

## Clarithromycin „ratiopharm“ 250 mg-Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette.

Dunkelgelbe, kapselförmige Filmtabletten.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin ist indiziert bei Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden:

##### – Infektionen im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich:

wie z.B. Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis. Bei Otitis liegen bis jetzt keine Erfahrungen vor.

##### – Infektionen der Atemwege:

wie z.B. akute und chronische Bronchitis, Bronchopneumonie, Pneumonie, sogenannte atypische Lungenentzündung (Mycoplasmen-Pneumonie), soweit die Schwere des Zustandes nicht eine parenterale Therapie erfordert.

##### – Infektionen der Haut:

wie z.B. Impetigo, Erysipel, Follikulitis, Furunkulose, Wundinfektion.

Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Clarithromycin ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

##### Folgende Richtdosen werden empfohlen:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene nehmen morgens und abends je 250 mg Clarithromycin. Je nach Schweregrad der Infektionen kann die Tagesdosis auf 2mal 500 mg alle 12 Stunden erhöht werden.

Zur genauen Dosierung stehen auch Clarithromycin „ratiopharm“ 500 mg-Filmtabletten zur Verfügung.

##### Kinder unter 12 Jahren:

Clarithromycin Filmtabletten sind nicht für Kinder unter 12 Jahren und einem Körpergewicht von weniger als 30 kg geeignet. Für diese Patienten sind andere Darreichungsformen besser geeignet.

##### Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist bei normaler Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig. Da jedoch diese Substanz vorwiegend über die Leber eliminiert wird, sollen Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion gut überwacht werden und Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen nicht mit Clarithromycin behandelt werden.

##### Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen soll ab einer Kreatinin-Clearance von <30 ml/min nur die Hälfte der Standarddosis verabreicht werden. Die Gesamtdosis sollte 250 mg/Tag nicht überschreiten. Bei schweren Infektionen kann eine Dosis bis zu 2mal 250 mg/Tag verabreicht werden. Die Behandlungsdauer mit Clarithromycin „ratiopharm“ sollte bei diesen Patienten 14 Tage nicht überschreiten.

##### Dosierung bei älteren Menschen:

Die Blutspiegelmaxima sowie die Halbwertszeit der Elimination sind erhöht, wahrscheinlich aufgrund der herabgesetzten Kreatinin-Clearance. Eine Änderung der Dosierung ist normalerweise nicht nötig. Erst ab einer Kreatinin-Clearance von <30 ml/min ist die Dosis, wie vorher beschrieben, anzupassen.

##### Art der Anwendung:

Clarithromycin „ratiopharm“ Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten morgens und abends eingenommen werden. Die Filmtabletten sollten nicht zerkaut werden.

##### Dauer der Behandlung:

Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Erkrankung. Nach Abklingen der Krankheitserscheinungen soll die Behandlung noch mindestens 2 Tage fortgesetzt werden. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 bis 14 Tage. Bei Streptokokken-Infektionen beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

#### 4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen Clarithromycin, gegen andere Makrolide oder einen der sonstigen Bestandteile.

– Gleichzeitige Verabreichung mit Ergotaminderivaten (siehe Abschnitt 4.5).

– Gleichzeitige Verabreichung mit Cisaprid, Pimozid und Terfenadin. Erhöhte Cisaprid-, Pimozid- und Terfenadin-Spiegel können zu einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de Pointes führen. Ähnliche Effekte wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

– Hypokaliämie (Risiko einer QT-Verlängerung).

– Gleichzeitige Verabreichung mit Simvastatin oder Lovastatin. Eine Behandlung mit diesen Wirkstoffen sollte während einer Clarithromycin-Therapie unterbrochen werden.

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

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Daher ist bei der Anwendung von Clarithromycin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder bei denen, die gleichzeitig potentiell hepatotoxische Arzneimittel erhalten, Vorsicht geboten.

Wie bei anderen Antibiotika sollte bei schlechter Nierenfunktion die Dosis von Clarithromycin, abhängig von der Schwere der Funktionsstörung, entsprechend verringert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten sollte die Möglichkeit einer Einschränkung der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.

Auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolid-Antibiotika (wie z.B. Erythromycin) sowie Clindamycin und Lincomycin ist zu achten.

Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Lincomycin oder Clindamycin können auch überempfindlich gegen Clarithromycin sein. Daher ist bei der Verschreibung von Clarithromycin bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Eine verlängerte oder wiederholte Anwendung von Clarithromycin kann zu Superinfektionen durch unempfindliche Erreger führen. Im Falle einer Superinfektion sollte die Behandlung mit Clarithromycin abgebrochen und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Über das Auftreten pseudomembranöser Colitis, die unter Umständen lebensbedrohlich sein kann, wurde bei der Anwendung von Breitspektrumantibiotika berichtet. Daher ist es wichtig diese Diagnose bei Patienten, die schwere Diarrhöen während oder nach der Behandlung mit Clarithromycin entwickeln, in Betracht zu ziehen. In diesen Fällen ist das Medikament sofort abzusetzen und ein Erregernachweis sowie eine spezifische Behandlung durchzuführen (z.B. Vancomycin oral 4mal 250 mg täglich). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Wie auch von anderen Makroliden bekannt ist, kann Clarithromycin eine Verschlimmerung oder Verstärkung von Myasthenia gravis hervorrufen und sollte daher mit Vorsicht bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet werden.

Aufgrund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls sollte Clarithromycin bei Patienten mit koronaren Gefäßerkrankungen, früher bestehenden ventrikulären Arrhythmien, schwerer Herzinsuffizienz, nicht kompensierter Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie, Bradykardie (<50 Schläge/min) oder bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die eine QT-Zeit-verlängernde Wirkung hervorrufen, mit Vorsicht angewendet werden. Clarithromycin sollte nicht bei Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener Verlängerung der QT-Zeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin-Vergiftungen traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitte 4.5. und 4.8.).

Clarithromycin sollte immer dann mit Vorsicht angewendet werden, wenn es Patienten verabreicht werden soll, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Enzym CYP3A4 induzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin hemmt das Enzym CYP3A4 und eine gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die in großem Ausmaß durch dieses Enzym metabolisiert werden, sollte auf Situationen beschränkt werden, in denen dies eindeutig angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin hemmt den Metabolismus einiger HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration dieser Arzneimittel führt (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

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

Die Einnahme der folgenden Arzneimittel ist auf Grund möglicher schwerwiegender Arzneimittelwechselwirkungen strikt kontraindiziert:

##### Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Es wurde berichtet, dass Clarithromycin die Plasmaspiegel von Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin erhöht. Die erhöhten Spiegel dieser Wirkstoffe können das Risiko ventrikulärer Rhythmusstörungen, insbesondere von „Torsades de pointes“ erhöhen.

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Ergotamin/Dihydroergotamin

Post-Marketing Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit akuter Vergiftung, charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben, einschließlich des zentralen Nervensystems, assoziiert ist.

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### HMG-CoA Reduktase Hemmer

Clarithromycin hemmt die Verstoffwechslung von einigen HMG-CoA-Reduktasehemmern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führt. Rhabdomyolyse in Zusammenhang mit erhöhten Plasmakonzentrationen wurde in seltenen Fällen von Patienten berichtet, die mit Clarithromycin und Simvastatin oder Lovastatin behandelt wurden. Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin beeinflussen. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung oder eine alternative Behandlung ist zu erwägen.

##### Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe von täglich 200 mg Fluconazol und 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin an 21 gesunde Probanden führte zu einem Anstieg der mittleren minimalen Steady-State-Konzentration ( $C_{min}$ ) von Clarithromycin und zu einem Anstieg der AUC (area under the curve) um 33% bzw. 18%. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten, 14 (R)-Hydroxyclarithromycin, wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.

##### Ritonavir

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Ritonavir nehmen die systemische Verfügbarkeit (AUC), die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) und die minimale Konzentration ( $C_{min}$ ) von Clarithromycin zu. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig.

Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Dosierung von Clarithromycin um 50% reduziert werden.

Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <30ml/min, sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75% verringert werden.

Ähnliche Dosisanpassungen sollen bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion vorgenommen werden, bei denen Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit anderen HIV Proteaseinhibitoren einschließlich Atazanavir und Saquinavir (siehe Abschnitt bidirektionale pharmakokinetische Wechselwirkungen) verabreicht wird.

