Chlorphenamin in der Leber und der Eliminierung durch die Nieren kann sich bei gestörter Funktion dieser Organe die Eliminationshalbwertszeit verlängern und/oder können sich die unveränderten Substanzen oder deren Metaboliten ansammeln.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Solmucalm ist dann indiziert, wenn es gilt, den Husten zu bekämpfen, den Auswurf zu erleichtern und die Atemwege frei zu machen.

Behandlung des Hustens bei akuten oder chronischen Erkrankungen der Atemwege: Bronchitis, Laryngo-Tracheitis, Rhino-Pharyngitis.

Husten bei Kinderkrankheiten, Grippe und Erkältungen.

**Dosierung/Anwendung****Übliche Dosierung**

Kinder von 3 bis 6 Jahren: 5 ml Kindersirup 3x täglich.

Kinder von 6 bis 12 Jahren: 5 ml Kindersirup 3x täglich. Je nach Ansprechen des Kindes auf die Therapie, kann die Dosierung auf 10 ml Kindersirup 3x täglich erhöht werden.

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre: 10 ml Sirup für Erwachsene 3x täglich.

Zubereitung des Sirups: Das Siegel entfernen und den Deckel mit der Hand kräftig hinunterdrücken. Auf diese Weise fällt das im Deckel enthaltene Pulver in die Flasche. Gut schütteln, bis eine klare Lösung entsteht. Zur Entnahme des Medikamentes den Deckel aufschrauben und die gewünschte Menge bis zur entsprechenden Markierung in den Messlöffel giessen. Danach den Deckel sorgfältig wieder zuschrauben.

Wenn die hustenbegleitende, übermässige Schleimproduktion nach einer Behandlungswoche nicht abgenommen hat, sollte die Diagnose durch den Arzt überprüft werden und nötigenfalls eine angemessene Behandlung der Erkrankung eingeleitet werden.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit auf einen der Bestandteile. Aktives Ulcus pepticum; Engwinkelglaukom; Risiko von Harnverhalten im Zusammenhang mit urethroprostatatischen Beschwerden; akuter Bronchialasthmaanfall; gleichzeitige Behandlung und bis 2 Wochen nach Behandlungsende mit einem MAO-Hemmer; letztes Schwangerschaftstrimester; Stillzeit.

Da keine Daten bei Kleinkindern vorliegen, ist die Verabreichung an Kinder unter 3 Jahren kontraindiziert.

**Vorsichtsmassnahmen**

Vorsicht ist geboten in folgenden Fällen:

Risiko von gastro-intestinalen Blutungen (latentes peptisches Ulkus, Ösophagus-Varizen), da N-Acetylcystein Erbrechen verursachen kann;

Bronchialsystemüberempfindlichkeit (Bronchialasthma), wegen des Risikos von Bronchospasmen; Atmungsinsuffizienz (Emphysem, chronische Bronchitis);

Hyperthyroidismus, Herz-Gefäss-Erkrankungen oder Bluthochdruck;

bei Kindern, wegen der im Vergleich zu Erwachsenen engeren therapeutischen Breite von Chlorphenamin (siehe «Überdosierung»).

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, muss die Behandlung sogleich abgebrochen werden und, nötigenfalls, sind die notwendigen Massnahmen einzuleiten (siehe «Überdosierung»).

Bei Langzeit-Behandlung muss die Leberfunktion kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Einnahme eines zentralwirkenden Hustenmittels wie z.B. Codein oder Dextromethorphan ist nicht empfehlenswert, da die Hemmung des Hustenreflexes (und des Mechanismus zur Selbstsäuberung der Atemwege) eine gefährliche Ansammlung des verflüssigten Schleimes verursachen und das Risiko eines Bronchospasmus und der Infektion der Atemwege erhöhen kann.

Chlorphenaminmaleat kann Schläfrigkeit hervorrufen und somit die Reaktionsfähigkeit herabsetzen. Dieser Effekt kann durch Alkohol verstärkt werden. Auf dieses Risiko sollten Motorfahrzeugbenutzer und Bediener von Maschinen hingewiesen werden.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Schwangerschaft-Kategorie C: Es liegen keine Studien bei Frauen oder Tieren vor, weder für N-Acetylcystein noch für Chlorphenamin, weder einzeln eingenommen, noch in Kombination, und man hat keine Erfahrungen bezüglich deren gleichzeitiger Gabe bei Schwangeren. Da es nicht bekannt ist, ob die Substanzen die Plazentaschranke durchqueren können, sollte Solmucalm während den ersten zwei Schwangerschaftstrimestern nur bei zwingender Indikationsstellung gegeben werden. Es darf während des letzten Trimesters nicht eingenommen werden, da es nicht ausgeschlossen ist, dass schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, z.B. Krampfanfälle durch das Chlorphenamin, beim Fötus und beim Neugeborenen verursacht werden können.

**Stillzeit**

Da es nicht bekannt ist, ob N-Acetylcystein in der Muttermilch freigesetzt wird, aber da dies der Fall für Chlorphenamin ist, und da dieses Antihistaminikum zu potentiell schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen beim Säugling führen kann, darf Solmucalm nicht während der Stillzeit eingenommen werden. Bei dringender Indikationsstellung muss die Mutter abstillen.

**Unerwünschte Wirkungen**

Die unerwünschten Wirkungen von Solmucalm sind hauptsächlich auf das Chlorphenamin zurückzuführen:

Der Sedationseffekt tritt häufig auf (Schläfrigkeit, Verminderung der Reaktionsbereitschaft; siehe «Vorsichtsmassnahmen»). Gelegentlich können die anticholinergischen Wirkungen von Chlorphenamin auftreten, wie zum Beispiel: Mund-, Nasen- und Halstrockenheit, Verstopfung, Augenakkommodationsstörungen, Miktionsbeschwerden, Glaukomauslösung, Aufregung (besonders bei Kindern), Nervosität, Schlafstörungen.

Vereinzelte Fälle von Knochenmarkdepression wurden nach Gabe von Chlorphenamin beobachtet.

Nebenwirkungen in Form von Magenunverträglichkeit (Magenbrennen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) sowie Urticaria, Kopfschmerzen, Fieber oder Ohrensausen, die manchmal beobachtet werden, sind vorwiegend auf N-Acetylcystein zurückzuführen. In seltenen Fällen und bei besonders anfälligen Patienten können Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (Exantheme, Hautjucken, Urticaria) und der Atemwege (Bronchospasmen, besonders bei Bronchialasthmatikern; siehe «Vorsichtsmassnahmen») auftreten.

Wie bei allen N-acetylcysteinhaltigen Präparaten ist es möglich, dass nach dem Verfalldatum ein vorüber-

## Tarka®

gehender, unangenehmer Geruch, wahrscheinlich wegen der Freisetzung von Schwefelwasserstoff aus dem Wirkstoff, auftreten kann.

### Interaktionen

#### N-Acetylcystein

Durch seine freie SH-Gruppe kann N-Acetylcystein die Wirksamkeit einiger Antibiotika herabsetzen, zum Beispiel einiger Penicilline, Tetrazykline und Cephalosporine, einiger Aminoglykoside, Makrolide und mit Amphotericin B interferieren. Zusätzlich kann die Gewebekonzentration von Amoxicillin durch die gleichzeitige Verabreichung dieses Antibiotikums mit N-Acetylcystein erhöht werden. Die obengenannten Antibiotika sollten folglich nicht mit dem Sirup gemischt werden, und im Falle gleichzeitiger Verordnung von Solmucalm mit oralen Formen der genannten Antibiotika wird empfohlen, die zwei Medikamente getrennt und im Abstand von mindestens 2 Stunden einzunehmen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Nitroglycerin können die gefässerweiternden und thrombozytenaggregationshemmenden Wirkungen dieses Stoffes verstärkt werden. Bei gleichzeitiger Einnahme eines zentralwirkenden Hustenmittels: siehe «Vorsichtsmassnahmen».

#### Chlorphenamin

Die Interaktion zwischen Chlorphenamin und Phenytoin (Antiepileptikum) zeigt sich in einer Erhöhung des Blutdrucks. Eine hypertensive Krise kann im Fall einer Kombination mit einem MAO-Hemmer auftreten (siehe «Kontraindikationen»). Chlorphenamin kann die Wirkung von Procarbazine verstärken und diejenige von Betahistin und der Kortikosteroide herabsetzen. Bei gleichzeitiger Verabreichung eines zentral wirkenden Beruhigungsmittels (Barbiturate, Benzodiazepine, Clonidin, Morphinderivate usw.) ist eine verstärkte Wirkung zu erwarten. Atropin und andere atropinähnliche Substanzen (trizyklische Antidepressiva, Parkinsonpräparate und Spasmolytika anticholinergischen Typs, usw.) verstärken die Atropin-Nebenwirkungen (siehe «Nebenwirkungen»).

Alkohol kann die sedative Wirkung von Chlorphenamin verstärken. Während der Behandlung ist daher vom Alkoholenuss abzuraten.

### Überdosierung

Bei der akuten Überdosierung mit Solmucalm werden die oben aufgelisteten unerwünschten Wirkungen verstärkt und die unter «Vorsichtsmassnahmen» beschriebenen Risiken erhöht. In der Symptomatik der akuten Überdosierung überwiegen die toxischen Effekte von Chlorphenamin. Diese Effekte zeigen sich zwischen 30 Minuten und 2 Stunden nach der Dosisabsorption und können mehrere Tage andauern: Erregung (besonders beim Kind), Depression des zentralen Nervensystems (besonders bei Erwachsenen), Muskelverspannungen, Krampfanfälle, Hyperthermie, Hypotonie, cardio-vasculärer Kollaps, Lähmung des Atemzentrums und Koma.

Kinder reagieren bei einer Chlorphenaminüberdosierung besonders empfindlich und, in vereinzelten Fällen, hatte eine Chlorphenaminüberdosierung beim Kleinkind ein tödliches Ende.

Eine symptomatische Behandlung und Erhaltungstherapie sind angezeigt, einschliesslich künstlicher Beatmung und Spasmolytika, falls nötig.

### Sonstige Hinweise

#### Informationen

Solmucalm enthält den Süsstoff Lycasin 80/55, der durch Hydrogenierung von Glukose gewonnen wird. Er wird von den Bakterien der Zahnplaque nicht metabolisiert und ist daher nicht kariogen. Lycasin ist nicht diabetogen. Es ist zu beachten, dass der totale Kaloriengehalt von 5 ml Kindersirup 10 kcal (42 kJ) entspricht, und 10 ml Sirup für Erwachsene 20 kcal (84 kJ) entsprechen.

Der leichte Schwefelgeruch, der beim Öffnen der Flasche entsteht, verflüchtigt sich rasch und hat keinerlei Einfluss auf die Wirksamkeit des Medikamentes.

#### Inkompatibilität

N-Acetylcystein ist mit den meisten Metallen und oxydierenden Substanzen inkompatibel.

#### Haltbarkeit

Die ungeöffnete Solmucalm-Flasche enthält eine Menge des Wirkstoffes Chlorphenamin, die bei versehentlicher Einnahme schwerwiegende Nebenwirkungen, auch Vergiftungen, besonders bei Kleinkindern verursachen kann. Es ist also dringend angezeigt, dieses Medikament ausser Kinderreichweite aufzubewahren.

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden. Einmal zubereitet, ist Solmucalm Sirup (für Erwachsene oder Kinder) während 2 Wochen bei Raumtemperatur haltbar.

### IKS-Nummern

53336.

### Stand der Information

Mai 1999.

RL88

## Tarka®

Abbott AG

### Filmtabletten

*Kombiniertes Antihypertonikum* Kombination ACE-Hemmer/Nicht-Dihydropyridin-Calciumantagonist

### Zusammensetzung

**Wirkstoffe:** Verapamil hydrochloridum, Trandolaprilum.

**Filmtabletten:** 180 mg Verapamil hydrochloridum und 2,0 mg Trandolaprilum.

**Hilfsstoffe:** Excip. pro compr. obduct.

### Eigenschaften/Wirkungen

Tarka enthält die beiden blutdrucksenkenden Wirkstoffe Verapamil und Trandolapril, die sich durch ihre unterschiedlichen Wirkungsmechanismen sinnvoll ergänzen.

Der antihypertensive Effekt des *Verapamils* beruht auf der starken calciumantagonistischen Wirkung. Durch die Hemmung des transmembranären Einstroms von Calciumionen werden der periphere Gefässwiderstand gesenkt, der Tonus der Gefässmuskulatur gemindert und dadurch pathologisch erhöhte Blutdruckwerte unter gleichzeitiger Reduktion der Nachlast gesenkt.

*Trandolapril* wird nach oraler Gabe rasch in das aktive Trandolaprilat umgewandelt, einen spezifischen Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE). Dadurch wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gehemmt, welches eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Blutdruckes und des Gefässvolumens hat. Der periphere Gefässwiderstand wird gesenkt. Wie andere ACE-Hemmer hemmt auch Trandolapril den Abbau des vasodilatatorisch wirkenden Bradykinins.

Die Kombination von Trandolapril mit retardiertem Verapamil gewährleistet, dass der antihypertensive Effekt von Tarka über 24 Stunden anhält, so dass eine einmal tägliche Dosierung ausreicht.

### Pharmakokinetik

#### Allgemeine Bemerkung

Zwischen Verapamil und Trandolapril sind keine pharmakokinetischen Interaktionen bekannt. Die Bioverfügbarkeit der beiden Substanzen im Kombinationspräparat unterscheidet sich nicht von derjenigen der Monopräparate. Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Einzelsubstanzen - Verapamil in Retardform und Trandolapril nichtretardiert - sind deshalb auf die Kombination übertragbar. Verapamil wird in dieser Kombination als retardierte Form eingesetzt, um entsprechend dem Trandolapril bzw. Trandolaprilat eine 24-Stunden-Wirkung zu erzielen.

#### Absorption

*Verapamil* wird nach oraler Gabe zu mehr als 90% im Dünndarm resorbiert. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit beträgt wegen des ausgeprägten First-pass-Effektes nur 22% mit einer relativ grossen Streuung von 10-35%. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Absorption, jedoch erhöht Grapefruitsaft die Bioverfügbarkeit von Verapamil durch Hemmung des First-pass-Effektes.

Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$  = 55-265 ng/ml) durchschnittlich 120 ng/ml) nach Gabe von retardiertem Verapamil wird nach 3-5 Stunden erreicht. Nach wiederholter Verabreichung von Verapamil retard wird der Steady-state nach 4 Tagen erreicht.

*Trandolapril* wird rasch resorbiert, die maximale Plasmakonzentration ( $c_{max}$ ) von Trandolapril wird innerhalb von 30 Minuten ( $t_{max}$ ) nach Gabe erreicht. Die Absorption beträgt zwischen 40-60% und ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit von Trandolaprilat (aktiver Metabolit) beträgt 13-14%.

Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$  = 2,5-9 ng/ml) des Trandolaprilats wird nach 4-6 Stunden erreicht. Nach wiederholter Gabe wird eine Steady-state-Konzentration nach ca. 4 Tagen erreicht.

#### Distribution

Die Plasmapbindung von Verapamil beträgt ca. 90%. *Verapamil* passiert die Placenta. Es geht in die Muttermilch über; die Konzentration ist aber so gering, dass vom Verapamil mit keiner nennenswerten pharmakologischen Wirkung beim Säugling zu rechnen ist. Das Verteilungsvolumen beträgt 6 l.

Für *Trandolapril(at)* liegen keine Untersuchungen vor, ob es in die Muttermilch oder in die Placenta übergeht.

Die Plasmaproteinbindung ist grösser als 80%.

Das Verteilungsvolumen beträgt 18 l.

### Metabolismus

*Verapamil* wird fast vollständig metabolisiert. Von den 12 identifizierten Stoffwechselprodukten hat nur Norverapamil eine nennenswerte pharmakologische Wirkung (ca. 20% der Verapamil-Aktivität). 6% der Verapamil-Dosis werden als Norverapamil eliminiert.

*Trandolapril* wird rasch zum aktiven Trandolaprilat metabolisiert. Daneben führen Zyklisierungsprozesse zu entsprechendem b-Lactamen, d.h. zu den Diketopiperazin-(DCP)-Derivaten von Trandolapril und Trandolaprilat. Die Derivate weisen keine ACE-Hemmung auf. Ein weiterer Metabolisierungsweg ist die Konjugation von Trandolapril und Trandolaprilat mit Glucuronsäure. Trandolapril wird nur zu einem geringen Anteil unverändert im Urin ausgeschieden.

### Elimination

*Verapamil* und seine Metaboliten werden vorwiegend (70%) über die Niere eliminiert, davon nur insgesamt 3-4% als unveränderte Substanz. 16% des Verapamils werden in den Fäzes ausgeschieden.

Für die Elimination der absorbierten, nicht mehr retardierten Substanz aus dem Plasma wurden im Mittel Halbwertszeiten zwischen 5 und 7 Stunden bestimmt. Vom oral verabreichten *Trandolapril* werden nur sehr geringe Mengen unverändert als Trandolapril und 10-15% als unverändertes Trandolaprilat ausgeschieden. Ca. 66% des Trandolaprilats werden über die Fäzes ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit des Trandolaprilats ist nur schwer zu ermitteln, da es länger an das ACE gebunden ist. Der Steady-state ist ebenso wie für das Verapamil retard nach ca. 4 Tagen erreicht. Da das Fließkonzentrationsgleichgewicht durch die Eliminationshalbwertszeit bestimmt wird, kann geschlossen werden, dass beim Trandolaprilat eine dem Verapamil vergleichbare Eliminationshalbwertszeit vorliegt.

#### Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Bioverfügbarkeit und Eliminationshalbwertszeit des Verapamils sind bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht. Die Kinetik des Verapamils ist jedoch bei Patienten mit kompensierter hepatischer Dysfunktion unbeeinflusst.

Die Nierenfunktion hat keinen Einfluss auf die Verapamilkinetik.

Die renale Clearance des Trandolaprilats weist eine lineare Korrelation mit der Creatinin-Clearance auf. Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance <30 ml/Min. ist die Plasmakonzentration des Trandolaprilats signifikant erhöht. Das Erreichen des Steady-states ist jedoch unabhängig vom Grad der Niereninsuffizienz.

Die Plasmakonzentration des Trandolaprilats kann bei Patienten mit Leberzirrhose um das 10fache erhöht sein. Die Konzentration des Trandolaprilats sowie dessen renale Elimination sind in diesem Fall ebenfalls erhöht. Die Kinetik des Trandolapril(at)s wird bei kompensierter hepatischer Dysfunktion nicht beeinflusst.

Bei älteren Patienten ist die Bioverfügbarkeit erhöht (Verapamil um 87%, Norverapamil um 78%, Trandolaprilat um 34%). Siehe auch «Spezielle Dosierungsanweisungen».

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

#### Belegte Indikationen

Essentielle Hypertonie, wenn eine Kombinationstherapie indiziert ist.

### Dosierung/Anwendung

#### Übliche Dosierung

*Die übliche Tagesdosis beträgt:* 1 Filmtablette Tarka morgens vor, zum oder nach dem Frühstück.

Falls die Einnahme am Morgen vergessen wird, kann dies bis zum Mittag nachgeholt werden.

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

*Ältere Patienten:* Im Prinzip kann die übliche Tagesdosis verwendet werden; es soll jedoch in Betracht gezogen werden, dass ältere Patienten stärker reagieren könnten (siehe auch «Pharmakokinetik»).

*Niereninsuffizienz:* Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance zwischen 10-30 ml/Min.) kann eine freie Kombination aus Gopten® 0,5 mg und Isoptin® retard (120 mg) eingesetzt werden.

*Leberinsuffizienz:* Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann eine freie Kombination aus Gopten 0,5 mg und Isoptin retard (120 mg) eingesetzt werden.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Tarka darf nicht angewendet werden:

bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe;

bei kardiogenem Herz-Kreislauf-Schock;

bei kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt mit Komplikationen wie Bradykardie, ausgeprägte Hypotonie, Linksherzinsuffizienz;



bei schweren Erregungsleitungsstörungen wie sinuatrialer Block, AV-Block II. und III. Grades; bei Sinusknoten-Syndrom (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom); bei schwerer Herzinsuffizienz; wenn sich unter einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer ein angioneurotisches Ödem entwickelt hatte.

#### Bei Niereninsuffizienz

**Absolute Kontraindikation:** Creatinin-Clearance  $\leq 10$  ml/Min.

**Relative Kontraindikation:** Creatinin-Clearance 10-30 ml/Min. (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

Bei Leberzirrhose mit Aszites.

#### Vorsichtsmassnahmen

##### Symptomatische Hypotonie

Namentlich nach der ersten Dosis von Tarka kann es gelegentlich zu einer Hypotonie kommen, insbesondere bei Patienten mit einem aktivierten RAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) z.B. infolge Volumenmangels oder Salzverlustes nach Diureticaeinnahme, natriumarmer Diät, Diarrhö, Erbrechen, Herzinsuffizienz, renovaskulärer Hypertonie.

Bei diesen Patienten sollte vorab der Volumen- und Salzhaushalt reguliert werden. Falls eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient flach gelagert werden. Der Volumenmangel oder das Salzdefizit sollten oral oder parenteral behoben werden. Bei vorangegangener Diureticatherapie soll das Diureticum 3 Tage vor Behandlungsbeginn mit Tarka abgesetzt werden.

##### Niereninsuffizienz

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 10-30 ml/Min.) kann eine freie Kombination aus Gopten 0,5 mg und Isoptin retard (120 mg) eingesetzt werden.

Tarka kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Hyperkaliämie verursachen.

Bei bestehender Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, renovaskulärer Hypertonie kann unter Tarka ein akutes Nierenversagen auftreten. Gleichzeitige Diureticatherapie kann dazu beitragen. Gewöhnlich ist die Verminderung der Nierenfunktion nach Absetzen von Tarka reversibel. Die Nierenfunktion ist deswegen regelmässig - auch nach Einstellung der individuellen Dosis - zu überprüfen. Es ist auch zu bedenken, dass bei Patienten mit zwei funktionierenden Nieren eine einseitige renale Arterienstenose mit reversiblen Funktionsverlust auftreten kann, ohne dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion bemerkt wird. In diesem Fall ist eine Renographie angezeigt, sofern nicht ein chirurgischer Eingriff innerhalb eines Monats vorgesehen ist.

##### Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann eine freie Kombination aus Gopten 0,5 mg und Isoptin retard (120 mg) eingesetzt werden.

##### Diabetiker

In seltenen Fällen kann bei Diabetikern, die mit Insulin oder oralen Antidiabetica behandelt werden, eine Hypoglykämie bei gleichzeitiger ACE-Hemmer-Behandlung auftreten. Diabetiker sollten daher auf das Auftreten hypoglykämischer Reaktionen hingewiesen und entsprechend überwacht werden.

##### Neutropenie

Es liegen vereinzelte Berichte von Neutropenien vor, wobei ein kausaler Zusammenhang nicht aufgezeigt werden konnte. Trotzdem wird wie bei allen ACE-Hemmern empfohlen, das Blutbild regelmässig zu untersuchen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer Kollagenose mit oder ohne Nierenbeteiligung.

##### Pädiatrie

Tarka wurde bei Kindern nicht untersucht.

##### Chirurgische Eingriffe

Patienten, die eine Anästhesie erhalten, können unter Tarka eine Hypotonie entwickeln. Diese kann durch Gabe eines Plasmaexpanders korrigiert werden.

##### Teilnahme am Strassenverkehr

Da es unter der blutdrucksenkenden Therapie zu Schwindel und Müdigkeit kommen kann, ist nicht auszuschliessen, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Strassenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann. Dies gilt in verstärktem Masse bei Behandlungsbeginn, einer Behandlungsumstellung sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

##### ACE-Hemmer und Hämodialyse-Membranen

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und bestimmten Hämodialyse-Membranen (z.B. Polyacrylnitrat-methylsulfonat-Membranen oder LDL-Apherese mit Dextranulfat) wurden im Rahmen der Dialyse Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) beschrieben.

Zu anaphylaktischen Reaktionen kann es zudem bei Patienten kommen, die während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer eine Therapie zur Desensibilisie-

rung mit Wespen- oder Bienengift erhalten. Tarka muss daher abgesetzt werden, bevor mit der Desensibilisierungstherapie begonnen wird. In solchen Fällen darf Tarka über dies nicht durch einen Betablocker ersetzt werden. Selten kann es auch nach Insektenstichen zu anaphylaktischen Reaktionen kommen.

**Angioneurotisches (Quincke-)Ödem** (Siehe «Unerwünschte Wirkungen».)

##### Leichte Erregungsleitungsstörungen

AV-Block I. Grades, Bradykardie ( $<50$ /Min.), Hypotonie ( $<90$  mmHg syst.), Vorhofflattern bei gleichzeitigem Vorliegen eines Präexzitationsyndroms wie z.B. Wolff-Parkinson-White-(WPW)-Syndrom (hier besteht das Risiko, eine Kammertachykardie auszulösen). Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz muss diese vor der Gabe von Tarka mit Herzglykosiden kompensiert werden.

##### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie D.

Tarka soll in der Schwangerschaft grundsätzlich nicht angewendet werden. Eine Einnahme von Tarka im 2. und 3. Trimenon kann zu fetalen Nierenschäden und Fehlbildung im Gesicht und am Schädel führen. Der Fötus ist in utero einem potentiellen Hypotonie-Risiko ausgesetzt. Bei Neugeborenen wurde ein erniedrigtes Geburtsgewicht, eine erniedrigte Nierendurchblutung und Anurie beobachtet. Bei der Mutter wurde über Oligohydramnie berichtet, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer erniedrigten Nierenfunktion des Fötus steht.

Alle Neugeborenen sollen nach Exposition in utero sorgfältig auf genügende Harnausscheidung, Hyperkaliämie und Blutdruck untersucht werden. Nötigenfalls müssen angebrachte medizinische Massnahmen ergriffen werden, wie z.B. Rehydrierung oder Dialyse, um den ACE-Hemmer aus dem Kreislauf zu entfernen.

Es ist nicht bekannt, ob Tarka in die Muttermilch sezerniert wird. Da viele Medikamente in der Muttermilch nachgewiesen werden, ist einer stillenden Mutter Tarka grundsätzlich nicht zu verschreiben.

##### Unerwünschte Wirkungen

Mit Tarka sind keine Nebenwirkungen aufgetreten, die nicht von den Monokomponenten her bekannt sind.

Folgende Nebenwirkungen wurden bisher beobachtet:

**Häufig:** Kopfschmerzen. **Gelegentlich:** Müdigkeit, Schwindel, Husten, Obstipation, AV-Block I. Grades, bradykarde Rhythmusstörungen (Sinusbradykardie, Sinusstillstand mit Asystolie, AV-Block II. und III. Grades, oder Brady-Arrhythmie bei Vorhofflimmern). **In seltenen Fällen** kommt es zu Palpitationen, Malaise, Flush, Hypotonie, Herzinsuffizienz, Knöchelödem, Juckreiz und Rötung der Haut, Übelkeit, Myalgien und Arthralgien, Exanthem, Nervosität, Erythromelalgie, Parästhesien.

Bei Patienten mit chronischer Pneumopathie kann es in seltenen Fällen zu einem akuten Bronchospasmus oder einer akuten Zunahme einer bestehenden pulmonalen arteriellen Hypertonie kommen.

In Einzelfällen wurde eine abnorme Leberfunktion, Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe sowie Stevens-Johnson-Syndrom beobachtet.

Angioneurotisches (Quincke-)Ödem: In seltenen Fällen wurden bei Patienten unter ACE-Hemmern inkl. Trandolapril Schwellungen im Bereich von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf beobachtet. In einem solchen Fall ist Tarka abzusetzen und der Patient ist bis zum Abklingen des Ödems zu überwachen. Beschränken sich die Ödeme auf das Gesicht, heilen sie in der Regel ohne Behandlung ab. Ein angioneurotisches Ödem mit Beteiligung des Kehlkopfes kann lebensbedrohlich sein. Erstreckt sich das Ödem auf Zunge, Glottis oder Kehlkopf, so dass es zu einer Atemwegsobstruktion kommen kann, wird eine sofortige subkutane Gabe von 0,3-0,5 ml Adrenalin-Lösung 1:1000 empfohlen. Weitere geeignete Therapiemassnahmen sind einzuleiten.

Nach Langzeitbehandlung mit Tarka kann es zu einer Gingivahyperplasie, die sich nach Absetzen des Medikamentes völlig zurückbildet, und bei älteren Patienten in seltenen Fällen zu einer Gynäkomastie kommen.

##### Beeinflussung von Laborwerten

Reversible Erhöhung der Transaminasen und/oder der alkalischen Phosphatase, wahrscheinlich als Ausdruck einer allergischen Hepatitis.

Anstieg der Harnstoff- und Creatinin-Serumkonzentration, insbesondere im Zusammenhang mit Diureticatherapie. Dies ist in den meisten Fällen nach Absetzen des Medikamentes reversibel. Eine Hyperkaliämie kann in seltenen Fällen nicht ausgeschlossen werden. In seltenen Fällen wurde eine Erhöhung der Bilirubinserumspiegel beobachtet.

##### Interaktionen

**Andere Antihypertonika:** Verstärkung der Wirkung.

**Diuretica:** Zu Beginn der Therapie mit Tarka kann es zu einer symptomatischen Hypotonie kommen (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

**Herzirksame Präparate (z.B. Antiarrhythmica, Beta-rezeptorenblocker etc.):** Gegenseitige Wirkungsverstärkung auf Herz und Kreislauf.

**Inhalationsanästhetica:** Gegenseitige Wirkungsverstärkung auf Herz und Kreislauf.

**Chinidin:** Bei hypertrophen Kardiomyopathien in seltenen Fällen Hypotonie und Lungenödem.

**Digoxin:** Die Plasmakonzentration des Digoxins kann um 50-75% erhöht werden, weshalb die Digoxinosis gesenkt werden muss.

**Muskelrelaxantien:** Wirkung kann erhöht sein.

**Carbamazepin, Cyclosporin, Theophyllin:** Die Plasmakonzentration dieser Substanzen kann erhöht werden.

**Allopurinol, Immunsuppressiva, Procainamid:** Können Leukopenie-Risiko erhöhen.

**Lithium:** Die Wirkung kann abgeschwächt oder aber auch verstärkt werden. Deshalb sollte der Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden.

**Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital:** Schwächen die Wirkung des Verapamils ab.

**Cimetidin:** Verstärkt die Wirkung des Verapamils.

**Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretica:** Erhöhen das Risiko einer Hyperkaliämie, insbesondere bei bestehender Niereninsuffizienz. Eine regelmässige Kontrolle der Serumkaliumwerte ist erforderlich.

**Prostaglandinsynthesehemmer (NSAIDs):** Können die blutdrucksenkende Wirkung des ACE-Hemmers abschwächen. Ausserdem wurde berichtet, dass ACE-Hemmer und NSAIDs einen additiven Effekt auf den Anstieg des Serumkaliumspiegels haben können, während die Nierenfunktion reduziert wird. Diese Effekte sind im allgemeinen reversibel und treten insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf.

**Neuroleptikum, Antidepressivum Imipramin:** Es besteht ein Risiko einer orthostatischen Hypotonie.

**Insulin und orale Antidiabetika:** Siehe «Vorsichtsmassnahmen».

**Grapefruitsaft** hemmt den oxidativen Abbau von Verapamil. Es ist daher möglich, dass Verapamil bei Einnahme von Grapefruitsaft einen höheren Plasmaspiegel erreicht und es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung kommen kann.

**Hämodialysefilter (siehe auch «Vorsichtsmassnahmen»):** Bei der Hämodialyse sollten keine Polycrylnitrat-methylsulfonat-Membranen (AN 69) verwendet werden, da mit ACE-Hemmern anaphylaktoide Reaktionen aufgetreten sind.

##### Überdosierung

Nach einer Überdosierung steht die Hypotonie im Vordergrund. In diesem Fall wird die intravenöse Infusion von physiologischer Kochsalzlösung empfohlen. Bei einer Überdosierung mit Tarka wird die Symptomatik vorwiegend durch die Verapamilkomponente gekennzeichnet sein.

Folgende Symptome stehen im Vordergrund: Blutdruckabfall, zum Teil auf nicht messbare Werte, Schocksymptomatik, Bewusstlosigkeit; AV-Block I. und II. Grades, häufig als Wenckebach-Periodik mit oder ohne Ersatzrhythmen; kompletter AV-Block mit totaler AV-Dissoziation, Ersatzrhythmus, Asystolie; Sinusbradykardie, Sinusstillstand.

Die Therapiemassnahmen richten sich nach Zeitpunkt und Art der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Vergiftungssymptome. Bei Vergiftungen mit grösseren Mengen dieses Retardpräparates ist zu beachten, dass eine Wirkstofffreisetzung und Resorption im Darm noch länger als 48 Stunden nach der Einnahme erfolgen kann. In Abhängigkeit vom Einnahmezeitpunkt ist damit zu rechnen, dass in der gesamten Länge des Magen-Darm-Kanals vereinzelt Agglomerate verquollener Tablettenreste, die als Wirkstoffdepots fungieren, vorhanden sein können.

Allgemeinmassnahmen: Magenspülung, anzutreten auch noch später als 12 Stunden nach der Einnahme, falls keine Magen-Darm-Motilität (Darmgeräusche) nachweisbar ist. Bei Verdacht auf Vergiftung mit diesem Präparat sind umfangreiche Eliminationsmassnahmen indiziert, wie induziertes Erbrechen, Absaugen von Magen- und Dünndarminhalt unter endoskopischer Kontrolle, Darmspülung, Abführen, hohe Einläufe. Übliche intensivmedizinische Wiederbelebungsmassnahmen wie extrathorakale Herzmassage, Beatmung, Defibrillation bzw. Schrittmachtherapie.

Spezifische Massnahmen: Beseitigung von kardiodepressorischen Effekten, Hypotonie und Bradykardie. Als spezifisches Antidot gilt Calcium, z.B. 10-20 ml einer 10%igen Calciumgluconatlösung intravenös (2,25 bis 4,5 mmol), erforderlichenfalls wiederholt oder als Dauertropfinfusion (z.B. 5 mmol/Stunde).

Als zusätzliche Massnahmen können erforderlich sein: Bei AV-Block II. und III. Grades, Sinusbradykardie, Asystolie: Atropin, Isoprenalin, Orciprenalin oder

T

# Tavanic®

Schrittmachertherapie. Bei Hypotonie: Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin. Bei Zeichen weiterbestehender myokardialer Insuffizienz: Dopamin, Dobutamin, gegebenenfalls erneut Calciuminjektion.

## Sonstige Hinweise

### Haltbarkeit

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden. Vor Wärme, Licht und Feuchtigkeit schützen. Bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufbewahren.

## IKS-Nummern

55426.

## Stand der Information

Juli 2001.

RL88

# Tavanic®

Sanofi-Aventis (Suisse) SA

Antibiotikum aus der Gruppe der Chinolone (Gyrasehemmer)

## Zusammensetzung

### Filmtabletten mit Bruchrinne

Levofloxacinum 250 mg und 500 mg ut Levofloxacinum hemihydricus. Excip. pro compresso obducto.

### Infusionslösung

Levofloxacinum 250 mg ut Levofloxacinum hemihydricus; natrii chloridum, natrii hydroxidum, acidum hydrochloridi (q.s. pH 4,8), aqua q.s. ad solutionem pro 50 ml.

Levofloxacinum 500 mg ut Levofloxacinum hemihydricus; natrii chloridum, natrii hydroxidum, acidum hydrochloridi (q.s. pH 4,8), aqua q.s. ad solutionem pro 100 ml.

## Eigenschaften/Wirkungen

Levofloxacin ist ein Fluorochinolon und wirkt über eine Hemmung des bakteriellen DNA-DNA-Gyrase-Komplexes und der Topoisomerase IV. Es ist das (S)-Enantiomer des Racemates Ofloxacin.

Levofloxacin ist in vitro bakterizid. Das antibakterielle Spektrum schliesst Gram-positive wie Gram-negative Keime ein wie Staphylokokken, Streptokokken inkl. Pneumokokken, Enterobakterien, Haemophilus influenzae, nicht fermentative Gram-negative Bakterien und atypische Mikroorganismen.

Die Empfindlichkeit der auf Levofloxacin getesteten Mikroorganismen lässt sich in folgende Kategorien einordnen:

Gruppe A: sensibel;

Gruppe B 1 : intermediär;

Gruppe C: resistent.

<sup>1</sup> Gruppe B: Diese Kategorie suggeriert ein spezifisches Risiko des Therapieversagens, wenn eine empirische Therapie gewählt wird und keine mikrobiologische (Empfindlichkeits-) Daten vorhanden sind. Der potentielle Nutzen muss einem Risiko von Therapieversagen gegenüber gestellt werden.

Die meisten nachfolgend aufgeführten Mikroorganismen gehören aufgrund der Resultate der in vitro Versuche der Gruppe A (= Levofloxacin empfindlich) an.

### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Empfindlichkeitsgruppe	MHK (mg/l)	Bereich	
		50%	90%
<b>Corynebacterium</b>			
diphtheriae 0,12	A	0,12-0,25	0,12
<b>Corynebacterium</b>			
jeikeium	C	0,25->64	8 16
<b>Corynebacterium spp</b>			
	A	0,06-4	1 2
<b>Corynebacterium</b>			
urealyticum	B <sup>1</sup>	0,25->16	4 16
<b>Enterococcus spp</b>			
	A	2-4	2 4
<b>Enterococcus faecalis</b>			
	A	0,5-4	1 2
<b>Enterococcus faecium</b>			
	B <sup>1</sup>	1-16	2 -
<b>Listeria monocytogenes</b>			
	A	1-2	1 2
<b>Staphylococcus aureus</b>			

methi-R	B <sup>1</sup>	0,06-64	4 16
<b>Staphylococcus aureus</b>			
methi-S 0,25	A	0,06-8	0,25
<b>Staphylococcus</b>			
epidermidis methi-R	B <sup>1</sup>	0,125-32	0,25 8
<b>Staphylococcus</b>			
epidermidis methi-S	A	0,06	0,25 0,5
<b>Staphylococcus</b>			
haemolyticus methi-R	B <sup>1</sup>	0,06-64	4 32
<b>Staphylococcus</b>			
haemolyticus methi-S	A	0,06-32	0,12 0,5
<b>Staphylococcus</b>			
saprophyticus 0,12	A	0,12-0,25	0,12
<b>Staphylococcus spp</b>			
(CNS) 0,25	A	0,06-2	0,12
<b>Streptococci, group C</b>			
and G	A	0,5-1	0,5 1
<b>Streptococcus</b>			
agalactiae	A	0,5	0,5 0,5
<b>Streptococcus pyogenes</b>			
	A	0,25-2	0,5 0,5
<b>Streptococcus</b>			
pneumoniae peni-I/S/R	A	0,5-1	1 1-2
<b>Viridans streptococci</b>			
peni-S/R	A	0,5-2	1 2

### Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Empfindlichkeitsgruppe	MHK (mg/l)	Bereich	
		50%	90%
<b>Acinetobacter spp</b>			
	A	0,06-32	0,25 8,0
<b>Actinobacillus</b>			
actinomycetemcomitans 0,125	A	0,008-1	0,015
<b>Alcaligenes</b>			
xylosoxidans	C	0,5-64	8 32
<b>Burkholderia cepacia</b>			
	B <sup>2</sup>	0,25-64	2,0 16
<b>Campylobacter jejuni/coli</b>			
	B <sup>2</sup>	0,06-16	0,5 16
<b>Citrobacter freundii</b>			
	A	0,06-1	0,25 1
<b>Eikenella corrodens</b> 0,015			
	A	0,015-0,03	0,015
<b>Enterobacter cloacae</b>			
	A	0,06-0,25	0,12 0,25
<b>Enterobacter spp</b>			
	A	0,015-8	0,06 0,12
<b>Escherichia coli</b>			
	A	0,015->64	0,03 0,12
<b>Gardnerella vaginalis</b>			
	A	0,25-4	1 2
<b>Haemophilus ducreyi</b>			
	A	0,008-0,125	0,015 0,06
<b>Haemophilus influenzae</b>			
ampi-S/R	A	0,008-0,06	0,015 0,03

<b>Haemophilus</b>			
para-influenzae	A	0,015-0,06	- -
<b>Helicobacter pylori</b>			
	A	0,25-8	0,5 0,5
<b>Klebsiella oxytoca</b>			
	A	0,06	0,06 0,06
<b>Klebsiella pneumoniae</b>			
	A	0,06-1	0,12 0,25
<b>Klebsiella spp</b>			
	A	0,015-64	0,06 0,5
<b>Moraxella catarrhalis</b>			
beta+/beta-	A	0,03-0,12	0,06 0,06
<b>Morganella morganii</b>			
	A	0,015-0,12	0,03 0,12
<b>Neisseria gonorrhoeae</b>			
non PPNG/ PPNG 0,008	A	0,004-0,008	0,008
<b>Neisseria meningitidis</b> 0,015			
	A	0,008-0,015	0,015
<b>Pasteurella multocida</b>			
	A	≤0,008-0,06	- 0,06
<b>Pasteurella spp</b>			
	A	≤0,008-0,06	0,015 0,015
<b>Proteus mirabilis</b>			
	A	0,03-32	0,06 0,25
<b>Proteus vulgaris</b>			
	A	0,06-2	0,06 0,5
<b>Providencia spp</b>			
	A	0,06-32	0,12 8
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>			
	A	0,06-32	0,5 2
<b>Pseudomonas spp</b>			
	A	<0,03-4	0,25 1,0
<b>Salmonella spp</b>			
	A	0,015-0,06	0,015 0,03
<b>Serratia marcescens</b>			
	A	0,06-8	0,12 2
<b>Serratia spp</b>			
	A	0,015-8	0,12 2
<b>Shigella spp</b>			
	A	0,015-8	0,03 0,06
<b>Stenotrophomonas maltophilia</b>			
	A	0,06-8,0	1,0 4,0
<b>Vibrio cholerae</b>			
	A	0,002-0,06	0,04 0,04
<b>Yersinia enterocolitica</b>			
	A	0,03-0,5	0,06 0,06

<sup>2</sup> Gruppe B: Diese Kategorie suggeriert ein spezifisches Risiko des Therapieversagens, wenn eine empirische Therapie gewählt wird und keine mikrobiologische (Empfindlichkeits-) Daten vorhanden sind. Der potentielle Nutzen muss einem Risiko von Therapieversagen gegenüber gestellt werden.

### Anaerobe Mikroorganismen

Empfindlichkeitsgruppe	MHK (mg/l)	Bereich	
		50%	90%
<b>Bacteroides fragilis</b>			
	A	0,15-16	1 4
<b>Bacteroides spp</b>			
	B <sup>3</sup>	2-8	4 4
<b>Bifidobacterium spp</b>			
	A	2-8	2 -
<b>Clostridium difficile</b>			
	B <sup>3</sup>	0,125-4	4 4
<b>Clostridium perfringens</b>			
	A	0,25-0,5	0,25 0,5
<b>Fusobacterium spp</b>			
	A	0,125-4	1 2

Peptostreptococcus	A	0,0125->64	0,5	8
-----				
Prevotella spp und Porphyromonas spp	B <sup>3</sup>	0,125-4	2	4
-----				
Propionibacterium spp	A	0,12-0,25	0,25	0,25
-----				
Veillonella spp 0,125	A	0,06-0,125	0,125	
-----				
<b>3</b> Gruppe B: Diese Kategorie suggeriert ein spezifisches Risiko des Therapieversagens, wenn eine empirische Therapie gewählt wird und keine mikrobiologische (Empfindlichkeits-) Daten vorhanden sind. Der potentielle Nutzen muss einem Risiko von Therapieversagen gegenüber gestellt werden.				
<b>Weitere Mikroorganismen</b>				
-----				
Empfindlichkeitsgruppe	MHK (mg/l)		50%	90%
-----				
Bartonella spp	A	0,015-0,12	-	-
-----				
Chlamydia pneumoniae	A	0,125-0,5	0,25	0,5
-----				
Chlamydia psittaci	A	1	-	-
-----				
Chlamydia trachomatis	A	0,25-1	0,25	0,5
-----				
Legionella pneumophila 0,008	A	0,008-0,125	0,008	
-----				
Legionella spp	A	0,004-0,05	-	-
-----				
Mycobacterium avium	C	2->8	8	>8
-----				
Mycobacterium spp	A	1->8	2	2
-----				
Mycobacterium leprae	A	0,75	-	-
-----				
Mycobacterium tuberculosis	A	0,25-1	1	1
-----				
Mycoplasma hominis	A	≤0,2	-	-
-----				
Mycoplasma pneumoniae	A	0,25-1	0,25	0,5
-----				
Rickettsia spp	A	0,5-1	-	-
-----				
Ureaplasma urealyticum	A	0,5	-	-

#### Empfindlichkeitstestung

Die Empfindlichkeit auf Levofloxacin kann anhand von standardisierten Verfahren, wie sie beispielsweise vom National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) empfohlen werden, mit Disk- oder Verdünnungstests bestimmt werden. Folgende Parameter werden von der NCCLS als Empfindlichkeitskriterien empfohlen:

Stämme	Verdünnungstest:	Disktest (5 µg):
	MHK (mg/l)	Hemmhofdurchmesser (mm)
Empfindlich	≤2	≥17
Intermediär	4	14-16
Resistent	≥8	≤13

#### Resistenz/Kreuzresistenzen

Die Resistenzentwicklung in vitro gegenüber Levofloxacin ist selten (10<sup>-9</sup> - 10<sup>-10</sup>). In vitro besteht eine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen. Aufgrund des Wirkungsmechanismus besteht in der Regel keine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und Antibiotika anderer Substanzklassen.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Peroral verabreichtes Levofloxacin wird schnell und fast vollständig resorbiert und die absolute Bioverfüg-

barkeit beträgt ca. 100%. Maximale Serumspiegel werden nach 1 Stunde erreicht. Levofloxacin folgt über einen Bereich von 50-600 mg einer linearen Pharmakokinetik.

##### Distribution

Plasma: Ca. 30-40% von Levofloxacin ist an Serumproteine gebunden. Mehrfachgabe von einmal 500 mg täglich zeigte eine vernachlässigbare Akkumulation. Es besteht eine geringe, aber vorhersehbare Akkumulation von Levofloxacin nach Dosen von 2x500 mg täglich. Der Steady state ist nach 3 Tagen erreicht.

##### Penetration in Gewebe und Körperflüssigkeiten

Levofloxacin penetriert rasch in Gewebe und Körperflüssigkeiten.

Gewebe/Flüssigkeit nis	Penetrationsverhältnis (Gewebe:Serum)
Exsudat von Hautblasen	1,0
Lungengewebe	2,0-5,0
Bronchialgewebe	0,9-1,8
ELF (epithelial lining fluid)	0,8-3,0
Liquorflüssigkeit	0,16

##### Metabolismus

Levofloxacin wird nur in geringem Mass metabolisiert. Die Metaboliten Desmethyl-Levofloxacin und Levofloxacin N-oxid betragen <5% der in den Urin ausgeschiedenen Dosis. Levofloxacin ist stereochemisch stabil und durchläuft keine chirale Inversion.

##### Elimination

Nach peroraler und intravenöser Verabreichung wird Levofloxacin relativ langsam ausgeschieden (t<sub>1/2</sub>: 6-8 h). Die Exkretion erfolgt primär renal (>85% der verabreichten Dosis).

Da zwischen der oralen und der intravenösen Verabreichung von Levofloxacin praktisch keine Unterschiede bezüglich der Pharmakokinetik bestehen, sind die beiden Verabreichungsarten austauschbar.

##### Kinetik in besonderen Situationen

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Levofloxacin wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinträchtigt, indem die renale Elimination und Clearance reduziert und somit die Eliminationshalbwertszeit erhöht ist. Die Dosierung muss deshalb der Nierenfunktion entsprechend angepasst werden (siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen»).

##### Ältere Patienten

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in der Kinetik von Levofloxacin zwischen jungen und älteren Probanden, ausser denjenigen, welche einer verminderten Kreatininclearance zugeordnet werden können.

##### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

##### Belegte Indikationen

Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Erwachsenen, welche durch Levofloxacin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden:

Akute Sinusitis.

Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis.

Pneumonie; die Erfahrung bei der Behandlung von Legionellen-Pneumonien ist noch ungenügend.

Komplizierte Infektionen der Harnwege und Pyelonephritis.

Haut- und Weichteil-Infektionen.

Leichte lokalisierte Intraabdominal-Infektionen.

Bakteriämie/Sepsis bei Patienten mit Pneumonie oder Harnwegsinfektionen.

##### Dosierung/Anwendung

Tavanic Infusionslösung wird mittels einer langsamen intravenösen Infusion ein- oder zweimal täglich verabreicht.

Tavanic Filmtabletten werden ein- oder zweimal täglich eingenommen.

Die Dosierung ist abhängig von der Art und dem Schweregrad der Infektion und der Empfindlichkeit des vermuteten Erregers.

Patienten, welche anfänglich mit Tavanic i.v. 250 oder 500 behandelt wurden, können normalerweise je nach Besserung des Zustandes nach einigen Tagen auf eine perorale Behandlung mit Tavanic umgestellt werden. Aufgrund der Bioäquivalenz der Tabletten und der Infusionslösung, soll dieselbe Dosierung verwendet werden (siehe «Pharmakokinetik»).

Die folgenden Dosierungen werden für Tavanic empfohlen:

Indikation	Dosis/Tag	Verabreichung
	(je nach Schweregrad)	
Akute Sinusitis	1x500 mg/24 h	peroral
Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis	1x500 mg/24 h	peroral
Pneumonie <sup>1</sup>	1-2x500 mg/24 h	peroral
(Erfahrung über die Behandlung von Legionellen-Pneumonien ist noch ungenügend)		i.v./peroral <sup>2</sup>
Komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis	1x250 mg/24 h	peroral
Haut- und Weichteil-Infektionen	1x500 mg/24 h	peroral
Infektionen	2x500 mg/24 h	i.v./peroral <sup>2</sup>
Leichte lokalisierte Intraabdominal-Infektionen	1x500 mg/24 h	i.v./peroral <sup>2</sup>
Infektionen	in Kombination mit einem bei anaeroben Keimen wirksamen Antibiotika	
Bakteriämie/Sepsis bei Patienten mit Pneumonie oder Harnwegsinfektionen	1-2x500 mg/24 h	i.v./peroral <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Die höhere Dosierung sollte bei Vorliegen von komplizierenden Faktoren (z.B. Komorbidität, hohes Alter) unter Berücksichtigung der Nierenfunktion, die im Alter häufig eingeschränkt ist, verwendet werden.

<sup>2</sup> Perorale Therapie nach anfänglich intravenöser Behandlung mit derselben Dosierung.

##### Spezielle Dosierungsanweisungen

**Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance ≤50 ml/Min.)**

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosierung von Tavanic dem Grad der Funktionseinschränkung anzupassen.

	Dosierung		
h	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Creatinin-Clearance	Anfangsdosis:	Anfangsdosis:	Anfangsdosis:
	250 mg	500 mg	500 mg
50-20 ml/Min.	dann:	dann:	dann:
h	125 mg/24 h	250 mg/24 h	250 mg/12 h
19-10 ml/Min.	dann:	dann:	dann:
h	125 mg/48 h	125 mg/24 h	125 mg/12 h
<10 ml/Min.	(einschliesslich Hämodialyse und CAPD) <sup>1</sup>	dann:	dann:
	125 mg/48 h	125 mg/24 h	125 mg/24 h

<sup>1</sup> Keine weitere Dosen sind erforderlich nach Hämodialyse oder chronisch ambulanter Peritonealdialyse (CAPD).

# Tavanic®

## Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Da Levofloxacin nur wenig durch die Leber metabolisiert und vorwiegend renal ausgeschieden wird, ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

## Dosierung bei älteren Patienten

Keine Dosisanpassung erforderlich, ausser diejenigen, welche bei einer eingeschränkten Nierenfunktion erforderlich sind.

## Art und Dauer der Behandlung

Tavanic i.v. ist zur intravenösen Verabreichung bestimmt. Die Infusionsdauer soll bei Verabreichung von 500 mg Levofloxacin mindestens 60 Minuten oder bei Verabreichung von 250 mg mindestens 30 Minuten betragen. Nachdem sich der Zustand des Patienten gebessert hat, kann von der parenteralen auf die orale Medikation in derselben Dosierung übergegangen werden.

Tavanic Filmtabletten sollten unzerkaut und mit genügend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Tabletten können mit Hilfe der Bruchrille halbiert werden, um die Dosierung anzupassen und können sowohl auf nüchternen Magen als auch mit den Mahlzeiten eingenommen werden. Tavanic Filmtabletten sollten 2 Stunden vor Einnahme von Eisensalzen, Antazida und Sucralfat eingenommen werden, da sonst eine verminderte Absorption auftreten kann (siehe «Interaktionen»).

Die Therapiedauer ist abhängig vom Verlauf der Krankheit.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Tavanic soll nicht verwendet werden bei:

Überempfindlichkeit gegenüber Levofloxacin oder anderen Chinolonen oder gegenüber einem der Hilfstoffe;

Patienten mit Epilepsie;

Patienten mit bekannten Sehnenbeschwerden nach Einnahme von Fluorochinolonen;

Kindern und Jugendlichen;

während der Schwangerschaft;

stillenden Müttern.

### Vorsichtsmassnahmen

#### Durch Clostridium difficile hervorgerufene Krankheit

Auftreten von Diarrhöe während oder nach der Behandlung mit Tavanic, besonders wenn diese schwer, anhaltend und/oder blutig verläuft, kann ein Symptom einer Erkrankung durch Clostridium difficile sein. Die schwerste Verlaufsform davon ist die pseudomembranöse Kolitis. Sollte diese vermutet werden, so ist die Behandlung mit Tavanic unverzüglich abzubrechen und eine spezifische Antibiotikatherapie (z.B. Metronidazol) einzusetzen. Der Einsatz von peristaltikhemmenden Mitteln ist in dieser klinischen Situation kontraindiziert.

### Tendinitis und Sehnenruptur

Tendinitis, welche selten bei Einnahme von Tavanic beobachtet wird, kann gelegentlich zu Sehnenriss, im besonderen der Achillessehne, führen. Ältere Patienten entwickeln leichter eine Tendinitis. Ein Sehnenriss wird zudem durch die Behandlung mit Kortikosteroiden gefördert. Sollte eine Tendinitis vermutet werden, so ist die Behandlung mit Tavanic unverzüglich abzubrechen und eine entsprechende Therapie (z.B. Immobilisation) der betroffenen Sehne(n) einzuleiten.

### Patienten mit herabgesetzter Krampfschwelle

Wie auch bei anderen Chinolonen, sollte Tavanic mit Vorsicht bei Patienten mit einem Risiko für epileptische Anfälle, wie z.B. Patienten mit vorbestehenden ZNS-Läsionen, gleichzeitiger Behandlung mit Fenbufen oder ähnlichen nicht-steroidalen Entzündungshemmern, gleichzeitiger Behandlung mit Medikamenten, welche die Reizschwelle herabsetzen (z.B. Theophyllin), eingesetzt werden.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Levofloxacin hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden wird, muss die Dosierung von Tavanic bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen»).

### Prävention von Photosensibilisierung

Obwohl eine Photosensibilisierung unter Levofloxacin sehr selten (0,02%) ist, wird empfohlen, dass sich die Patienten nicht unnötig starkem Sonnenlicht oder künstlichen UV-Strahlungen (z.B. Solarium) aussetzen sollten, um einer Photosensibilisierung vorzubeugen.

### Patienten mit Myasthenia gravis

Da Levofloxacin zu Muskelschwäche führen kann, ist bei Myasthenia gravis Vorsicht geboten.

### Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel

Vorsicht ist bei Patienten mit latentem oder manifestem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel an-

gezeigt, da diese Patienten unter Antiinfektivtherapie mit Chinolonen zu hämolytischen Reaktionen neigen.

### Infusionszeit

Die empfohlene Infusionszeit von mindestens 30 Min. für 250 mg Levofloxacin und von mindestens 60 Min. für 500 mg Levofloxacin sollte eingehalten werden. Für Ofloxacin ist bekannt, dass während der Infusion Tachykardien und vorübergehende Blutdruckabfälle auftreten können. In seltenen Fällen kann es infolge eines starken Blutdruckabfalls zum Kreislaufkollaps kommen. Sollte es während der Infusion von Levofloxacin (L-Isomer von Ofloxacin) zu einem deutlichen Blutdruckabfall kommen, ist die Infusion umgehend zu unterbrechen.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C.

Tierversuche haben keine Hinweise auf teratogene Wirkung ergeben, jedoch besteht die Möglichkeit einer Schädigung des wachsenden Knorpels. Aus diesem Grund soll Tavanic schwangeren und stillenden Frauen nicht verabreicht werden.

Levofloxacin führte bei der Ratte bei Verabreichung von oralen Dosen von bis zu 360 mg/kg/Tag zu keiner Beeinträchtigung der Fertilität oder Fortpflanzungsfähigkeit. Bei oralen Dosen bis zu 810 mg/kg/Tag oder intravenösen Dosen bis zu 160 mg/kg/Tag bei der Ratte zeigte Levofloxacin keine Teratogenität. Ebenfalls nicht teratogen waren orale Dosen von bis zu 50 mg/kg/Tag beim Kaninchen.

### Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit

Gewisse, individuell unterschiedliche Arzneimittelreaktionen (siehe «Unerwünschte Wirkungen») können die Konzentration und Reaktion des Patienten soweit beeinträchtigen, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Strassenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden kann.

## Unerwünschte Wirkungen

Die nachfolgenden Angaben stützen sich auf Daten von klinischen Studien an über 5000 Patienten und von Postmarketing Erfahrungen.

### Störungen des Magen-Darm-Traktes

**Gelegentlich:** Nausea, Diarrhöe, Anorexie, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Dyspepsie.

**Selten:** Blutige Diarrhöe, welche in sehr seltenen Fällen ein Zeichen einer Enterokolitis, einschliesslich pseudomembranöser Kolitis, sein kann (siehe «Vorsichtsmassnahmen»).

**Einzelfälle von Pankreatitis.**

### Störungen des zentralen Nervensystems

**Gelegentlich:** Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Schlaflosigkeit.

**Selten:** Parästhesie, Tremor, Angstzustände, Erregtheit, Verwirrtheit, Konvulsionen, vermindertes Tastgefühl, Seh- und Gehörstörungen, Störungen von Geschmack- und Geruchssinn, Halluzinationen.

**Sehr selten:** Psychotische Reaktionen wie akuter Verwirrheitszustand, depressive Verstimmung. Diese Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

### Überempfindlichkeitsreaktionen (können manchmal schon nach der ersten Dosis auftreten)

**Gelegentlich:** Schmerz und Rötung der Einstichstelle, Phlebitis bei intravenöser Gabe, Pruritus, Hautausschläge.

**Selten:** Urtikaria, Bronchospasmen, Dyspnoe.

**Sehr selten:** Angiooedem, Anaphylaxie-ähnlicher Schock, Photosensibilisierung.

Isolierte Fälle von schweren bullösen Hautausschlägen wie Stevens Johnson Syndrom, toxische epidermische Nekrolyse (Lyell Syndrom) und Erythema exudativum multiforme wurden berichtet.

### Störungen des Herz-Kreislaufs

**Selten:** Tachykardie, Hypotension.

**Sehr selten:** Anaphylaxie ähnlicher Schock. Einzelfälle von Torsades de pointes, Vorhofflimmern und Synkope. Ein Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und der Anwendung von Levofloxacin konnte nicht nachgewiesen werden.

### Störungen der Leber und Niere

**Gelegentlich:** Erhöhte Leberenzymwerte (z.B. ALT, AST), erhöhte Bilirubinwerte, erhöhtes Serumkreatinin.

**Selten:** Leberreaktionen wie Hepatitis, in Einzelfällen bis hin zum lebensbedrohlichen Leberversagen, akutes Nierenversagen (durch interstitielle Nephritis).

### Störungen des Blutbildes

**Gelegentlich:** Eosinophilie, Leukopenie.

**Selten:** Neutropenie, Thrombozytopenie.

**Sehr selten:** Agranulozytose. In isolierten Fällen wurde über hämolytische Anämie und Panzytopenie berichtet.

### Sonstige

Es wurde über Einzelfälle von Blutungen und/oder verlängerten Blutgerinnungsparameter (PT, INR) bei

Patienten mit gleichzeitiger Behandlung von Levofloxacin und Vitamin K-Antagonisten berichtet, die gelegentlich schwerwiegend sein können.

Hypoglykämie, besonders bei Diabetikern.

Asthenie, Pilzwucherungen oder Überwachung mit resistenten Mikroorganismen.

**Sehr selten:** allergische Pneumonitis, Fieber. Arthralgie, Myalgie, Sehnenbeschwerden, inkl. Tendinitis (v.a. Achillessehne, siehe «Vorsichtsmassnahmen») bis hin zum Sehnenriss. Wie bei anderen Fluorochinolonen kann letzteres innerhalb 48 Stunden nach Beginn der Therapie und bilateral auftreten. Muskelschwäche (Vorsicht bei Patienten mit Myasthenia gravis). Isolierte Fälle von Rhabdomyolyse.

Bei anderen Fluorochinolonen ist bekannt, dass sie möglicherweise Schübe von Porphyrie bei vorbestehender Krankheit auslösen können.

### Weitere unerwünschte Wirkungen aus der Klasse der Fluorochinolone

**Sehr selten:** Extrapyramidale Symptome und andere Störungen der Muskelkoordination. Allergische Vasculitis.

## Interaktionen

In Interaktionsstudien wurde der Einfluss von folgenden Substanzen untersucht: Calciumcarbonat, Digoxin, Fenbufen, Glibenclamid, Ranitidin und Warfarin. Keines dieser Arzneimittel beeinflusste die Pharmakokinetik von Levofloxacin.

### Eisensalze, magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida

Die Absorption von Levofloxacin ist bei gleichzeitiger Einnahme von Eisensalzen und magnesium- oder aluminiumhaltigen Antazida signifikant reduziert. Es wird empfohlen, Produkte welche zwei- oder dreiwertige Kationen, wie sie in den oben erwähnten Produkten enthalten sind, nicht in der Zeit 2 Stunden vor und nach Einnahme von Tavanic einzunehmen. Mit Calciumcarbonat wurde keine Interaktion beobachtet.

### Vitamin K-Antagonisten/Coumarin-Derivate

Blutgerinnungsparameter sollten bei gleichzeitiger Behandlung von Levofloxacin mit Vitamin K-Antagonisten kontrolliert werden, da eine Erhöhung der antikoagulatorischen Wirkung der Coumarinderivate mit einer Zunahme von Blutungen und oder Verlängerung der Blutgerinnungsparameter (PT/INR) möglich ist.

### Sucralfat

Bei gleichzeitiger Einnahme von Tavanic mit Sucralfat ist die Bioverfügbarkeit von Levofloxacin signifikant reduziert. Wird ein Patient sowohl mit Sucralfat wie auch mit Tavanic behandelt, so sollte Sucralfat 2 Stunden nach der Einnahme von Tavanic verabreicht werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

### Theophyllin, Fenbufen oder ähnliche nicht-steroidale Analgetika

In klinischen Studien wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen von Levofloxacin mit Theophyllin beobachtet. Es gibt jedoch Hinweise, dass die gleichzeitige Verabreichung von Chinolonen mit Substanzen, welche die Hirnkrampfschwelle herabsetzen (wie z.B. Theophyllin), oder mit Fenbufen oder ähnlichen nicht-steroidalen Entzündungshemmern zu einer markanten Verminderung der Reizschwelle führen.

### Probenecid und Cimetidin

In pharmakokinetischen Studien wurde gezeigt, dass Probenecid und Cimetidin eine statistisch signifikante Wirkung auf die Elimination von Levofloxacin haben. Die renale Clearance von Levofloxacin wurde durch Cimetidin um 24% und durch Probenecid um 34% vermindert, weil beide Substanzen die tubuläre Sekretion von Levofloxacin in den Nieren hemmen können. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass diese kinetischen Unterschiede von klinischer Relevanz sind. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Levofloxacin mit Substanzen, welche die tubuläre Sekretion beeinflussen wie Probenecid und Cimetidin, ist dennoch Vorsicht geboten, insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten.

### Cyclosporin

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Levofloxacin war die Eliminationshalbwertszeit von Cyclosporin um 37% verlängert. Da die Verlängerung dieser Halbwertszeit klinisch nicht relevant ist, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### Mahlzeiten

Es bestehen keine klinisch relevanten Interaktionen mit Nahrungsmitteln. Tavanic Filmtabletten können daher unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

## Überdosierung

Aufgrund von Toxizitätsstudien beim Tier sind nach einer akuten Überdosierung von Tavanic Filmtabletten folgende Symptome zu erwarten: Verwirrtheit, Schwindel, Bewusstseinsstörungen, epileptische An-

fälle sowie gastrointestinale Reaktionen wie Übelkeit und Schleimhauterosionen.

Bei massiver Überdosierung mit Tavanic Tabletten soll eine Magenspülung sowie eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Wegen möglicher Verlängerungen der QT-Zeit soll eine EKG-Überwachung vorgenommen werden.

Antazida können zum Schutz der Magenschleimhaut eingesetzt werden. Es existiert kein spezifisches Antidot.

#### Sonstige Hinweise

##### Inkompatibilitäten

Tavanic Infusionslösung sollte nicht mit Heparin oder alkalischen Lösungen (z.B. Natriumhydrogencarbonat) gemischt werden.

Tavanic i.v. ist mit folgenden Infusionslösungen kompatibel: 0,9% NaCl-Lösung, 5% Dextrose-Lösung, 2,5% Dextrose in Ringer-Lösung, Kombinationslösungen zur parenteralen Ernährung (Aminosäuren, Kohlenhydrate, Elektrolyte).

##### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Levofloxacin kann das Wachstum von Mycobacterium tuberculosis hemmen und kann daher bei der bakteriologischen Diagnose der Tuberkulose falsch negative Resultate erzeugen.

##### Hinweise

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

##### Haltbarkeit

Tavanic i.v. vor Licht geschützt aufbewahren (Tavanic i.v. soll bis zur Anwendung in der Verpackung aufbewahrt werden).

Nach Durchstechen der Infusionsflasche ist die Infusionslösung innerhalb von 3 Stunden zu verwenden. Während der Infusion ist kein Schutz vor Licht erforderlich.

Filmtabletten und Infusionslösung bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern.

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Exp» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### IKS-Nummern

54365, 54366.

#### Stand der Information

September 2002.

RL88

## Tazobac®

Wyeth Pharmaceuticals AG

#### AMZV 9.11.2001

#### Zusammensetzung

**Wirkstoffe:** Piperacillinum (Piperacillinum-Natricum), Tazobactamum (Tazobactamum-Natricum).

**Hilfsstoffe:** Natrii edetas, Natrii citras.

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Flasche Tazobac 2,25 g enthält:

Praeparatio cryodesiccata: Piperacillinum 2,0 g et Tazobactamum 0,25 g et Natrii hydrogencarbonas et Acidum citricum monohydricum corresp. Piperacillinum-Natricum 2,085 g et Tazobactamum-Natricum 0,2683 g pro vitro. 1 Flasche Tazobac 4,5 g enthält:

Praeparatio cryodesiccata: Piperacillinum 4,0 g et Tazobactamum 0,5 g et Natrii hydrogencarbonas et Acidum citricum monohydricum corresp. Piperacillinum-Natricum 4,17 g et Tazobactamum-Natricum 0,5366 g pro vitro.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Tazobac ist zur Behandlung folgender systemischer und/oder lokaler Infektionen angezeigt, bei denen sensible Erreger nachgewiesen oder zu vermuten sind:

##### Erwachsene

##### Infektionen

der Atemwege;

der Nieren und ableitenden Harnwege;

intraabdominelle Infektionen einschliesslich hepatobiliärer Infektionen;

der Haut und Weichteile;

bei immunsupprimierten und/oder neutropenischen Patienten;

Sepsis einschliesslich Septicämie.

In bedrohlichen Situationen kann die Therapie mit Tazobac schon eingeleitet werden, bevor ein Antibiotogramm vorliegt. Im Bedarfsfall (drohende bakterielle Allgemeininfektion, schwere Infektionen, unbekannte oder weniger empfindliche Erreger, Patienten mit Abwehrschwäche, Superinfektionen) ist eine Kombinationstherapie mit anderen bakterizid wirksamen Substanzen möglich.

Bei der Behandlung von neutropenischen Patienten sollte Tazobac in der üblichen Dosierung mit einem Aminoglykosid kombiniert werden.

#### Kinder unter 12 Jahren

Piperacillin/Tazobactam ist bei hospitalisierten Kindern für die Behandlung von intraabdominellen Infektionen einschliesslich hepatobiliärer Infektionen angezeigt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde bei Kindern unter 2 Jahren in diesen Indikationen nicht untersucht. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollen beachtet werden, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung der Zunahme der Antibiotikaresistenz.

#### Dosierung/Anwendung

##### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

##### Übliche Dosierung

Die übliche Dosierung beträgt 3mal täglich 2,25-4,5 g Tazobac.

Die Gesamttagesdosis richtet sich nach der Schwere und der Lokalisation der Infektion und kann zwischen 2,25 g und 4,5 g Tazobac, 3-4mal täglich verabreicht, variieren.

Die empfohlene Tagesdosis liegt üblicherweise zwischen 100 und 200 mg Piperacillin pro kg Körpergewicht.

##### Spezielle Dosierungsanweisung

##### Niereninsuffizienz/Hämodialysepatienten

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte die intravenöse Gabe dem jeweiligen Grad der Einschränkung der Nierenfunktion angepasst werden. Im folgenden sind die empfohlenen täglichen Dosen angegeben:

GFR s	Plasma- Kreatinin	Tazobac (g)	Dosierungs- intervall (h)	Tagesdo- sierung (g)
>40	<2	keine Dosisanpassung erforderlich		
40-20	2-3,2	4,5	8	13,5
19-2	3,3-10	4,5	12	9,0
Dialyse- patienten*			12	9,0

\* Bei Patienten mit Hämodialyse beträgt die tägliche Maximaldosis 8 g Piperacillin und 1 g Tazobactam. Da durch die Hämodialyse

ca. 31% des Piperacillins und 39% des Tazobactams in 4 Stunden entfernt werden, soll eine zusätzliche Dosis von 2 g Piperacillin/ 250 mg Tazobactam nach jeder Dialyseperiode gegeben werden.

**Hinweis:** Durch Peritonealdialyse werden nur 5% der Piperacillin- und 12% der Tazobactamdosis entfernt. Eine zusätzliche Dosis wie bei Hämodialyse ist nicht erforderlich.

##### Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertszeiten von Piperacillin und Tazobactam verlängert. Dosisanpassungen bei dieser Patientengruppe sind jedoch nicht erforderlich.

#### Kinder unter 12 Jahren

Bis weitere Erfahrungen vorliegen, soll Tazobac bei Kindern unter 2 Jahren nicht und bei Kindern von 2 bis 12 Jahren nur zur Behandlung von intraabdominellen Infektionen angewendet werden.

##### Empfohlene Dosierung

Hospitalisierte Kinder mit intra-abdominellen Infektionen:

Für 2-12 jährige Kinder mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg und normaler Nierenfunktion beträgt die empfohlene Dosierung 112,5 mg/kg (100 mg Piperacillin, 12,5 mg Tazobactam) alle 8 Stunden.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 40 kg und normaler Nierenfunktion soll die Anweisung für Erwachsene befolgt werden, d.h. 4,5 g (4 g Piperacillin, 0,5 g Tazobactam) alle 8 Stunden. Die Behandlungsdauer sollte von der Schwere der Infektion und dem klinischen und bakteriologischen Fortschritt des Patienten abhängig gemacht werden. Es wird geraten während mindestens 5 und höchstens 14 Tagen zu therapieren.

##### Niereninsuffizienz

##### Kinder von 2-12 Jahren

Die Pharmakokinetik von Tazobac wurde in pädiatrischen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Die folgende Dosierungsanpassung wird für 2-12 jährige Patienten mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen:

Creatinin Clearance h	Empfohlene Dosis
>50 ml/min.	112,5 mg/kg Tazobac alle 8 h
<50 ml/min.	78,75 mg/kg Tazobac alle 8 h

Diese Dosierungsmodifikation ist nur eine Annäherung, jeder Patient muss sorgfältig auf seine Reaktion auf das Medikament beobachtet werden. Die Dosierung und das Dosierungsintervall sollten entsprechend angepasst werden. **Art der Anwendung/Zubereitung der Gebrauchslösung vgl. Rubrik «Sonstige Hinweise, Hinweise für die Handhabung».**

#### Kontraindikationen

Bekannt Allergie gegenüber Beta-Lactamen (einschliesslich Penicilline und Cephalosporine) oder  $\beta$ -Lactamasehemmern.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Vor der Einleitung einer Therapie mit Piperacillin/Tazobactam sollte eine sorgfältige Untersuchung hinsichtlich vorangegangener Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen und anderen Allergenen erfolgen. Schwere und selten auch letal ausgehende (anaphylaktische/anaphylaktoide [inklusive Schock]) Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, welche mit Penicillinen behandelt wurden. Diese Reaktionen werden häufiger bei Personen festgestellt, die eine Anamnese mit multiplen Allergenen aufweisen. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern daher die Absetzung des Antibiotikums und gegebenenfalls die Anwendung von Epinephrin oder anderer Notmassnahmen. Während einer längeren Behandlungsdauer sollten systematische Untersuchungen der Organfunktionen inkl. renaler und hepatischer Analysen durchgeführt werden.

Leukopenie und Neutropenie können - insbesondere während einer längeren Behandlungsdauer - auftreten. Deshalb sollten regelmässige Kontrollen der Blutbildung durchgeführt werden.

Blutungen sind bei einigen Patienten mit  $\beta$ -Lactam-Antibiotika beobachtet worden. Diese Reaktionen gingen manchmal mit abnormalen Werten der Koagulationstests, wie z.B. Gerinnungszeit, Thrombozytenaggregation, Prothrombinzeit, einher und kommen eher bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Sobald Blutungen auftreten, sollte die Antibiotikatherapie abgebrochen und Gegenmassnahmen getroffen werden.

Wie nach anderen Penicillinen können neuromuskuläre Erregung oder Konvulsionen auftreten, falls höhere als empfohlene Dosierungen intravenös verabreicht werden.

Tazobac ist eine Na<sup>+</sup>-haltige Verbindung (Tazobac enthält 64 mg Natrium pro 1 g Piperacillin), was die Gesamtnatriumaufnahme eines Patienten erhöhen kann. Dies sollte berücksichtigt werden, falls Patienten unter Salzrestriktions-Diät stehen. Periodische Elektrolytbestimmungen sollten bei Patienten mit kleinen Kaliumreserven durchgeführt werden, und die Möglichkeit einer Hypokaliämie sollte bei Patienten mit geringen Kaliumreserven, die eine zytotoxische Behandlung oder Diuretika oder andere Medikamente, die den Kaliumspiegel senken, erhalten, berücksichtigt werden.

Wie bei anderen semisynthetischen Penicillinen kann eine Tazobac-Therapie mit einer erhöhten Fieber- und Rash-Inzidenz bei Patienten mit zystischer Fibrose einhergehen.

**Eingeschränkte Nierenfunktion:** Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hämodialysepatienten sollte die intravenöse Gabe dem jeweiligen Grad der Einschränkung der Nierenfunktion angepasst werden (siehe «Dosierung/Anwendung»). Bei schweren anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Kolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Tazobac sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten (z.B. Teicoplanin oder Vancomycin oral). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert. Die Symptome einer pseudomembranösen Kolitis können während oder nach der Antibiotika-Behandlung auftreten.

