

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Combactam 1 g - Trockenstechampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält Sulbactam-Natrium entsprechend 1 g Sulbactam. Combactam 1 g Trockenstechampullen enthalten 99 mg Natrium pro Durchstechflasche.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbiges Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie von mittelschweren bis schweren bakteriellen Infektionen in Kombination mit einem Betalaktam-Antibiotikum, wie z. B. Penicillin G, Ampicillin, Mezlocillin, Piperacillin, Cefotaxim oder Cefoperazon.

Die klinische Anwendung einer derartigen Kombination kann erfolgen, wenn sie eine größere Sicherheit bietet als die Gabe des jeweiligen Betalaktam-Antibiotikums in Monotherapie. Diese Voraussetzung ist bei Betalaktamase-bildenden Erregern oft gegeben.

Die Anwendung von Sulbactam ohne gleichzeitige Gabe eines Betalaktam-Antibiotikums ist nicht sinnvoll, da Sulbactam selbst keine nennenswerte antibakterielle Eigenwirkung besitzt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

i.m.-, i.v.-Injektion, i.v.-Infusion.

Anwendungshinweise

Intramuskuläre Injektion:

Zur intramuskulären Applikation wird der Inhalt der Trockenstechampulle Combactam 1 g in 4 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung aufgelöst. Zur Vermeidung von Schmerzen bei der Injektion kann die Lösung mit 0,5%iger Lidocainhydrochlorid-Lösung zubereitet werden. Es wird empfohlen, Combactam als separate Injektion direkt vor dem Betalaktam-Antibiotikum zu applizieren.

Intravenöse Injektion:

Zur intravenösen Injektion kann der Inhalt der Trockenstechampulle Combactam 1 g mit mindestens 4 ml Wasser für Injektionszwecke zubereitet und nach vollständigem Auflösen der Substanz direkt vor dem Antibiotikum injiziert werden. Die entsprechende Dosis wird über 3 - 5 Minuten verabreicht.

Intravenöse Infusion:

Der Inhalt der Trockenstechampulle Combactam wird wie für die intravenöse Injektion gelöst und mit 50 - 100 ml einer der unten aufgeführten Infusionslösungen, die das gewählte Antibiotikum enthalten kann, weiterverdünnt. Die entsprechende Dosis wird als intravenöse Kurzinfusion über 15 - 30 Minuten zusammen mit dem Antibiotikum verabreicht.

Intravenöse Infusion von Penicillin G

Die vorgesehene Einzeldosis von Penicillin G ist zusammen mit Combactam 0,5 g bzw. Combactam 1 g in 40 bis 100 ml Wasser für Injektionszwecke oder 5%iger Glukoselösung aufzulösen und sofort zu verbrauchen.

Nach dem Mischen einige Zeit stehen lassen, bis die Wirkstoffe gelöst sind und der Schaum verschwunden ist. Die konzentrierte gebrauchsfertige Lösung von Combactam für die intramuskuläre oder intravenöse Injektion oder zur weiteren Verdünnung mit der Antibiotika-Infusionslösung ist innerhalb von 24 Stunden nach Zubereitung zu verbrauchen.

In Wasser für Injektionszwecke, isotonischer Kochsalzlösung, 5%iger Glukoselösung und Ringer-Laktatlösung ist Sulbactam mit dem entsprechenden Antibiotikum über den in der Tabelle angegebenen Zeitraum kompatibel bzw. stabil.

Antibiotikum	Inhibitor Sulbactam min. Dosis/max. Dosis in g	Betalaktam-Antibiotikum min. Dosis/max. Dosis	Mindestdauer der Kompatibilität h/°C
Ampicillin	0,5 - 4	1 g - 8 g	8h/25° ¹
Benzylpenicillin	0,5 - 4	1-5 - 10-40 Mega IE	6h/20° ²
Cefoperazon	1 - 4	2 g - 8 g	24h/20° ³
Cefotaxim	1 - 4	4 g - 8 g	6h/20°
Mezlocillin	1 - 4	6 g - 20 g	24h/20°
Piperacillin	1 - 4	6 g - 16 g	24h/20°

¹ In 5%iger Glukoselösung 2 h/25°C.