#### **Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin**

Starke Induktoren des Cytochrom- P450-Stoffwechselsystems, wie z.B. Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können die Verstoffwechslung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, und die des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts - 14(R)-Hydroxyclearithromycin - erhöhen. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14 (R)-Hydroxyclearithromycin bei unterschiedlichen Bakterien unterschiedlich ist, kann der erwünschte Therapieerfolg durch die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

#### **Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel**

##### **CYP3A-basierte Interaktionen**

Es ist bekannt, dass Clarithromycin den CYP3A-basierten Arzneimittelstoffwechsel hemmt, daher kann die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Arzneimittel, die bekannterweise CYP3A Substrate sind, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen und unerwünschten Wirkung der Begleitmedikation führen kann.

Bei Patienten, die mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, das als Substrat für CYP3A bekannt ist, ist Clarithromycin mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite (z.B. Carbamazepin) aufweist und/oder das Substrat sehr stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Bei der gleichzeitigen Einnahme eines der nachfolgenden Arzneimittel mit Clarithromycin sollte die Dosierung oder das Dosierungsschema dieser Arzneimittel angepasst werden oder, wenn möglich, eine engmaschige Überwachung der Serumkonzentrationen des Arzneimittels vorgenommen werden.

##### **Antiarrhythmika**

Es wurde über „Torsade de Pointes“ nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine QTc-Verlängerung kontrolliert werden. Eine therapiebegleitende Überwachung der Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe wird empfohlen.

##### **HMG-CoA Reduktase Hemmer**

Clarithromycin hemmt die Verstoffwechslung von einigen HMG-CoA-Reduktasehemmern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führt. Rhabdomyolyse in Zusammenhang mit erhöhten Plasmakonzentrationen wurde in seltenen Fällen von Patienten berichtet, die mit Clarithromycin und Simvastatin oder Lovastatin behandelt wurden. Clarithromycin sollte deshalb nicht gleichzeitig mit Simvastatin oder Lovastatin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Eine ähnliche Wechselwirkung kann bei Clarithromycin und Atorvastatin und eine geringere ausgeprägte mit Cerivastatin auftreten. Wenn eine Behandlung mit Clarithromycin bei Patienten, die bereits mit Atorvastatin oder Cerivastatin behandelt werden, indiziert ist, sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

##### **Orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin)**

In Einzelfällen kann es bei kombinierter Gabe von Clarithromycin und oralen Antikoagulantien zur Wirkungsverstärkung bis hin zu toxischen Effekten dieser Arzneimittel kommen.

Die Prothrombinzeit (Quickwert) sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

##### **Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil**

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer Erhöhung des Phosphodiesterase-Inhibitors führen.

Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin vorzunehmen.

##### **Theophyllin und Carbamazepin**

Während der Therapie mit Clarithromycin kann die Metabolisierung von Theophyllin bzw. Carbamazepin gehemmt sein. Infolgedessen ist eine Erhöhung der Serumkonzentration des Theophyllins bzw. Carbamazepin möglich. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

##### **Tolterodin**

Der primäre Weg der Metabolisierung für Tolterodin erfolgt über das 2D6 Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung hauptsächlich über CYP3A. In dieser Population führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung kann bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Inhibitoren, wie z.B. Clarithromycin, notwendig sein.

##### **Triazolobenzodiazepine (z.B. Alprazolam, Midazolam, Triazolam)**

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin Tabletten (500 mg zwei mal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-fache nach intravenöser Gabe und um das 7-fache nach oraler Gabe. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin soll vermieden werden. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, soll der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden kann. Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Wechselwirkungen und Störungen des Zentralnervensystems (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

##### **Omeprazol**

Die AUC von Omeprazol erhöht sich bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin für die Eradikation von H.pylori um 89%. Jedoch wird die Änderung des mittleren gastrischen pH-Wertes von 5,2 (Omeprazol allein) zu 5,7 (Omeprazol + Clarithromycin) als klinisch nicht relevant eingestuft.

Es liegen keine in-vivo Daten von Menschen vor, die eine Wechselwirkung von Clarithromycin mit den folgenden Arzneimitteln beschreiben: Aprepitant, Eletriptan, Halofantrine und Ziprasidon. In-vitro Daten weisen aber darauf hin, dass diese Arzneimittel CYP3A-Substrate sind, daher ist zur Vorsicht geraten, wenn diese gleichzeitig mit Clarithromycin angewendet werden.

Eletriptan soll nicht gleichzeitig mit CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin verabreicht werden.

Es gibt Spontanmeldungen oder veröffentlichte Berichte über CYP-3A-medierte Interaktionen von Clarithromycin mit Methylprednisolon, Vinblastin und Cilostazol.