#### Interaktionen

Bei gleichzeitiger Gabe von hochdosiertem Heparin, von oralen Antikoagulantien und anderen Mitteln, die das Blutgerinnungssystem und/oder die Thrombozytenfunktion beeinflussen, sollten die Gerinnungsparameter häufiger kontrolliert und regelmässig überwacht werden.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Probenecid und Tazobac führt zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer geringeren

renalen Clearance sowohl von Piperacillin als auch von Tazobactam. Die max. Plasmakonzentrationen beider Substanzen werden nicht beeinträchtigt. Zwischen Tazobac und Vancomycin wurden keine Interaktionen beobachtet. Bei gleichzeitiger Applikation von Tazobac und Tobramycin wird eine Abnahme der  $t_{1/2}$  der Clearance und der AUC von Tobramycin beobachtet. Dies könnte auf eine Inaktivierung von Tobramycin in Anwesenheit von Tazobac zurückzuführen sein. Tobramycin bildet mit Penicillin einen mikrobiologisch inaktiven Komplex. Die Toxizität dieses Komplexes ist nicht bekannt. Die simultane Verabreichung von Tazobac und Vecuronium verlängert die neuromuskuläre Blockade von Vecuronium. Aufgrund ihres ähnlichen Wirkungsmechanismus trifft diese Wechselwirkung auf alle Muskelrelaxantien vom nicht depolarisierenden Typ zu.

# Tazobac®

Piperacillin kann die Ausscheidung von Methotrexat herabsetzen; um eine Methotrexat-Toxizität zu vermeiden, sollten die Serumkonzentrationen von Methotrexat überwacht werden.

## Schwangerschaft/Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren (Maus und Ratte) haben keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen auf die Föten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien mit Piperacillin-Tazobactam als Kombination oder mit Piperacillin oder Tazobactam allein bei schwangeren Frauen. Tazobac soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Piperacillin und Tazobactam sind plazentagängig. Piperacillin geht in niedriger Konzentration in die Muttermilch über. Während der Anwendung von Tazobac soll nicht gestillt werden.

## Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt. Es können jedoch unerwünschte Wirkungen (v. gl. entsprechende Rubrik) auftreten, die diese Fähigkeiten beeinträchtigen.

## Unerwünschte Wirkungen

### Häufigkeitsangaben

*Sehr häufig:* ≥10%.

*Häufig:* ≥1% und <10%.

*Gelegentlich:* ≥0,1% und <1%.

*Selten:* ≥0,01% und <0,1%.

*Sehr selten:* <0,01%.

### Infektionen

*Häufig:* Vaginitis.

*Gelegentlich:* Superinfektion mit Candida.

Ebenfalls beobachtet wurde Schnupfen.

### Blut- und Lymphsystem

*Gelegentlich:* Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie.

*Selten:* Anämie, Blutungen (einschliesslich Purpura, Epistaxis, Verlängerung der Blutungszeit), Eosinophilie, Hämolytische Anämie.

*Sehr selten:* Agranulozytose, positiver Coombs-Test, Panzytopenie, Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit, Thrombozytose.

Ebenfalls beobachtet wurde eine verlängerte Prothrombinzeit.

Wie mit anderen β-Lactam-Antibiotika kommt eine reversible Leukopenie (Neutropenie) eher bei Patienten unter längerer Therapie und bei höherer Dosierung vor oder in Assoziation mit Medikamenten, welche diese Reaktionen hervorrufen.

### Störungen des Immunsystems

*Gelegentlich:* Hypersensitivitätsreaktionen.

*Selten:* Anaphylaktische/Anaphylaktoide Reaktionen (inklusive Schock).

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Sehr selten:* Abnahme von Albumin im Serum, Blutzucker und Gesamtprotein im Blut, Hypokaliämie.

### Psychiatrische Störungen

*Häufig:* Erregung, Verwirrtheit, Angstzustand, Depression, Halluzinationen.

### Störungen des Nervensystems

*Häufig:* Schwindel.

*Gelegentlich:* Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit

### Funktionsstörungen des Herzens

*Häufig:* Tachykardie, Bradykardie, Arrhythmie, und Herzinfarkt.

### Funktionsstörungen der Gefässe

*Häufig:* Hypertonie.

*Gelegentlich:* Hypotonie, Phlebitis, Thrombophlebitis

*Selten:* Erröten

### Atmungsorgane (Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen)

*Häufig:* Husten

Ebenfalls beobachtet wurden Atemnot, Rachenentzündung, Bronchospasmus.

### Gastrointestinale Störungen

*Häufig:* Durchfall, Übelkeit, Erbrechen.

*Gelegentlich:* Obstipation, Dyspepsie, Ikterus, Stomatitis.

*Selten:* Bauchschmerzen, pseudomembranöse Kolitis.

### Funktionsstörungen der Leber und der Galle

*Gelegentlich:* Erhöhung der Alanin-Aminotransferase und der Aspartat-Aminotransferase. *Selten:* Erhöhung des Bilirubins und der Gammaglutamyltransferase, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut, Hepatitis.

### Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Häufig:* Hautausschläge.

*Gelegentlich:* Pruritus, Urtikaria.

*Selten:* bullöse Dermatitis, Erythema multiforme.

*Sehr selten:* Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.

### Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen

*Häufig:* Myalgie.

*Selten:* Arthralgie.

Ebenfalls beobachtet wurde Myasthenie.

### Funktionsstörungen der Niere und ableitenden Harnwege

*Häufig:* Urinretention, Dysurie, Oligurie, Haematurie, Inkontinenz.

*Gelegentlich:* Erhöhung der Kreatininwerte im Blut.

*Selten:* interstielle Nephritis, Nierenversagen.

*Sehr selten:* Erhöhung des BUN (blood urea nitrogen).

Ebenfalls beobachtet wurde Proteinurie.

### Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

*Häufig:* Brustschmerzen, Ödeme, Unwohlsein, Schweißsekretion, Durst, Photophobie.

*Gelegentlich:* Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle.

*Selten:* Rigor.

Ebenfalls beobachtet wurden Schmerzen und Entzündung an der Injektionsstelle bei nicht empfehlungsgemäss hergestellter Lösung, Hitzegefühl, Nasenbluten.

Bei der Kombination von Tazobac mit einem Aminoglykosid treten Hautausschläge und Durchfall häufiger auf. Bei Patienten mit Mukoviszidose wurde eine Therapie mit Piperacillin mit einem erhöhten Auftreten von Fieber und Exanthema in Zusammenhang gebracht.

## Überdosierung

Es liegen Berichte zur Überdosierung von Tazobac nach Markteinführung vor.

Die Mehrheit der beobachteten Ereignisse (darunter Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) wurde auch unter üblichen therapeutischen Dosen schon gemeldet.

### Symptome der Intoxikation

Krampfzustände, hypererge Reaktionen, schwere Durchfälle. In sehr hohen Dosen kann es - insbesondere bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz - zu Konvulsionen oder zentralnervösen Erregungszuständen kommen.

### Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte daher unterstützend und symptomatisch aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes des Patienten erfolgen.

Im Notfall sind alle erforderlichen intensivmedizinischen Massnahmen angezeigt.

Zu hohe Serumspiegel sowohl von Piperacillin als auch von Tazobactam können durch Dialyse reduziert werden. Bei motorischer Erregung oder Krampfzuständen können Antikonvulsiva (wie Diazepam oder Barbiturate) angezeigt sein. Im Falle schwerer hypererger (anaphylaktischer) Reaktionen sind die üblichen Gegenmassnahmen einzuleiten.

## Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: J01CR05

Tazobac ist eine Kombination des halbsynthetischen Penicillins Piperacillin mit dem β-Lactamase-Hemmer Tazobactam zur intravenösen Applikation.

*Piperacillin-Natrium* ist ein Derivat des D(-) Aminobenzylpenicillins. 1,0425 g Piperacillin-Natrium (Mono-Natrium-Salz) entspricht der Aktivität von 1 g Piperacillin und enthält 1,85 mEq (42,6 mg) Natrium. Piperacillin wirkt bakterizid durch Hemmung der Synthese von Septum und Zellwand. Wie alle Penicilline ist Piperacillin als Monosubstanz in unterschiedlichem Ausmass gegen b-Lactamasen sensibel.

In Tazobac wird deshalb Piperacillin mit Tazobactam kombiniert.

*Tazobactam* (ein Triazolymethylpenicillinsäuresulfon) ist ein aktiver Inhibitor, der am meisten verbreitet b-Lactamasen einschliesslich der Plasmid- und chromosomal vermittelten Enzyme, welche normalerweise verantwortlich sind für die Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen (inklusive 3. Generation Cephalosporine). Die Kombination von Piperacillin und Tazobactam verstärkt die Wirkung von Piperacillin und zeigt bei piperacillin-resistenten Erregern in vitro eine Steigerung der antibakteriellen Wirkung.

### Sensibilität

Folgende MHK-Grenzwerte für «sensible», «intermediäre» und «resistente» Keime werden festgelegt:

### MHK-Grenzwerte

	Sensibel	Intermediär	Resistent
Enterobacteriaceae	≤16 mg/l	32-64 mg/l	≥128 mg/l
Pseudomonas	≤64 mg/l	-	≥128 mg/l
Staphylococcus	≤8 mg/l	-	≥16 mg/l
*Streptococcus	≤1 mg/l	-	≥2 mg/l
Anaerobier	≤32 mg/l	64 mg/l	≥128 mg/l

Die erworbene Resistenz kann von Land zu Land und zeitlich unterschiedlich für die selektierten Spezies sein. Es ist wünschenswert, sich lokale Informationen über die Resistenz einzuholen, insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen. Die folgenden Informationen geben nur eine ungefähre Orientierungshilfe, ob Mikroorganismen sensibel gegenüber Piperacillin/Tazobactam sind. Minimale Hemmkonzentrationen der Kombination Piperacillin/Tazobactam bei einigen klinisch wichtigen Erregern. Die MHK-Werte geben die Konzentrationen von Piperacillin in µg/ml in der Gegenwart von 4 µg/ml Tazobactam an.

	MHK 90
	µg/ml
Normalerweise empfindliche Keime	
Citrobacter diversus	8
Citrobacter freundii	4
Enterobacter spp.	8
Escherichia coli	4
Haemophilus influenzae	≤0,125
Haemophilus parainfluenzae	0,25
Klebsiella oxytoca	4
Klebsiella pneumoniae	16
Morganella morganii	1
Proteus mirabilis	0,50
Proteus vulgaris	0,50
Providencia rettgeri	0,50
Providencia stuartii	2
Pseudomonas aeruginosa	32
Salmonella spp. (Inkl. S. typhi)	0,50
Serratia marcescens	8
Enterococcus faecalis	4
Staphylococcus aureus	2
Staphylococcus epidermidis	2
Staphylococcus spp.	1
Streptococcus pneumoniae	≤0,125
Streptococcus pyogenes	≤0,125
Bacteroides fragilis	1
Bacteroides spp.	4
Clostridium spp.	8
Clostridium perfringens	0,25
Intermediär empfindliche Keime	
Enterobacter aerogenes	32
Enterococcus spp.	32
Resistente Keime	
Acinetobacter anitratus	128
Enterobacter cloacae	128
Pseudomonas cepacia	128
Pseudomonas spp.	>128
Corynebacterium spp.	128
Enterococcus faecium	>128
Enterococcus avium	128

In-vitro-Studien zeigten Synergismus zwischen Tazobac und Aminoglycosiden gegenüber multiresistenten Stämmen von Pseudomonas aeruginosa.

## Pharmakokinetik

Tazobac kann intravenös verabreicht werden.

### Piperacillin

#### Absorption

Die Spitzenkonzentrationen im Serum werden unmittelbar nach intravenöser Injektion oder Infusion erreicht. Nach intravenöser Applikation von 2 g Piperacillin, 500 mg Tazobactam (resp. 4 g Piperacillin, 500 mg Tazobactam) werden max. Serumspiegel von 237 µg/ml Piperacillin, 23,4 µg/ml Tazobactam (resp. 364 µg/ml Piperacillin, 34,4 µg/ml Tazobactam) erreicht. Die durchschnittliche Serumhalbwertszeit bei gesunden Probanden beträgt 0,6-1,2 Std.

#### Distribution

Die Serumproteinbindung von Piperacillin ist niedrig (16-21%). Piperacillin wird gut in Körpergewebe und -flüssigkeiten verteilt und erreicht hohe Konzentrationen in der Galle (über 400 µg/ml). Wie bei anderen Penicillinen tritt bei nicht entzündeten Meningen nur eine geringe Menge in den Liquor cerebrospinalis über.

#### Elimination

Wie andere Penicilline wird Piperacillin primär durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert. Piperacillin wird schnell und unverändert zu ca.

70% mit dem Urin und zu 10-20% über die Galle ausgeschieden. Das pharmakokinetische Verhalten von Piperacillin wird durch die gleichzeitige Gabe von Tazobactam nicht beeinflusst.

**Tazobactam**

**Absorption**

Spitzenkonzentrationen von Tazobactam im Serum werden unmittelbar nach intravenöser Injektion oder Infusion erreicht. Die durchschnittliche Serumhalbwertszeit für Tazobactam nach intravenöser Anwendung der Kombination bei gesunden Probanden beträgt 0,7-1,2 Std.

**Distribution**

Die Serumproteinbindung von Tazobactam ist niedrig (20-23%). Tazobactam wird gut in Körpergewebe und Flüssigkeiten bei Tieren verteilt.

**Elimination**

Tazobactam und sein einziger inaktiver Metabolit werden primär durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert; 80% in unveränderter Form, der Rest als Metabolit.

Bei alleiniger Anwendung von Tazobactam werden die Spitzenkonzentrationen im Serum unmittelbar nach intravenöser Injektion oder Infusion erreicht. Die durchschnittliche Serumhalbwertszeit für Tazobactam nach intravenöser Anwendung bei gesunden Probanden beträgt 0,6-0,7 Std. Die kürzere Halbwertszeit von Tazobactam bei alleiniger Gabe, verglichen mit der kombinierten Anwendung mit Piperacillin, beruht wahrscheinlich auf einer konkurrierenden Wechselwirkung bei der tubulären Sekretion.

**Kinetik spezieller Patientengruppen**

**Nierenfunktionsstörungen**

Die Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam nimmt bei Verminderung der Kreatininclearance zu. Die Verlängerung der Halbwertszeit beträgt das 2- bzw. 4-fache für Piperacillin bzw. Tazobactam bei einer Kreatininclearance unter 20 ml/Min., im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Eine Dosisanpassung sollte daher bei tieferen Clearancewerten als 40 ml/Min. vorgenommen werden.

**Leberfunktionsstörungen**

Die Ausscheidung von Tazobac ist bei Leberfunktionsstörungen verlangsamt. Dosisanpassungen sind jedoch nicht nötig.

**Präklinische Daten**

**Karzinogenität:** Mit Piperacillin, Tazobactam oder einer Kombination der beiden Wirkstoffe sind keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt worden.

**Mutagenität**

**Piperacillin/Tazobactam**

Piperacillin/Tazobactam war in folgenden Tests negativ:

- mikrobieller Mutagenitätsassay;
  - ausserplanmässige DNA-Synthese Test (UDS test = unscheduled DNA synthesis test); - HPRT Punktmutationstest an CHO Zellen (Chinese Hamster Ovary);
  - Zelltransformationsassay an BALB/c-3T3-Zellen.
- In vivo verursachte Piperacillin intravenös verabreicht keine chromosomalen Aberrationen bei Ratten.

**Piperacillin**

Piperacillin verursachte keine DNA Schädigungen in Bakterien (Rec assay). Piperacillin war negativ im UDS Test und im Zelltransformationsassay an BALB/c-3T3-Zellen. Piperacillin war positiv im Punktmutationstest an Maus-Lymphoma-Zellen. In vivo verursachte Piperacillin intravenös verabreicht keine chromosomalen Aberrationen bei Mäusen.

**Tazobactam**

Tazobactam war in folgenden Tests negativ:

- mikrobieller Mutagenitätsassay;
- ausserplanmässige DNA-Synthese Test (UDS test = unscheduled DNA synthesis test); - HPRT Punktmutationstest an CHO Zellen (Chinese Hamster Ovary cells);
- Zelltransformationsassay an BALB/c-3T3-Zellen.

Tazobactam war positiv im Punktmutationstest an Maus-Lymphoma-Zellen.

In einem in vitro Zytogenetiktest an CHL Zellen (Chinese Hamster lung cells) war Tazobactam negativ. In vivo verursachte Tazobactam intravenös verabreicht keine chromosomalen Aberrationen bei Ratten.

**Beinträchtigung der Fertilität**

Reproduktionsstudien bei Ratten ergaben keine Hinweise auf eine beeinträchtigte Fertilität aufgrund von Piperacillin, Tazobactam oder der Kombination Piperacillin/Tazobactam.

**Sonstige Hinweise**

**Inkompatibilitäten**

Wegen chemischer Instabilität sollte Tazobac nicht gleichzeitig mit natrium-hydrogencarbonathaltigen Lösungen verabreicht werden.

Bei kombinierter Anwendung von Tazobac mit anderen Antibiotika (z.B. Aminoglycosiden) sollten die Substanzen bzw. Lösungen grundsätzlich getrennt dem Patienten verabreicht werden. Das Mischen von Piperacillin/Tazobactam mit einem Aminoglycosid in vitro kann zu einer substantiellen Inaktivierung des Aminoglycosids führen. Die gleichzeitige Verabreichung über ein Y-Stück unter den im Abschnitt «Hinweise für die Handhabung - Gleichzeitige Verabreichung von Tazobac mit Aminoglycosiden» aufgeführten Bedingungen ist aber möglich.

Tazobac sollte grundsätzlich nicht zusammen mit anderen Medikamenten in einer Spritze oder Infusionsflasche vermischt werden, da keine Kompatibilitätsuntersuchungen vorliegen.

Tazobac soll nicht Blutprodukten oder Eiweisshydrolysaten zugesetzt werden.

**Beeinflussung diagnostischer Methoden**

Wie auch andere Penicilline kann Tazobac im Urinuckertest, der mit der Kupferreduktionsmethode durchgeführt wird, zu falsch-positiven Reaktionen führen.

Es wird deshalb empfohlen, den Glukosetest zu verwenden, der auf der enzymatischen Glukoseoxidase-Reaktion beruht. Es gab Berichte über positive Testresultate mit dem Platelia Aspergillus EIA Test (Bio-Rad Laboratories) bei mit Tazobac behandelten Patienten, bei denen im Nachhinein dann festgestellt wurde, dass sie keine Aspergillus-Infektion gehabt hatten. Es wurde über Kreuzreaktionen zwischen non-Aspergillus-Polysacchariden und -Polyfuranosen und dem Platelia Aspergillus EIA Test (Bio-Rad Laboratories) berichtet. Aus diesem Grund sollten alle positiven Testresultate bei mit Tazobac behandelten Patienten mit Vorsicht interpretiert und mit weiteren diagnostischen Methoden abgesichert werden.

**Halbbarkeit**

Die rekonstituierte Tazobac-Lösung ist nicht konserviert. Chemische und physikalische in-use Stabilität wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (15-25 °C) und für 48 Stunden im Kühlschrank (2-8 °C) gezeigt. Aus mikrobiologischen Gründen sollte die gebrauchsfertige Zubereitung aber unmittelbar nach Rekonstitution verwendet werden. Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

**Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25 °C lagern.

**Hinweise für die Handhabung**

Zubereitung der Injektions- bzw. Infusionslösungen: Tazobac wird parenteral angewendet. Es muss als langsame intravenöse Injektion (während mindestens 3-5 Min.) oder als langsame intravenöse Infusion (20-40 Min.) verabreicht werden.

**a) Intravenöse Injektion**

Der Inhalt einer Flasche Tazobac Trockensubstanz soll in mindestens der Menge Wasser für Injektionszwecke\* oder Kochsalzlösung 0,9% gelöst werden, die in der folgenden Tabelle angegeben ist. Die Durchstechflasche soll kreisend geschwenkt werden, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat. Bei kontinuierlichem kreisendem Schwenken erfolgt die vollständige Auflösung im Allgemeinen innerhalb von 5-10 Minuten). Eine weitere Verdünnung mit Wasser für Injektionszwecke\* oder Kochsalzlösung 0,9% auf ein grösseres Injektionsvolumen ist möglich. Die Lösung soll langsam intravenös (3-5 Minuten) injiziert werden.

Tazobac	Trockensubstanz	Wasser für Injektionszwecke*, Kochsalzlösung
0,9%		
Tazobac	2,25 g	10 ml
Tazobac	4,5 g	20 ml

**b) Intravenöse Infusion**

Der Inhalt einer Flasche Tazobac Trockensubstanz soll in Wasser für Injektionszwecke\* oder Kochsalzlösung 0,9%, wie in der folgenden Tabelle angegeben, gelöst werden.

Tazobac	Trockensubstanz	Wasser für Injektionszwecke*, Kochsalzlösung
0,9%		
Tazobac	2,25 g	50 ml
Tazobac	4,5 g	50 ml

Eine weitere Verdünnung auf ein grösseres Volumen ist möglich. Die Infusionsdauer sollte 20-40 Minuten betragen. Eine Weiterverdünnung kann mit folgenden Lösungsmitteln vorgenommen werden:

- Wasser für Injektionszwecke\*,
  - Glukoselösung 5%,
  - Kochsalzlösung 0,9%,
  - Dextran 6% in Kochsalzlösung 0,9%.
- Ringer-Lactat-Lösung (nur mit der Natriumedetat enthaltenden Formulierung von Piperacillin/Tazobactam kompatibel). \* Das empfohlene Maximalvolumen von

Wasser für Injektionszwecke beträgt pro Dosis 50 ml.

**Gleichzeitige Anwendung von Tazobac mit ausgewählten Aminoglycosiden**

Aufgrund der in-vitro-Inaktivierung von Aminoglycosiden durch Beta-Lactam-Antibiotika wird empfohlen Piperacillin/Tazobactam und das Aminoglycosid getrennt anzuwenden. Piperacillin/Tazobactam und Aminoglycosid sollten normalerweise getrennt gelöst und weiterverdünnung werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung mit Aminoglycosiden angezeigt ist. Die nachstehend aufgeführten Informationen bezüglich Kompatibilität gelten nicht für Piperacillin/Tazobactam Formulierungen ohne Natriumedetat.

Unter Einhaltung der unten aufgeführten Bedingungen kann die gebrauchsfertige Natriumedetat enthaltende Tazobac-Lösung gemeinsam mit Aminoglycosiden wie folgt über ein Y-Stück verabreicht werden.

*Die in der folgenden Tabelle angegebenen Informationen zur Kompatibilität sind nur für die EDTA enthaltende Formulierung von*

**Piperacillin/Tazobactam anwendbar**

Aminoglykoside	Dosis von Tazobac (g)	Lösungsmittel- Volumen (ml)
Amikacin	2,25, 4,5	50, 100, 150
Gentamicin	2,25, 4,5	100, 150

  

Aminoglykoside	Konzentrationsbereich* der Aminoglykoside (mg/ml)	Geeignete Lösungsmittel
Amikacin 0,9%	1,75-7,5	Kochsalzlösung oder Glukoselösung 5%
Gentamicin	0,7-3,32	Kochsalzlösung 0,9%

\* Die Aminoglykosid-Dosis sollte entsprechend des Patientengewichts, des Infektionsgrades (schwerwiegend oder lebensbedrohlich) und der Nierenfunktion (Kreatininclearance) festgelegt werden. Die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung zu jedem Aminoglykosid kann in der Fachinformation des entsprechenden Arzneimittels nachgelesen werden. Die Kompatibilität von Piperacillin/Tazobactam mit anderen Aminoglycosiden wurde bislang noch nicht festgestellt. Nur die oben genannten Konzentrationen und Lösungsmittel für Amikacin und Gentamicin erwiesen sich mit den oben aufgelisteten Dosen von Tazobac als kompatibel für eine gemeinsame Anwendung über ein Y-Stück. Bei einer anderen als oben aufgeführten gemeinsamen Anwendung über ein Y-Stück kann eine Inaktivierung des Aminoglykosids durch Piperacillin/Tazobactam auftreten.

**Zulassungsnummer**  
50991 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaber**  
Wyeth Pharmaceuticals AG, Zug.

**Stand der Information**  
September 2006.

**Tobradex®**

Alcon Pharmaceuticals Ltd.

**Augentropfen/Augensalbe**

*Aminoglykosid-Glukokortikoid-Kombination*

**Zusammensetzung**

**Augentropfen**

**Wirkstoffe:** Tobramycinum 3 mg, Dexamethasonum 1 mg.

Conservans: Benzalkonii chloridum, Excipiens ad suspensionem pro 1 ml.

**Augensalbe**

**Wirkstoffe:** Tobramycinum 3 mg, Dexamethasonum 1 mg.

Conservans: Chlorobutanolum, Excipiens ad unguentum pro 1 g.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Tobradex Augentropfen und -salbe enthalten zwei Wirkstoffe, das Antibiotikum Tobramycin und das Glukokortikoid Dexamethason. Dadurch wirkt Tobradex bakterizid auf gramnegative und einige grampositive Erreger (wie z.B. Staphylokokken) und gleichzeitig entzündungshemmend. Die bakterizide Wirkung von Tobramycin beruht, wie bei allen Aminoglycosiden, auf einer Hemmung der Proteinsynthese der Bakterienzelle.

**Antibiotische in-vitro Wirksamkeit**

Bei in-vitro Studien mit Tobramycin wurden für die wichtigsten Erreger, die an Augeninfektionen beteiligt



# Tramadol Helvepharm® Kapseln/Tropfen/Suppositorien

sein können, die folgenden Hemmkonzentrationen gefunden:

Sensibel (MHK90 < 4,0 µg/ml)

Staphylococcus aureus (ausser methicillin-resistente spp.)

Streptococcus viridans (penicillin-empfindliche spp.)

Acinetobacter anitratus

Haemophilus influenzae

Haemophilus spp.

Moraxella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Resistent\* (MHK90 > 16,0 µg/ml)

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus viridans (penicillin-resistente spp.)

Serratia

\* Resistent: Einteilung beruht auf der Definition für die systemische Therapie mit Tobramycin, bei welcher Serumkonzentrationen von 4,0 µg/ml erreicht werden. Bei topischer Applikation am Auge hingegen wird Tobradex in einer Ausgangskonzentration von 3000 µg/ml verabreicht.

In einigen Fällen ist Tobramycin auch gegen gentamycin-resistente Erreger antibakteriell wirksam. Die Bildung einer bakteriellen Resistenz gegenüber dem Präparat ist bei längerer Anwendung nicht auszuschliessen.

Tobramycin ist insbesondere gegen Chlamydien, Pilze und die meisten Anaerobier nicht wirksam. R-Faktor bedingte Kreuzresistenz zwischen Aminoglykosiden kommt häufig vor. Die Resistenzquote beträgt für *Pseudomonas aeruginosa* und *E. coli* 10%, für Klebsiellen 12%, für *Enterobacter spp.* 5-20% und für *Proteus spp.* 20%.

## Entzündungshemmende Wirkung

Die entzündungshemmende Wirkung beruht auf dem Glukokortikoid Dexamethason.

## Pharmakokinetik

### Tobramycin

Tobramycin wird nach topischer Applikation in die Hornhaut absorbiert, wobei die Maximalwerte innerhalb von 20 Minuten erreicht werden. Das Ausmass der systemischen Verfügbarkeit nach lokaler Applikation am Auge ist nicht bekannt. Die Plasma-Halbwertszeit von Tobramycin beträgt im Normalfall 2 Stunden. Tobramycin wird fast ausschliesslich durch Glomerulärfiltration ausgeschieden. Es ist, wenn überhaupt, nur eine minime metabolische Transformation zu beobachten.

### Dexamethason

Nach topischer Instillation am Auge wird Dexamethason durch die Hornhaut ins Kammerwasser absorbiert. Die maximalen Konzentrationen werden innerhalb von 1-2 Stunden erreicht. Auch für Dexamethason ist die systemische Verfügbarkeit nach lokaler Applikation am Auge nicht bekannt. Die systemische Halbwertszeit beträgt 3 Stunden. Der grösste Teil von Dexamethason wird als Metaboliten ausgeschieden.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

### Belegte Indikationen

Auf Glukokortikoide ansprechende Entzündungen des vorderen Augenabschnittes mit gleichzeitiger Infektion oder mit der Gefahr einer Infektion durch Erreger, die auf Tobramycin empfindlich sind. Eine solche Gefahr ist z.B. durch die Anwesenheit zahlreicher auf Tobramycin empfindliche Erreger gegeben.

## Dosierung/Anwendung

### Augentropfen

#### Übliche Dosierung

Erwachsene bei *leichten* Erkrankungen: 4-6 Instillationen täglich.

Erwachsene bei *schweren* Erkrankungen: 1-2 Tropfen alle 2 Stunden in den Bindehautsack des erkrankten Auges einträufeln, bis zum Abklingen der Entzündung

(im allgemeinen innerhalb von 24-48 Stunden). In der Folge wird die Häufigkeit der Instillationen, entsprechend dem Krankheitsbild, allmählich reduziert.

### Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei Kindern liegen keine spezifischen Erfahrungen vor.

### Therapiedauer

Es ist wichtig, die Behandlung nicht vorzeitig zu beenden.

Zu Behandlungsbeginn sollten nicht mehr als 20 ml Tobradex Augentropfen verschrieben werden. Eine weitere Anwendung sollte erst nach erneuter Beurteilung des Krankheitsbildes erfolgen.

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Anwendung während mehr als 20 Tagen vor.

### Hinweis zur Anwendung

Flasche vor Gebrauch gut schütteln. Nach Gebrauch sofort gut verschliessen.

### Augensalbe

#### Übliche Dosierung

3-4x täglich einen ca. 1 cm langen Salbenstrang (im Durchschnitt 0,077 mg Tobramycin und 0,026 mg Dexamethason) in den Bindehautsack des erkrankten Auges applizieren.

### Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei Kindern liegen keine spezifischen Erfahrungen vor.

### Therapiedauer

Zu Behandlungsbeginn sollten nicht mehr als 8 g Augensalbe verschrieben werden. Eine weitere Anwendung sollte erst nach erneuter Beurteilung des Krankheitsbildes erfolgen. Es liegen keine Erfahrungen mit einer Anwendung während mehr als 20 Tagen vor.

### Hinweise zur Anwendung

Tube nach Gebrauch sofort gut verschliessen.

Tobradex Augensalbe kann auch in Kombination mit Tobradex Augentropfen angewendet werden, und zwar vor dem Schlafengehen als Zusatztherapie während der Nacht.

## Anwendungseinschränkungen

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit auf eine oder mehrere der in Tobradex Augentropfen oder Augensalbe enthaltenen Substanzen.

Herpes-Simplex-Keratitis (Keratitis dendritica).

Zoster ophthalmicus.

Vaccinia, Varicella und andere Viruserkrankungen der Hornhaut und Bindehaut.

Pilzkrankungen und mykobakterielle Infektionen des Auges (Augen-Tbc).

Nach unkomplizierter Fremdkörperentfernung (wegen des potentiellen Risikos einer Mykose der verletzten Hornhaut oder der Gefahr einer übermässigen Resorption des Präparates).

Verletzungen und Ulzerationen der Hornhaut (wegen der Gefahr einer Verschlimmerung der Infektion oder einer Perforation der Hornhaut).

Glaukom.

### Vorsichtsmassnahmen

#### Anwendung bei Kindern

Über die Anwendung von Tobradex Augentropfen und Augensalbe bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

#### Kontaktlinsenträger

Wegen der in Tobradex enthaltenen Konservierungsstoffe (*Augentropfen*: Benzalkonium Chlorid, *Augensalbe*: Chlorobutanol) sollten während der Therapie mit dem Präparat keine Kontaktlinsen getragen werden.

#### Tobradex Augentropfen

Tobradex Augentropfen sind nur zur topischen Anwendung und nicht zur Injektion bestimmt.

#### Langzeitanwendung

Werden Kortikosteroide länger als 10 Tage angewendet, ist der Augeninnendruck regelmässig zu kontrollieren.

Bei längerer Anwendung des Präparates, insbesondere im Falle einer Hornhautulzeration, sollte an das Risiko einer Mykose gedacht werden.

Wie auch bei anderen Antibiotika besteht bei einer Langzeitanwendung von Tobradex die Möglichkeit des Überwucherns resistenter Erreger.

#### Allgemeine Vorsichtsmassnahmen

Die Anwendung von Tobradex sollte, wie bei allen Kortikosteroiden und Antibiotikapräparaten, nur nach sorgfältiger ophthalmologischer Kontrolle erfolgen.

Bei akuten purulenten Augeninfektionen können Kortikosteroide das Krankheitsbild verschleiern oder bei bestehender Infektion zu einer Verschlechterung führen.

Sofern nach 7-8 Behandlungstagen keine Besserung erreicht wird, sind andere therapeutische Massnahmen zu erwägen.

## Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaftskategorie C.

## Laboruntersuchungen

Diese ergaben Hinweise auf eine neuro- und nephrotoxische Wirkung beim Fötus nach systemischer Anwendung höherer Dosen. Die Auswirkungen nach topischer Applikation sind nicht untersucht worden.

## Schwangere Frauen

Über eine mögliche systemische Resorption und Plazentagängigkeit von Tobradex liegen keine Daten vor. Ebenso verfügt man über keine klinischen Erfahrungen bei schwangeren Frauen. Tobradex soll daher während der Schwangerschaft und in der Stillzeit nur bei zwingender Indikation verabreicht werden.

## Unerwünschte Wirkungen

### Tobramycin/Dexamethason

In seltenen Fällen kann es nach der Anwendung von Tobradex zu leichtem, vorübergehenden Brennen und/oder lokalen Überempfindlichkeitsreaktionen kommen (Lidjucken, -schwellung, konjunktivales Erythem).

### Tobramycin

Wie mit anderen ophthalmischen Aminoglykosiden können in seltenen Fällen lokale toxische Reaktionen (Retinotoxizität) nicht ausgeschlossen werden. Systemische Nebenwirkungen sind bei korrekter Dosierung und Anwendung nicht zu erwarten. Nach systemischer Verabreichung hoher Dosen kann Tobramycin neuro- und nephrotoxische Reaktionen hervorrufen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Lungenfunktion.

### Dexamethason

Kontaktallergie, die evtl. durch Dexamethason maskiert wird.

Trotz der systemisch minimalen Konzentration von Dexamethason ist an die bekannten Steroid-Nebenwirkungen zu denken, wie z.B.: Suppression der Nebennierenrinde, «Cushing-Syndrom», zentralnervöse Veränderungen (Euphorie, Schlafstörungen, Nervosität), Hyperlipidämie, Salz- und Wasserretention, Hypertonie, Steroiddiabetes, verzögerte Wundheilung, hintere subkapsuläre Linsentrübung, Bulbusperforation, Maskierung oder Verschlimmerung einer bestehenden Infektion, Erhöhung des Augeninnendruckes.

Eine Langzeitanwendung mit Steroiden kann die Abwehrkraft des Organismus gegenüber pathogenen Keimen herabsetzen und damit die Gefahr einer okulären Sekundärinfektion erhöhen. Dies gilt auch für eine Steroid/Antibiotika-Kombination.

Bei Erkrankungen, die ein Dünnwerden der Hornhaut und der Sklera zur Folge haben, können bei Anwendung topischer Steroide Perforationen auftreten.

Veränderung der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes.

## Interaktionen

Steroide können möglicherweise eine Augeninnendruckerhöhung bewirken. Dies sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient gleichzeitig ein Mydriatikum oder ein Glaukomtherapeutikum erhält.

Die gleichzeitige Anwendung von Barbituraten kann die pharmakologische Wirkung von Kortikosteroiden vermindern.

## Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung (inkl. Keratitis punctata, Erythem, Tränenfluss, Lidjucken, Ödem) sind oft jenen der unerwünschten Wirkungen ähnlich. Es ist bekannt, dass die topische Anwendung von Dexamethason gelegentlich Augeninnendrucksteigerung auslösen kann.

## Sonstige Hinweise

### Haltbarkeit

Nach Ablauf des Verfalldatums Tobradex Augentropfen und -salbe nicht mehr anwenden. Nach Anbruch der Flasche bzw. Tube den Inhalt nicht länger als 30 Tage verwenden.

### Aufbewahrung

Tropfflasche bzw. Tube bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufbewahren, ausser Reichweite von Kindern.

### IKS-Nummern

50766, 50767.

### Stand der Information

Juni 1993.

RL88

## Tramadol Helvepharm® Kapseln/Tropfen/Suppositorien

Helvepharm AG

Zentralwirksames Analgetikum

### Zusammensetzung

Wirkstoff: Tramadolhydrochlorid.

Tramadol Helvepharm Kapseln



1 Kapsel enthält: Tramadoli hydrochloridum 50 mg.  
**Hilfsstoffe:** Excipients pro capsula.  
**Tramadol Helvepharm Tropfen**  
 1 ml Lösung enthält: Tramadoli hydrochloridum 100 mg.  
**Hilfsstoffe:** Saccharinum, Aromatica, Conserv.: Kalii sorbas (E 202), Excipients ad solutionem pro 1 ml corresp. 40 guttae.  
**Tramadol Helvepharm Suppositorien**  
 1 Suppositorium enthält: Tramadoli hydrochloridum 100 mg.  
**Hilfsstoffe:** Excipients pro suppositoio.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Tramadol ist ein Cyclohexanol-Derivat mit opiatagonistischen Eigenschaften. Die Wirkung von Tramadol beruht teilweise auf adrenerge Effekte der Muttersubstanz. Sein aktiver Hauptmetabolit O-Desmethyl-Tramadol ist ein nicht selektiver, reiner Agonist der Opiatrezeptoren, ohne Bevorzugung bestimmter Populationen.  
 Tramadol wirkt analgetisch. Im Gegensatz zu Morphin hat Tramadol in analgetischen Dosen über einen weiten Bereich keine atemdepressive Wirkung. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem sind eher gering.