² Benzylpenicillin verträgt sich nicht mit isotoner Kochsalzlösung.

³ Cefoperazon nur nach Vorlösen in Wasser für Injektionszwecke mit Ringer-Laktatlösung mischen.

Inkompatibel und deshalb getrennt zu applizieren sind:

Aminoglykoside; Metronidazol; injizierbare Tetracyclinderivate wie Doxycyclin; ferner Thiopental-Na; Prednisolon; Procain 2%; Suxamethoniumchlorid und Noradrenalin.

Optische Zeichen der Inkompatibilität sind Ausfällung, Trübung, Verfärbung.

Das Etikett auf der Combactam-Trockenstechampulle ist doppelt ausgeführt: Das obere Exemplar lässt sich leicht abziehen und soll auf die Flasche aufgeklebt werden, der Combactam zugegeben wird.

Dosierung

Combactam wird nur in Kombination mit einem Betalaktam-Antibiotikum verabreicht.

Die Angaben zur empfohlenen Dosierung des gleichzeitig zu verabreichenden Antibiotikums sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

Erwachsene

Therapie von mittelschweren bis schweren bakteriellen Infektionen:

Mit jeder Gabe des Betalaktam-Antibiotikums (in der üblichen Dosierung) wird je nach Empfindlichkeit des Erregers die Zugabe von 0,5 - 1 g Combactam empfohlen. Tageshöchstdosis: 4 g Combactam, unabhängig von der Dosierung des gleichzeitig verabreichten Antibiotikums.

Perioperative Kurzzeitprophylaxe:

Zur perioperativen Kurzzeitprophylaxe bei erhöhter Gefährdung des Patienten durch Infektionen sollte 0,5 - 1 g Sulbactam mit dem gewählten Betalaktam-Antibiotikum kombiniert bei der Narkoseeinleitung gegeben werden. Die Dosis beider Substanzen kann in der für das Betalaktam-Antibiotikum üblichen Weise wiederholt werden.

Zu Penicillin G in Kombination mit Combactam im Rahmen der perioperativen Prophylaxe liegen keine Erfahrungen vor.

Kinder, Kleinkinder und Neugeborene

Tagesdosis 50 mg/kg KG Combactam aufgeteilt in Einzeldosen alle 6, 8 oder 12 Stunden. Eine Tagesdosis von 80 mg/kg KG Combactam soll nicht überschritten werden.

Spezielle Dosierungsangaben

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wird Sulbactam verzögert ausgeschieden. Die Dosierung von Combactam muss deshalb bei diesen Patienten angepasst werden:

Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 30 ml/min beträgt die Tageshöchstdosis 2 g Sulbactam.

Bei einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min sollte max. 1 g Sulbactam pro Tag gegeben werden.

Die Dosis sollte aufgeteilt in Einzeldosen, über den Tag verteilt, zusammen mit dem gewählten Antibiotikum verabreicht werden. Die Angaben zur Anwendung der Antibiotika bei eingeschränkter Nierenfunktion sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Spezielle Dosierungsangaben bei eingeschränkter Leberfunktion sind der Fachinformation des gewählten Betalaktam-Antibiotikums zu entnehmen.

Dialysepatienten:

Sulbactam wird durch Hämodialyse aus dem Blutstrom eliminiert. Die Gabe von Combactam sollte deshalb unmittelbar im Anschluss an die Dialyse erfolgen und dann in Intervallen von 24 (bei einer Kreatinin-Clearance von 5-14 ml/min) bis 48 Stunden (bei einer Kreatinin-Clearance <5 ml/min) bis zur folgenden Dialysebehandlung.

Ältere Patienten:

Liegt keine Niereninsuffizienz vor, so ist hinsichtlich Combactam keine Dosisanpassung erforderlich. Spezielle Dosierungsangaben bei älteren Patienten sind der Fachinformation des gewählten Betalaktam-Antibiotikums zu entnehmen.