##### **Sonstige Interaktionen**

###### **Colchicin**

Colchicin ist Substrat sowohl für CYP3A als auch für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP). Clarithromycin und andere Makrolide inhibieren bekannterweise CYP3A und PGP. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von PGP und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer Colchicin-Vergiftung führen.

Patienten sollten bezüglich klinischer Symptome einer Colchicin-Vergiftung beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

###### **Digoxin**

Digoxin ist Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen PGP. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von PGP durch Clarithromycin zu einem erhöhten Digoxin-Serumspiegel. Erhöhte Digoxin-Serumspiegel wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten. Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxin-Vergiftung einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

###### **Zidovudin**

Bei gleichzeitiger Therapie mit Clarithromycin und Zidovudin wurden bei Erwachsenen, infolge verminderter intestinaler Aufnahme, verminderte Serumspiegel von Zidovudin nachgewiesen.

Da Clarithromycin anscheinend die Aufnahme des gleichzeitig oral verabreichten Zidovudin hemmt, sollte bei diesen Patienten eine um vier Stunden versetzte Einnahme eingehalten werden.

Diese Interaktion ist nach intravenöser Gabe von Clarithromycin unwahrscheinlich.

###### **Phenytoin und Valproat**

Es gibt Spontanmeldungen oder Publikationen über Interaktionen mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Clarithromycin mit Substanzen, welche nicht über CYP3A verstoffwechselt werden, nämlich Phenytoin und Valproat.

Serumspiegelbestimmungen werden für diese Präparate empfohlen, wenn diese gemeinsam mit Clarithromycin verabreicht werden. Erhöhte Konzentrationen wurden berichtet.

##### **Bidirektionale Pharmakokinetikinteraktionen**

###### **Atazanavir**

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 x täglich) mit Atazanavir (400 mg 1 x täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycinexposition und zu einer 70% igen Reduktion der 14(R)-Hydroxyclearithromycinexposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28%.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite für Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein.

Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycinexposition um 50% reduziert werden.

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 30ml/min soll die Clarithromycinexposition um 75% reduziert werden.

###### **Itraconazol**

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und führen zu einer bidirektionalen Pharmakokinetikinteraktion: Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen könnte.

Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

###### **Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus**

Die gleichzeitige orale Verabreichung von Clarithromycin und Cyclosporin oder Tacrolimus führt zu einem mehr als zweifachen Anstieg der  $C_{min}$ -Spiegel sowohl von Cyclosporin als auch von Tacrolimus. Vergleichbare Effekte werden auch für Sirolimus erwartet. Zu Beginn einer Behandlung mit Clarithromycin

bei Patienten, die bereits eines dieser Immunsuppressiva einnehmen, müssen die Plasmaspiegel von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus streng überwacht und die Dosis wie erforderlich reduziert werden. Wenn die Behandlung mit Clarithromycin bei diesen Patienten unterbrochen wird, ist wiederum eine strenge Überwachung der Plasmaspiegel von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus erforderlich, um die Dosis anzupassen.

#### Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Pharmakokinetikinteraktion. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 x täglich) und Saquinavir (Weichgelatinekapsel, 1200 mg 3 x täglich) an 12 gesunden Probanden resultierte in einer systemischen Verfügbarkeit im Steady-State (AUC) und maximalen Konzentrationen ( $C_{max}$ ) von Saquinavir, die 177% bzw. 187% höher lagen als bei der alleinigen Gabe von Saquinavir.

Die Werte für AUC und  $C_{max}$  von Clarithromycin waren um ca. 40% höher als bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin.

Keine Dosisanpassung ist notwendig, wenn die beiden Arzneimittel für eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Stärken und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen werden.

Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit der Weichgelatinekapsel sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir Hartgelatinekapseln.

Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungeboostertem Saquinavir sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die mit Saquinavir/ Ritonavir zu sehen sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen (siehe oberen Abschnitt, Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin).

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Untersuchungen bei Anwendung von Clarithromycin während des ersten Trimenons an mehr als 200 Schwangeren, ergaben keine eindeutigen teratogenen Auswirkungen oder Nebenwirkungen auf die Gesundheit des Ungeborenen. Daten, die von einer begrenzten Anzahl von Schwangeren stammen, bei denen im ersten Trimester eine Exposition mit Clarithromycin vorlag, deuten auf ein mögliches erhöhtes Risiko für Aborte hin. Zurzeit liegen keine anderen relevanten Untersuchungsergebnisse zur Epidemiologie vor. Untersuchungsergebnisse aus tierexperimentellen Studien wiesen auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko beim Menschen ist unbekannt. Clarithromycin sollte bei schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risikoabwägung angewendet werden.