**Pharmakokinetik**

**Absorption**

Tramadol wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die kumulative Urinausscheidung der Gesamtradioaktivität beträgt mindestens 90% der verabfolgten Dosis; den Rest der Radioaktivität findet man in den Fäzes. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tramadol beträgt nach oraler Applikation im Mittel 68%, nach rektaler Applikation 79%. Die orale Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Der Unterschied zwischen resorbiertem und unmetabolisiert verfügbarem Tramadol ist nach oraler und rektaler Gabe durch einen nur geringen First-Pass-Stoffwechsel von maximal 30 bzw. 20% zu erklären. Nach oraler Applikation verläuft die Resorption nach einer relativ kurzen Lag-Time  $t_0$  von  $0,24 \pm 0,02$  h (flüssige orale Form) bzw.  $0,48 \pm 0,14$  h (feste orale Form) mit Halbwertszeiten  $t_{1/2} = 0,34 \pm 0,20$  h bzw.  $0,38 \pm 0,18$  h. Nach rektaler Applikation beträgt die Resorptionshalbwertszeit im Mittel 0,9 h. Nach oraler Applikation von 100 mg werden maximale Plasmaspiegel  $C_{max} = 239 \pm 83$  ng/ml (flüssige orale Form) und  $280 \pm 49$  ng/ml (feste orale Form) nach 1,0 bzw. 2,0 h erreicht. 15 Min. nach der i.v.-Injektion von 100 mg betrug die Serumkonzentration  $613 \pm 221$  ng/ml, 2 h danach  $409 \pm 79$  ng/ml.

**Distribution**

Tramadol weist eine hohe Gewebeeaffinität auf ( $V_d, \beta = 203 \pm 40$  l). Die Eiweißbindung beläuft sich auf 20%. Nach i.v.-Injektion ist in der Initialphase eine Differenzierung zwischen zwei mit unterschiedlicher Geschwindigkeit verlaufenden Verteilungsprozessen möglich, deren Halbwertszeiten zu  $t_{1/2} = 0,31 \pm 0,17$  h bzw.  $1,7 \pm 0,4$  h ermittelt wurden. Tramadol überwindet die Blut-Hirn-Schranke so rasch, dass bei i.v.-Bolusinjektionen im ZNS kurzfristig hohe Spitzenkonzentrationen auftreten. Tramadol passiert die Placenta; es wird unmetabolisiert und als Metabolit M1 nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (Tramadol: ca. 0,1%, M1: ca. 0,02% der i.v. verabreichten Dosis).

**Metabolismus/Elimination**

Die Halbwertszeit der terminalen Eliminationsphase ( $t_{1/2, \beta}$ ) beträgt bei jüngeren Probanden  $6,0 \pm 1,5$  h. Tramadol wird im wesentlichen über N- und O-Demethylierung sowie durch Konjugation der O-Demethylierungsprodukte mit Glucuronsäure metabolisiert. Beim Menschen wurden bisher 11 Metabolite nachgewiesen. 10 dieser Metabolite sind analgetisch unwirksam; lediglich der Metabolit M1 (O-Desmethyl-Tramadol) weist eine analgetische Wirksamkeit auf, die - wie aufgrund tierexperimenteller Befunde zu vermuten ist - die Wirkungsstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2 bis 4 übertrifft. Bei einem Teil der pharmakologisch unwirksamen Metaboliten sind in quantitativer Hinsicht die interindividuellen Unterschiede beträchtlich, nicht jedoch bei den pharmakologisch wirksamen Komponenten Tramadol und M1. Tramadol und dessen Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden, die biliäre Exkretion dieser Komponenten ist in quantitativer Hinsicht bedeutungslos ( $Q_0 = 0,7$ ). Die kumulative renale Exkretion des unveränderten Tramadol beträgt bei jüngeren gesunden Probanden nach i.v.-Applikation  $13,2 \pm 5,8\%$  und nach oraler Gabe  $10,6 \pm 5,4\%$ . Die biologischen Halbwertszeiten der Metaboliten liegen in der gleichen Größenordnung wie die der Muttersubstanz.

**Kinetik in besonderen klinischen Situationen**

**Niereninsuffizienz/Leberfunktionsstörungen:** Da Tramadol und sein pharmakologisch aktiver Metabolit M1

sowohl metabolisch als auch renal eliminiert werden, muss bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion mit einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit  $t_{1/2, \beta}$  gerechnet werden. Die Erhöhung der  $t_{1/2, \beta}$  ist jedoch relativ gering, solange eines dieser beiden Ausscheidungsorgane weitgehend intakt ist. Bei Leberzirrhose-Patienten betrug die  $t_{1/2, \beta}$  b-Tramadol im Mittel  $13,3 \pm 4,9$  h,  $t_{1/2, \beta}$  M1  $18,5 \pm 9,4$  h; bei niereninsuffizienten Patienten (mit einer Kreatinin-Clearance weniger als 5 ml/Min.)  $11,0 \pm 3,2$  h (Tramadol) bzw.  $16,9 \pm 3,0$  h (M1). Die bisher beobachteten Extremwerte betragen 22,3 h (Tramadol) und 36,0 h (M1) bei Leberzirrhose bzw. 19,5 h (Tramadol) und 43,2 h (M1) bei Niereninsuffizienz.

**Geriatie:** Nach oraler Applikation wurde bei Patienten über 65 Jahren eine  $t_{1/2, \beta} = 6,5 \pm 1,7$  h festgestellt. Das Dosierungsintervall sollte gegebenenfalls verlängert werden.  
 Die Altersabhängigkeit der Tramadol-Pharmakokinetik ist in der Regel gering und für die Therapie ohne größere Bedeutung.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Mittelstarke bis starke akute und prolongierte Schmerzen bzw. bei ungenügender Wirksamkeit nicht opioider Analgetika.

**Dosierung/Anwendung**

**Übliche Dosierung**

Die Dosierung von Tramadolhydrochlorid sollte der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Die Einzeldosis Tramadolhydrochlorid beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen über 14 Jahren 50 bis 100 mg. Diese Dosis ist in den einzelnen Arzneiformen folgendermaßen enthalten:

Applikationsform	Einzeldosis	Tagesdosis
Kapseln	1 Kapsel (50 mg)	bis zu 8 Kapseln
Tropfen	20 Tropfen (50 mg)	bis zu 8x 20 Tropfen
Suppositorien	1 Suppositorium (100 mg)	bis zu 4 Suppositorien

Tritt nach Applikation von 50 mg Tramadolhydrochlorid (dies entspricht 1 Kapsel oder 20 Tropfen Lösung) innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, so kann eine zweite Einzeldosis von 50 mg zur Anwendung kommen.

Ist nach klinischen Erfahrungen bei schweren Schmerzzuständen ein höherer Analgetikabedarf zu erwarten, so kann als Initialdosis die höhere Tramadolhydrochlorid-Dosis von 100 mg angewendet werden.

Die Wirkdauer von Tramadolhydrochlorid beträgt je nach Stärke der Schmerzen 4 bis 8 Stunden. Tagesdosen von insgesamt 400 mg Tramadolhydrochlorid sind im allgemeinen ausreichend. In der Regel ist eine zwei- bis dreimalige Applikation von 50-100 mg Tramadolhydrochlorid ausreichend.

**Spezielle Dosierungsanweisungen**

**Kinder:** Die bislang vorliegenden Erfahrungen zeigen, dass Tramadolhydrochlorid bei Kindern über 1 Jahr mit einer Einzeldosis von 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht eingesetzt werden kann.

Bei Kindern reichen Tagesdosen von 4-8 mg/kg Körpergewicht im allgemeinen aus.

**Nieren- und Leberinsuffizienz:** Bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist es bei akuten Schmerzzuständen selten erforderlich, eine Dosisanpassung vorzunehmen, da in diesen Fällen das Präparat selten bzw. nur einmal appliziert wird. Bei chronischen Schmerzzuständen ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei einer Wirkstoffkumulation aufgrund der Störung der Nieren- oder Leberfunktion die Wirkdauer verlängert wird. Deshalb sind die Dosierungsintervalle nach den Bedürfnissen der Patienten entsprechend zu verlängern.

**Geriatrische Patienten:** Eine Dosisanpassung bzw. Verlängerung des Dosierungsintervalls bei Patienten im höheren Lebensalter wird diskutiert.

**Therapiedauer**

Tramadolhydrochlorid soll nicht länger als nötig angewendet werden.  
 Bei Patienten, die zu Arzneimittelmisbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist eine Behandlung mit Tramadolhydrochlorid nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen. Die Langzeittherapie bei chronischen Schmerzzuständen soll nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen, da eine Abhängigkeitsentwicklung nicht auszuschließen ist. Gegebenenfalls sind Behandlungspausen einzuhalten oder alternativ therapeutische Massnahmen zu

ergreifen.

**Korrekte Art der Anwendung**

**Kapseln:** Kapseln mit etwas Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

**Tropfen:** Tropfen mit etwas Flüssigkeit oder auf Zucker unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

**Suppositorien:** Die Suppositorien werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit Suppositorien in der Hand erwärmen oder ganz kurz in heisses Wasser tauchen.

**Anwendungseinschränkungen**

**Kontraindikationen**

Tramadol Helvepharm darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tramadolhydrochlorid;
- akuten Intoxikationen durch Alkohol, Schmerz- und Schlafmittel sowie Psychopharmaka;
- Patienten, die MAO-Hemmer (inkl. Selegilin) erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben.

Tramadolhydrochlorid eignet sich nicht als Ersatzdroge bei Opiatabhängigen. Obwohl Tramadolhydrochlorid ein Opiatonist ist, kann das Pharmakon Morphinentzugssyndrome nicht unterdrücken. Tierexperimentell konnte sogar gezeigt werden, dass die Gabe von Tramadolhydrochlorid bei opiatabhängigen Affen unter bestimmten Voraussetzungen ein Entzugssyndrom provozieren kann.

**Vorsichtsmassnahmen**

Das Arzneimittel darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden;
- Bewusstseinsstörungen unklarer Genese;
- Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion;
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird;
- Kindern unter 1 Jahr.

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäsem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit vermindern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Strassenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Masse im Zusammenhang mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Medikamenten.

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren, soll Tramadol Helvepharm nur mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit zerebralem Krampfleiden sollen während einer Behandlung mit Tramadol Helvepharm sorgfältig überwacht werden. Unter Tramadol wurden zerebrale Krampfanfälle beobachtet, welche möglicherweise durch gleichzeitige Einnahme von Medikamenten (welche die Krampfschwelle erniedrigen oder adrenerge Effekte im Bereich des ZNS aufweisen) mitausgelöst wurden, wie zyklische Antidepressiva, Neuroleptika, MAO-Hemmer und Hemmer der Serotonin-Wiederaufnahme.

Bei längerem Gebrauch können sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Patienten mit vorangegangener Opiatabhängigkeit wurden Rückfälle unter Tramadol beobachtet.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Schwangerschaftskategorie B. Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für den Föten gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Bei einer chronischen Anwendung in der Spätschwangerschaft können unerwünschte Wirkungen und anschliessend Entzugerscheinungen beim Neugeborenen nicht ausgeschlossen werden. Da unzureichende Erkenntnisse über menschliche Risiken vorliegen, darf Tramadolhydrochlorid in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Bei Anwendung während der Stillzeit ist zu berücksichtigen, dass etwa 0,1% der Dosis in die Muttermilch übergehen. Nachteilige Wirkungen für den Säugling sind bisher nicht festgestellt worden. Bei kurzfristiger Applikation von Tramadolhydrochlorid ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

**Unerwünschte Wirkungen**

Tramadolhydrochlorid führt dosisabhängig zu einer Atemdepression, die bei oraler und rektaler Anwendung der empfohlenen Dosis in der Regel jedoch nicht auftritt.

**Häufig (>5%)** können Schwindel, Benommenheit, Zitterigkeit auftreten.

**Gelegentlich (0,1-5%)** können Nausea, Erbrechen, Schwitzen, Mundtrockenheit, Schwindel, Müdigkeit, Benommenheit, orthostatische Beschwerden (bis Kollaps) und Tachykardie auftreten. Diese unerwünschten Wirkungen können insbesondere bei aufrechter Körperhaltung und bei Patienten auftreten, die körperlich belastet werden.

Ferner kann es zu Kopfschmerzen, Brechreiz, Obstipation, gastrointestinalen Irritationen (z.B. Magendruck, Völlegefühl) oder Hautreaktionen (z.B. Pruritus; Exantheme) kommen.

Selten (<0,1%) werden motorische Schwäche, Appetitänderungen oder Miktionsstörungen beobachtet.

Selten zeigt Tramadolhydrochlorid verschiedenartige psychische Nebenwirkungen, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit, Medikationsdauer) in Erscheinung treten. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist gehobene Stimmung, gelegentlich Dysphorie) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z.B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen).

In Einzelfällen ist über zerebrale Krampfanfälle berichtet worden. Diese traten jedoch fast ausschließlich nach intravenöser Anwendung von hohen Dosen Tramadolhydrochlorid und Begleitmedikation mit Neuroleptika auf.

Allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock sind beobachtet worden.

**Hinweis:** Bei Überschreitung der empfohlenen Dosis, ist mit einer Atemdepression zu rechnen. Ebenfalls muss bei Überschreiten der empfohlenen Dosierungen und gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Medikamente eine atemdämpfende Wirkung berücksichtigt werden.

### Interaktionen

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadolhydrochlorid und anderen zentral dämpfend wirksamen Pharmaka sowie Alkohol kann zu einer Verstärkung der zentralnervös bedingten Nebenwirkungen von Tramadolhydrochlorid, insbesondere der Atemdepression, führen. Bei Begleitmedikation mit Neuroleptika sind vereinzelt Krampfanfälle beobachtet worden.

Der Effekt einer Cimetidin-Medikation auf die Pharmakokinetik von Tramadolhydrochlorid ist so gering, dass die dadurch bedingten Änderungen der Analgesie für die therapeutische Praxis bedeutungslos sind. Bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Carbamazepin können eine Verringerung des analgetischen Effekts und eine Verkürzung der Wirkungsdauer eintreten.

Gewisse Nebenwirkungen von Tramadol könnten auf Interaktionen mit anderen Pharmaka beruhen, welche das adrenerge System stimulieren wie trizyklische Antidepressiva oder MAO-Hemmer, inkl. Selegilin.

Bei Vormedikation von Patienten mit MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Applikation sind lebensbedrohende Wechselwirkungen auf Zentralnervensystem, Atmungs-, und Kreislauffunktion mit Pethidin beobachtet worden und mit Tramadolhydrochlorid nicht auszuschließen. Dies ist auch für den Wirkstoff Selegilin zu beachten.

Bei Patienten, die mit Naltrexon behandelt werden, darf Tramadol nicht angewendet werden.

### Überdosierung

Typische Symptome einer Überdosierung sind Miosis, Atemdepression bis zum Atemstillstand. Daneben kommt es zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Krämpfen, Blutdruckabfall, Tachykardie, Schwindel. Diese Wirkungen können durch die Verabreichung eines Opiatantagonisten (z.B. Naloxon) aufgehoben werden, der vorsichtig in wiederholten kleinen Dosen zu verabreichen ist, da dessen Wirkdauer kürzer ist als die von Tramadol.

Daneben sollten intensivmedizinische Massnahmen (insbesondere Intubation und Beatmung) eingeleitet werden. Bei Krämpfen ist der Einsatz von Benzodiazepinen zu erwägen, wobei die Interaktion Opiat/Benzodiazepine (erhöhtes Risiko einer Atemdepression) in Betracht zu ziehen ist. Ferner können Massnahmen zum Schutz vor Wärmeverlust und Volumentherapie erforderlich werden. Bei oraler Tramadol-Vergiftung kann eine Magenspülung hilfreich sein.

### Sonstige Hinweise

**Hinweis für Diabetiker:** 1 ml Tramadol Helvepharm Tropfen enthalten 0,2 g Saccharose (entsprechend 0,017 BE) (40 Tropfen = 1 ml).

### Haltbarkeit

Das auf der Packung aufgedruckte Verfalldatum sollte nicht überschritten werden. Tramadol Helvepharm Suppositorien dürfen nicht, auch nicht kurzfristig, über 30 °C gelagert werden. Die Suppositorien erweichen sonst und können beim Wiederabkühlen eine andere Form annehmen.

### IKS-Nummern

52900, 52901, 52902.

### Stand der Information

Oktober 1996.

RL88

## Tutoseral®

G. Streuli & Co. AG

*Infusionslösung zur Deckung des Normalbedarfs an Elektrolyten und Wasser*

### Zusammensetzung

1 Liter enthält: Acidum lacticum 4,955 g; Natrii hydroxydum 2,28 g; Natrii chloridum 4,855 g; Kalii chloridum 0,745 g; Magnesii chloridum x 6H<sub>2</sub>O 0,405 g; Calcii chloridum 0,655 g; Acidum chloridum 2n 3,42 ml.

### Elektrolyte:

Na + 140 mmol/l = 140 mval/l;

K + 10 mmol/l = 10 mval/l;

Mg 2+ 2 mmol = 4 mval/l;

Ca 2+ 3 mmol/l = 6 mval/l;

Cl - 110 mmol/l = 110 mval/l;

Lactat - 50 mmol/l = 50 mval/l.

*Theoretische Osmolarität:* 275 mosm/l (isotonisch).

*Gesamtkalorien:* 419 kJ = 100 kcal.

### Eigenschaften/Wirkungen

Tutoseral Infusionslösung ist eine physiologisch isotonische Vollelektrolytlösung, die bei Elektrolytverlusten und Dehydratation eingesetzt werden kann. Wegen der physiologischen Zusammensetzung wird die Lösung sehr gut vertragen; Nebenwirkungen treten nur bei Über- oder Unterinfusionen auf.

Ziel der Infusionstherapie ist es, bei Störungen des Elektrolyt-, Wasser-, Säure- und Basenhaushaltes, das Milieu intern schnell wieder herzustellen.

Diese innere Homöostase ist Voraussetzung für den geregelten Ablauf der meisten Körperfunktionen.

### Pharmakokinetik

Keine Angaben.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

**Isotone Dehydratation:** Die isotonische Dehydratation tritt sehr häufig durch isotonische Flüssigkeitsverluste aus verschiedenen Ursachen auf. Da extrazelluläre Volumenverluste klinisch erst manifestiert werden, wenn sie 3-5 l überschreiten, sind oft sehr grosse Volumina erforderlich.

**Hypotone Dehydratation:** Wenn der vorliegende Natrium-Mangel korrigiert worden ist, können Vollelektrolytlösungen für den verbleibenden Volumenbedarf eingesetzt werden.

### Dosierung/Anwendung

Um Über- und Unterinfusionen zu vermeiden, ist eine exakte Bilanzierung notwendig. Der Bedarf an Volumen, Elektrolyten und Pufferäquivalenten ergibt sich aus dem Korrektur- und Erhaltungsbedarf; der Bedarf ist täglich neu zu bestimmen. Der Korrekturbedarf berechnet sich aus Anamnese, Körpergewichtsabnahme und Laborwerten (insbesondere Serumionogramm und Säure-Basen-Haushalt).

Der Erhaltungsbedarf setzt sich aus Urinausscheidung, Perspiratio sensibilis et insensibilis und aus dem Sekretverlust zusammen.

Aus den Ergebnissen der Bilanzberechnung ergibt sich der Infusionsplan.

*Für den normalen Tagesbedarf gilt:* 1,7 ml/kg KG/Std. = 40 Tropfen/Min. bei 70 kg KG.

*Maximaldosierung:* 40 ml/kg KG/Tag = ca. 2800 ml/Tag bei 70 kg KG maximal über 5 Tage.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Hypertone Dehydratation; Isotone, hyper- und hypotone Hyperhydratation; Herzinsuffizienz, Hyperkaliämie; Myasthenia gravis; AV-Block; Digitalisintoxikation; Neigung zu Konkrementbildung (Calcium); Hyperlaktatämie; Laktatidose.

#### Vorsichtsmassnahmen

Wegen der Volumen- und Elektrolytbelastung muss auf eine ausreichende Nierenfunktion geachtet werden.

Bei digitalisierten Patienten können durch die Calcium- und Kalium-Belastung Auswirkungen auf das Herz nicht ausgeschlossen werden.

#### Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie C.

Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt.

### Unerwünschte Wirkungen

Vorsicht bei Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika (z.B. Amilorid, Spironolacton, Triamteren) oder ACE-Hemmern (Enalapril, Captopril), die eine Hyperkaliämie fördern können.

Kortikoide oder ACTH können eine Natrium- und Flüssigkeitsretention begünstigen.

### Interaktionen

Beim Kalium und Calcium kann es zu Interaktionen mit Herzglykosiden kommen.

### Überdosierung

Hyperhydratation, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hyperlaktatämie.

Infusion sofort unterbrechen und passende therapeutische Massnahmen je nach Homöostase-Störung eintreten.

### Sonstige Hinweise

#### Haltbarkeit

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Nur klare Lösungen und unbeschädigte Behälter verwenden.

### IKS-Nummern

46022.

### Stand der Information

März 1994.

RL88

## Venutabs®

Lubapharm AG

### Venenmittel

### Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält:

**Wirkstoff:** Troxerutinum 300 mg.

**Hilfsstoffe:** Color.: E 104, E 127, Excip. pro compr.

### Eigenschaften/Wirkungen

Venutabs enthält als Wirkstoff Troxerutin (Trihydroxyethyl-Rutosid), die Hauptkomponente der Hydroxyethyl-Rutosidea, eine nicht mutagene und nicht toxische Substanz. Seine Wirkung beruht vorwiegend auf einer Stabilisierung durchlässiger Gefässwände im Kapillarbereich, was zur Erhöhung der Resistenz und Normalisierung erhöhter Permeabilität im Mikrozirkulationsbett beiträgt. Damit eignet sich Venutabs zur Behandlung von venösen Zirkulationsstörungen und varikösen Beinleiden. Ein frühzeitiger Therapiebeginn unterstützt die Massnahmen gegen das Fortschreiten der Krankheit.

### Pharmakokinetik

Troxerutin wird aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und im Blut in ng/ml-Bereich gefunden.

Bei einer Einmaldosis von 900 mg als Tablette eingenommen, werden maximale Plasmaspiegel von ca. 136 ng/ml nach 2 Stunden erreicht.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für die Tablette 5,5 Stunden. 24 Stunden nach der Applikation ist kein Troxerutin mehr im Blut zu finden.

Die Ausscheidung erfolgt fast ausschliesslich über die Galle, entweder unverändert, oder konjugiert an Glukuronsäure.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

#### Alle Zustände venöser Insuffizienz

Pathologische Gefässwandpermeabilität mit Ödembildung im venösen Kreislaufschenkel, hauptsächlich bei varikösen Beinleiden.

#### Variköse Frühererscheinungen

Müdigkeit in den Beinen mit Schweregefühl, gelegentlich stechender Schmerz nach längerem Stehen, nächtliche Krämpfe in den Beinen, Kribbeln und Schwellungen der Gliedmassen.

#### Variköses Syndrom und variköse Komplikationen

Schmerzhafte Ödeme, Thrombophlebitiden, Zyanose, ödematös bedingte Ekzeme, Hautveränderungen und variköse Ulzerationen (Ulcus cruris, Ulcus varicosum et postthromboticum).

Hämorrhoiden (perianale und rektale Varizen).

Variköse Schwangerschaftsbeschwerden (Varizen, Hämorrhoiden).

### Dosierung/Anwendung

**Anfangsdosis:** 2-3x täglich eine Filmtablette.

**Erhaltungsdosis:** 1-2x täglich eine Filmtablette.

In schweren Fällen können auch bis um die Hälfte höhere Dosierungen angewendet werden.

Venutabs wird bis zum Abklingen der Symptome (im allgemeinen nach einigen Tagen) in der Anfangsdosis angewendet und anschliessend in der Erhaltungsdosis (ca. 4 Wochen). Venutabs kann auch zur Langzeitanwendung in wiederholten Zyklen eingesetzt werden.

Die Filmtabletten sind vor oder zu den Mahlzeiten einzunehmen und sollen unzerkaut geschluckt werden.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Nachgewiesene Unverträglichkeit gegen den Wirkstoff.

**Vorsichtsmassnahmen**

Bei reduziertem Stoffwechsel (Leberinsuffizienz) und insbesondere im Alter soll die Erhaltungsdosis so niedrig wie möglich eingestellt werden.

**Schwangerschaft, Stillzeit**

Schwangerschafts-Kategorie C.

Es sind weder ausreichend kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar, und es ist nicht bekannt, ob Troxerutin die Placenta passiert. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt. Die bisherige Anwendung von Venutabs hat jedoch keinen Verdacht auf fototoxische Wirkungen ergeben.

Es ist nicht bekannt, ob Troxerutin in der Muttermilch ausgeschieden wird. Über die möglichen Wirkungen auf Säuglinge stillender Mütter liegen bisher keine Untersuchungen vor.

**Unerwünschte Wirkungen**

In seltenen Fällen kann bei empfindlichen Patienten eine Allergie entstehen. In solchen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden. Allenfalls auftretende, leichtere gastrointestinale Nebenwirkungen verschwinden in der Regel nach dem Absetzen des Präparates.

**Interaktionen**

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind bisher nicht bekannt geworden.

**Überdosierung**

Toxische Erscheinungen aufgrund von Überdosierungen sind bisher nicht bekannt geworden und sind bei bestimmungsgemäsem Gebrauch auch nicht zu erwarten.

**IKS-Nummern**

55817.

**Stand der Information**

Januar 2001.

RL88

**Viread®**

TRB CHEMEDICA INTERNATIONAL SA

**AMZV 9.11.2001****Zusammensetzung**

**Wirkstoff:** Tenofovirum Disoproxilum Fumarat.

**Hilfsstoffe:** Farbstoff: Indigocarmin (E132), Excip. pro compl. obducto.

**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Filmtabletten.

Tenofovirum disoproxilum 245 mg (entsprechend 300 mg Tenofovirum disoproxilum fumaras bzw. 136 mg Tenofovirum).

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Viread ist indiziert in Kombination mit Emtricitabin oder Lamivudin und einem nicht-nukleosidischen Reversetranskriptase Inhibitor (NNRTI) oder einem Proteaseinhibitor für die Behandlung von therapie-naiven HIV-1-infizierten Erwachsenen über 18 Jahren.

Viread soll nicht Bestandteil einer dreifach Nukleosid-Reverse Transkriptaseinhibitor (NRTI)-Kombination sein. Für weitere nicht empfohlene antiretrovirale Arzneimittelkombinationen: siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen».

Viread ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei über 18-jährigen HIV-1-infizierten Patienten bei denen ein virologisches Versagen der HIV-Kombinationsbehandlung aufgetreten ist. Der Nutzen von Viread wurde in Intensivierungsstudien gezeigt, bei denen Viread zusätzlich zu einer bestehenden HIV-Kombinationsbehandlung gegeben wurde. Der überwiegende Anteil der Patienten wurde mit einer triple HIV-Therapie vorbehandelt und zeigte ein frühes virologisches Versagen (<10'000 HIV-RNA Kopien/ml), wobei der grössere Anteil der Patienten <5'000 HIV-RNA Kopien/ml hatte. Zum jetzigen Zeitpunkt ist der Nutzen von Viread bei Patienten mit mehr als 10'000 HIV-RNA Kopien/ml unbekannt.

Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und die vorangegangenen Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest - sofern verfügbar - kann angebracht sein.

**Dosierung/Anwendung**

Die Behandlung mit Viread sollte durch einen Arzt mit Erfahrungen in der Behandlung von HIV Infektionen begonnen werden.

Bei Patienten mit starken Schluckbeschwerden kann Viread ausnahmsweise nach Suspendierung der Tablette in mindestens 100 ml Wasser, Orangensaft oder Traubensaft eingenommen werden.

**Erwachsene**

Eine Filmtablette à 245 mg Tenofovir Disoproxil 1x täglich zusammen mit einer Mahlzeit.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Viread bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Viread soll bei Kindern oder Jugendlichen nicht verwendet werden, bis weitere Daten für diese Altersgruppen vorliegen.

**Anwendung bei älteren Patienten**

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisempfehlung für Patienten über 65 Jahren erlauben. Da bei Patienten über 65 Jahren häufig beginnende Nierenfunktionsstörungen vorliegen, soll Viread in dieser Altersgruppe nicht verwendet werden (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Seite 2

Disoproxilum (mg)	lich)		
Tenofovir	erforder-		
245 mg	passung		
vall bei	(keine An-		
Dosisinter-	24 Stunden	48 Stunden	96 Stunden
Empfohlenes bis	Alle	Alle	Alle 72
	50-80	30-49	10-29

Kreatinin-Clearance (ml/min)\*

**Niereninsuffizienz** Tenofovir wird über die Niere eliminiert, und die Exposition gegenüber Tenofovir steigt bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der einmal täglichen Dosierung von Tenofovir Disoproxilfumarat bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 50 und 80 ml/min) sind in klinischen Studien geprüft worden.

Bei allen Patienten mit mittelgradiger bis schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) ist eine Anpassung des Dosisintervalls erforderlich. Die unten empfohlenen Anpassungen des Dosisintervalls basieren auf Modellrechnungen pharmakokinetischer Daten nach einer einmaligen Gabe bei nicht HIV-infizierten Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen und sind möglicherweise nicht optimal. Es liegen keine Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min, die Tenofovir Disoproxilfumarat unter Verwendung dieser Richtlinien zur Dosisintervall-Anpassung erhalten haben, vor. Deshalb sollten bei diesen Patienten das klinische Ansprechen auf die Behandlung sowie die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

\* Bezogen auf das Idealgewicht (schlanke Person).

Für Patienten, die keine Hämodialyse erhalten und eine Kreatinin-Clearance <10 ml/min aufweisen, konnten keine Dosisempfehlungen aufgestellt werden und ist die Verabreichung von Tenofovir kontraindiziert (Gefahr der akuten Verschlechterung der Nierenfunktion).

Die Anwendung von Tenofovir bei Patienten unter Hämodialyse ist kontraindiziert.

**Leberinsuffizienz**

Single dose Daten an Patienten mit moderater und schwerer Leberinsuffizienz zeigten einen leichten zum Schweregrad der Leberinsuffizienz proportionalen Anstieg der AUC von Tenofovir (moderate Leberinsuffizienz +13%, schwere Leberinsuffizienz +34%). Die Sicherheit der Anwendung von Tenofovir bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurde nicht belegt. Die Anwendung von Viread bei Patienten mit Leberinsuffizienz wird nicht empfohlen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

**Kontraindikationen**

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Tenofovir, Tenofovir Disoproxilfumarat oder einem der Hilfsstoffe in den Filmtabletten.

Patienten unter 18 Jahren, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Viread bei diesen Patienten vorliegen.

Niereninsuffizienz mit Creatininclearance <10 ml/min. Patienten mit Hämodialyse.

**Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Viread darf nicht mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die Tenofovir Disoproxilfumarat enthalten (Truvada).

Tenofovir wird hauptsächlich renal eliminiert.

Bei der klinischen Anwendung von Tenofovir Disoproxilfumarat wurden akutes Nierenversagen, tubuläre Nekrose, Niereninsuffizienz, erhöhtes Kreatinin, Hy-

pophosphatämie, Proteinurie sowie Seite 3 proximale renale Tubulopathie (einschliesslich Fanconi-Syndrom) beobachtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Die potentiellen Risikofaktoren für Nierenfunktionsstörung bei HIV-infizierten Patienten umfassen in erster Linie: vorbestehende Nierenkrankungen, gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer Substanzen und niedrige CD4-Spiegel (<50 mm<sup>3</sup>).

Eine regelmässige Überwachung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) wird vor Beginn der Einnahme von Tenofovir Disoproxilfumarat, im ersten Behandlungsjahr alle vier Wochen und danach alle drei Monate empfohlen. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung in der Anamnese und bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden.

Die Exposition gegenüber Tenofovir kann bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min), die tägliche Dosen Tenofovir Disoproxilfumarat erhalten, deutlich erhöht sein. Bei allen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min ist eine Anpassung des Dosisintervalls erforderlich (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Pharmakokinetik»). Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Tenofovir

Disoproxilfumarat bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung wurden nicht ermittelt, und deshalb sollte der mögliche Nutzen der Behandlung mit Tenofovir Disoproxilfumarat gegen das mögliche Risiko einer renalen Toxizität abgewogen werden. Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung, die Tenofovir Disoproxilfumarat in verlängerten Dosisintervallen erhalten, müssen von Beginn der Therapie an sorgfältig auf Anzeichen einer Toxizität, wie etwa eine Verschlechterung der Nierenfunktion, aber auch auf Veränderungen der Viruslast, überwacht werden.

Bei allen mit Tenofovir Disoproxilfumarat behandelten Patienten mit einem Serumphosphatspiegel <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder einer auf <50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe «Proximale Tubulopathie» im Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen»). Das Dosisintervall von Viread sollte entsprechend angepasst werden (siehe «Dosierung/Anwendung»). Bei Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance auf <50 ml/min oder der Serumphosphatspiegel auf <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte ausserdem eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovir Disoproxilfumarat erwogen werden.

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einer nephrotoxischen Substanz sollte die Einnahme von Tenofovir Disoproxilfumarat vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir Disoproxilfumarat und anderen nephrotoxischen Substanzen unvermeidbar ist, muss die Nierenfunktion mindestens wöchentlich kontrolliert werden.

Tenofovir Disoproxilfumarat wurde nicht untersucht bei Patienten, welche andere Arzneimittel erhalten, die über denselben renalen Transporter (hOAT1 = human Organic Anion Transporter 1) ausgeschieden werden. Ein Beispiel für Arzneimittel, welche über den hOAT1 ausgeschieden werden, sind das nephrotoxische Cidofovir und Adefovir Dipivoxil. Dieser renale Transporter ist für die tubuläre Sekretion und somit teilweise für die renale Elimination von Tenofovir, Adefovir und Cidofovir verantwortlich. Eine gegenseitige Beeinflussung der Pharmakokinetik dieser Arzneimittel ist möglich bei gleichzeitiger Verabreichung. Die Verabreichung einer Einzeldosis Adefovir Dipivoxil zusammen mit Tenofovir Disoproxilfumarat an gesunde Freiwillige ergab keine relevanten Arzneimittel-Interaktionen im Hinblick auf die Pharmakokinetik. Eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen, ausser wenn klar erforderlich. Sollte die gleichzeitige Anwendung jedoch unvermeidbar sein, muss die Nierenfunktion mindestens wöchentlich kontrolliert werden. Knochentoxizität einschliesslich Reduktion der Knochenmineraldichte wurde bei Tieren nach Behandlung mit Tenofovir oder Tenofovir Disoproxil beobachtet.

Klinisch relevante Knochenanomalien wurden in klinischen Langzeitstudien (>3 Jahre, 1'250 Patientenjahre Follow up) nicht gesehen. Falls Knochenanomalien vermutet werden, sollte eine entsprechende Abklärung erfolgen.

Die Wirkung von Tenofovir Disoproxilfumarat bezüglich Langzeiteffekten am Knochenystem bei Verwendung an grösseren Patientenkollektiven ist noch unbekannt. Seite 4

Unter der Behandlung mit Tenofovir Disoproxilfumarat über 48 Wochen wurde in einigen klinischen Studien

eine Hypophosphatämie und eine Verminderung der Knochenmineraldichte bei vorbehandelten Patienten beobachtet (siehe auch «Unerwünschte Wirkungen»). Eine verminderte intestinale Phosphatabsorption könnte eine Ursache für diese Hypophosphatämie sein. Der genaue Mechanismus der Hypophosphatämie wurde jedoch nicht untersucht. Länger anhaltende Hypophosphatämien können eine Osteomalazie induzieren. In den klinischen Studien wurden teilweise Phosphatsupplemente verabreicht.

Tenofovir Disoproxilfumarat wurde bei Patienten im Alter >65 Jahre nicht untersucht. Ältere Patienten haben mit einer grösseren Wahrscheinlichkeit eine verminderte Nierenfunktion. Die Behandlung von Patienten über 65 Jahre wird deshalb nicht empfohlen.

Gleichzeitige Therapie mit Tenofovir Disoproxilfumarat und Didanosin (gepufferte Tabletten und in noch stärkerem Ausmass Vided® EC Kapseln) resultierte in einer höheren systemischen Exposition von Didanosin (siehe auch «Interaktionen»), welche bei einer täglichen Didanosin-Dosis von 400 mg das Risiko Didanosin-bedingter unerwünschter Wirkungen erhöhen kann. Es wurde von seltenen, zuweilen tödlichen Fällen von Pankreatitis und Laktatazidose berichtet. Daraus folgend sollte bei Patienten mit >60 kg Körpergewicht die Didanosin-Dosis auf 250 mg täglich reduziert werden. Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine spezifische Dosisempfehlung für Patienten mit <60 kg Körpergewicht zu geben. Patienten, die gleichzeitig Tenofovir Disoproxilfumarat und Didanosin erhalten, müssen sorgfältig klinisch beobachtet werden für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen, Pankreatitis und Laktatazidose einbezogen. Die virologische Wirksamkeit dieser Dosierungsempfehlung wurde klinisch nicht ausreichend untersucht und muss engmaschig überwacht werden.

Über frühes virologisches Versagen und beschleunigte Resistenzbildung wurde bei Kombination der verminderten Didanosin Dosis (250 mg) zusammen mit Tenofovir und Efavirenz berichtet. Deshalb sollte die 3er Kombination von Didanosin 250 mg, Tenofovir und Efavirenz nicht verwendet werden.

#### Dreifache NRTI bzw. NNRTI Therapie

Bei Kombinationen von Tenofovir Disoproxilfumarat mit Lamivudin und Abacavir, mit Lamivudin und Didanosin, sowie mit Didanosin und Efavirenz und Lamivudin und Nevirapin in einer einmal täglichen Dosierung wurde von einer hohen Rate virologischen Versagens und dem Auftreten von Resistenzen nach kurzer Therapiedauer berichtet. Diese Kombinationen, sowie Triple NRTI-Kombinationen allgemein, welche Tenofovir Disoproxilfumarate enthalten, werden deshalb nicht empfohlen.