Dauer der Therapie

Die Behandlung mit Combactam sollte stets so lange fortgesetzt werden, wie das Antibiotikum gegeben wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Sulbactam-Natrium sowie gegen das damit kombinierte Betalaktam-Antibiotikum. Dabei ist zu beachten, dass eine Kreuzallergie auch zwischen Penicillinen und Cephalosporinen bestehen kann.

Die Gegenanzeigen des gewählten Antibiotikums sind ebenfalls zu beachten.

Bei i.m. Gabe sind gegebenenfalls die Gegenanzeigen von Lidocain zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirkungen von Sulbactam bei Kindern unter einem Jahr sind noch nicht vollständig geklärt. Daher ist Combactam in dieser Patientengruppe nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung anzuwenden.

Vorsicht bei Patienten mit Asthma bronchiale, Urtikaria und Heuschnupfen.

Unter Therapie mit Combactam und dem gewählten Betalaktam-Antibiotikum kann es, wie bei anderen Penicillinen, zu schwerwiegenden und vereinzelt tödlich verlaufenden Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktischem Schock) kommen. Die Gefahr einer derartigen Reaktion besteht vor allem bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin oder anderen allergischen Erkrankungen in der Anamnese. Beim Auftreten einer allergischen Reaktion ist Combactam sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern eine sofortige

Behandlung mit Adrenalin. Sauerstoff, i.v. Glukokortikoide und Behandlungen im Bereich der Atemwege, einschließlich Intubation, sind bei Bedarf zu verwenden.

Wie unter einer Behandlung mit anderen Antibiotika ist die kontinuierliche Überwachung der Zeichen für eine Überwucherung mit resistenten Keimen, einschließlich Pilzen, unerlässlich. Beim Auftreten einer Superinfektion ist das Arzneimittel abzusetzen und/oder eine geeignete Therapie einzuleiten.

Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Sulbactam, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern von *Clostridium difficile* führen.

Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridium difficile* führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monaten nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist Combactam sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten (z.B. Vancomycin oral 4 x 250 mg täglich). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Wie bei allen hochwirksamen, systemischen Arzneimitteln empfiehlt es sich, über die gesamte Therapie regelmäßige Kontrollen im Hinblick auf Erkrankungen des Organsystems durchzuführen. Dazu zählen Kontrollen der Nieren- und Leberfunktion sowie des Blutbildes, insbesondere bei Früh- und Neugeborenen sowie bei Kleinkindern.

Comactam 1 g Trockenstechamullen enthalten 99 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Gabe von oralem Probenecid gleichzeitig mit oder kurz vor Sulbactam verzögert sich kompetitiv die Ausscheidung von Sulbactam über die Nieren und es können daher für längere Zeit erhöhte Konzentrationen von Sulbactam im Serum bestehen.

Die bisherigen Studien mit Sulbactam in Kombination mit Betalaktam-Antibiotika ergaben keinen Hinweis, dass durch den Zusatz von Sulbactam Wechselwirkungen auftreten, die mit dem Betalaktam-Antibiotikum allein nicht beobachtet wurden.

Alle Wechselwirkungen, die bei Kombination mit Combactam berichtet wurden, sind mögliche Wechselwirkungen der Antibiotikakomponente.

Die Wechselwirkungen des gewählten Antibiotikums müssen beachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Reproduktionsstudien bei Tieren ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder teratologische Wirkungen. Sulbactam verteilt sich beim Menschen gut in die meisten Gewebe und Körperflüssigkeiten und passiert auch die Plazentaschranke (siehe auch Abschnitt 5.2).

Da es keine adäquaten und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen gibt, ist Sulbactam während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung einzusetzen.

Stillzeit:

Unter Behandlung mit Sulbactam sollte nicht gestillt werden.