##### Stillzeit

Clarithromycin und sein aktiver Metabolit gehen in die Muttermilch über. Daher können Diarrhöen und Pilzinfektionen der Mucosa beim gestillten Säugling auftreten, so dass es notwendig werden kann, das Stillen abzubrechen. Die Möglichkeit des Entstehens einer Allergie sollte in Betracht gezogen werden. Bei der Behandlung sollte der Nutzen für die Mutter gegenüber dem möglichen Risiko für den Säugling abgewogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Clarithromycin Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Verwirrung und Orientierungsstörungen auftreten können, kann die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt werden Nebenwirkungen wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
Infektionen und Infestationen	gelegentlich	Gastroenteritis Mundsoor pustulöser Hautausschlag Rhinitis Vaginalkandidose Vaginalinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	gelegentlich	Anämie Eosinophilie Hypochrome Anämie Leukopenie Thrombozythämie Störungen der weißen Blutzellen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gelegentlich	Anorexie Hyperchlorämie Hyperurikämie Hypokalzämie Gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich	Depression Schlaflosigkeit Nervosität Schläfrigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Geschmacksstörungen
	gelegentlich	Schwindel Kopfschmerzen Zittern
Augenerkrankungen	gelegentlich	Konjunktivitis Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Erkrankung des Ohrs Tinnitus Schwindel
Gefäßerkrankungen	gelegentlich	Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich	Asthma Dyspnoe Lungenerkrankungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	häufig	Bauchschmerzen Diarrhoe Dyspepsie Übelkeit
	gelegentlich	Bauchblähung Obstipation Trockener Mund Aufstoßen Blähungen Störungen des Gastrointestinaltraktes Gastrointestinale Blutungen Stomatitis Zungenverfärbung Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	gelegentlich	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Trockene Haut Ekzem Hyperhidrose Juckreiz Hautausschlag Makulopapulöser Hautausschlag Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	gelegentlich	Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	gelegentlich	Albuminurie Hämaturie Pyurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Ausfluss aus Genitalbereich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gelegentlich	Asthenie Thoraxschmerzen Arzneimittelinteraktionen Gesichtssödem Malaise Schmerz Durst
Untersuchungen	gelegentlich	Erhöhung der Alaninaminotransferase, der alkalischen Phosphatase, der Aspartataminotransferase, des Blutkreatinins, der Blutlaktatdehydrogenase, des Blutharnstoffes Abnormale Laborparameter Abnormale Leberparameter Abfall von Prothrombin

#### **Berichte nach Markteinführung**

Die Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet werden, gleichen denen aus den klinischen Studien.

Da es sich um freiwillige Meldungen aus einer Gruppe mit unbekannter Größe handelt, ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit zuverlässig anzugeben oder einen kausalen Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe festzustellen. Die Patientenexposition wird auf mehr als 1 Milliarde Patientenbehandlungstage für Clarithromycin geschätzt.

**Infektionen und Infestationen:** Mundsoor

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:** Leukopenie, Thrombozythopenie

**Erkrankungen des Immunsystems:** anaphylaktische Reaktionen, Hypersensitivität

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:** Hypoglykämie

**Psychiatrische Erkrankungen:** Alpträume, Ängstlichkeit, Verwirrung, Depersonalisierung, Desorientierung, Halluzination, Depression, Schlaflosigkeit und Psychosen

**Erkrankungen des Nervensystems:** Krämpfe, Schwindel, Geschmacksstörungen, Ageusie, Parosmie, Anosmie

**Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:** Hörverlust, Tinnitus, Schwindel

**Herzerkrankungen:** Verlängerung der QT-Zeit im EKG, Torsades de pointes, ventrikuläre Tachykardie

**Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:** Glossitis, akute Pankreatitis, Stomatitis, Zungenverfärbung, Zahnverfärbung

**Leber- und Gallenerkrankungen:** Leberinsuffizienz, abnormale Leberfunktion, Hepatitis, Cholestase, cholestatische Gelbsucht, Parenchymikterus

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** Hautausschlag, Stevens-Johnson Syndrom, toxische Epidermololyse, Urtikaria

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege:** interstitielle Nephritis

**Untersuchungen:** erhöhtes Blutkreatinin, erhöhte Leberwerte

Eine längere oder wiederholte Anwendung von Clarithromycin kann, so wie andere Antibiotika auch, Superinfektionen mit resistenten Keimen begünstigen. In solchen Fällen ist eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Mit fast allen Antibiotika einschließlich Clarithromycin wurden Fälle von leichter bis lebensbedrohlicher pseudomembranöser Kolitis berichtet. Darum ist bei Patienten mit anhaltenden Durchfällen nach Antibiotikagabe an diese Diagnose zu denken.