#### Lebererkrankung

Single dose Daten an Patienten mit moderater und schwerer Leberinsuffizienz zeigten einen leichten zum Schweregrad der Leberinsuffizienz proportionalen Anstieg der AUC von Tenofovir (moderate Leberinsuffizienz +13%, schwere Leberinsuffizienz +34%). Die Sicherheit der Anwendung von Tenofovir bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurde nicht belegt. Die Anwendung von Viread bei Patienten mit Leberinsuffizienz wird nicht empfohlen (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Pharmakokinetik»).

Die Datenlage zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovir Disoproxilfumarat bei Patienten mit signifikanten Leberfunktionsstörungen ist begrenzt. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko schwerwiegender, möglicherweise tödlicher hepatischer Nebenwirkungen auf. Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie für Hepatitis B oder C auch die jeweiligen Fachinformationen der angewendeten Arzneimittel. Viread ist nicht zur Therapie der chronischen Hepatitis B Infektion indiziert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Viread wurde nicht bei Patienten mit Hepatitis B und HIV Co-Infektion belegt.

Bei Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung einschliesslich einer chronischen aktiven Hepatitis kommt es während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger zu Anomalien der Leberfunktion. Diese Patienten sollten gemäss der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss ein Unterbruch oder ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

Basierend auf der beschränkten klinischen Erfahrung mit Tenofovir können in Folge einer Unterbrechung der Tenofovir Disoproxilfumarat Behandlung Hepatitis-Exazerbationen bei HIV-Seite 5

infizierten Patienten auftreten, die gleichzeitig mit HBV infiziert sind. Dabei wurden schwere akute Exazerbationen der chronischen Hepatitis B bei HIV co-infizierten Patienten beobachtet. Nach Abbruch der Tenofovir Disoproxilfumarat Behandlung sollten HIV-infizierte Patienten mit gleichzeitiger HBV-Infektion, während mindestens einigen Monaten mittels klini-

schon als auch laborgestützten Nachuntersuchungen engmaschig kontrolliert werden. Je nach klinischem Verlauf kann der Beginn einer Anti-HBV-Therapie erforderlich sein.

Tenofovir Disoproxilfumarat muss vermieden werden bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen Stämme mit der K65R Mutation nachgewiesen wurden, weil die K65R-Mutation zum vollständigen Wirkungsverlust von Tenofovir führt (siehe «Pharmakodynamik»).

#### Laktatazidose

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Nukleosidanaloga einschliesslich Tenofovir Disoproxilfumarat wurde über Laktatazidose berichtet, die üblicherweise mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert war. Frühsymptome (symptomatische Hyperlaktatämie) umfassen gutartige Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitverlust, Gewichtsverlust, respiratorische Symptome (beschleunigtes und/oder vertieftes Atmen) oder neurologische Symptome (einschliesslich motorischer Schwäche). Laktatazidose hat eine hohe Mortalitätsrate und kann mit Pankreatitis, Lebersversagen, Nierenversagen oder motorischer Lähmung verbunden sein. Die Behandlung mit Nukleosidanaloga sollte bei symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigenden Transaminasespiegeln abgebrochen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Nukleosidanaloga an Patienten (insbesondere übergewichtige Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder bekannten Risikofaktoren für eine Lebererkrankung und eine Hepatosteatose (einschliesslich bestimmter Arzneimittel und Alkohol) verabreicht werden. Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C-Infektion, die mit Alpha-Interferon und Ribavirin behandelt werden, können ein besonderes Risiko haben. Patienten mit erhöhtem Risiko sollten engmaschig überwacht werden. Laktatazidose trat im Allgemeinen nach einigen bis mehreren Monaten Behandlung auf. Patienten, bei denen Symptome wie Pankreatitis, symptomatische Laktatazidose, Neuropathien in Verbindung mit Muskelschwäche auftreten, müssen auch nach Absetzen von Tenofovir Disoproxilfumarat für mindestens einen Monat engmaschig auf das Wiederauftreten dieser Symptome überwacht werden.

#### Generalisierte motorische Schwäche

Eine generalisierte motorische Schwäche wurde sehr selten bei Patienten beobachtet, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie mit Nukleosidanaloga erhielten. Viele der Fälle, aber nicht alle, traten im Rahmen einer Laktatazidose auf. Diese motorische Schwäche kann klinisch ein Guillain-Barré Syndrom inklusive Atemlähmung imitieren. Die Symptome können nach Beendigung der Therapie ggf. weiter bestehen bleiben bzw. sich weiter verschlechtern (siehe auch «Unerwünschte Wirkungen»).

Tenofovir Disoproxilfumarat wurde nicht bei therapieerfahrenen Patienten mit komplett versagenden Vorbehandlungsregimen (HIV RNA Kopien >100'000/ml) untersucht. Falls Tenofovir bei dieser Patientengruppe angewendet werden sollte, müssen engmaschige Kontrollen der HIV RNA Kopien durchgeführt werden, um eine Wirkung von Tenofovir in dieser Situation zu überprüfen. Eine Kombination mit einem bzw. mehreren anderen bis dahin bei diesen Patienten noch nicht angewendeten HIV Medikamenten ist nach Möglichkeit zu empfehlen, obwohl Daten zu dieser Anwendung nicht vorliegen. In der Studie mit therapie-naiven Patienten waren auch Patienten mit mehr als 100'000 HIV RNA Kopien eingeschlossen.

#### Lipodystrophie

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern sowie der Lipotrophie und nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z.B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und der Blutglucose sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden.

#### Perinatale Exposition

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale

Schädigungen unterschiedlichen Ausmasses verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechsellstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass nicht nachgewiesen ist, dass antiretrovirale Therapien, einschliesslich Tenofovir Disoproxilfumarat, das Risiko einer HIV-Übertragung auf andere durch sexuellen Kontakt oder Kontamination von Blut verhindern. Die Patienten müssen weiterhin geeignete Vorsichtsmassnahmen treffen (einschliesslich Kondome).

#### Interaktionen

Aufgrund von *in-vitro*-Testergebnissen stellt Tenofovir einen schwachen Induktor von CYP1A/CYP2B dar. Insgesamt ist das Potential für CYP 450 vermittelte Wechselwirkung zwischen Tenofovir und anderen Arzneimitteln als gering einzuschätzen (siehe auch «Pharmakokinetik»).

#### Renal ausgeschiedene Arzneimittel

Die Ausscheidung von Tenofovir erfolgt renal sowohl über Filtration als auch über aktive Sekretion durch den humanen organischen Anionentransporter (hOAT1). Die gleichzeitige Verabreichung von Tenofovir Disoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln, welche aktiv über den organischen Anionentransporter sezerniert werden (z.B. Cidofovir) könnte zu erhöhten Serumkonzentrationen von Tenofovir und/oder den gleichzeitig verabreichten renal sezernierten Substanzen führen. Das Ausmass dieser Interaktionen wurde nicht untersucht.

Eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovir Disoproxilfumarat mit anderen Arzneimitteln, welche die renale Clearance reduzieren oder darum konkurrieren, kann die Serumkonzentration von Tenofovir erhöhen.

#### Gleichzeitige Anwendung antiretroviraler Arzneimittel

Tenofovir Disoproxilfumarat wurde in Kombination mit Atazanavir, Didanosin (gepufferte Tablette und magensaftresistente Kapsel), Emtricitabin, Lamivudin, Indinavir, Efavirenz und Lopinavir/Ritonavir bei gesunden Freiwilligen untersucht.

Emtricitabin, Lamivudin, Indinavir und Efavirenz: Gleichzeitige Verabreichung mit Tenofovir Disoproxilfumarat rief keine Interaktionen hervor.

#### Lopinavir/Ritonavir

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tenofovir Disoproxilfumarat mit Lopinavir/Ritonavir wurde für Lopinavir eine Verminderung von C<sub>max</sub> und AUC um ca. 15% beobachtet, während dieselben Parameter für Tenofovir um 30% anstiegen.

#### Didanosin (gepufferte Tablette und magensaftresistente Kapsel)

Die gleichzeitige Verabreichung von Tenofovir Disoproxilfumarat und einer gepufferten Tablette oder magensaftresistenten Kapsel Didanosin in einer täglichen Dosis von 400 mg im nüchternen ZustandSeite 7

resultierte in einer erhöhten systemischen Didanosin-Exposition (die AUC erhöhte sich um 44% bzw. um 48%). Wurde die magensaftresistente Didanosin-Formulierung gleichzeitig mit Tenofovir Disoproxilfumarat und einer Mahlzeit eingenommen, stiegen die AUC bzw. die C<sub>max</sub> von Didanosin um 60% bzw. um 64%. Die erhöhte systemische Didanosin-Exposition kann bei einer täglichen Dosis

Didanosin-Dosis von 400 mg das Risiko Didanosin-bedingter unerwünschter Wirkungen erhöhen. Es wurde von seltenen, zuweilen tödlichen Fällen von Pankreatitis und Laktatazidose berichtet. Bei Patienten mit >60 kg Körpergewicht sollte die Didanosin-Dosis auf 250 mg täglich reduziert werden. Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine spezifische Dosisempfehlung für Patienten mit <60 kg Körpergewicht zu geben. Patienten, die gleichzeitig Tenofovir Disoproxilfumarat und Didanosin erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden in Bezug auf Didanosin-bedingte unerwünschte Wirkungen, einsch-

liesslich Pankreatitis und Laktatazidose sowie auf therapeutisches Versagen kontrolliert werden. Bei Kombination von Efavirenz, Tenofovir und Didanosin (magensaftresistente Kapsel) in verminderteter 250 mg Dosierung wurde über ein frühes virologisches Versagen und beschleunigte Resistenzentwicklung berichtet. Deshalb sollte die 3er-Kombination Didanosin 250 mg, Tenofovir und Efavirenz nicht verwendet werden.

#### Atazanavir

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tenofovir Disoproxilfumarat und 400 mg Atazanavir wurde ein Abfall der AUC um 25% und der C<sub>min</sub> um 40% von Atazanavir im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von 400 mg Atazanavir beobachtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung von 300 mg Atazanavir mit 100 mg Ritonavir wurde der ungünstige Einfluss von Tenofovir auf die C<sub>min</sub> von Atazanavir signifikant abgeschwächt. Der Abfall der AUC von Atazanavir durch Tenofovir trat trotz Ritonavir im Vergleich zur Verabreichung von 300 mg Atazanavir und 100 mg Ritonavir ohne Tenofovir in gleichem Masse auf (AUC -25%, C<sub>min</sub> -26%). Die gleichzeitige Verabreichung von 300 mg Atazanavir mit 100 mg Ritonavir und Tenofovir wurde in einer klinischen Studie belegt.

#### Dreifache NRTI/NNRTI Therapie

Siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

#### Sonstige Wechselwirkungen

Tenofovir Disoproxilfumarat muss zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, weil die gleichzeitige Nahrungseinnahme die Bioverfügbarkeit von Tenofovir erhöht.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tenofovir Disoproxilfumarat, Adefovir Dipivoxil (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Methadon, oder dem hormonellen Verhütungsmittel Norgestimat/Ethinylestradiol verursachte keinerlei pharmakokinetische Wechselwirkungen.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Tenofovir Disoproxilfumarat während der Schwangerschaft vor.

Standardtierversuche mit Ratten und Kaninchen zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen von Viread auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung (siehe unter «Präklinische Daten»).

Bei einer Spezialstudie mit Affen (25-fach höhere Exposition als beim Menschen) wurden Effekte auf das Knochenlängenwachstum beobachtet.

Tenofovir Disoproxilfumarat darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt.

Unter Kombinationstherapie mit Nucleosidanaloga und anderen antiretroviralen Substanzen wurden bei schwangeren Frauen u.a. tödliche Fälle von Laktatazidose beobachtet. Daher sollte eine Kombination mit diesen Substanzen während der Schwangerschaft mit Vorsicht erfolgen und nur, falls der potentielle Nutzen das Risiko klar übersteigt.

Da die potenziellen Risiken für humane Feten unbekannt sind, müssen gebärfähige Frauen während der Therapie mit Tenofovir Disoproxilfumarat wirksame Empfängnisverhütung verwenden. Seite 8

##### Zusatztherapie

	(n= 443)	(n= 210)
Hypophosphatämie	12%	7%
Stoffwechsel und Verdauung		
Flatulenz	6%	2%
Erbrechen	12%	6%
Übelkeit	20%	15%
Diarrhö	22%	17%
Gastrointestinal		
Unerwünschte Wirkung	+Viread	+Placebo

**Stillzeit** Es liegen keine Informationen darüber vor, ob Tenofovir beim Menschen in die Muttermilch übertritt.

HIV-infizierte Frauen sollen nicht stillen, um eine HIV-Übertragung auf ihre Kinder zu vermeiden.

#### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten jedoch informiert

werden, dass während der Behandlung mit Tenofovir Disoproxilfumarat über Schwindel berichtet wurde.

#### Unerwünschte Wirkungen

##### Erfahrungen aus klinischen Zulassungsstudien (pivotal studies)

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen aus zwei Studien (GS-98-902 und GS-99-907), in denen 653 vorherbehandelte Patienten 24 Wochen mit Tenofovir Disoproxilfumarat (n= 443) oder mit Placebo (n= 210) - jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln - behandelt wurden.

Bei etwa einem Drittel der Patienten sind nach einer Kombinationsbehandlung mit Tenofovir Disoproxilfumarat und anderen antiretroviralen Wirkstoffen Nebenwirkungen zu erwarten. Über eine ähnliche Häufigkeit wurde bei Patienten berichtet, die eine Kombination aus Placebo und anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich meist um leichte bis mittelgradige gastrointestinale Beschwerden.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden während klinischen Studien mit Tenofovir Disoproxilfumarat beobachtet:

Ungefähr 1% der mit Tenofovir Disoproxilfumarat behandelten Patienten beendete die Behandlung aufgrund von Magen-Darm-Beschwerden.

In der Studie GS-99-907 (therapieerfahrene Patienten, Tenofovir add-on Design zu 3er-Basis-Kombination) wurde 4 Fälle von Pankreatitis unter Tenofovir und kein Fall einer Pankreatitis unter Placebo beobachtet. Es wurde nur bei 15-17,6% der Patienten eine laborchemische Bestimmung der Lipase durchgeführt. Bei den Patienten mit Lipasebestimmung wurde in 27% der Fälle eine Grad 3 Erhöhung der Lipase (Placebo 16%) und in 9% der Fälle eine Grad 4 Erhöhung der Lipase (Placebo 3%) festgestellt.

In einer doppelblinden, kontrollierten Vergleichsstudie, in welcher 600 nicht vorherbehandelte Patienten mit 245 mg Tenofovir Disoproxil (als Fumarat) (n= 299) oder Stavudin (n= 301) in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz während 48 Wochen behandelt wurden, waren die unerwünschten Wirkungen generell in Einklang mit jenen, die in vorherbehandelten Probanden beobachtet wurden. Flatulenz wurde in keiner der Behandlungsgruppen beobachtet. In der zuvor nicht vorherbehandelten Patientengruppe gab es bezüglich des Hypophosphatämie-Vorkommens keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit 245 mg Tenofovir Disoproxil (als Fumarat) und mit Stavudin. Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Wirkungen wurden während klinischen Studien bei nicht vorherbehandelten Patienten unter Tenofovir Disoproxilfumarat beobachtet: Seite 9

	27%	22%
Schwindel		
Nervensystem		
Unerwünschte Wirkung	+Viread	+Vergleichs-

**Vorbehandelte Patienten** Ein geringfügiger bis mittelgradiger (Grad 1 und 2) Abfall des Serumphosphats (auf 1,5 mg/dl [0,48

mmol/l] - 2,2 mg/dl [0,70 mmol/l]) wurde bei 12% der mit Tenofovir Disoproxilfumarat behandelten therapieerfahrenen Patienten, versus 7% der mit Placebo behandelten Patienten, über durchschnittlich 24 Wochen (kontrollierte Studien) und bei 15% der mit Tenofovir Disoproxilfumarat behandelten therapieerfahrenen Patienten über durchschnittlich 58 Wochen (Langzeitdaten zur Sicherheit) beobachtet. Diese Senkung war in den meisten Fällen ohne Therapieunterbrechung reversibel, aber einige Patienten erhielten eine Phosphat-Supplementation.

##### Laktatazidose

Fälle von Laktatazidose, manchmal mit tödlichem Verlauf, im allgemeinen begleitet von einer starken Lebervergrößerung und einer Lebersteatose, wurden unter Behandlung mit Nucleosidanaloga allein oder in Kombination (inkl. Tenofovir) sowie anderen antiretroviralen Substanzen beobachtet (siehe auch unter «Schwangerschaft/Stillzeit» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### Lipodystrophie

Die Kombinationstherapie mit antiretroviralen Arzneimitteln ist bei einigen Patienten mit einer Umverteilung des Körperfetts verbunden. Dazu gehören ein Verlust des subkutanen Fetts an der Peripherie, eine Zunahme des intraabdominalen Fetts, eine Mammaryhypertrophie sowie eine dorsozervikale Fettakkumulation (Büffelnacken).

#### Generalisierte motorische Schwäche

Sehr selten wurde unter der Behandlung mit Nucleosidanaloga eine generalisierte motorische Schwäche beobachtet, welche klinisch einem Krankheitsbild wie dem Guillain-Barré Syndrom ähnelte. Eine solche motorische Schwäche kann mit und ohne Hyperlaktämie einschliesslich respiratorischer Insuffizienz auftreten (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie unter «Laktatazidose»).

##### Post Marketing Erfahrung

Während der Post Marketing Phase wurden bei Patienten, die mit Tenofovir Disoproxilfumarat behandelt wurden, Proteinurie, proximale renale Tubulopathie (einschliesslich Fanconi-Syndrom), Myopathie und Osteomalazie (beides mit proximaler renaler Tubulopathie assoziiert), Erhöhung des Kreatinins, Niereninsuffizienz, Nierenversagen, akutes Nierenversagen, akute tubuläre Nekrosen, Polyurie, mitochondriale Toxizität mit Laktatazidosen, Bauchschmerzen, Pankreatitis, erhöhte Serumamylase, allergische Hautreaktionen einschliesslich anaphylaktoide Reaktionen, Schwindel, generalisierte Schwächezustände (u.a. im Rahmen von mitochondrialer Toxizität bzw. kombiniert mit Dyspnoe), periphere Neuropathien, Myalgien, schwere Kopfschmerzen, erhöhte Leberwerte (am häufigsten GOT, GPT, Gamma-GT), Hepatitis und Einzelfälle von Leberversagen, Anämien, Neutropenien, vereinzelte Fälle von Panzytopenien, Thrombozytopenie, Stevens-Johnson-Syndrom, Diabetes Insipidus und Angioedeme beobachtet.

Aufgrund der vielfältigen Komedikationen können die beobachteten unerwünschten Wirkungen nicht immer eindeutig auf Tenofovir Disoproxilfumarat zurückgeführt werden.

#### Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe «Unerwünschte Wirkungen») zu beobachten und falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Therapiemassnahmen eingeleitet werden.

Tenofovir kann mittels Hämodialyse eliminiert werden. Der Median der Clearance von Tenofovir mit Hämodialyse beträgt 134 ml/min. Die Elimination von Tenofovir durch peritoneale Dialyse ist nicht untersucht worden. Seite 10

#### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: J05AF07

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung.

##### Wirkungsmechanismus

Tenofovir Disoproxilfumarat ist das Fumaratsalz des Prodrug Tenofovir Disoproxil. Tenofovir Disoproxil wird resorbiert und in den wirksamen Bestandteil Tenofovir, ein Nucleosidmonophosphat (Nucleotid)-Analogon, umgewandelt. Tenofovir wird dann durch konstitutiv exprimierte zelluläre Enzyme über zwei Phosphorylierungsreaktionen in den aktiven Metaboliten, Tenofoviridiphosphat, umgewandelt. Diese Umwandlung erfolgt sowohl in ruhenden als auch in aktivierten T-Zellen. Tenofoviridiphosphat hat eine intrazelluläre Halbwertszeit von 10 Stunden in aktivierten Zellen und von 50 Stunden in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs). Tenofoviridiphosphat hemmt die viralen Polymerasen durch direkte Bindungskonkurrenz mit dem natürlichen Desoxy-ribonukleotid-Substrat und, nach Einbau in die DNA, durch DNA-Kettenabbruch. Tenofovir ist ein schwacher Hemmer der Säugetier-DNA Polymerase ?, ? und mitochondriale DNA Polymerase ?. Bei Konzentrationen bis zu 300 µmol/l hat Tenofovir auch keinen Effekt auf die Synthese von mitochondrialer DNA oder die Produktion von Milchsäure in *in vitro* Versuchen gezeigt.

Die kinetischen Hemmkonstanten (K<sub>i</sub>) liegen mehr als 200-fach höher für die humane DNA-Polymerase ? (5,2 µmol/l) und mehr als 3'000-fach höher für die humanen DNA Polymerasen ? und ? (81,7 bzw. 59,5 µmol/l) im Vergleich zur kinetischen Hemmkonzentration gegen die HIV-1 Reversetranskriptase (0,02 µmol/l).

##### Pharmakodynamik

Tenofovir weist *in vitro* eine antivirale Aktivität gegen Retroviren und Hepadnaviren auf. Die 50%ige Hemmkonzentration (IC<sub>50</sub>) von Tenofovir für den HIV-1 IIIIB -Laborstamm vom Wildtyp beträgt in lymphatischen Zell-Linien 1-6 µmol/l und für primäre HIV-1-Isolate vom Subtyp B in PBMCs 1,1 µmol/l. Tenofovir ist auch aktiv gegen die HIV-1-Subtypen A, C, D, E, F, G und O sowie gegen HIVBaL in primären Monozyten/Makrophagen. *In vitro* wirkt Tenofovir gegen HIV-2 mit einer IC<sub>50</sub> von 4,9 µmol/l in MT-4-Zellen und das Hepatitis B-Virus mit einer IC<sub>50</sub> von 1,1 µmol/l in HepG2 2.2.15 Zellen.

Die Wirksamkeit von Tenofovir gegen rekombinantes HIV-1 mit Didanosin-Resistenz-(L74V)-, Zalcitabin-Resistenz-(T69D)- und Multinukleosid-

## Viread®

Resistenzmutationen (Q151M-Komplex) bewegt sich innerhalb des Zweifachen der Wildtyp-IC50. Die Aktivität von Tenofovir gegen HIV-1-Stämme mit Zidovudin-assoziierten Mutationen scheint von Typ und Anzahl dieser Resistenzmutationen abhängig zu sein. Bei Auftreten der Mutation T215Y wurde ein zweifacher Anstieg der IC50 beobachtet. Bei 10 Proben mit multiplen Zidovudin-assoziierten Mutationen (Mittel 3,4), wurde im Mittel eine 3,7-fache Erhöhung der IC50 beobachtet (Bereich 0,8 bis 8,4).

Multinukleosid-resistente HIV-1-Viren mit T69S-Doppelinsertionen weisen eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir auf (IC<sub>50</sub> >10-fach). Tenofovir zeigt volle Aktivität gegen HIV-1-Viren mit K103N- oder Y181C-Mutationen, die gegen nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren resistent sind. Eine Kreuzresistenz mit Proteaseinhibitor-Resistenzmutationen ist nicht zu erwarten, da der Zielort unterschiedliche virale Enzyme sind.

*In vitro* wurden HIV-1-Stämme mit einer um das Dreifache verringerten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir und einer K65R-Mutation der reversen Transkriptase selektiert. Diese K65R-Mutation der reversen Transkriptase kann auch bei Zalcitabin, Didanosin und Abacavir selektiert werden und verursacht eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Zalcitabin, Didanosin, Abacavir und Lamivudin (um das 14-, 4-, 3- bzw. 25-fache). Tenofovir Disoproxilfumarat muss bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, welche mit dem Virenstamm, der die Mutation K65R trägt, infiziert sind, vermieden werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Die klinische Aktivität von Tenofovir Disoproxilfumarat wurde nicht gegen Hepatitis B-Virus (HBV) beim Menschen untersucht. Es ist nicht bekannt, ob die Behandlung von mit HIV-1 und HBV-infizierten Patienten zu einer Entwicklung von HBV Resistenz gegen Tenofovir Disoproxilfumarat oder andere Arzneimittel führen wird. Seite 11

### Klinische Wirksamkeit

Die Wirkung von Tenofovir Disoproxilfumarat bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen wurde in Studien über einen Zeitraum von 48 Wochen nachgewiesen. In der Studie GS-99-907 wurden 550 vorbehandelte Patienten während 24 Wochen mit Placebo oder mit 245 mg Tenofovir Disoproxil (als Fumarat) behandelt. Bei Studienbeginn betrug die mittlere CD4-Zahl 427 Zellen/mm<sup>3</sup>, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 3,4 log<sub>10</sub> Kopien/ml (wobei 78% der Patienten eine Viruslast von <5'000 Kopien/ml hatten) und die mittlere Dauer der vorherigen HIV-Behandlung 5,4 Jahre. Patienten mit >10'000 HIV RNA Kopien/ml wurden von der Studie ausgeschlossen. Deshalb ist der Nutzen von Tenofovir Disoproxilfumarat bei therapieerfahrenen Patienten mit mehr als 10'000 HIV RNA Kopien/ml zur Zeit unbekannt.

Die Genotypisierung der HIV-Isolate, die bei Studienbeginn an 253 Patienten durchgeführt wurde, ergab für 94% der Patienten HIV-1-Resistenzmutationen, assoziiert mit nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, 58% der Patienten hatten Proteaseinhibitor-assoziierte Mutationen und 48% Mutationen assoziiert mit nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren. In der Woche 24 waren die zeitlich gewichteten Durchschnittswerte für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert im Hinblick auf log<sub>10</sub> Plasma HIV-1 RNA Spiegel (DAVG<sub>24</sub>) -0,03 log<sub>10</sub> Kopien/ml für die Placebogruppe und -0,61 log<sub>10</sub> Kopien/ml für die Gruppe mit Tenofovir Disoproxil 245 mg (als Fumarat) (p <0,0001). Patienten, bei denen die HIV 3 oder mehr Thymidin-Analog-assoziierte Mutationen (TAMs) aufwiesen (einschliesslich M41L oder L210W reverse Transkriptase Mutationen) zeigten eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber der Tenofovir Disoproxilfumarat Therapie. Die virologische Antwort war drastisch reduziert bei Patienten, die HIV-Virenstämme mit 10-facher phänotypischer Zidovudin-Resistenz aufwiesen. Eine statistisch signifikante Differenz zum Vorteil von Tenofovir Disoproxil 245 mg (als Fumarat) wurde in den zeitlich gewichteten Durchschnittswerten für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 24 (DAVG<sub>24</sub>) im Hinblick auf den CD4-Wert beobachtet (+13 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Tenofovir Disoproxil 245 mg [als Fumarat] versus -11 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Placebo; p-Wert = 0,0008).

In der Woche 24 wiesen 45% der mit Tenofovir Disoproxilfumarat behandelten Patienten eine nicht nachweisbare Viruslast (<400 Kopien/ml) versus 13% bei den Placebo-behandelten Patienten auf (p-Wert <0,0001). Die antivirale Antwort auf Tenofovir Disoproxilfumarat hielt während 48 Wochen an (DAVG<sub>48</sub> betrug -0,57 log<sub>10</sub> Kopien/ml). Der Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA unter 400 bzw. 50 Kopien/ml betrug 41% bzw. 18%. Acht (2%) der mit Tenofovir Disoproxil 245 mg (als Fumarat) behandelten Patienten entwickelten die K65R Mutation innerhalb der ersten

48 Wochen. Die Studie GS-99-903 ist eine noch andauernde, aktiv kontrollierte Doppelblindstudie über 144 Wochen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tenofovir Disoproxil 245 mg (als Fumarat) versus Stavudin, wenn es in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten mit HIV-1-infizierten Patienten gegeben wird. Bei Studienbeginn betrug die mittlere CD4-Zahl 279 Zellen/mm<sup>3</sup>, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 4,91 log<sub>10</sub> Kopien/ml; 19% der Patienten hatten eine symptomatische HIV-1-Infektion und 18% hatten AIDS. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie nach HIV-1-RNA und CD4-Zahl gruppiert. Zu Studienbeginn hatten 43% der Patienten eine Viruslast von >100'000 Kopien/ml, und 39% wiesen CD4-Zellzahlen von <200 Zellen/ml auf.

Bei der Intent-To-Treat-Analyse wurden Patientendaten mit fehlenden Werten als virologisches Versagen eingestuft; nach 48 Behandlungswochen wiesen 87% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine HIV-1-RNA von <400 Kopien/ml auf; 82% der Patienten in der mit Tenofovir Disoproxil 245 mg (als Fumarat) behandelten Gruppe und 81% der Patienten in der Stavudin-Gruppe wiesen eine HIV-1-RNA von <50 Kopien/ml auf. Nach 48 Behandlungswochen war die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für HIV-1-RNA und CD4-Zahl bei beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (-3,09 log<sub>10</sub> Kopien/ml und +169 Zellen/mm<sup>3</sup> in der Gruppe mit Tenofovir Disoproxil 245 mg [als Fumarat] gegenüber -3,09 log<sub>10</sub> Kopien/ml und +167 Zellen/mm<sup>3</sup> in der Stavudin-Gruppe). Das dauerhafte Ansprechen auf die Behandlung mit Tenofovir Disoproxil 245 mg (als Fumarat) war unabhängig von den HIV-1-RNA-Werten und der CD4-Zahl bei Seite 12

Studienbeginn. Das Ansprechen in der Teilgruppe der mit non-Clade B HIV-infizierten Patienten (8%) war in Einklang mit demjenigen, das in der gesamten Studien-Population beobachtet wurde. Während 48 Wochen waren die häufigsten Resistenzmutationen, welche mit virologischem Versagen assoziiert waren, Efavirenz-assoziierte, nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)-Resistenzmutationen (4% der Patienten) sowie Lamivudin-assoziierte M184V/I Mutation (2,7% der Patienten), ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die K65R Mutation tauchte in einem leicht höheren Prozentsatz bei Patienten der Tenofovir Disoproxilfumarat Gruppe als bei der aktiven Kontrollgruppe auf (2,3% vs. 0,7%). In allen Fällen waren Efavirenz- oder Lamivudin-Resistenz entweder vorhergehend oder gleichzeitig mit der Entwicklung von K65R. Unter den Patienten, welche in der Tenofovir Disoproxilfumarat Gruppe mit einer Entwicklung von K65R fehlschlugen, erreichten 5/7 der Patienten anschliessend bei einem Wechsel auf neue Behandlungsschemata, die einen Proteaseinhibitor in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) miteinschlossen, volle virologische Kontrolle (<50 Kopien/ml). Ausgehend von sowohl genotypischen als auch phänotypischen Analysen gab es keine Hinweise auf andere Wege der Tenofovir-Resistenz.

### Pharmakokinetik

#### Absorption

Nach oraler Verabreichung von Tenofovir Disoproxilfumarat an HIV-infizierte Patienten wird Tenofovir Disoproxilfumarat schnell absorbiert und in Tenofovir umgewandelt. Bei nüchternen Einnahme wird die C<sub>max</sub> von Tenofovir nach ca. 1 Stunde erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir Disoproxilfumarat bei nüchternen Patienten betrug ca. 25%. Die Verabreichung von Tenofovir Disoproxilfumarat mit einer leichten Mahlzeit hat keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tenofovir. Wird Tenofovir Disoproxilfumarat jedoch nach einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt verabreicht, erhöht sich die orale Bioverfügbarkeit: Die AUC von Tenofovir stieg um ca. 40% und der C<sub>max</sub>-Wert um ca. 14%. Mahlzeiten verzögern die Zeit bis zum Erreichen des C<sub>max</sub>-Werts von Tenofovir um ungefähr eine Stunde. C<sub>max</sub> und AUC von Tenofovir betragen nach Mehrfachverabreichungen von Viread 245 mg einmal täglich nach einer Mahlzeit 326 ± 119 ng/ml und 3324 ± 1370 ng × h/ml. Tenofovir Disoproxilfumarat sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die Bioverfügbarkeit von Tenofovir zu erhöhen.

#### Distribution

Nach intravenöser Gabe wurde das Verteilungsvolumen von Tenofovir im Steady-State auf ca. 800 ml/kg geschätzt. Nach oraler Gabe von Viread verteilt sich Tenofovir in die meisten Gewebe; die höchsten Konzentrationen finden sich in den Nieren, der Leber und im Darminhalt (präklinische Studien). *In vitro* betrug die Proteinbindung von Tenofovir bei einer Tenofovir-Konzentration zwischen 0,01 und 25 µg/ml

weniger als 0,7% bei Plasmaproteinen bzw. 7,2% bei Serumproteinen.

#### Metabolismus

*In vitro* Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofovir Disoproxilfumarat noch Tenofovir als Substrate für CYP450-Enzyme dienen. Darüber hinaus hemmte Tenofovir *in vitro* auch bei Konzentrationen, die wesentlich höher (~300-fach) waren als die *in vivo* Konzentrationen, keinen Arzneimittel-Metabolismus durch eine der wichtigen humanen CYP450-Isoformen, die an der Arzneimittel-Biotransformation beteiligt sind (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 oder CYP2E1). Es gab eine geringfügige (6%) aber statistisch signifikante Reduzierung des CYP1A-Substrats. Ausgehend von den Resultaten von *in vitro* Experimenten und den bekannten Eliminationswegen ist es unwahrscheinlich, dass klinisch bedeutsame Arzneimittel-Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Viread und durch CYP450 metabolisierte Arzneimittel auftreten.

#### Elimination

Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch das aktive tubuläre Transportsystem (hOAT1), wobei nach intravenöser Verabreichung etwa 70-80% der Dosis als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden werden. Die Gesamt-Clearance wurde auf ca. 230 ml/h/kg (ca. 300 ml/min) geschätzt. Die renale Clearance wurde auf ca. 160 ml/h/kg (ca. 210 ml/min) geschätzt, was die glomeruläre Filtrationsrate übersteigt. Dies deutet darauf hin, dass die Seite 13

C<sub>max</sub> (ng/ml)

	(N= 8)	(N= 7)	(N= 8)
	Normal	Mässig	Schwer
		funktion	Eingeschränkte Leber-

aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt. Nach oraler Gabe liegt die terminale Halbwertszeit von Tenofovir bei ca. 12-18 Stunden.

Die Pharmakokinetik von Tenofovir war unabhängig von der Tenofovir Disoproxilfumarat-Dosis in einem Bereich von 75 bis 600 mg und blieb auch bei wiederholter Anwendung für alle Dosisstärken unbeeinflusst.

#### Kinetik spezieller Patientengruppen

##### Alter und Geschlecht

Tenofovir Disoproxilfumarat wurde an Patienten unter 18 Jahren und über 65 Jahre nicht untersucht. Beschränkte Daten bezüglich Pharmakokinetik von Tenofovir bei Frauen zeigten keinen ausgeprägten geschlechtsabhängigen Effekt. Es gibt keine speziellen pharmakokinetischen Untersuchungen bezüglich verschiedener ethnischer Gruppen.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die pharmakokinetischen Parameter von Tenofovir wurden nach Gabe einer Einzeldosis Tenofovir Disoproxil 245 mg an 40 nicht mit HIV-infizierten Patienten ermittelt, die unterschiedlich stark ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen aufwiesen, was auf Basis der Kreatinin-Clearance (Cl<sub>cr</sub>) bei Studienbeginn definiert wurde (normale Nierenfunktion bei Cl<sub>cr</sub> >80 ml/min; leichte Nierenfunktionsstörung bei Cl<sub>cr</sub> = 50-79 ml/min; mittelgradige Funktionsstörung bei Cl<sub>cr</sub> = 30-49 ml/min und schwerwiegende Funktionsstörung bei Cl<sub>cr</sub> = 10-29 ml/min). Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöhte sich die mittlere Tenofovir-Exposition (% Variationskoeffizient) von 2'185 (12%) ng × h/ml bei Patienten mit Cl<sub>cr</sub> >80 ml/min auf 3'064 (30%) ng × h/ml (leichte Nierenfunktionsstörung), 6'009 (42%) ng × h/ml (mittelgradige Funktionsstörung) bzw. 15'985 (45%) ng × h/ml (schwerwiegende Funktionsstörung). Es wird erwartet, dass die Dosisempfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, das Dosisintervall zu verlängern, zu höheren Plasma-Maximalkonzentrationen und geringeren C<sub>min</sub>-Werten führen wird als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Welche klinischen Folgen dies hat, ist nicht bekannt.

Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) (Cl<sub>cr</sub> <10 ml/min) erhöhten sich die Tenofovir-Konzentrationen zwischen den einzelnen Hämodialyse-Sitzungen im Verlauf von 48 Stunden beträchtlich, wobei ein mittlerer C<sub>max</sub>-Wert von 1'032 ng/ml und eine mittlere AUC 0-48 h von 42'857 ng × h/ml erreicht wurden. Es wird empfohlen, das Dosisintervall von Tenofovir Disoproxil 245 mg (als Fumarat) bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min anzupassen (siehe «Dosisierung/Anwendung» und «Kontraindikationen»).

Bei nicht hämodialysierten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <10 ml/min und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die Peritonealdialyse oder andere Dialyseformen anwenden, wurde die Pharmakokinetik von Tenofovir nicht untersucht. Tenofovir ist bei diesen Patienten kontraindiziert.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Eine Einzeldosis von 245 mg Tenofovir Disoproxil wurde an nicht HIV-infizierte Patienten verabreicht, die unterschiedlich stark ausgeprägte Leberfunktionsstörungen aufwiesen (Definition gemäss Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation). Wie die untenstehende Zusammenfassung zeigt, war die Pharmakokinetik von Tenofovir bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht gravierend verändert, weil die Sicherheit der Anwendung von Tenofovir bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht belegt wurde, wird die Anwendung von Tenofovir bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht empfohlen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).Seite 14

% CV	50,8%	43,5%	44,0%
Mittelwert (+34%)	2050	2310 (+13%)	2740
AUC (0-unendl.) (ng × h/ml)			
% CV	34,8%	46,0%	24,8%
Mittelwert	223	289 (+30%)	305 (+37%)
	(N= 8)	(N= 7)	(N= 8)
	Normal	Mässig	Schwer
funktion			
Eingeschränkte Leber-			

**Intrazelluläre Pharmakokinetik** In nicht proliferierenden humanen mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) betrug die intrazelluläre Halbwertszeit von Tenofovir Diphosphat ca. 50 Stunden. In phytohämaglutininstimulierten humanen mononukleären Zellen des peripheren Blutes betrug die intrazelluläre Halbwertszeit von Tenofovir Diphosphat ca. 10 Stunden.

**Präklinische Daten**

Präklinische Untersuchungen an Ratten, Hunden und Affen zeigten eine Zielorgantoxizität bezüglich des Gastrointestinaltrakts, der Niere, der Knochen und der Serumphosphat-Konzentration. Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen wurden durchgeführt. Es gab keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungs- oder Fertilitätsparameter bzw. Schwangerschaft oder fetale Parameter. Makroskopisch wurden keine Veränderungen an den Weichteilen oder Skeletten der Feten festgestellt. In peri-/postnatalen Toxizitätsstudien setzte Tenofovir Disoproxilfumarat den Lebensfähigkeits-Index und das Gewicht der Jungtiere herab. Genotoxizitätsstudien zeigten für Tenofovir Disoproxilfumarat im *in vivo* Mikronukleus-Test am Knochenmark von Mäusen ein negatives Ergebnis, waren jedoch positiv für die Auslösung von Vorwärtsmutationen im *in vitro* Maus-Lymphom-L5178Y-Zell-Assay, unabhängig davon, ob eine S9-Stoffwechsellaktivierung vorlag oder nicht. Im Ames-Test (Stamm TA 1535) war Tenofovir Disoproxilfumarat in zwei von drei Studien positiv, einmal mit S9-Mix (6,2- bis 6,8-facher Anstieg) und einmal ohne S9-Mix. Tenofovir Disoproxilfumarat war auch für ungeplante DNA Synthese in einem *in vivo/in vitro* ungeplanten DNA Synthese-Test in primären Hepatocyten von Ratten leicht positiv.

Bei einer Langzeit-Karzinogenitätsstudie nach oraler Verabreichung an Ratten zeigte Tenofovir Disoproxilfumarat kein karzinogenes Potential. Bei einer Langzeit-Karzinogenitätsstudie nach oraler Verabreichung an Mäusen ergaben sich einige Effekte im Duodenum: dosisabhängige epitheliale Hyperplasien ab der Dosis von 100 mg/kg/Tag, und eine niedrige Inzidenz von Tumoren bei der Dosis von 600 mg/kg/Tag. Der Tumorbildungsmechanismus bei Mäusen und dessen potentielle Relevanz für Mensch sind unsicher.

**Sonstige Hinweise**  
*Inkompatibilitäten*  
Nicht zutreffend.

**Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden. Seite 15

**Besondere Lagerungshinweise**

Viread wird in einer HDPE Flasche mit Kindersicherung geliefert und enthält ein Trockenmittel. Flasche nach Gebrauch gut verschliessen.

**Zulassungsvermerk**

56251 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaberin**

TRB Chemedica International SA, 1211 Genève 12.

**Stand der Information**

August 2006.

**Vistide®**

Pfizer AG

**Virostatikum**

**Zusammensetzung**

**Wirkstoff:** Cidofovirum anhydricum 375 mg.

**Hilfsstoffe:** Natrii hydroxidum ad pH 7,4, Acidum hydrochloridum ad pH 7,4, Aqua q.s. ad solutionem pro 5 ml.

**Eigenschaften/Wirkungen**

Cidofovir ist ein Cytidin-Analogon, mit *in vitro* und *in vivo* Aktivität gegen den humanen Cytomegalovirus (HCMV). Cidofovir-resistente Isolate, welche *in vitro* nach Exposition mit steigenden Konzentrationen von Cidofovir erhalten wurden, waren alle kreuzresistent gegen Ganciclovir, blieben aber empfindlich auf Foscarnet. Ganciclovir- oder Ganciclovir/Foscarnet-resistente Isolate, welche ebenfalls Cidofovir-resistent waren, wurden sowohl von nicht behandelten, als auch von Patienten unter Ganciclovir- oder Ganciclovir/Foscarnet-Therapie erhalten. Zurzeit tragen die Mehrheit der Ganciclovir resistenten Isolate die UL-97 Genprodukt (Phosphokinase) Mutation und sind empfindlich auf Cidofovir. Alle Isolate der DNS-Polymerase Mutanten mit Ganciclovir-Resistenz zeigten verminderte Empfindlichkeit auf Cidofovir.

Cidofovir ist aktiv in einigen, aber nicht allen CMV-Isolaten, welche gegen Foscarnet resistent sind, das Ausmass der Kreuzresistenz zu Foscarnet ist nicht bekannt.

Cidofovir unterdrückt die CMV-Replikation durch selektive Hemmung der viralen DNS-Synthese. Biochemische Daten unterstützen die selektive Hemmung von HSV-1, HSV-2 und CMV-DNS-Polymerasen durch Cidofovir-Diphosphat, den aktiven intrazellulären Metaboliten von Cidofovir. Cidofovir-Diphosphat hemmt diese viralen Polymerasen bei Konzentrationen, die 8-600mal tiefer liegen als diejenigen, die zur Hemmung der humanen alpha-, beta- und gamma-Zell-DNS-Polymerasen benötigt werden.

Der Einbau von Cidofovir in virale DNS führt zu einer Reduktion der viralen DNS-Syntheserate.

Cidofovir tritt durch Endocytose in die Zelle ein und wird zunächst zu Cidofovir-Monophosphat und anschliessend zu Cidofovir-Diphosphat phosphoryliert. Zusätzlich wird ein Cidofovir-Phosphat-Cholin-Addukt gebildet. Im Gegensatz zu Ganciclovir ist der Metabolismus von Cidofovir weder abhängig von viralen Infektionen noch wird er durch diese gefördert.

Die lang andauernde antivirale Wirkung von Cidofovir steht im Zusammenhang mit den Halbwertszeiten der Metaboliten (Cidofovir-Diphosphat: 17 bis 65 Stunden; Cidofovir-Phosphat-Cholin: 87 Stunden).

*In vitro* ist Cidofovir aktiv gegen CMV, ein Mitglied der Familie der Herpesviren. Eine antivirale Aktivität wird bei Konzentrationen festgestellt, die erheblich unter denen liegen, die in Zell-Monolayern zum Tod führen. Die *in vitro* Empfindlichkeit gegenüber Cidofovir wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Wachstumshemmung von Viren in Zellkulturen	
Virus	IC 50 (µM)
CMV (Wildtyp)	0,7 (±0,6)
Ganciclovir-resistente CMV	7,5 (±4,3)
Foscarnet-resistente CMV (±0,07)	0,59

Die *in vitro* Aktivität gegen humanes CMV wurde durch kontrollierte klinische Studien von Cidofovir für die Behandlung von CMV-Retinitis in Patienten mit AIDS bestätigt, wodurch sich im Vergleich zu den Kontroll-Patienten eine statistisch bedeutende zeitliche Verzögerung im Fortschreiten von CMV-Retinitis

bei Cidofovir-behandelten Patienten zeigen liess.

Bei Patienten, die eine ungenügende klinische Reaktion zeigen oder an rezidivierenden progredienten Retinitiden leiden, muss die Möglichkeit viraler Resistenz in Betracht gezogen werden.

**Pharmakokinetik**

**Absorption**

Die durchschnittliche Serumkonzentration von Cidofovir am Ende einer einstündigen Cidofovir-Infusion von 5 mg/kg mit gleichzeitiger Verabreichung von Probenecid betrug 19,6 (±7,18) µg/ml.

**Distribution**

Die Durchschnittswerte der gesamten Serum-Clearance, das Verteilungsvolumen im Steady-state und die Endausscheidungs-Halbwertszeit betragen 138 (±36) ml/h/kg, 388 (±125) ml/kg und 2,2 (±0,5) h. Die *in vitro* Proteinbindung von Cidofovir an Plasma oder Serumproteine lag bei 10% oder tiefer über einem Cidofovir-Konzentrationsbereich von 0,25-25 µg/ml.

**Elimination**

Cidofovir wird grösstenteils unverändert renal, durch Kombination von glomerulärer Filtration und tubulärer Sekretion eliminiert. In Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden in 24 Stunden 80-100% der intravenösen Dosis als unverändertes Cidofovir im Urin ausgeschieden. Es wurden keine Metaboliten von Cidofovir im Serum oder Urin nachgewiesen.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Zur Behandlung von CMV-Retinitis in AIDS-Patienten ohne Nierenfunktionsstörung bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von Ganciclovir und Foscarnet. Cidofovir muss zusammen mit Probenecid gegeben werden.

**Dosierung/Anwendung**

Vor jeder Verabreichung von Cidofovir sollten Serumkreatinin und Proteine im Urin bestimmt werden.

Die empfohlene Dosierung, Häufigkeit oder Infusionsrate darf nicht überschritten werden. Vor der Verabreichung muss Cidofovir in 100 ml einer 0,9% (normalen) physiologischen Kochsalzlösung verdünnt werden. Um das Risiko einer potentiellen Nephrotoxizität möglichst gering zu halten, muss mit jeder Cidofovir-Infusion Probenecid oral verabreicht und eine Vorhydratation mit intravenöser Kochsalzlösung vorgenommen werden.

**Dosierung bei Erwachsenen**

**Induktionsbehandlung**

Die empfohlene Cidofovir-Dosis beträgt 5 mg/kg Körpergewicht (als intravenöse Infusion über einer Stunde bei konstanter Infusionsrate) einmal wöchentlich während zwei aufeinanderfolgenden Wochen.

**Erhaltungsdosis**

Zwei Wochen nach Abschluss der Induktionsbehandlung sollten 5 mg/kg Körpergewicht Cidofovir (als intravenöse Infusion über einer Stunde bei konstanter Infusionsrate) einmal alle zwei Wochen verabreicht werden.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion während der Behandlung muss die Cidofovir-Dosis bei einem Anstieg des Serumkreatinins um 0,3-0,4 mg/dl über den Ausgangswert von 5 mg/kg auf 3 mg/kg reduziert werden.

Die Cidofovir Behandlung sollte abgebrochen werden, falls das Serumkreatinin um ≥44 µmol/L (≥0,5 mg/dl) ansteigt oder falls eine anhaltende Proteinurie ≥2+ entwickelt wird. Es wird empfohlen, eine intravenöse Hydratation durchzuführen.

**Probenecid**

Ein Probenecid-Zyklus, oral mit jeder Cidofovir-Dosis verabreicht, kann das potentielle Risiko einer Nephrotoxizität reduzieren. In den klinischen Studien, die zur Evaluation der klinischen Wirksamkeit von Bedeutung waren, wurde Probenecid gleichzeitig mit Cidofovir verabreicht.

Um das Risiko einer möglichen Nephrotoxizität möglichst gering zu halten, sollte deshalb mit jeder Cidofovir-Dosis eine Behandlung mit oral verabreichtem Probenecid vorgenommen werden.

2 g sollten 3 Stunden vor der Cidofovir Infusion verabreicht werden, sowie je 1 g 2 und 8 Stunden nach Beendigung der einstündigen Cidofovir-Infusion (insgesamt 4 g). Um das potentielle Auftreten von Nausea und/oder Erbrechen, die in Verbindung mit der Verabreichung von Probenecid auftreten können, zu verringern, sollten Patienten dazu angehalten werden, vor jeder Probenecid-Dosis etwas zu essen. Die Verabreichung eines Antiemetikums kann notwendig sein. Bei Patienten, die bei Einnahme von Probenecid Allergie- oder Überempfindlichkeits-Symptomen aufweisen (z.B. Ausschlag, Fieber, Schüttelfrost und Anaphylaxie), sollte eine prophylaktische oder therapeutische Verabreichung eines geeigneten Antihistaminikums und/oder Paracetamol in Betracht gezogen



## Vistide®

werden (siehe unter «Kontraindikationen»).

### Hydratation

Um das Risiko einer möglichen Nephrotoxizität möglichst gering zu halten, sollten den Patienten unmittelbar vor jeder Cidofovir-Infusion insgesamt 1000 ml einer 0,9% (normalen) physiologischen Kochsalzlösung intravenös verabreicht werden. Patienten, die eine zusätzliche Flüssigkeitsbelastung tolerieren können, können mit jeder Cidofovir-Dosis bis zu 2000 ml einer 0,9% (normalen) physiologischen Kochsalzlösung intravenös erhalten. Die ersten 1000 ml sollten über 1-2 Stunden unmittelbar vor der Cidofovir-Infusion verabreicht werden. Die zweiten 1000 ml, falls diese verabreicht werden, sollten gleichzeitig mit der Cidofovir-Infusion über 1-3 Stunden oder unmittelbar nach der Cidofovir-Infusion verabreicht werden.

### Spezielle Dosierungsanweisungen

#### Patientinnen

Die Erfahrung mit Vistide bei Patientinnen ist begrenzt.

#### Dosierung bei älteren Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cidofovir für die Behandlung von CMV in Patienten über 60 Jahre wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten oft eine verringerte glomeruläre Funktion aufweisen, sollte vor und während der Verabreichung von Cidofovir der Überwachung der Nierenfunktion besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

#### Dosierung bei Kindern und Säuglingen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cidofovir für die Behandlung von CMV in Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Die Verabreichung von Cidofovir an Kindern und Säuglingen wird deshalb nicht empfohlen.

#### Dosierung bei Niereninsuffizienz

Die Verabreichung von Cidofovir bei Niereninsuffizienz ist kontraindiziert (siehe unter «Kontraindikationen»).

Eine Cidofovir-Behandlung sollte bei Patienten mit Serumkreatinin  $>133 \mu\text{mol/l}$  ( $>1,5 \text{ mg/dl}$ ), einer Kreatinin-Clearance von  $\leq 0,92 \text{ ml/s}$  ( $\leq 55 \text{ ml/min}$ ) oder  $\geq 2+$  Proteinurie ( $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ) nicht begonnen werden, da die optimalen Induktions- und Erhaltungsdosen bei Patienten mit mässiger bis schwerer Nierenschädigung nicht bekannt sind.

#### Dosierung bei Leberinsuffizienz

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cidofovir bei Patienten mit Lebererkrankungen wurde nicht untersucht.

#### Hinweise zur Überwachung

Proteinurie scheint ein frühes und empfindliches Anzeichen für eine Cidofovir-induzierte Nephrotoxizität zu sein. Der Serumkreatinin- und Urinproteinspiegel in Patienten, die Cidofovir erhalten sollen, müssen anhand von Proben bestimmt werden, die innerhalb von 24 Stunden vor der Verabreichung jeder Cidofovir-Dosis entnommen werden. Bei Patienten mit Proteinurie  $\geq 2+$  sollte eine intravenöse Hydratisierung durchgeführt und der Test wiederholt werden. Bei Bestätigung der Resultate sollte die Cidofovir-Behandlung abgebrochen werden.

Eine fortgesetzte Verabreichung von Cidofovir an Patienten mit andauernder Proteinurie  $\geq 2+$  nach der intravenösen Hydratation kann ein Hinweis für proximale Tubulusstörungen sein, einschliesslich Glucosurie, Absinken von Serumphosphat, der Harnsäure und Bicarbonat sowie eine Erhöhung des Serumkreatinins. Während der Behandlung sollten diese Parameter vor jeder Infusion bestimmt werden und im Fall von abnormen Werten sollte die Therapie abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Cidofovir-Therapie bei vollständiger Genesung wurde nicht untersucht.

Vor jeder Cidofovir-Dosis sollte auch die Leukozytenzahl bestimmt und ein neutrophiles Differentialblutbild erstellt werden.

Bei Patienten, die Cidofovir erhalten, sollten regelmässige ophthalmologische Nachuntersuchungen - inklusive IOP-Messungen - durchgeführt werden.

Durch «high-flux»-Hämodialyse werden die Cidofovir-Serumspiegel um etwa 75% reduziert.

#### Hinweise zur Anwendung

Wie bei allen parenteralen Präparaten, sollten die Vistide Ampullen vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden.

Cidofovir ist als potentielles humanes Karzinogen anzusehen.

Angemessene Vorsichtsmassnahmen und geeignete Sicherheitsausrüstungen werden für die Zubereitung, Verabreichung und Entsorgung von Vistide empfohlen. Die Zubereitung von Vistide sollte in einem biologischen Sicherheitsschrank unter «laminar flow» erfolgen. Das Personal, welches das Arzneimittel vorbereitet, sollte Handschuhe, Schutzbrille und Schutzkleidung tragen. Falls Vistide mit der Haut in Kontakt kommt, sofort gründlich mit Wasser waschen und spülen. Überschüssiges Vistide und sämtliche anderen

Materialien, die bei der Zubereitung und Verabreichung der Zumischung verwendet wurden, sollten in einem dichten und stossfesten Behälter zur Entsorgung gegeben werden.

Unter aseptischen Bedingungen wird die entsprechende Vistide-Dosis mit einer Spritze von der Stechampulle entnommen und in einem Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9% (normaler) physiologischer Kochsalzlösung transferiert und gründlich gemischt. Das gesamte Volumen sollte bei konstanter Infusionsgeschwindigkeit über 1 Stunde mit einer Standard-Infusionspumpe intravenös verabreicht werden. Vistide sollte durch medizinisches Personal, das über die entsprechende Erfahrung in der Pflege von AIDS-Patienten verfügt, verabreicht werden.

### Anwendungseinschränkungen

#### Kontraindikationen

Cidofovir ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, und bei Patienten mit Nierenschädigung [Serumkreatinin  $>133 \mu\text{mol/l}$  ( $>1,5 \text{ mg/dl}$ ) oder Kreatinin-Clearance  $\leq 0,92 \text{ ml/s}$  ( $\leq 55 \text{ ml/min}$ ) oder  $\geq 2+$  Proteinurie ( $\geq 100 \text{ mg/dl}$ )].

Die gleichzeitige Verabreichung von Cidofovir und anderen potentiell nephrotoxischen Medikamenten wie Aminoglycoside, Amphotericin B, Foscarnet, intravenöses Pentamidin und Vancomycin ist kontraindiziert. Solche Medikamente müssen 7 Tage vor Behandlungsbeginn mit Cidofovir abgesetzt werden.

Eine direkte intraokulare Injektion von Cidofovir ist kontraindiziert, da dies zu einer signifikanten Senkung des Augeninnendruckes und Schädigung der Sicht führen kann.

Patienten, die wegen einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeit gegenüber dem Präparat oder anderen Medikamenten auf Sulfonamidbasis kein Probenecid einnehmen können, sollten kein Cidofovir erhalten. Die Verabreichung von Cidofovir sollte in diesem Fall nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt. Ein Desensibilisierungsprogramm gegen Probenecid wird nicht empfohlen.

Vistide ist während der Schwangerschaft/Stillzeit kontraindiziert.

#### Vorsichtsmassnahmen

Akutes Nierenversagen, das zu Dialyse und Todesfällen führte, ist schon nach ein oder zwei Dosen Vistide beobachtet worden (siehe unter «Kontraindikationen» und unter «Vorsichtsmassnahmen; Nierenschädigung»).

Cidofovir sollte nur als intravenöse Infusion verabreicht werden. Cidofovir sollte nur in Venen mit ausreichendem Blutfluss infundiert werden, damit eine rasche Verdünnung und Verteilung gewährleistet wird. Die Therapie sollte mit der oralen Verabreichung von Probenecid und einer angemessenen intravenösen Vorhydratation mit physiologischer Kochsalzlösung begleitet sein.

Ausserdem muss vor jeder Cidofovir-Verabreichung die Nierenfunktion (Serumkreatinin und Urinprotein) geprüft werden. Bei Änderungen der Nierenfunktion soll die Behandlung unterbrochen und wenn möglich abgebrochen werden (siehe unter «Dosierung/Anwendung»).

#### Nierenschädigung

Die dosisabhängige Nephrotoxizität ist die bedeutendste Dosis-limitierende Toxizität in Verbindung mit der Verabreichung von Cidofovir. Eine durch Urinanalyse in einem klinischen Labor gemessene Proteinurie kann ein frühzeitiger Indikator für Nephrotoxizität sein. Patienten, die wöchentliche intravenöse Cidofovir-Dosen von 0,5 oder 1,0 mg/kg ohne Begleitmedikation von Probenecid und mit oder ohne intravenöse Vorhydratation mit physiologischer Kochsalzlösung erhielten, wiesen keine bedeutende Nephrotoxizität auf [definiert durch Serumkreatinin  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 2,0 \text{ mg/dl}$ )], während Patienten mit 3,0, 5,0 oder 10,0 mg/kg ohne Begleitmedikation von Probenecid, nachweislich proximale Schädigungen der Tubuluszellen, einschliesslich Glucosurie, und ein Absinken des Serumphosphats, Harnsäure und Bicarbonat, sowie ein Ansteigen des Serumkreatinins entwickelt haben. In einigen Patienten konnten die Anzeichen einer Nephrotoxizität teilweise rückgängig gemacht werden.

#### Hämatologie

Eine reversible Neutropenie wurde in Patienten, die Cidofovir erhielten, beobachtet. In einigen Fällen fand eine Resolution bei fortgesetzter Cidofovir-Therapie statt und in anderen Fällen im Anschluss an das Absetzen des Präparates.

#### Labortests

Vor der Verabreichung jeder Cidofovir-Dosis müssen Nierenfunktionstests (routinemässige Urinanalyse und Serumkreatinin) durchgeführt und die Ergebnisse überprüft werden. Neutrophilen-Zählungen sollten ebenfalls regelmässig durchgeführt werden.

### Andere

Cidofovir ist als potentielles humanes Karzinogen anzusehen.

Vorsicht ist bei Patienten mit Diabetes mellitus geboten, aufgrund des potentiellen Risikos der Entwicklung einer okulären Hypotonie.

Männliche Patienten sollten darüber informiert werden, dass in Tieren Cidofovir eine Abnahme des Hodengewichts und eine Hypospermie verursachte. Auch wenn diese Befunde in klinischen Studien von Cidofovir nicht beobachtet wurden, könnten diese Veränderungen auch beim Menschen auftreten und zur Infertilität führen. Männer sollten darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Cidofovir und 3 Monate im Anschluss daran kontrazeptive Methoden anwenden sollten.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschafts-Kategorie D.

Cidofovir ist in Ratten und Kaninchen embryotoxisch in subtherapeutischen Dosen. Ein signifikant erhöhtes Auftreten von externen Weichteil- und Skelett-Missbildungen wurde in Kaninchen bei 1,0 mg/kg/Tag festgestellt, was auch für das Muttertier toxisch war.

Es sind keine Studien bei schwangeren Frauen verfügbar. Aus diesem Grund soll das Medikament während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.

Frauen im gebärfähigem Alter sollten darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Cidofovir ein effektives Kontrazeptivum benutzen sollten.

Es ist nicht bekannt, ob Cidofovir in die Muttermilch übergeht. Da viele Substanzen mit der Muttermilch ausgeschieden werden, sollten stillende Mütter angewiesen werden, die Behandlung mit Cidofovir abzusetzen oder abzustellen, falls sie weiterhin mit Cidofovir behandelt werden. In schwangeren Ratten wurde ein Passieren der Plazenta-Schranke von Verbindungen, die mit dem Arzneimittel zusammenhängen, beobachtet. Die Ausscheidung von mit dem Arzneimittel zusammenhängenden Verbindungen in die Muttermilch wurde nicht untersucht.

### Unerwünschte Wirkungen

In kontrollierten klinischen Studien mit Patienten mit AIDS und CMV-Retinitis, sind folgende häufig auftretende Nebenwirkungen beobachtet worden: Proteinurie (51%), Fieber (43%), Asthenie (32%), Nausea mit Erbrechen (26%) und Ausschlag (19%). Diese Häufigkeitsangaben wurden unabhängig vom Studienmedikament (Cidofovir oder Probenecid) und vom Schweregrad berechnet.

Folgende unerwünschte Wirkungen, die in mindestens 5% der Patienten auftraten, wurden als schwerwiegend eingestuft: Proteinurie (13%), Neutropenie (10%), Fieber (9%), Tod (8%), Infektionen (8%), erhöhtes Serumkreatinin (8%), Dyspnoe (7%), Pneumonie (7%), Asthenie (6%) und Nausea mit Erbrechen (5%). Alle während der Studie aufgetretenen Todesfälle wurden AIDS-Komplikationen und nicht der Verabreichung von Cidofovir zugeschrieben.

Folgende unerwünschte Wirkungen traten in mindestens 10% der Patienten auf und sind möglicherweise oder wahrscheinlich auf Cidofovir zurückzuführen: Proteinurie (41%), Neutropenie (18%), Asthenie (15%), erhöhtes Serumkreatinin (14%), Fieber (13%), Alopezie (12%) und Nausea ohne Erbrechen (10%).

Davon wurden folgende als schwerwiegend eingestuft und traten bei mindestens 5% der Patienten auf: Proteinurie (11%), Neutropenie (9%) und erhöhtes Serumkreatinin (7%).

Folgende unerwünschte Wirkungen traten in mindestens 10% der Patienten auf und sind möglicherweise oder wahrscheinlich auf Probenecid zurückzuführen: Fieber (18%), Ausschlag (13%), Nausea mit Erbrechen (12%) und Nausea ohne Erbrechen (10%).

Eine Senkung des Augeninnendruckes ( $\geq 50\%$  Absinken von der Basislinie bei der Vorbehandlung) trat in 9% der Patienten auf.

In klinischen Phase II- und Phase III-Studien mit Cidofovir wurden bei 10% der Patienten, die mit einer Erhaltungsdosis von 5 mg/kg und bei 4% der Patienten, die mit einer Erhaltungsdosis von 3 mg/kg behandelt wurden, Iritis/Uveitis beobachtet. (Die Dosierung 3 mg/kg wurde in klinischen Studien untersucht, entspricht aber nicht der empfohlenen Dosierung.) Berichte über Iritis und Uveitis wurden auch als Spontanmeldungen erhalten. Normalerweise sprechen Patienten auf die Behandlung mit topischen Kortikosteroiden, mit oder ohne topischen zyklologischen Substanzen, an. Vistide sollte abgesetzt werden, falls mit einem topischen Kortikosteroid keine Besserung eintritt, die Situation sich verschlechtert oder falls eine Iritis/Uveitis nach erfolgreicher Behandlung wieder auftritt.

Ein Absinken des Serumbicarbonates mit proximaler Schädigung der Tubuluszellen und Nierenschwund (einschliesslich Fanconi's Syndrom) wurde bei mit Vistide behandelten Patienten beobachtet.



Es wurde auch über fatale Fälle von metabolischer Azidose im Zusammenhang mit Leberfunktionsstörung und Pankreatitis berichtet.

#### Interaktionen

Probenecid ist dafür bekannt, dass es mit dem Metabolismus oder der renalen tubulären Sekretion vieler Substanzen (z.B. Paracetamol, Acyclovir, Angiotensin-konvertierende Enzyminhibitoren, Aminosalicylsäure, Barbiturate, Benzodiazepine, Bumetanid, Clofibrat, Methotrexat, Famotidin, Furosemid und nicht steroidale anti-inflammatorische Mittel, Theophyllin und Zidovudin) interagiert.

Patienten, die mit Zidovudin behandelt werden, sollten vorübergehend die Einnahme von Zidovudin einstellen oder an den Tagen, an denen Cidofovir verabreicht wird, ihre Zidovudin-Dosis um 50% reduzieren, da Probenecid die metabolische Clearance von Zidovudin vermindert.

Die Interaktionen von Cidofovir, Probenecid und anderen anti-HIV-Wirkstoffen, einschliesslich HIV-Protease-Inhibitoren, wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

#### Überdosierung

Es sind zwei Fälle einer Cidofovir-Überdosierung aufgetreten. In beiden Fällen erfolgte die Überdosierung während der ersten Einleitungsdosis, und es wurde keine weitere Cidofovir-Therapie verabreicht. Ein Patient erhielt eine Einzeldosis von 16,4 mg/kg, der andere eine Einzeldosis von 17,3 mg/kg als Einzeldosen. Beide Patienten wurden hospitalisiert und erhielten prophylaktisch orales Probenecid und kräftige Hydratation während einem Zeitraum von 3-7 Tagen. Bei einem Patient trat eine geringe vorübergehende Veränderung der Nierenfunktion auf, während beim anderen keine Veränderung der Nierenfunktion auftrat.

#### Sonstige Hinweise

##### Inkompatibilitäten

Die chemische und physikalische Stabilität von Vistide in Kochsalzlösung wurde in Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Ethylen/Propylen-Kopolymer und in PVC-Sets mit Ausgängen für die i.v. Administration geprüft.

Es sind keine Daten verfügbar, die eine Zumischung von anderen Substanzen unterstützen. Die Kompatibilität mit Ringer-Lösung, Ringer-Lösung mit Laktat oder bakteriostatischen Infusionsflüssigkeiten ist nicht untersucht worden.

##### Haltbarkeit

Vistide ist bei Raumtemperatur (15-30 °C) zu lagern. Falls die Vistide-Infusionsmischungen nicht sofort nach dem Mischen verwendet werden, können sie vorübergehend im Kühlschrank (2-8 °C) bis zu 24 Stunden gelagert werden, wenn die Rekonstitution unter aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde. Ein Lagern über 24 Stunden oder Einfrieren wird nicht empfohlen. Gekühlte Lösungen sollen vor dem Gebrauch auf Raumtemperatur erwärmt werden. Angebrochene Ampullen müssen fachgerecht entsorgt werden.

Das Präparat darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP.» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### IKS-Nummern

54310.

#### Stand der Information

Mai 2000.

RL88

## Zometa®

Novartis Pharma Schweiz AG

#### AMZV 9.11.2001

#### Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Acidum Zoledronicum (ut A. Zoledronicum monohydricum).

**Hilfsstoffe:** Natrii citras, Mannitolium, Aqua ad inject. pro 5 ml.

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Stechampulle mit Infusionskonzentrat, 4 mg Acidum Zoledronicum anhydricum.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen solider Tumoren und bei multiplem Myelom in Verbindung mit einer antineoplastischen Standardtherapie.

Behandlung der malignen Hyperkalzämie (HCM).

#### Dosierung/Anwendung

##### Dosierung bei Erwachsenen und älteren Patienten

Die empfohlene Dosis beträgt 4 mg. Das Zometa-Infusionskonzentrat (4 mg/5 ml) wird mit 100 ml 0,9% Natriumchlorid- oder 5% Glukoselösung weiterverdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht. Die Dauer der Infusion darf nicht weniger als 15 min be-

tragen (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei maligner Hyperkalzämie (albuminkorrigierter Serumkalziumspiegel  $\geq 3,0$  mmol/l oder 12 mg/dl) wird eine einmalige Infusion verabreicht.

Vor der Gabe von Zometa muss der Flüssigkeitsstatus des Patienten kontrolliert werden. Eine Flüssigkeitszufuhr sollte dem klinischen Zustand entsprechend erfolgen.

Bei Knochenmetastasen und multiplem Myelom wird Zometa alle 3-4 Wochen verabreicht. Die Patienten sollten zusätzlich 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D pro Tag oral erhalten.

Die Behandlung mit Zometa von Patienten mit HCM und schwerer Niereninsuffizienz sollte nur nach einer Abwägung des Nutzens und der Risiken der Behandlung in Betracht gezogen werden. In klinischen Studien wurden Patienten mit einem Serum-Kreatinin  $>400$   $\mu\text{mol/l}$  oder  $>4,5$  mg/dl ausgeschlossen. Bei HCM-Patienten mit einem Serum-Kreatinin  $<400$   $\mu\text{mol/l}$  oder  $<4,5$  mg/dl sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

##### Patienten mit Knochenmetastasen

Bei Beginn der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom oder mit Knochenmetastasen solider Tumoren mit Zometa, sollten die Serum-Kreatinin-Werte und die Kreatinin-Clearance (CrCl) bestimmt werden. CrCl wird aufgrund des Serum-Kreatinin-Wertes mit Hilfe der Cockcroft-Gault Formel berechnet. Zometa wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl  $<30$  ml/min) vor Beginn der Therapie nicht empfohlen. In klinischen Studien mit Zometa wurden Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Wert von  $>265$   $\mu\text{mol/l}$  oder  $>3,0$  mg/dl ausgeschlossen.

Bei Patienten mit Knochenmetastasen und leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 30-60 ml/min) vor Beginn der Behandlung werden die folgenden Zometadosierungen empfohlen (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»): Bei CrCl  $>60$  ml/min, 4,0 mg; bei CrCl 50-60 ml/min, 3,5 mg; bei CrCl 40-49 ml/min, 3,3 mg und bei CrCl 30-39 ml/min, 3,0 mg. Die Dosierungen wurden unter der Annahme einer Ziel AUC von 0,66 (mg  $\times$  h/l) (CrCl= 75 ml/min) berechnet. Es wird erwartet, dass die reduzierten Dosen für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen die gleichen AUC erreichen wie jene, die bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 75 ml/min gemessen werden.

Nach Beginn der Behandlung sollte der Serum-Kreatinin-Wert vor jeder Zometa-Dosis gemessen werden und die Behandlung unterbrochen werden, falls sich die Nierenfunktion verschlechtert. In klinischen Studien war die Verschlechterung der Nierenfunktion wie folgt definiert:

Bei normalem Serum-Kreatinin-Ausgangswert ( $<1,4$  mg/dl) eine Erhöhung von  $\geq 0,5$  mg/dl und bei abnormalem Serum-Kreatinin-Ausgangswert ( $>1,4$  mg/dl) eine Erhöhung von  $\geq 1,0$  mg/dl.

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Zometa erst dann erneut aufgenommen, wenn die Kreatinin-Werte nur noch maximal 10% über dem Ausgangswert lagen (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Zometa sollte wieder in der gleichen Dosierung gegeben werden, wie vor dem Unterbruch der Therapie.

##### Hinweise zur Herstellung von reduzierten Dosierungen von Zometa

Aufziehen des entsprechenden Volumens des Konzentrates wie folgt:

4,4 ml für eine 3,5 mg Dosis;

4,1 ml für eine 3,3 mg Dosis;

3,8 ml für eine 3,0 mg Dosis.

Das aufgezoogene Volumen des Konzentrates muss mit 100 ml 0,9% Natriumchlorid- oder 5% Glukoselösung weiterverdünnt werden. Die Dosis soll als einzelne intravenöse Infusion gegeben werden, welche nicht weniger als 15 min dauern darf.

##### Dosierung bei Leberinsuffizienz

Da für die Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nur wenige klinische Daten verfügbar sind, können für diese Patienten keine speziellen Empfehlungen gegeben werden.

Bei Kindern und Jugendlichen wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Zometa nicht untersucht.

#### Kontraindikationen

Zometa ist während Schwangerschaft und Stillzeit, bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Zoledronsäure, anderen Bisphosphonaten oder einem der anderen Bestandteile von Zometa kontraindiziert.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Vor der Applikation von Zometa muss eine adäquate Hydratation der Patienten gewährleistet werden. Eine Hyperhydratation ist bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz zu vermeiden. Die Serumspiegel von Kalzium, Phosphat und Magnesium als

auch das Serum-Kreatinin sollten nach Einleitung der Therapie mit Zometa sorgfältig überwacht werden.

Nach Schilddrüsenoperationen können die Patienten infolge eines relativen Hypoparathyreoidismus besonders anfällig für eine Hypokalzämie sein.

Bei Auftreten von Hypokalzämie, Hypophosphatämie oder Hypomagnesiämie kann eine kurzzeitige Substitution notwendig werden. Patienten mit unbehandelter Hyperkalzämie haben im Allgemeinen eine gewisse Nierenfunktionsstörung, weshalb eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden sollte.

Bei der Entscheidung zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen zur Prävention skelettbezogener Ereignisse sollte berücksichtigt werden, dass der Behandlungseffekt nach 2-3 Monaten einsetzt.

Bei Patienten mit HCM, bei denen sich Hinweise auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion ergeben, ist darauf zu achten, dass der potenzielle Nutzen einer weiteren Behandlung mit Zometa gegenüber möglichen Risiken überwiegt. Wird Zometa über einen Zeitraum von weniger als 15 Minuten infundiert, ist das Risiko einer Kreatininerhöhung 2fach erhöht. Die Infusionszeit sollte daher mindestens 15 Minuten dauern und dies sollte sorgfältig überwacht werden. Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen können, sind unter anderem Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörungen, weitere Zyklen von Zometa oder anderen Bisphosphonaten, sowie die Gabe nephrotoxischer Arzneimittel oder kürzere Infusionszeiten als empfohlen. Obwohl das Risiko bei einer Dosierung von 4 mg über mindestens 15 min reduziert wird, kann eine Verschlechterung der Nierenfunktion trotzdem auftreten. Ein Anstieg des Serum-Kreatinins wurde auch unter chronischer Anwendung von Zometa bei empfohlener Dosis für die Prävention von skelettbezogenen Erkrankungen bei einigen Patienten beobachtet, allerdings seltener.

Patienten sollten ihre Serum-Kreatinin-Werte vor jeder Dosis Zometa bestimmen lassen. Bei Patienten mit Knochenmetastasen und leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung werden bei Behandlungsbeginn tiefere Zometadosierungen empfohlen. Bei Patienten, die während der Behandlung Hinweise auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion zeigen, sollte Zometa erst wieder verabreicht werden, wenn die Kreatinin-Werte innerhalb von 10% des Ausgangswertes zurückgekehrt sind (s. «Dosierung/ Anwendung»).