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, besonders bei älteren Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.4).

#### **4.9 Überdosierung**

Nach Verabreichung großer Mengen von Clarithromycin sind verstärkte gastrointestinale Beschwerden zu erwarten. Überdosierungssymptome entsprechen weitgehend dem Nebenwirkungsprofil. Ein Patient mit bipolaren Störungen in der Vorgeschichte, der 8 Gramm Clarithromycin eingenommen hatte, zeigte einen veränderten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

#### **Behandlung von Intoxikationserscheinungen:**

Bei Komplikationen nach Überdosierung soll noch nicht resorbiertes Clarithromycin eliminiert werden und unterstützende Maßnahmen getroffen werden. Clarithromycin ist wie andere Makrolide nicht hämodialysierbar und durch Peritonealdialyse nicht zu entfernen. Es gibt kein spezielles Antidot bei Überdosierungen.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolide.

ATC-Code: J01FA09.

#### **Wirkmechanismus**

Clarithromycin ist ein semi-synthetisches Derivat von Erythromycin A. Es entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Bindung an die ribosomale 50S-Untereinheit empfindlicher Bakterien und hemmt die Proteinsynthese. Es ist sehr wirksam gegen ein breites Spektrum von aeroben und anaeroben gram-positiven und gram-negativen Erregern. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Clarithromycin sind generell zweifach niedriger wie die von Erythromycin.

Ebenfalls antibakteriell wirksam ist der 14-Hydroxy-Metabolit des Clarithromycins. Die MHK dieses Metaboliten sind gegenüber den MHK der Ausgangsverbindung gleich oder zweimal höher. Eine Ausnahme bildet *H. influenzae*, wo der 14-Hydroxy-Metabolit zweimal aktiver ist als die Ausgangsverbindung.

#### **Resistenzmechanismen**

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).

Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (SB) kommt (sog. MLSB-Phänotyp).

Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Clarithromycin mit Azithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLSB-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

#### **Grenzwerte**

Die Testung von Clarithromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
Staphylococcus spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
Haemophilus influenzae	≤1 mg/l	>32 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clarithromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin anzustreben.

#### **Üblicherweise empfindliche Spezies**

##### **Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

Streptococcus pyogenes 1

##### **Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

Haemophilus influenzae

Helicobacter pylori

Moraxella catarrhalis

##### **Andere Mikroorganismen**

Chlamydia pneumoniae

Legionella pneumophila

Mycobacterium avium

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium intracellulare

Mycobacterium kansasii

Mycoplasma pneumoniae

<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)+
Streptococcus pneumoniae
<b>Andere Mikroorganismen</b>
Mycobacterium fortuitum*
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

\* Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

1 Resistenzrate in einigen Studien  $\geq 10\%$

2 Resistenzrate bei vorbehandelten Patienten  $\geq 10\%$ .

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption:

Clarithromycin wird schnell und gut durch den Magen-Darm-Trakt - hauptsächlich im Dünndarm - aufgenommen, unterliegt aber einem starken First-pass-Metabolismus nach oraler Verabreichung. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 250 mg Clarithromycin-Filmtablette liegt bei nahezu 50%. Nahrung führt zu einer leichten Verzögerung der Resorption hat aber keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit. Daher können Clarithromycin-Filmtabletten unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Aufgrund seiner chemischen Struktur (6-O-Methylethyromycin) wird Clarithromycin nicht durch die Magensäure angegriffen.

Spitzenplasmakonzentrationen von 1 – 2 µg/ml wurden bei Erwachsenen nach oraler Verabreichung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin erreicht. Nach Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin betrug die Plasmaspitzenkonzentration 2,8 µg/ml.