Bisphosphonate wurden mit Berichten über Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. Die Kreatininwerte sollten regelmässig kontrolliert werden: in klinischen Studien wurden bei Patienten mit Prostatakarzinom unter Behandlung mit Zometa bei 5,4% der Patienten, mit Placebo bei 1,3% der Patienten Kreatininerhöhungen Grad 3 beobachtet. Wegen des Fehlens von Daten zur klinischen Verträglichkeit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Serum-Kreatinin  $\geq 400$   $\mu\text{mol/l}$  oder  $\geq 4,5$  mg/dl Kreatinin-Clearance  $<30$  ml/min) kann die Anwendung von Zometa bei diesen Patienten nicht empfohlen werden. Bei Krebspatienten, die eine Behandlung erhielten die Bisphosphonate enthalten wurde von Fällen von Kieferosteonekrose berichtet. Viele dieser Patienten haben auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide bekommen. Die Mehrheit der gemeldeten Fälle wurden mit zahnärztlichen Eingriffen wie z.B. Zahnextraktionen assoziiert. Viele zeigten Zeichen lokaler Infektionen einschliesslich Osteomyelitis.

Vor Beginn der Behandlung mit Bisphosphonaten sollte bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren (z.B. Krebs, Chemotherapie, Kortikosteroide, schlechte Mundhygiene) eine zahnärztliche Untersuchung unter Berücksichtigung angemessener zahnmedizinischer Prävention in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung sollte bei diesen Patienten wenn möglich auf invasive Zahnbehandlungen verzichtet werden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Kieferosteonekrose entwickeln, können zahnchirurgische Eingriffe den Zustand verschlimmern. Für Patienten, die eine Zahnbehandlung benötigen, liegen keine Daten vor, die nahelegen, dass eine Unterbrechung der Behandlung mit Bisphosphonaten zur Reduktion des Risikos einer Kieferosteonekrose führt. Die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes sollte den Therapieplan aufgrund der Nutzen-Risiko-Beurteilung für jeden einzelnen Patienten bestimmen.

#### Interaktionen

In klinischen Studien wurde Zometa gemeinsam mit häufig verwendeten Zytostatika sowie mit Diuretika, Antibiotika und Analgetika angewendet, ohne dass klinisch erkennbare Wechselwirkungen festgestellt wurden. Spezielle klinische Interaktionsstudien wurden nicht durchgeführt. Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden

## Zometa®

verabreicht werden, weil beide Substanzklassen einen additiven kalziensenkenden Effekt zeigen können, der zu erniedrigten Serumkalzium-Spiegeln über längere Zeiträume als erforderlich führen kann. Vorsicht ist geboten, wenn Zometa zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die möglicherweise ebenfalls die Nierenfunktion beeinträchtigen könnten. Es ist auch auf eine möglicherweise während der Behandlung auftretende Hypomagnesiämie zu achten. Bei Patienten mit multiplem Myelom kann das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht sein, wenn intravenös gegebene Bisphosphonate zusammen mit Thalidomid angewendet werden.

### Schwangerschaft/Stillzeit

#### Schwangerschaft

In reproduktionstoxikologischen Studien wurden bei Ratten embryotoxische und teratogene Effekte beobachtet. Beim Kaninchen traten keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen auf, allerdings konnten wegen maternotoxischen Effekten keine wesentlich übertherapeutische Dosen appliziert werden.

Weil keine Erfahrungen mit Zometa während der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen vorliegen, sollte Zometa während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (s. «Kontraindikationen»).

#### Stillzeit

Erfahrungen bei stillenden Frauen liegen nicht vor. Deshalb sollte Zometa hier nicht angewendet werden (s. «Kontraindikationen»).

### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Erfahrungen über Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen liegen nicht vor.

### Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen von Zometa sind vergleichbar mit denjenigen, die für andere Bisphosphonate berichtet wurden und können bei ca. einem Drittel der Patienten erwartet werden. Am häufigsten sind grippeähnliche Symptome (bei ca. 9% der Patienten) einschliesslich Knochenschmerzen (9,1%), Fieber (7,2%), Müdigkeit (4,1%), Schüttelfrost (2,9%), Arthralgie und Myalgie (ca. 3%). Es gibt keine Informationen darüber, ob diese unerwünschten Wirkungen reversibel sind. Die verminderte Kalziumausscheidung im Urin geht häufig mit einer asymptomatischen und nicht behandlungsbedürftigen Abnahme des Serumphosphatpiegels einher (20% der Patienten). Der Serumkalziumspiegel kann auf asymptotische, hypokalzämische Werte abfallen (ca. 3% der Patienten). Die folgenden unerwünschten Wirkungen sind in klinischen Studien hauptsächlich nach chronischer Behandlung mit Zoledronsäure aufgetreten.

Die unerwünschten Wirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste unerwünschte Wirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet:

«Sehr häufig» (>1/10), «häufig» (>1/100, <1/10), «gelegentlich» (>1/1000, <1/100), «selten» (>1/10000, <1/1000), «sehr selten» (<1/10000) einschliesslich Einzelfälle.

#### Blut- und lymphatisches System

**Häufig:** Anämie.

**Gelegentlich:** Thrombozytopenie, Leukopenie.

**Selten:** Panzytopenie.

#### Nervensystem

**Häufig:** Kopfschmerzen.

**Gelegentlich:** Schwindel, Parästhesien, Geschmacksstörungen, Hypästhesie, Hyperästhesie, Tremor.

#### Psychiatrische Störungen

**Gelegentlich:** Unruhe, Schlafstörungen.

**Selten:** Verwirrung.

#### Augen

**Häufig:** Konjunktivitis.

**Gelegentlich:** Verschwommenes Sehen.

**Sehr selten:** Uveitis, Episkleritis.

#### Gastrointestinal-Trakt

**Häufig:** Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit.

**Gelegentlich:** Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund.

#### Atemwege, Erkrankungen des Thorax und Mediastinalraums

**Gelegentlich:** Dyspnoe, Husten.

#### Haut und subkutane Gewebe

**Gelegentlich:** Pruritus, Ausschlag (einschliesslich erythematöser und makulärer Ausschlag), verstärktes Schwitzen.

#### Skelettmuskelsystem, Bindegewebe und Knochen

**Häufig:** Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, generalisierte Schmerzen.

**Gelegentlich:** Muskelkrämpfe.

#### Herz-Kreislauf-System

**Gelegentlich:** Hypertonie.

**Selten:** Bradykardie.

#### Uro-Genital-System

**Häufig:** Nierenfunktionsstörungen.

**Gelegentlich:** Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie.

#### Immunsystem

**Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen.

**Selten:** Angioneurotisches Ödem.

#### Allgemeine und behandlungsspezifische Auswirkungen

**Häufig:** Fieber, grippeähnliche Symptome (einschliesslich Müdigkeit, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, Flush). **Gelegentlich:** Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschliesslich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme.

#### Laborwertveränderungen

**Sehr häufig:** Hypophosphatämie.

**Häufig:** Erhöhung des Serum-Kreatinins und Harnstoffs, Hypokalzämie.

**Gelegentlich:** Hypomagnesiämie, Hypokaliämie.

**Selten:** Hyperkaliämie, Hypernatriämie.

#### Postmarketing

Seltene Fälle von Osteonekrose (vor allem der Kiefer) wurden bei Patienten beschrieben, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden. Viele zeigten Zeichen lokaler Infektionen einschliesslich Osteomyelitis. Die Mehrheit der Meldungen bezogen sich auf Krebspatienten nach erfolgter Zahnextraktion oder anderen Zahnoperationen. Die Osteonekrose der Kiefer hat mehrere dokumentierte Risikofaktoren wie gleichzeitige Behandlung (mit z.B. Chemotherapie, Radiotherapie, Kortikosteroide) und Begleiterkrankungen der Krebserkrankung (z.B. Anämie, Koagulopathien, Infektionen, vorbestehende Erkrankungen des Mundbereichs). Obwohl eine Kausalität nicht bestimmt werden kann, sollte eine Zahnoperation vermieden werden, da sich die Genesungszeit verlängern könnte (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). In sehr seltenen Fällen Vorhofflimmern.

### Überdosierung

Die klinischen Erfahrungen bei akuter Überdosierung mit Zometa sind limitiert. Patienten, die eine höhere als die empfohlene Dosierung erhalten haben, sollten sorgfältig überwacht werden, da Niereninsuffizienz (inklusive Nierenversagen) und Serum-Elektrolyt-Abnormalitäten (inklusive Calcium, Phosphor und Magnesium) beobachtet wurden. Im Falle einer Hypokalzämie sollten Kalziumglukonat-Infusionen, wie klinisch indiziert, verabreicht werden.

### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: M05BA08

#### Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

Zoledronsäure ist ein Bisphosphonat, das primär am Knochen wirkt. Zoledronsäure ist ein Inhibitor der durch erhöhte Osteoklastentätigkeit verursachten Knochenresorption.

Die selektive Wirkung von Bisphosphonaten auf das Knochengewebe ist durch ihre hohe Affinität zum mineralisierten Knochen bedingt.

Der molekulare Wirkungsmechanismus ist bisher nicht bekannt. In Langzeituntersuchungen am Tier hemmte Zoledronsäure die Knochenresorption, ohne die Neubildung, die Mineralisation oder die mechanischen Eigenschaften des Knochens nachteilig zu beeinflussen.

#### Klinische Wirksamkeit

##### Knochenmetastasen

In einer doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie wurde Zometa 4 mg mit 90 mg Pamidronat verglichen. 1122 Patienten mit multiplem Myelom oder Mammakarzinom und mindestens einer Knochenläsion mit 4 mg Zometa (564 Patienten) oder 90 mg Pamidronat (558 Patienten) alle 3-4 Wochen behandelt.

Primärer Endpunkt war die Proportion an Patienten mit mindestens einem SRE (= Skeletal Related Event) (vertebrale, nicht vertebrale Frakturen, Rückenmarkskompression, Knochenbestrahlung, knochenchirurgischer Eingriff). Die Zahl der Patienten mit einem SRE betrug bei Zometa 44%, bei Pamidronat 46% (95% Konfidenzintervall -7,9%, 3,7%). 606 Patienten wurden weitere 12 Monate behandelt. Die Ergebnisse der globalen Analyse der Kerndaten sowie der Extensionsdaten, zeigten eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit für die Prävention von SREs mit Zometa 4 mg wie mit 90 mg Pamidronat: Die Anzahl SREs betrug bei Zometa 48%, bei Pamidronat 52% (95% Konfidenzintervall -9,3%, 2,5%). Eine Analyse hinsichtlich des Entstehens von multiplen Ereignissen zeigte eine zusätzliche 16% Risiko-Abnahme für die Zometa-Gruppe im Vergleich mit der Pamidronat-Gruppe (p=0,03).

In einer 15-monatigen Studie bei Prostatakarzinom (214 Männer erhielten Zometa 4 mg und 208 Placebo) wurde für Zometa ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo gezeigt, und zwar sowohl hinsichtlich der Anzahl an Patienten, die mindestens ein SRE erlitten (33% für Zometa 4 mg vs. 44% für Placebo; p=0,021), wie auch in der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten eines SREs (Risk-ratio 0,672 [0,492, 0,918] p=0,012).

186 Patienten wurden weitere 9 Monate behandelt. SREs bei Zometa 38%, bei Placebo 49% (p=0,028). Auch die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SREs wurde durch Zometa 4 mg verzögert (488 Tage für Zometa 4 mg vs. 321 Tage für Placebo; p=0,009). Zometa verringerte darüber hinaus die jährliche Anzahl von SREs (skeletale Morbiditätsrate) pro Patient (0,77 für Zometa vs. 1,47 für Placebo; p=0,005). Eine Analyse hinsichtlich des Auftretens multipler Ereignisse zeigte in der Zometa-Gruppe eine 36%ige Risikoreduktion für das Auftreten von SREs im Vergleich zu Placebo (p=0,002). Schmerzmessungen wurden zu Behandlungsbeginn und in periodischen Abständen während der Studie durchgeführt. Patienten unter Zometa berichteten über eine geringere Schmerzzunahme als Patienten unter Placebo. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Zometa-Patienten erlitten eine pathologische Fraktur. Die Behandlungseffekte waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt.

In einer Studie wurden 407 Patienten mit anderen soliden Tumoren mit Knochenmetastasen mit Zometa vs. Placebo über 9 Monate verglichen. In die Extension wurden 101 Patienten aufgenommen, 26 wurden insgesamt 21 Monate behandelt. Es fand sich nach 9 Monaten ein signifikant verlängertes Zeitintervall bis zum ersten SRE (p=0,03), aber kein signifikanter Unterschied in der Anzahl Patienten mit einem SRE, im Vergleich zu Placebo. Nach 9 Monaten hatten 38% der Patienten unter Zometa mindestens ein SRE (+ HCM) vs. 44% der Patienten aus der Placebo-Gruppe (p=0,127), bzw. 39% vs. 48% (p=0,039) nach Ende der Extension. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SREs betrug 236 Tage für Zometa vs. 155 Tage für Placebo (p=0,009) und die jährliche Anzahl von SREs pro Patient (skeletale Morbiditätsrate) 1,74 für Zometa vs. 2,71 für Placebo (p=0,012). Eine Analyse hinsichtlich des Entstehens von multiplen Ereignissen zeigte in der Zometa-Gruppe eine 30,7%ige Risikoreduktion für SREs im Vergleich zu Placebo (p=0,003). Der Behandlungseffekt schien bei NSCLC-Patienten geringer zu sein, als bei Patienten mit anderen soliden Tumoren.

#### Hyperkalzämie

Vergleichsstudien mit Pamidronat zeigten, dass Zoledronsäure bei tumorinduzierter Hyperkalzämie eine Abnahme des Serumkalziums und der Kalziumausscheidung im Urin bewirkt.

Komplette Ansprechraten sind nach 10 Tagen 88,4% für Zometa und 69,7% für Pamidronat. Der Unterschied zwischen Zometa und Pamidronat war statistisch signifikant.

In der Hälfte der Fälle kann ein erhöhter Serumkalziumspiegel durch eine einmalige Infusion von Zometa innerhalb von 4 Tagen

in den Normbereich gesenkt werden. Im Median betrug die Zeit bis zum Wiederauftreten der Hyperkalzämie 30 bis 40 d bei Zometa, gegenüber 20 bis 22 d bei Pamidronat.

Bei erneuter Behandlung im Falle eines Wiederanstiegs des korrigierten Serumkalziums >2,9 mmol/l fand sich eine Ansprechraten (complete response) von etwa 52%.

### Pharmakokinetik

#### Absorption

Nach Start der Zoledronsäure-Infusion erhöht sich die Plasmakonzentration des Wirkstoffs schnell, wobei die Plasmaspitzenkonzentration am Ende der Infusionszeit erreicht wird. Es folgt ein schneller Rückgang auf <10% der Plasmaspitzenkonzentration nach 4 h und auf <1% nach 24 h, gefolgt von einem längeren Zeitraum mit sehr niedrigen Konzentrationen, die nicht über 0,1% der Plasmaspitzenkonzentration hinausgehen, bevor am Tag 28 die zweite Infusion des Wirkstoffs erfolgt.

#### Distribution

Innerhalb der ersten 24 h werden 39 ± 16% der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden. Die Restmenge ist an Knochengewebe gebunden.

Zoledronsäure zeigt keine Affinität zu Blutzellen. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 56% und ist unabhängig von der Zoledronsäure-Konzentration.

Eine Verlängerung der Infusionszeiten von 5 auf 15 min führt zu einer Abnahme der Zoledronsäurekonzentration am Ende der Infusion um 30%, hat aber keinen Einfluss auf die AUC.

Wie bei anderen Bisphosphonaten ist die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Zoledronsäure zwischen den Patienten hoch.

#### Metabolismus

Zoledronsäure hemmt *in vitro* keine humanen P450-Enzyme und wird nicht metabolisiert. Zoledronsäure wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Aus dem Knochengewebe wird Zoledronsäure sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf abgegeben und mit einer Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von mindestens 146 h über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt unabhängig von der Dosierung  $5,04 \pm 2,5$  l/h und wird durch Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergewicht nicht beeinflusst.

#### Elimination

Die Ausscheidung von intravenös verabreichter Zoledronsäure verläuft in zwei Phasen: Eine schnelle, biphasische Elimination aus der systemischen Zirkulation mit Halbwertszeiten von 0,24 h ( $t_{1/2\alpha}$ ) und 1,8 h ( $t_{1/2\beta}$ ), gefolgt von einer langandauernden Eliminationsphase. Auch nach Mehrfachgabe (alle 28 Tage) kommt es nicht zu einer Akkumulation des Wirkstoffs im Plasma. In Tierstudien wurden <3% der verabreichten Dosis in den Faeces wiedergefunden.

#### Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

**Patienten mit Hyperkalzämie:** Pharmakokinetische Daten zu Zoledronsäure bei Patienten mit Hyperkalzämie liegen nicht vor. **Patienten mit Leberinsuffizienz:** Pharmakokinetische Daten zu Zoledronsäure bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nicht vor. Zoledronsäure hemmt *in vitro* keine humanen P450-Enzyme und wird nicht metabolisiert. In Tierstudien wurden <3% der verabreichten Dosis in den Faeces wiedergefunden. Dies deutet darauf hin, dass die Leberfunktion keine relevante Rolle für die Pharmakokinetik von Zoledronsäure spielt.

**Patienten mit Niereninsuffizienz:** Die renale Clearance von Zoledronsäure korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Die renale Clearance entspricht  $75 \pm 33\%$  der Kreatinin-Clearance, die bei den 64 untersuchten Tumorpatienten im Mittel bei  $84 \pm 29$  ml/min (von 22 bis 143 ml/min) lag. Eine Populationsanalyse zeigte für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min (schwere Niereninsuffizienz) bzw. 50 ml/min (mittelschwere Niereninsuffizienz), dass die voraussagbare Clearance von Zoledronsäure 37% bzw. 72% derjenigen eines Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 84 ml/min betragen würde. Für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) liegen nur wenige pharmakokinetische Daten vor.

#### Präklinische Daten

##### Reproduktionstoxikologie

Bei der Ratte führte die subkutane Gabe von Zoledronsäure bei Dosen von  $\geq 0,2$  mg/kg zu teratogenen Effekten. Bei 0,1 mg/kg kam es beim Kaninchen zu keiner teratogenen oder fetotoxischen Wirkung, aber zu maternotoxischen Effekten.

##### Mutagenität und Kanzerogenität

In den durchgeführten Mutagenitätstests erwies sich Zoledronsäure als nicht mutagen. In den Studien zur Kanzerogenität gab es keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial.

Allerdings wurde dabei Zoledronsäure oral verabreicht, ohne dass die systemische Exposition der Tiere bekannt ist.

#### Sonstige Hinweise

##### Inkompatibilitäten

Sowohl Studien mit Glasflaschen als auch mit unterschiedlichen Infusionsbeuteln und Infusionsschläuchen aus Polyvinylchlorid, Polyethylen und Polypropylen (vorgefüllt mit 0,9% Kochsalzlösung oder 5% Glukoselösung) zeigten keine Inkompatibilitäten mit Zometa.

Um mögliche Inkompatibilitäten zu vermeiden, sollte das Zometa-Infusionskonzentrat nur mit 0,9% Kochsalzlösung oder mit einer 5% Glukoselösung verdünnt werden.

Das Zometa-Infusionskonzentrat darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen wie Ringer-Lösung gemischt werden.

##### Haltbarkeit

##### Haltbarkeit der verdünnten Lösung

Aus mikrobiologischen Gründen ist die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach Verdünnung zu verwenden.

##### Besondere Lagerungshinweise

Das Präparat soll nicht über 30 °C aufbewahrt werden.

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

##### Hinweise für die Handhabung

Zometa 4 mg/5 ml Infusionskonzentrat darf nur intravenös verabreicht werden. Die 5 ml einer Stechampulle, oder die gemäss angezeigter Dosierung aufgezo-

gene Menge des Infusionskonzentrates sollen mit 100 ml einer kalziumfreien Infusionslösung (0,9% Kochsalzlösung oder 5% Glukoselösung) verdünnt werden (s. «Dosierung/Anwendung»).

#### Kinderhinweis

Arzneimittel sollen für Kinder unerreichbar aufbewahrt werden.

#### Zulassungsnummer

56257 (Swissmedic).

#### Zulassungsinhaber

Novartis Pharma Schweiz AG, Bern.

#### Stand der Information

Mai 2007.

## Zyvoxid®

Pfizer AG

#### AMZV 9.11.2001

#### Zusammensetzung

Wirkstoff: Linezolid.

#### Hilfsstoffe

##### Infusionslösung 2 mg/ml

Glucose-wasserfrei (45,7 mg/ml), Natriumcitrat (E331), wasserfreie Zitronensäure (E330), Salzsäure (E507), Natriumhydroxid (E524), Wasser für Injektionszwecke.

##### Filmtabletten 600 mg

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium, Hydroxypropylzellulose (E463), Magnesiumstearat (E572).

Filmüberzug: Opadry, Titandioxid (E171), Carnaubawachs (E903), Drucktinte.

##### Granulat zur Herstellung einer Suspension 20 mg/ml

Saccharum 210,6 mg/ml (entsprechen 0,021 Proteinenheiten; 1 BE = 10 g KH), Mannitol (E421), Mikrokristalline Cellulose (E460), Carmellose-Natrium (E466), Aspartam (E951), Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Natriumcitrat (E331), Xanthangummi (E415), Zitronensäure (E330), Natriumchlorid, Conserv.: Natriumbenzoat (E211); Aromatica, Vanillin, Ethylvanillin.

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Infusionslösung: 1 ml enthält 2 mg Linezolid.

Filmtabletten: 1 Tablette enthält 600 mg Linezolid.

Granulat zur Herstellung einer Suspension: Nach Rekonstitution mit 123 ml Wasser enthält 1 ml Suspension 20 mg Linezolid.

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Behandlung erwachsener Patienten mit den folgenden Infektionen:

– Nosokomiale Pneumonien, sofern nachgewiesenermassen oder mit hoher Wahrscheinlichkeit durch gegen Linezolid empfindliche Stämme von *Staphylococcus aureus* oder *Streptococcus pneumoniae* verursacht. Die Erfahrung bei Infektionen durch Penicillin-resistente Pneumokokken ist noch beschränkt. Linezolid ist nicht wirksam gegen Gram-negative Infektionen. Wird eine Mischinfektion mit Gram-negativen Erregern vermutet oder nachgewiesen, muss gleichzeitig eine spezifische Behandlung gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden. Geprüft wurden bisher nur Aztreonam und Aminoglykoside.

– Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen: Für die Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen ist Zyvoxid nur dann angezeigt, wenn nach mikrobiologischer Sensibilitätsprüfung feststeht, dass die Infektion durch empfindliche Gram-positive Bakterien der Arten *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* oder *Streptococcus agalactiae* verursacht ist. Linezolid ist nicht wirksam gegen Gram-negative Infektionen. Bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, bei welchen eine Co-Infektion mit Gram-negativen Erregern vermutet oder nachgewiesen wird, darf Linezolid nur angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). In diesen Fällen muss gleichzeitig eine Behandlung gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden. Geprüft wurden bisher nur Aztreonam und Aminoglykoside.

Es liegen keine Erfahrungen vor bei der Behandlung von diabetischen oder Decubitus-Ulcera. – Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* Infektionen, einschliesslich Bakteriämie. Es liegen keine Erfahrungen vor bei Infektionen des ZNS, Osteomyelitis und Endokarditis. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten beachtet werden, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung der Zunahme von Antibiotikaresistenz. Daher wird empfohlen, dass die Indikationsstellung und der Therapiebeginn mit Linezolid im Spital unter Anleitung eines Spezialisten, wie z. B. einem Infektiologen erfolgt. Die Therapie kann ambulant weitergeführt werden.

#### Dosierung/Anwendung

Sowohl die Zyvoxid Infusionslösung wie auch die Filmtablette oder die orale Suspension kann als Initialtherapie verwendet werden. Patienten, die eine Behandlung mit der parenteralen Form starten, können auf eine der beiden oralen Formen umgestellt werden. Es sind dabei keine Dosisanpassungen erforderlich, da Linezolid eine orale Bioverfügbarkeit von etwa 100% besitzt. Die Infusionslösung sollte über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten verabreicht werden. Die Filmtabletten und die Suspension können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die empfohlene Dosis sollte 2x täglich verabreicht bzw. eingenommen werden.

#### Empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung bei Erwachsenen

Infektionen	2x tägliche Dosis	Behandlungsdauer
	und Verabreichungsart	
-----		
Nosokomiale Pneumonie		
Komplizierte	600 mg i.v.	10-14 aufeinanderfolgende
Haut- und	oder oral	
-----		
Infektionen	2x tägliche Dosis	Behandlungsdauer
	und Verabreichungsart	
-----		
Weichteilinfektionen		Tage
-----		
Vancomycin resistente		
Enterococcus faecium	600 mg i.v.	14-28 aufeinanderfolgende
Infektionen	oder oral	
-----		
Infektionen		Tage
einschliesslich		

#### Bakteriämie

Die Dauer der Behandlung ist variabel und abhängig vom Erreger, Infektionsort und Schweregrad sowie von der klinischen

Reaktion des Patienten. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 28 Tage. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei einer Therapiedauer von mehr als 28 Tagen ist nicht etabliert (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Es liegen nur beschränkte Daten zur Sicherheit und Effizienz von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) vor. Bis weitere Daten vorliegen, wird die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe daher nicht empfohlen (siehe auch «Kinetik spezieller Patientengruppen»).

Bei älteren Patienten und Frauen ist keine Dosisanpassung notwendig.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion jenseits Schweregrades wurde keine Akkumulation von Linezolid beobachtet. Bei Patienten mit milder bis mässiger Niereninsuffizienz (CLCR >30 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CLCR <30 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig. Da die klinische Bedeutung der erhöhten Konzentration (bis 10 fach) der zwei primären Metaboliten von Linezolid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz unklar ist, soll Linezolid bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht, angewendet werden und nur wenn der erwartete Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

Da ungefähr 30% einer Linezolidosis während einer 3 stündigen Hämodialyse entfernt wird, sollte bei diesen Patienten Linezolid nach der Dialyse verabreicht werden. Die primären Metaboliten von Linezolid werden zu einem gewissen Teil durch Hämodialyse eliminiert, die Konzentrationen dieser Metaboliten sind jedoch deutlich höher nach der Dialyse als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Dialysebehandlung sollte Linezolid daher mit besonderer Vorsicht angewendet werden und nur wenn der erwartete Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

Patienten mit Leberinsuffizienz: Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Es gibt jedoch nur wenig klinische Daten und es wird empfohlen, dass Linezolid bei diesen Patienten nur angewendet werden soll, wenn der erwartete Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakokinetik»).

**Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegenüber Linezolid oder anderen Inhaltsstoffen des Präparates.

**Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Lactacidose wurde bei der Behandlung mit Linezolid beobachtet. Patienten mit wiederkehrender Übelkeit und Erbrechen, unerklärbarer Azidosen oder tiefen Bicarbonatspiegeln sollten sofort medizinisch überwacht werden. Linezolid zeigt auch eine schwache, reversible, nichtselektive Monoaminoxidase (MAO) hemmende Wirkung; es wurden in Einzelfällen unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln gemeldet, die möglicherweise auf diese Eigenschaft zurückzuführen sind und sich z.B. in Blutdruckanstieg und Serotoninsyndrom (Anzeichen hierfür können sein: Verwirrtheit, Delirium, Koma, vegetative Labilität mit möglicherweise raschen Schwankungen der Lebenszeichen, Ruhelosigkeit, Tremor, Erröten, Schwitzen, Hyperpyrexie) äussern können (siehe «Interaktionen» und «Unerwünschte Wirkungen/ Postmarketing-Erfahrungen»). Linezolid sollte daher bei Patienten mit folgender zu Grunde liegender klinischer Symptomatik oder unter folgenden Begleitmedikationen nicht angewendet werden, es sei denn, es liegen Möglichkeiten zur genauen Beobachtung und zur Kontrolle des Blutdrucks vor:

– Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffektiver Psychose, akuten Verwirrheitszuständen.

– Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT<sub>1</sub> Rezeptoragonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika (einschliesslich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin), vasopressorische Mittel (z.B. Adrenalin, Noradrenalin), dopaminerge Mittel (z.B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

Es liegen begrenzte Daten aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen und Daten zur Unbedenklichkeit von Linezolid für Patienten vor, die auf Grund einer Grunderkrankung oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein könnten. Deshalb ist die Anwendung von Linezolid in Kombination mit adrenergen oder serotonergen Substanzen oder bei entsprechenden Grunderkrankungen nicht empfohlen, es sei denn, eine genaue Beobachtung und Kontrolle des Patienten ist möglich. Linezolid sollte nicht angewendet werden bei Patienten, die ein Arzneimittel, das die Monoaminoxidase A oder B (z.B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid) hemmt, einnehmen oder innerhalb der letzten zwei Wochen eingenommen haben (siehe auch «Interaktionen» und «Unerwünschte Wirkungen/Postmarketing Erfahrungen»). Pseudomembranöse Kolitis mit einem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohend wird bei praktisch allen Antibiotika, einschliesslich Linezolid, beobachtet. Es ist daher wichtig, bei Patienten, die nach Verabreichung eines Antibiotikums unter Diarrhoe leiden, eine entsprechende Diagnose in Erwägung zu ziehen.

Die Anwendung von Antibiotika kann zu übermässigem Wachstum unempfindlicher Keime und/oder Pilze führen. Beim Auftreten einer solchen Superinfektion muss sofort eine spezifische Therapie eingeleitet werden.

In einer offenen klinischen Studie an schwerkranken Patienten mit (intravaskulär-)katheter-assoziierten Infektionen wurde bei den

mit Linezolid behandelten Patienten eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu den mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin behandelten Patienten beobachtet. Während der Behandlung, einschliesslich der Nachbeobachtungszeit von 7 Tagen nach Ende der Behandlung, verstarben im Linezolidarm 43/363 (12%) Patienten, im Vergleichsarm jedoch nur 22/363 (6%) Patienten (Odds Ratio 2,12; 95% Konfidenzintervall 1,23–3,66), ein auch statistisch signifikanter Unterschied. Im weiteren Verlauf der Nachbeobachtungszeit (Tag 8 nach Ende der Behandlung bis 84 Tage nach der ersten Dosis) verstarben in beiden Armen der Studie etwa gleich viele Patienten (35 vs. 36 Patienten), was als Folge der schweren Grunderkrankungen der in dieser Studie aufgenommenen Patienten angesehen werden kann.

Trotz vertiefter Analysen der in dieser Studie beobachteten Todesfälle bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 7 Tagen nach Ende der Behandlung konnte eine Ursache für die Mortalitätsunterschiede in den beiden Studienarmen nicht gefunden werden. Feststellbare Risikofaktoren (ohne Nachweis der Kausalität) für den Unterschied in der Mortalität zwischen den Studienarmen waren insbesondere (ein Wert über 1 für die untere Limite des Vertrauensintervalls zeigt ein höheres Mortalitätsrisiko für mit Linezolid behandelte

Patienten an):

– Patienten mit Gram-negativen Infektionen zu Beginn der Therapie, inkl. Gram-positiven/Gram-negativen Mischinfektionen (Odds Ratio 2,35; 95% Konfidenzintervall 0,69–8,01) oder gar keinem nachgewiesenen Erreger zu Behandlungsbeginn (Odds Ratio 3,59; 95% Konfidenzintervall 1,22–10,59).

– Aufenthalt der Patienten in der Intensivstation direkt vor Studieneintritt (Odds Ratio 2,95; 95% Konfidenzintervall 1,49–5,84). – Sehr schwere Erkrankungen basierend auf MPM II scores >24 (Odds Ratio 1,82; 95% Konfidenzintervall 0,98–3,36). Weitere Risikofaktoren, die jedoch das Mortalitätsrisiko in beiden Studienarmen gleichermaßen erhöhten, wurden ebenfalls identifiziert, z.B. eine gleichzeitige Behandlung mit Steroiden.

Die Mortalitätsraten waren bei Patienten mit rein Gram-positiven Infektionen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Odds Ratio 1,54; 95% Konfidenzintervall 0,75–3,18).

Zusätzliche Beobachtungen in dieser Studie:

– Im Linezolid-Arm kam es während der Behandlung bei einer grösseren Anzahl von Patienten zu Neuinfektionen mit Gram-negativen Erregern.

– Bei Patienten mit Gram-negativen Bakteriämien wurde auch bei der Untergruppe von Patienten mit eigentlich adäquater, gegen Gram-negative Erreger gerichteter Zusatztherapie im Linezolid-Arm eine gegenüber dem Vergleichsarm erhöhte Mortalität beobachtet (3/15 vs. 0/10).

Wegen dieser Beobachtungen darf Linezolid bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen bei Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener Co-Infektion mit Gram-negativen Erregern *nur* angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen (siehe Abschnitt «Indikationen»). In diesen Fällen *muss* gleichzeitig eine Behandlung gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden.

Die Anwendung von Zyvoxid wurde nicht untersucht bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid-Syndrom oder unbehandelter Hyperthyreose.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Linezolidbehandlung von mehr als 28 Tagen wurde nicht untersucht. Über Fälle von Myelosuppression (einschliesslich Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) wurde bei einigen mit Linezolid behandelten Patienten berichtet. In den Fällen mit bekanntem Ausgang waren die veränderten Parameter meist vollständig reversibel nach Absetzen von Linezolid. Das Risiko für diese Effekte scheint in einem Zusammenhang mit der Therapiedauer zu stehen. Thrombozytopenie kann bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, mit oder ohne Dialysebehandlung häufiger vorkommen. Während einer Linezolid-Therapie sollten wöchentliche Blutbildkontrollen vorgenommen werden. Bei Patienten, welche unter einer schweren Niereninsuffizienz leiden, bei Patienten, welche länger als 2 Wochen behandelt werden, solche mit vorbestehender Myelosuppression, bei Patienten mit Begleitmedikation, die eine Knochenmarksuppression verursachen können oder bei Patienten mit chronischem Infekt und vorübergehender oder gleichzeitiger Antibiotika-Therapie sollte eine engmaschige Überwachung gewährleistet sein. Bei Auftreten oder Verschlechterung einer Myelosuppression sollte ein Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte Linezolid mit besonderer Vorsicht angewendet werden und nur, wenn der erwartete Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Pharmakokinetik»). Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz Linezolid nur angewendet werden soll, wenn der erwartete Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Pharmakokinetik»). Periphere Neuropathie und optische Neuropathie, welche in einigen Fällen zu Sehverlust führten, wurden bei Patienten beobachtet, die mit Zyvoxid behandelt wurden. Es waren vorwiegend Patienten betroffen, welche länger als die maximal empfohlene Therapiedauer von 28 Tagen behandelt wurden.

Alle Patienten sollten angewiesen werden, Zeichen von Sehverschlechterung wie Änderungen der Schärfe, des Farbsehens, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle zu melden. In diesen Fällen ist eine sofortige Kontrolle empfohlen, wenn nötig mit einer Überweisung an den Ophthalmologen. Bei Patienten, welche Zyvoxid länger als die empfohlene Therapiedauer von 28 Tagen einnehmen, sollte die Sehfunktion regelmässig überprüft werden. Beim Auftreten von peripherer oder optischer Neuropathie sollte das Weiterführen der Zyvoxid Therapie gegen das potentielle Risiko abgewogen werden. Es wurde über seltene Fälle von Konvulsionen bei Patienten berichtet, welche mit Linezolid behandelt wurden. In den meisten Fällen waren bereits früher Anfälle aufgetreten oder es bestanden Risikofaktoren für Anfälle. Pa-

tienten sollten aufgefordert werden, ihrem Arzt eine allfällige Vorgeschichte von Anfällen und Konvulsionen mitzuteilen.

**Interaktionen**

Linezolid ist ein schwacher, reversibler, nicht-selektiver Monoaminoxidasehemmer (MAOH). Die Möglichkeit einer Interaktion mit Adrenergika (z.B. direkt oder indirekt wirksame Sympathomimetika einschliesslich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin, Vasopressiva wie Adrenalin und Noradrenalin, dopaminerge Mittel wie Dopamin und Dobutamin) oder Serotonergika (z.B. Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (= SSRIs), trizyklische Antidepressiva, Triptane, Buspiron, Bupropion) inklusive einiger Opiode (z.B. Tramadol, Pethidin oder Dextromethorphan) sollte daher in Betracht gezogen werden.

**Adrenergika:** Bei Patienten, die Zyvoxid erhalten, kann es zu einer reversiblen Verstärkung des durch indirekt wirksame Sympathomimetika, Vasopressiva oder Dopaminergika hervorgerufenen Blutdruckanstiegs kommen. Spezifisch untersucht wurden häufig eingesetzte Wirkstoffe wie Phenylpropanolamin und Pseudoephedrin. Initialdosen von Adrenergika wie Dopamin

und Adrenalin sollten reduziert und bis zum gewünschten Ansprechen titriert werden. **Serotonergika:** Das Auftreten eines Serotonin Syndroms konnte in Studien der Phase 1, 2 und 3 nicht mit der gleichzeitigen Verabreichung von Linezolid und Serotonergika assoziiert werden. Es liegen aber Spontanmeldungen von Serotonin Syndrom Fällen vor, welche mit der gleichzeitigen Einnahme von Linezolid und Serotonergika, einschliesslich Antidepressiva wie selektiven Serotoninwiederaufnahme-Inhibitoren (SSRIs), in Verbindung gebracht wurden. Patienten, welche Zyvoxid zusammen mit Serotonergika erhalten, sollten sorgfältig in Hinblick auf Symptome eines Serotonin Syndroms (Verwirrtheit, Hyperpyrexie, Hyperreflexie, Koordinationsstörungen) beobachtet werden. Treten entsprechende Anzeichen auf, sollte das Absetzen eines oder beider Medikationen (Zyvoxid oder der gleichzeitig verabreichten Serotonergika) erwogen werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen/Postmarketing Erfahrungen»).

Keine Blutdruckreaktionen wurden bei Versuchspersonen beobachtet, die Linezolid zusammen mit weniger als 100 mg Tyramin erhalten haben. Dies legt nahe, dass nur übermässiger Konsum von tyraminhaltigen Ess- und Trinkwaren (z.B. reifer Käse, Hefeextrakte, undestillierte alkoholische Getränke, fermentierte Sojaprodukte wie Sojasaucen) zu vermeiden ist. Das Potential der durch MAO-Hemmung verursachten Arzneimittelinteraktionen wurde in Studien mit gesunden Probanden untersucht. Eine moderate, schnell reversible Wirkungsverstärkung der adrenergen Substanzen Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin auf den Blutdruck wurde bei der Verabreichung von Linezolid an normotensive Personen beobachtet. Keine Interaktion wurde zwischen Linezolid und dem adrenergen Bronchodilatator Salbutamol beobachtet. Bei gesunden Probanden, welche Linezolid und die serotonergen Substanzen Dextromethorphan, Pethidin oder Paroxetin erhielten, wurden ebenfalls keine Serotoninsyndromeffekte beobachtet.