Nach Verabreichung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin erreicht der aktive 14-Hydroxy- Metabolit Plasmaspitzenkonzentrationen von 0,6 µg/ml. Steady-state wird innerhalb von 2 Tagen nach der Dosisverabreichung erreicht.

### Verteilung:

Clarithromycin geht schnell in unterschiedliche Kompartimente über, mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200 – 400 Litern. Clarithromycin erreicht in einigen Geweben Konzentrationen, die die zirkulierenden Arzneimittelspiegel um ein Mehrfaches übersteigen. Erhöhte Spiegel wurden sowohl in den Tonsillen als auch im Lungengewebe festgestellt. Clarithromycin durchdringt auch die Magenschleimhaut.

Bei therapeutischen Spiegeln ist Clarithromycin zu 80% an Plasmaproteine gebunden.

### Biotransformation und Ausscheidung:

Clarithromycin wird schnell und weitestgehend in der Leber metabolisiert. Die Metabolisierung besteht hauptsächlich in N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifischer Hydroxylierung an Position C 14.

Das pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin ist nicht linear aufgrund der Sättigung der Metabolisierung in der Leber bei hohen Dosen. Die Eliminationshalbwertszeit stieg nach Verabreichung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin von 2 – 4 Stunden auf 5 Stunden nach Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten liegt zwischen 5 – 6 Stunden nach Verabreichung von 250 mg Clarithromycin zweimal täglich.

Während nach oraler Einzeldosis von 250 mg Clarithromycin 37,9% der verabreichten Dosis mit dem Harn und 40,2% mit den Faeces innerhalb von fünf Tagen ausgeschieden werden, so werden nach oraler Verabreichung von 1200 mg Clarithromycin im gleichen Zeitraum mit dem Harn 46,0% und mit den Faeces 29,1% eliminiert.

### Spezielle Patientengruppen:

#### • Leberfunktionseinschränkung:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine signifikanten Veränderungen der Clarithromycin-Plasmaspiegel festgestellt, da die Elimination dann vermehrt renal erfolgt. Aus diesen Ergebnissen ist abzuleiten, dass bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionseinschränkung bei normaler Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig ist.

#### • Nierenfunktionseinschränkung:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind Blutspiegelmaxima, Halbwertszeit der Elimination sowie die AUC von Clarithromycin und des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten erhöht.

Das Ausmaß der Erhöhung dieser Parameter hängt vom Grad der Nierenfunktionsstörung ab.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In 4 Wochen andauernden Tierstudien wurde nachgewiesen, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig ist. Bei allen Spezies wurden die ersten Anzeichen einer Toxizität in der Leber beobachtet; bei Hunden und Affen traten dort innerhalb von 14 Tagen Schädigungen auf. Die systemischen Spiegel, die mit dieser Toxizität korreliert waren, sind nicht genau bekannt, liegen aber eindeutig höher, als die beim Menschen in der empfohlenen Dosierung erreichten.

Es wurden keine mutagenen Auswirkungen in in vitro oder in vivo Studien mit Clarithromycin nachgewiesen.

Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten, dass die Verabreichung von Clarithromycin in Dosen, die 2x über der klinischen Dosis für Hasen (i.v.) und 10x über der klinischen Dosis von Affen (p.o.) lagen, zu einem erhöhten Auftreten von spontanen Fehlgeburten führte. Diese Dosen standen im Zusammenhang mit der Toxizität für die Mutter. Bei Studien an Ratten wurden keine Embryotoxizität

oder Teratogenität nachgewiesen. Es wurden jedoch kardiovaskuläre Veränderungen bei Ratten, die mit 150 mg/kg/Tag behandelt wurden, festgestellt. Bei Mäusen traten bei Dosen, die über 70x über den klinischen Dosen lagen, in unterschiedlicher Inzidenz (3 – 30%) Gaumenspalten auf.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Povidon, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum.

#### Filmüberzug:

Opadry® [Hypromellose, Propylenglycol, Titandioxid (E 171), Hydroxypropylcellulose, Sorbitanmonooleat, Quinolingelb (E 104), Vanillin].

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die

#### Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium-Bliesterpackung zu 14 Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. Inhaber der Zulassung:

ratiopharm Arzneimittel, Wien.

### 8. Zulassungsnummer:

1-25970

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:

22. August 2005 / 19. November 2009.

### 10. Stand der Information:

August 2011.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PKZ: 14 ST (EKÖ: G) [11.00]