Der Metabolismus von Linezolid erfolgt nicht durch das Cytochrom P450 (CYP) Enzymsystem und Linezolid induziert oder inhibiert keine der klinisch relevanten humanen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Es sind daher keine CYP450-induzierten Interaktionen mit Linezolid zu erwarten. CYP2C9-Substrate wie Warfarin und Phenytoin können ohne Dosisanpassungen zusammen mit Linezolid verabreicht werden.

Weder mit Aztreonam noch mit Gentamycin wurden in pharmakokinetischen Studien Interaktionen beobachtet. In einer pharmakokinetischen Studie wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Antazida mit Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von oral eingenommenem Linezolid hat.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

Kontrollierte Studien mit Linezolid bei schwangeren Frauen sind nicht verfügbar. Reproduktionsstudien bei Ratten und Mäusen haben keine teratogenen Effekte von Linezolid gezeigt. Schwache fötale Toxizität wurde bei Mäusen nur für maternell toxische Dosen beobachtet. Bei Ratten manifestierte sich die fötale Toxizität in Form von reduziertem fötalem Körpergewicht und reduzierter Ossifikation des Sternum (was oft in Zusammenhang mit reduziertem fötalem Körpergewicht beobachtet wird). Eine reduzierte Anzahl überlebender Nachkommen und verlangsamtes Wachstum wurde bei Ratten beobachtet. Bei Paarung dieser Nachkommen zeigte sich eine reversible, dosisabhängige Erhöhung der Frühaborte (vor der Einnis-

tung). Bei Ratten wird Linezolid in die Muttermilch sezerniert. Es ist hingegen nicht bekannt, ob Linezolid auch beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird.

In der Schwangerschaft und Stillzeit soll Zyvoxid deshalb nur verwendet werden, wenn der Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus, resp. Säugling, übersteigt.

Linezolid reduzierte die Fertilität bei männlichen Ratten.

#### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen (vgl. «Unerwünschte Wirkungen») ist, insbesondere zu Beginn der Behandlung sowie nach längerer Behandlung (Sehstörungen), bei Teilnahme am Strassenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

#### Unerwünschte Wirkungen

Die nachfolgenden Informationen basieren auf Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen. Über 2'000 Patienten erhielten die empfohlenen Dosen Linezolid während bis zu 28 Tagen. In diesen Studien waren die meisten unerwünschten Wirkungen von milder bis mässiger Intensität, von beschränkter Dauer und bedingten keinen Therapieabbruch. Die unerwünschten Wirkungen waren nicht dosisabhängig.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeitsgraden gegliedert unter Berücksichtigung folgender Definition: sehr häufig (?/1/10); häufig (?/1/100, <1/10); gelegentlich (?/1/1'000, <1/100); selten (?/1/10'000, <1/1'000); sehr selten (<1/10'000).

#### Infektionen

**Häufig:** Moniliose oder Pilzinfektion, Vaginale Moniliose.

#### Blut- und Lymphsystem

**Gelegentlich:** Anämie, Eosinophilie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

**Häufig:** Hyperglykämie.

#### Nervensystem

**Häufig:** Kopfschmerzen, Geschmacksveränderungen (Metallgeschmack).

**Gelegentlich:** Schwindel, Hypaesthesia, Insomnie, Paraesthesia.

#### Augen

**Gelegentlich:** verschwommenes Sehen.

#### Ohr und Innenohr

**Gelegentlich:** Tinnitus.

#### Gefässe

**Gelegentlich:** Hypertension, Phlebitis/ Thrombophlebitis.

**Selten:** Hypotension.

#### Gastrointestinale Störungen

**Häufig:** Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Blähungen.

**Gelegentlich:** Abdominalschmerzen, Konstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Gastritis, Glossitis, Pancreatitis, Stomatitis, Zungenverfärbung, -schwellung.

#### Haut

**Gelegentlich:** Dermatitis, Diaphoresis, Juckreiz, Rash, Urticaria.

#### Nieren und Harnwege

**Gelegentlich:** Polyurie.

#### Reproduktionssystem und Brust

**Gelegentlich:** Vulvovaginale Störungen, Vaginitis.

#### Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

**Gelegentlich:** Frösteln, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen an der Injektionsstelle, lokalisierte Schmerzen, gesteigerter Durst.

#### Untersuchungen

**Häufig:** abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Serumkreatinin-Phosphokinase.

In Zusammenhang mit einer Behandlung mit Zyvoxid in Dosierungen bis zu 600 mg alle 12 Stunden während bis zu 28 Tagen wurden Thrombozytopenien beobachtet. In kontrollierten Phase III Vergleichsstudien war der Anteil der Patienten, welche eine tiefe Thrombozytenzahl (definiert als weniger als 75% der unteren Grenze des Normalbereiches bzw. des Wertes vor Medikation) aufwiesen mit Zyvoxid 2,4% (Einzelstudien: 0,3–10%) und mit der Vergleichssubstanz 1,5% (Einzelstudien: 0,4–0,7%). In Zusammenhang mit Zyvoxid stehende Thrombozytopenien scheinen abhängig von der Therapiedauer zu sein (generell länger als 2 Behandlungswochen). In der Follow-up Periode normalisierten sich jedoch die Thrombozytenzahlen der meisten Patienten wieder. In Phase III Studien wurden bei Patienten mit Thrombozytopenie keine damit in Zusammenhang stehenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen festgestellt. Während eines «compassionate use» Programms wurden

bei Patienten mit Thrombozytopenie Blutungen festgestellt, deren Zusammenhang mit Linezolid allerdings nicht erwiesen ist (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Veränderungen von anderen Laborparametern, unabhängig vom Zusammenhang zum Arzneimittel, zeigten keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen Zyvoxid und den Vergleichssubstanzen. Die Veränderungen waren normalerweise nicht klinisch signifikant, führten nicht zum Abbruch der Therapie und waren reversibel.

#### Postmarketing Erfahrungen

Reversible Panzytopenie wurde beobachtet.

Über periphere Neuropathie und optische Neuropathie, welche manchmal zu Sehverlust führen kann, wurde berichtet; diese Meldungen betrafen vorwiegend Patienten, welche länger als die maximal empfohlene Dauer von 28 Tagen mit Linezolid behandelt worden waren (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Es wurden Fälle von Laktacidose gemeldet (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Linezolid zeigt eine schwache, reversible, nichtselektive Monoaminoxidase (MAO) hemmende Wirkung; es wurden in Einzelfällen unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln (ausführlichere Angaben siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen») gemeldet, die möglicherweise auf diese Eigenschaft zurückzuführen sind und sich z.B. in Blutdruckanstieg und Serotonin-syndrom (Anzeichen hierfür können sein: Verwirrtheit, Delirium, Koma, vegetative Labilität mit möglicherweise raschen Schwankungen der Lebenszeichen, Ruhelosigkeit, Tremor, Erröten, Schwitzen, Hyperpyrexie) äussern können (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»). Sehr selten wurde über bullöse Hautveränderungen, wie sie beim Stevens-Johnson Syndrom beschrieben werden, berichtet. Konvulsionen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Angioödem und Anaphylaxien wurden gemeldet. Sehr selten wurden nach der Anwendung von Linezolid oberflächliche Zahnverfärbungen beobachtet. In den Fällen mit bekanntem Ausgang konnten die Verfärbungen mit zahnhygienischen Massnahmen (manuell) entfernt werden.

#### Überdosierung

Bis heute liegen keine Berichte über Überdosierungen vor.

Im Falle einer Überdosierung sind unterstützende Massnahmen zusammen mit Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration angezeigt. Etwa 30% einer Linezolid-dosis wird während einer dreistündigen Hämodialyse eliminiert. Auch die primären Metaboliten werden mit der Hämodialyse ausgeschieden. Für die Elimination via Peritonealdialyse oder Hämo-perfusion sind keine Daten vorhanden.

Intoxikationssymptome bei Ratten nach Dosen von 3'000 mg/kg/Tag waren reduzierte Aktivität und Ataxie, bei Hunden wurde nach Dosen von 2'000 mg/kg/Tag Erbrechen und Tremor beobachtet.

#### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: J01XX08

#### Wirkungsmechanismus und Pharmakodynamik

##### Mikrobiologie

Linezolid ist eine synthetische, antibakteriell wirksame Substanz, die zur neuen Antibiotikaklasse der Oxazolidinone gehört. Linezolid ist in-vitro gegen aerobe Gram-positive Bakterien und anaerobe Mikroorganismen wirksam. Es stoppt die bakterielle Proteinsynthese durch einen neuartigen Wirkmechanismus. Es bindet an bakterielle Ribosomen und verhindert die Bildung eines funktionellen 70S Initiationskomplexes, und damit einen essentiellen Schritt während des Translationsprozesses. Es wirkt bakteriostatisch gegen Enterokokken und Staphylokokken und ist bakterizid gegen die meisten Streptokokken-Stämme.

##### Grenzwerte

Die folgenden MHK Grenzwerte unterscheiden empfindliche von unempfindlichen Isolaten (gemäss EUCAST [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing]):

Empfindlich: MHK ?4 µg/ml.

Resistent: MHK >4 µg/ml.

##### Empfindlichkeit

Die Resistenzprävalenz kann für bestimmte Stämme geographisch und zeitlich variieren. Lokale Resistenzdaten sind daher wünschenswert, speziell bei der Behandlung von schweren Infektionen. Die folgende Information ist daher nur als Anhaltspunkt über die Empfindlichkeitswahrscheinlichkeit von Mikroorganismen zu betrachten. Ausserdem sind nur Mikroorganismen aufgeführt, die bei den belegten Indikationen relevant sind. Die Einteilung der Organismen beruht auf *in vitro* Daten für Mikroorganismen, die für die belegten Indikationen relevant sind. Mikroorganismen

für die die klinische Wirksamkeit belegt ist, sind mit einem Stern (\*) markiert:

*Empfindliche Organismen (MHK ?4 µg/ml)*

*Gram-positive Aerobier*

*Corynebacterium jeikeium.*

*Enterococcus faecalis (einschliesslich Glycopeptid resistente Stämme)\*.*

*Enterococcus faecium (einschliesslich Glycopeptid resistente Stämme)\*.*

*Enterococcus casseliflavus.*

*Enterococcus gallinarum.*

*Listeria monocytogenes.*

*Staphylococcus aureus (einschliesslich Methicillin resistente Stämme)\*.*

*Staphylococcus aureus (Glycopeptid intermediäre Stämme).*

*Staphylococcus epidermidis (einschliesslich Methicillin resistente Stämme)\*.*

*Staphylococcus haemolyticus.*

*Staphylococcus lugdunensis.*

*Streptococcus agalactiae\*.*

*Streptococcus intermedius.*

*Streptococcus pneumoniae (nur Penicillin-empfindliche Stämme)\*.*

*Streptococcus pyogenes\*.*

*Viridans group streptococci.*

*Group C streptococci.*

*Group G streptococci.*

*Gram-positive Anaerobier*

*Clostridium perfringens.*

*Peptostreptococcus anaerobius.*

*Peptostreptococcus species.*

*Andere*

*Chlamydia pneumoniae.*

*Resistente Organismen (MHK >4 µg/ml)*

*Legionella species.*

*Moraxella catarrhalis.*

*Mycoplasma species.*

*Haemophilus influenzae.*

*Neisseria species.*

*Enterobacteriaceae.*

*Pseudomonas species.*

#### Resistenz

Der Wirkungsmechanismus von Linezolid unterscheidet sich von dem anderer Antibiotikaklassen (z.B. Aminoglykoside, Beta-Lactame, Folsäureantagonisten, Glykopeptide, Lincosamine, Chinolone, Rifamycine, Streptogramine, Tetracycline und Chloramphenicol). Deshalb ist eine Kreuzresistenz zwischen Linezolid und diesen Antibiotikaklassen unwahrscheinlich. Linezolid ist gegen pathogene Keime wirksam, die gegenüber solchen Antibiotika empfindlich oder resistent sind. In klinischen Studien entwickelte sich bei 6 Patienten eine Resistenz gegen Linezolid, welche mit *E. faecium* infiziert waren (4 Patienten erhielten 200 mg alle 12 Stunden; also weniger als die empfohlene Dosis, und 2 Patienten erhielten 600 mg alle 12 Stunden). In einem «compassionate use» Programm entwickelten sich bei 8 mit *E. faecium* und einem mit *E. faecalis* infizierten Patienten Resistenzen. Alle Patienten waren Träger von nicht entferntem medizinischen Material oder unbehandelten Abszessen.

In vitro tritt Linezolid Resistenz mit einer Häufigkeit von 1x 10<sup>-9</sup> bis 1x 10<sup>-11</sup> auf. In vitro Studien haben gezeigt, dass Punktmutationen in der 23 S ribosomalen RNS mit Linezolidresistenz assoziiert sind. Resistenzen wurden keine gesehen in klinischen Studien mit Patienten, welche mit Staphylokokken oder Streptokokken, einschliesslich *S. pneumoniae* infiziert waren.

#### Klinische Studien

*Vancomycin resistente Enterokokken-Infektionen* 145 erwachsene Patienten mit dokumentierter oder vermuteter Vancomycin resistenter Enterokokken-Infektion wurden in eine randomisierte, multizentrische Doppelblind-Studie eingeschlossen in welcher hochdosiertes Zyvoxid (600 mg alle 12 Stunden i.v. oder oral) mit niedrigdosiertem Zyvoxid (200 mg alle 12 Stunden i.v. oder oral) während 7 bis 28 Tagen verglichen wurde. Begleittherapie mit Aztreonam oder Aminoglykosiden war erlaubt.

*Heilungsrate bei ITT-Patienten mit dokumentierter Vancomycin resistenter Enterokokken-Infektion (ITT: intent-to-treat)*

Infektionsquelle	geheilt	
	Zyvoxid 600 mg	Zyvoxid 200 mg
den	alle 12 Stunden	alle 12 Stunden
	n/N (%)	n/N (%)

# Zyvoxid®

Alle	39/58 (67)	24/46 (52)
Infektionsquellen		
Alle	10/17 (59)	4/14 (29)
Infektionsquellen		
mit assoziierter		
Bakteriämie		
Bakteriämie	5/10 (50)	2/7 (29)
unbekannter Ursache		
Haut- und	9/13 (69)	5/5 (100)
Weichteile		
Harntrakt	12/19 (63)	12/20 (60)
Pneumonie	2/3 (67)	0/1 (0)
Andere*	11/13 (85)	5/13 (39)

\* Einschliesslich Infektionsquellen wie Leberabszess, biliäre Sepsis, nekrotische Gallenblase, Perikolon-Abszess, Pankreatitis und Katheter bedingte Infektionen.

## Nosokomiale Pneumonie

Erwachsene Patienten mit klinisch und radiologisch dokumentierter nosokomialer Pneumonie wurden in eine randomisierte, multizentrische, Doppelblind-Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden 7 bis 21 Tage lang behandelt. Eine Gruppe erhielt 600 mg Zyvoxid i.v. alle 12 Stunden und die andere Gruppe 1g Vancomycin i.v. alle 12 Stunden. Beide Gruppen erhielten als Begleittherapie Aztreonam (1 bis 2 g i.v. alle 8 Stunden), welche fortgesetzt werden konnte, falls klinisch indiziert. 396 Patienten waren in die Studie eingeschlossen worden, insgesamt 225 konnten ausgewertet werden. Die Heilungsrate bei mit Linezolid behandelten Patienten betrug 57%, bei mit Vancomycin behandelten 60%. Für Pneumonien, welche bei intubierten Patienten («ventilator-associated») auftraten, ergaben sich Heilungsraten von 47% für mit Linezolid behandelte und 40% für mit Vancomycin behandelte Patienten.

## Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen

819 erwachsene Patienten mit klinisch dokumentierter komplizierter Haut- und Weichteilinfektion wurden in eine randomisierte, multizentrische doppelblinde und «double-dummy» Vergleichsstudie eingeschlossen. Auf die i.v. Studienmedikation folgte die orale Applikation für gesamthaft 10 bis 21 Tage. Eine Gruppe erhielt 600 mg Zyvoxid i.v. alle 12 Stunden gefolgt von 600 mg Zyvoxid Filmtabletten alle 12 Stunden, die andere Gruppe erhielt 2 g Oxacillin alle 6 Stunden i.v. gefolgt von 500 mg Dicloxacillin oral alle 6 Stunden. Falls klinisch indiziert, konnte Aztreonam als Begleittherapie eingesetzt werden. Insgesamt 487 Patienten konnten klinisch evaluiert werden. Die Heilungsrate betrug 90% bei den mit Linezolid behandelten und 85% bei den mit Oxacillin behandelten Patienten. Die Heilungsrate in der MITT (modified intent-to-treat) Analyse betrug 86% in den mit Linezolid behandelten Patienten und 82% in den mit Oxacillin behandelten Patienten. In der folgenden Tabelle sind die Heilungsraten aufgeteilt nach Krankheitserregern für mikrobiologisch auswertbare Patienten dargestellt.

Krankheitserreger	geheilt	
	Zyvoxid	Oxacillin/ Dicloxacillin
	n/N (%)	n/N (%)
Staphylococcus aureus	73/83 (88)	72/84 (86)
Methicillin-resistenter S. aureus	2/3 (67)	0/0 (-)
Streptococcus agalactiae	6/6 (100)	3/6 (50)
Streptococcus pyogenes	18/26 (69)	21/28 (75)

In einer randomisierten offenen Studie an 460 hospitalisierten Patienten mit dokumentierter oder vermuteter Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Infektion erhielt eine Gruppe der Patienten 600 mg Zyvoxid i.v. alle 12 Stunden gefolgt von 600 mg Zyvoxid Filmtabletten alle 12 Stunden. Die andere Gruppe erhielt 1 g Vancomycin alle 12 Stunden. Beide Gruppen wurden während 7 bis 28 Tagen therapiert und konnten als Begleittherapie Aztreonam oder Gentamicin erhalten, falls klinisch indiziert.

Die Heilungsrate bei den mikrobiologisch auswertbaren Patienten mit MRSA Haut- und Weichteilinfektionen betrug 26/33 (79%) für die mit Linezolid behandelten und 24/33 (73%) für die mit Vancomycin behandelten Patienten.

## Pharmakokinetik

Zyvoxid enthält hauptsächlich (S)-Linezolid, welches biologisch aktiv ist und zu inaktiven Derivaten metabolisiert wird. Die Wasserlöslichkeit von Linezolid ist etwa 3 mg/ml und pH-unabhängig zwischen pH 3 und 9. In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte (und Standardabweichungen) der pharmakokinetischen Parameter von Linezolid nach einmaliger und multipler (d.h. zweimal täglicher Verabreichung bis zum «steady-state») i.v. und oraler Gabe aufgeführt:

Gesunde Erwachsene						
Linezolid	C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>	T <sub>max</sub>	AUC*	t <sub>1/2</sub>	CL
Dosis-	µg/ml	µg/ml	Std.	µg×	Std.	ml/
rungs-				h/ml		min
schema	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)
600 mg Infusionslösung <sup>1</sup>						
Einzel-	12,90	-	0,50	80,20	4,40	138
dosis	(1,60)		(0,10)	(33,30)	(2,40)	
2x	15,10	3,68	0,51	89,70	4,80	123
täglich	(2,52)	(2,36)	(0,03)	(31,00)	(1,70)	
(40)						
600 mg Filmtabletten						
Einzel-	12,70	-	1,28	91,40	4,26	127
dosis <sup>2</sup>	(3,96)		(0,66)	(39,30)	(1,65)	
2x	21,20	6,15	1,03	138,00	5,40	80
täglich	(5,78)	(2,94)	(0,62)	(42,10)	(2,06)	
(29)						
600 mg orale Suspension						
Einzel-	11,00	-	0,97	80,80	4,60	141
dosis	(2,76)		(0,88)	(35,10)	(1,71)	(45)

\*AUC für Einzeldosen = AUC<sub>0-∞</sub>.

\*AUC für Mehrfachdosen = AUC<sub>0-?</sub>.

<sup>1</sup> Werte normalisiert von 625 mg Dosis.

<sup>2</sup> Werte normalisiert von 375 mg Dosis.

C<sub>max</sub> = Maximale Plasmakonzentration.

C<sub>min</sub> = Minimale Plasmakonzentration.

T<sub>max</sub> = Zeit bis C<sub>max</sub>.

AUC = Fläche unter der «Konzentration vs. Zeit»-Kurve.

t<sub>1/2</sub> = Eliminationshalbwertszeit.

CL = Systemische Clearance.

Wie aus der obenstehenden Tabelle ersichtlich, entsprechen die erreichten durchschnittlichen C<sub>min</sub>-Werte bei der 2x täglichen Gabe von 600 mg Linezolid etwa den höchsten MHK<sub>90</sub> Werten (4 µg/ml) für die am wenigsten empfindlichen Mikroorganismen.

## Absorption

Linezolid wird nach oraler Gabe rasch und vollständig absorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 2 Stunden nach Gabe erreicht und die absolute Bioverfügbarkeit ist etwa 100%. Die Absorption der oralen Suspension ist vergleichbar mit derjenigen der Filmtabletten. Die Absorption wird durch Nahrung nicht wesentlich beeinflusst. Bei gleichzeitiger Einnahme einer fettreichen Mahlzeit ist die C<sub>max</sub> um 17% reduziert; die totale Exposition (AUC) ist aber nicht beeinflusst. Steady-state Bedingungen werden am zweiten bis dritten Behandlungstag erreicht.

## Distribution

Linezolid verteilt sich sofort in gut durchblutetes Gewebe. Das Verteilungsvolumen im steady-state beträgt bei gesunden Erwachsenen 40–50 Liter und entspricht etwa dem totalen Körperwasser. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 31% und ist nicht konzentrationsabhängig.

## Metabolismus

Linezolid wird *in vitro* weder durch Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme metabolisiert, noch hemmt es die Aktivität klinisch relevanter humaner CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Bei Ratten wurde keine signifikante Induktion wichtiger Cytochrom P450 Isoenzyme beobachtet und auch huma-

nes CYP2C9 wurde nicht induziert. Metabolische Oxidation des Morpholin-Rings resultiert primär in zwei inaktiven Derivaten mit offenen Carbonsäuren. Der Hydroxyethylglycin-Metabolit (A) ist der prädominante Metabolit beim Menschen und wird durch einen nicht-enzymatischen Prozess gebildet. Der Aminoethoxy-Essigsäure-Metabolit (B) ist weniger häufig. Es wurden weitere inaktive Metaboliten charakterisiert.

## Elimination

Unter steady-state-Bedingungen wird Linezolid primär als Metabolit A (40%), unverändert (30–35%) und als Metabolit B (10%) im Urin ausgeschieden. In den Faeces wurde praktisch kein unverändertes Linezolid gefunden, jedoch etwa 6% jeder Dosis als Metabolit A und 3% als Metabolit B. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5–7 Stunden. Die nicht-renale Clearance macht etwa 65% der totalen Clearance von Linezolid aus. Mit steigender Linezolid-Dosis wurde ein kleiner Anteil an Nichtlinearität in der Clearance beobachtet. Dies scheint eine Folge geringerer renaler und nicht-renaler Clearance

bei höheren Dosen von Linezolid zu sein. Die Differenz ist allerdings so klein, dass sich dies nicht auf die Eliminationshalbwertszeit auswirkt.

## Kinetik spezieller Patientengruppen

### Kinder und Jugendliche (<18 Jahre)

Es liegen nur beschränkte Daten zur Sicherheit und Effizienz von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre alt) vor (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»).

Die C<sub>max</sub> sowie das Verteilungsvolumen (V<sub>ss</sub>) von Linezolid sind bei pädiatrischen Patienten – unabhängig vom Alter – ähnlich; die Clearance von Linezolid variiert jedoch in Abhängigkeit vom Alter. Lässt man Frühgeborene unter 1 Woche ausser Betracht, ist die Clearance in der niedrigsten Altersgruppe (>1 Jahr bis 11 Jahre) am schnellsten, was nach Einzeldosisgabe zu einer niedrigeren systemischen Exposition (AUC) und kürzerer Halbwertszeit als bei Erwachsenen führt. Mit zunehmendem Lebensalter der Kinder nimmt die Clearance von Linezolid schrittweise ab, um sich in der Adoleszenz den mittleren Clearance Werten von Erwachsenen anzunähern. Insgesamt war in allen pädiatrischen Altersgruppen eine grössere interindividuelle Variabilität der Linezolid Clearance und der systemischen Wirkstoffexposition (AUC) als bei Erwachsenen festzustellen. Nach Verabreichung von 10 mg/kg KG alle 8 Stunden konnte bei Kindern im Alter von 1 Woche bis 12 Jahren eine ähnliche Exposition festgestellt werden wie bei Erwachsenen nach der Gabe von 600 mg Linezolid 2mal täglich. Bei bis zu einer Woche alten Neugeborenen erhöhte sich die systemische Clearance von Linezolid (pro kg Körpergewicht) in der ersten Lebenswoche rasch. Daher haben Neugeborene, denen 10 mg/kg KG alle 8 Stunden täglich verabreicht werden, die grösste systemische Exposition am ersten Tag nach der Geburt.

### Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

Die Linezolid Pharmakokinetik nach einer 600 mg Dosierung war ähnlich (vergleichbar) bei Jugendlichen und Erwachsenen. Daher erfahren Jugendliche eine den Erwachsenen ähnliche Exposition nach der Gabe von 600 mg alle 12 Stunden.

### Zusammenfassung pharmakokinetische Parameter nach einmaliger intravenöser Infusion von 10 mg/kg oder 600 mg Linezolid bei Kindern und Erwachsenen (MW: (%CV); [Min, Max Werte])

Alters-	C <sub>max</sub>	V <sub>ss</sub>	AUC*	t <sub>1/2</sub>	CL
gruppe	µg/ml	l/kg	µg×h/ ml	h	ml/ min/kg
Neugeborene	12,7	0,81	108	5,6	2,0
Frühge-	(30%)	(24%)	(47%)	(46%)	(52%)
borene**	[9,6,	[0,43,	[41,	[2,4,	[0,9,
<1 Woche	22,2]	1,05]	191]	9,8]	4,0]
(N= 9) <sup>1</sup>					
Termin-	11,5	0,78	55	3,0	3,8
Geborene***	(24%)	(20%)	(47%)	(55%)	(55%)
<1 Woche	[8,0,	[0,45,	[19,	[1,3,	[1,5,
(N= 10) <sup>1</sup>	18,3]	0,96]	103]	6,1]	8,8]
Termin	12,9	0,66	34	1,5	5,1
Geborene***	(28%)	(29%)	(21%)	(17%)	(22%)
?1 Woche	[7,7,	[0,35,	[23,	[1,2,	[3,3,
bis ?28	21,6]	1,06]	50]	1,9]	7,2]
Tag					
(N= 10) <sup>1</sup>					

Kleinkinder	11,0	0,79	33	1,8	5,4
>28 Tage	(27%)	(26%)	(26%)	(28%)	(32%)
bis <3	[7,2,	[0,42,	[17,	[1,2,	[3,5,
Monate	18,0]	1,08]	48]	2,8]	9,9]
(N= 12) <sup>1</sup>					

Kinder	15,1	0,69	58	2,9	3,8
3 Monate	(30%)	(28%)	(54%)	(53%)	(53%)
bis 11	[6,8,	[0,31,	[19,	[0,9,	[1,0,
Jahre	36,7]	1,50]	153]	8,0]	8,5]
(N= 59) <sup>1</sup>					

Adoleszente	16,7	0,61	95	4,1	2,1
und Pa-	(24%)	(15%)	(44%)	(46%)	(53%)
tienten	[9,9,	[0,44,	[32,	[1,3,	[0,9,
12 bis	28,9]	0,79]	178]	8,1]	5,2]
17 Jahre					
(N= 36) <sup>2</sup>					

Erwachsene	12,5	0,65	91	4,9	1,7
(N= 29) <sup>3</sup>	(21%)	(16%)	(33%)	(35%)	(34%)
	[8,2,	[0,45,	[53,	[1,8,	[0,9,
	19,3]	0,84]	155]	8,3]	3,3]

\* AUC = AUC0-unendlich nach einmaliger Gabe.

\*\* «Frühgeborene» hier definiert als vor der 34. Schwangerschaftswoche Geborene (Bitte beachten: eingeschlossen wurde auch 1 Frühgeburt der Altersgruppe 1 Woche bis 28 Tage).

\*\*\* «Termin-Geborene» hier definiert als ab der 34. Schwangerschaftswoche Geborene.

<sup>1</sup> Dosis von 10 mg/kg.

<sup>2</sup> Dosis von 600 mg oder 10 mg/kg bis zu einem Maximum von 600 mg.

<sup>3</sup> Dosis normiert auf 600 mg.

C<sub>max</sub> = Maximale Plasma Konzentration; V<sub>ss</sub> = Verteilungsvolumen; AUC = Area under concentration-time curve; t<sub>1/2</sub> = Apparente Eliminationshalbwertszeit; CL = Systemische Clearance auf Körpergewicht normiert.

#### Ältere Patienten

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Linezolid sind bei Patienten über 65 nicht verändert.

#### Frauen

Einige pharmakokinetische Parameter von Linezolid weichen bei Frauen ab. Frauen haben ein geringfügig kleineres Verteilungsvolumen als Männer und die Clearance ist um etwa 20% reduziert, wenn sie nach Körpergewicht korrigiert wird. Die Plasmakonzentrationen sind bei Frauen etwas höher, was dem unterschiedlichen Körpergewicht zugeschrieben werden kann. Da die mittlere Halbwertszeit von Linezolid von Frauen und Männern sich nicht signifikant unterscheidet, ist nicht zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration bei Frauen substantiell über gut tolerierte erhöht. Dosisanpassungen sind nicht erforderlich.

#### Patienten mit Niereninsuffizienz

Nach Einzeldosen von 600 mg wurde im Plasma von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <30 ml/min) eine 7–8 fache Erhöhung der beiden primären Metaboliten von Linezolid gemessen. Die AUC der Muttersubstanz war jedoch nicht erhöht. Obwohl ein gewisser Teil der Hauptmetaboliten von Linezolid bei der Hämodialyse eliminiert wird, waren die Plasmakonzentrationen der Metaboliten nach Einzeldosen von 600 mg bei Patienten nach Hämodialyse deutlich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz. Bei 24 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, von welchen 21 regelmässig hämodialysiert wurden, war die maximale Plasmakonzentration der beiden Hauptmetaboliten nach einigen Therapie-tagen ungefähr um das 10 fache erhöht verglichen mit den Patienten mit normaler Nierenfunktion. C<sub>max</sub> von Linezolid war unverändert.

Aufgrund der beschränkten Datenlage ist die klinische Bedeutung dieser Beobachtung momentan unklar (siehe «Dosierung/ Anwendung» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei Hämodialysepatienten soll Linezolid nach der Dialyse verabreicht werden, da etwa 30% der verabreichten Dosis während einer 3-stündigen Dialyse ausgeschieden wird. Es liegen keine Daten vor bei Patienten unter Peritonealdialyse.

#### Patienten mit Leberinsuffizienz

Es gibt nur wenige Daten. Diese weisen darauf hin, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Linezolid, PNU-142300 und PNU-142586 bei Patienten mit leichter bis mässiger Leberinsuffizienz (Child-

Pugh Klasse A oder B) nicht verändert sind. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patienten deshalb nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C) wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Linezolid nicht ermittelt. Da Linezolid durch nicht-enzymatische Prozesse metabolisiert wird, ist nicht zu erwarten, dass der Abbau von Linezolid durch eine beeinträchtigte Leberfunktion beeinflusst wird (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### Präklinische Daten

Bei der männlichen Ratte kam es zu einer Abnahme der Fertilität und Reproduktionsleistung bei Dosierungen, die ungefähr den beim Menschen erwartenden entsprachen. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Wirkungen reversibel. Bei Jungtieren, die während fast der gesamten Zeit ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt wurden, zeigte sich keine Normalisierung. Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Hoden eine veränderte Spermienmorphologie gefunden, im Nebenhoden lag eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelzellen vor. Linezolid schien die Reifung der Spermatozoen der Ratten zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hatte keinen Einfluss auf die unerwünschten Fertilitätswirkungen. Eine Hypertrophie des Nebenhodens wurde bei Hunden nach einer Behandlungsdauer von einem Monat nicht beobachtet. Allerdings zeigten sich Gewichtsveränderungen von Prostata, Hoden und Nebenhoden.

Bei Reproduktionsstudien zur Toxizität an Mäusen und Ratten zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen teratogenen Effekt bei einer Exposition bis zum vierfachen der beim Menschen erwarteten.

Bei Mäusen allerdings waren die gleichen Linezolid-Konzentrationen für Muttertiere toxisch, mit Anstieg der Todesrate bei Embryonen einschliesslich Verlust des gesamten Wurfes, einer Verringerung des fetalen Körpergewichtes sowie einer Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition und Veränderungen des Brustbeines im verwendeten Mäusestamm. Bei der Ratte wurde eine leichte Toxizität bei Muttertieren in Form einer verminderten Gewichtszunahme bei einer Exposition beobachtet, die niedriger lag als die beim Menschen erwartete.

Eine leichte fetale Toxizität wurde beobachtet. Diese manifestierte sich als verringertes Körpergewicht des Feten, verminderte Verknöcherung der Brustbeine, höhere Sterblichkeit der Jungtiere und als leichte Reifungsverzögerung. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer daraus folgenden Verringerung der Fertilität.

Linezolid und seine Stoffwechselprodukte gehen in die Muttermilch von stillenden Ratten über; die dabei erreichten Konzentrationen lagen höher als die im Plasma der Muttertiere.

Linezolid verursachte bei Ratten und Hunden eine reversible Myelosuppression.

Die präklinischen Befunde, die auf Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe und Genotoxizität basieren, ergaben kein spezifisches Risiko für die Anwendung beim Menschen, die über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Informationen hinausgehen. Auf Grund der kurzen Anwendungsdauer und dem Fehlen einer Toxizität bei genetischen Studien wurden Untersuchungen zur Karzinogenität und Tumorbildung nicht durchgeführt.

#### Sonstige Hinweise

##### Inkompatibilitäten

##### Infusionslösung

Es sollen der Infusionslösung keine Zusätze beigefügt werden. Muss Linezolid gleichzeitig mit anderen Medikamenten verabreicht werden, soll jedes Medikament separat gemäss den eigenen Anwendungshinweisen verabreicht werden.

Falls dieselbe Zuleitung für die sequentielle Verabreichung verschiedener Medikamente benutzt wird, muss die Zuleitung vor und nach einer Linezolidgabe mit einer kompatiblen Infusionslösung gespült werden.

Zyvoxid Infusionslösung ist mit folgenden Substanzen physikalisch inkompatibel: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidin-Isothionate, Erythromycinlactobionat, Phenytoin-Natrium und Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Ausserdem ist Zyvoxid mit Ceftriaxon-Natrium chemisch inkompatibel.

Siehe auch «Hinweise für die Handhabung» für die Infusionslösung.

##### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Zyvoxid hatte keinen substantiellen klinischen Effekt auf Laborparameter. Die beobachteten Änderungen (unabhängig von der Kausalität) reflektierten im allgemeinen die Infektion, waren nicht klinisch signifi-

kant, führten nicht zum Abbruch der Therapie und waren reversibel.

#### Haltbarkeit

Zyvoxid Granulat ist nach Rekonstitution als Suspension 3 Wochen bei Raumtemperatur (15–25 °C) haltbar.

#### Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15–25 °C) aufbewahren. Bitte das aufgedruckte Verfalldatum beachten «Exp.» (= Verfalldatum: Monat/Jahr). Die Beutel mit Infusionslösung sollten bis zur Verwendung in der Schutzfolie und im Karton aufbewahrt werden.

#### Hinweise für die Handhabung

##### Infusionslösung

Schutzfolie erst kurz vor dem Gebrauch entfernen und den Beutel auf Dichtigkeit prüfen. Undichte Beutel dürfen nicht verwendet werden, da die Sterilität nicht mehr garantiert ist. Die Infusionslösung muss nach Anbruch sofort verwendet werden. Restmengen unverbrauchter Lösung müssen vernichtet werden. Teilweise verwendete Beutel dürfen nicht wiederverwendet werden. Die Zyvoxid-Infusionslösung darf nicht mit anderen Medikamenten in Kontakt kommen, ausser wenn die Kompatibilität belegt ist. Falls die gleiche i.v. Leitung zur sequentiellen Infusion verschiedener Medikamente verwendet wird, muss diese vor Gabe von Zyvoxid mit einer kompatiblen Lösung gespült werden. Zyvoxid-Infusionslösung ist kompatibel mit folgenden Infusionslösungen: Glukoselösung 5%, NaCl 0,9%, Ringer-Laktat.

Inkompatibilitäten siehe «Sonstige Hinweise».

##### Granulat zur Herstellung einer Suspension

Granulat leicht aufschütteln und 123 ml Leitungswasser bereit stellen. Zuerst eine Hälfte des Wassers der Flasche beifügen und kräftig schütteln. Anschliessend den Rest des Wassers ebenfalls beifügen und nochmals kräftig schütteln, bis eine homogene Suspension entsteht. Dies ergibt 150 ml gebrauchsfertige Zyvoxid Suspension. 1 ml enthält 20 mg Linezolid. Ein Messlöffel (à 2,5 bzw. 5 ml) liegt der Packung bei. Flasche vor Gebrauch 3–5 mal kippen. Nicht schütteln.

#### Zulassungsnummer

55558, 55559, 55560 (Swissmedic).

#### ZulassungsinhaberIn

Pfizer AG, Zürich.

#### Stand der Information

Februar 2007.