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

Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen liegen nicht vor. Es ist zu beachten, dass es nach der Verabreichung von Antibiotika gelegentlich zu Schwindel kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Combactam in Kombination mit Betalaktam-Antibiotika (n=483) wurden folgende Nebenwirkungen in den angegebenen Häufigkeiten beobachtet. Die Reaktionen, für die zumindest einen möglichen Zusammenhang mit Combactam angenommen wird, sind nach Systemorganklassen und Häufigkeiten entsprechend folgender Kategorien aufgelistet:

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)

	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion/Stomatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Pseudomembranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Thrombozytopenie Leukopenie	Thrombozytose Leukozytose Neutropenie Anämie Verlängerung der Blutungszeit* Purpura*
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel		Kopfschmerzen Krampfanfälle
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Diarrhoe	Erbrechen	Gastrointestinale Beschwerden Übelkeit Verminderter Appetit Blähungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Transaminasen		Anstieg von Bilirubin im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Allergische Hautreaktionen	Stevens-Johnson-Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Anstieg von Kreatinin im Blut Interstitielle Nephritis

	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thrombophlebitis	Schmerzen an der Injektionsstelle	

*Eine Verlängerung der Blutungszeit sowie Purpura wurden bei hochdosierter Mezlocillin- bzw. Piperacillin-Therapie beobachtet, vor allem bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion. Daher ist bei diesen Patienten auf eine entsprechende Dosisanpassung zu achten. Eine zusätzliche Beeinträchtigung der Blutgerinnung kann krankheitsbedingt oder durch Begleittherapie gegeben sein.

Die bisherigen Studien mit Combactam in Kombination mit Betalaktam-Antibiotika ergaben keinen Hinweis, dass durch den Zusatz von Combactam Nebenwirkungen auftreten, die mit dem Betalaktam-Antibiotikum allein nicht beobachtet wurden. Nebenwirkungen, die bei Kombination mit Combactam berichtet wurden, sind mögliche Nebenwirkungen der Antibiotikakomponente.

Die Fachinformation des Antibiotikums, das mit Combactam kombiniert werden soll, und die darin im einzelnen aufgeführten Nebenwirkungen des Antibiotikums sind unbedingt zu beachten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation:

Sulbactam und Betalaktam-Antibiotika besitzen eine große therapeutische Breite. Intoxikationen im engeren Sinn sind nicht bekannt.

Bei bestimmten Risikokonstellationen und bei Gabe sehr hoher Dosen kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämpfen kommen, wie sie auch für andere Betalaktame beschrieben worden sind. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie oder Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht.

Notfallmaßnahmen:

Bei zentralnervösen Nebenwirkungen, z. B. beim Auftreten von Krämpfen, empfiehlt sich die Sedierung mit Diazepam.

Bei anaphylaktischen Reaktionen sind die üblichen Notfallmaßnahmen, möglichst bei den ersten Anzeichen des Schocks, einzuleiten.

Durch Hämodialyse kann die Ausscheidungsrate von Sulbactam erhöht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung

ATC-Code: J01C G01

Sulbactam, ein Penicillin-Sulfon-Derivat, hemmt bakterielle Betalaktamasen, die Penicilline und Cephalosporine inaktivieren. Durch irreversible Hemmung der Betalaktamasen erweitert Sulbactam das Spektrum und erhöht die in vitro-Wirksamkeit von Penicillinen und Cephalosporinen, wie z.B. Penicillin G, Ampicillin, Amoxicillin, Mezlocillin, Piperacillin, Cefazolin, Cefuroxim, Cefamandol, Cefotaxim, Cefoxitin, Cefoperazon, Ceftazidim, Ceftriaxon.

Sulbactam allein besitzt lediglich gegen Neisseriaceae eine antibakterielle Aktivität. Für die volle klinische Wirksamkeit (breites antimikrobielles Spektrum) muss Sulbactam gemeinsam mit anderen Betalaktam-Antibiotika kombiniert angewendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung:

Nach parenteraler Verabreichung verteilt sich Sulbactam gut in den meisten Geweben und Körperflüssigkeiten, wie Peritonealflüssigkeit, Prostata, Appendix und passiert teilweise die Plazentaschranke. Nur die Penetration ins Gehirn und in den Liquor cerebrospinalis ist gering. Das gesamte Verteilungsvolumen beträgt ca. 15 l.

Biotransformation:

Die Bioverfügbarkeit nach i.m.-Gabe ist nahezu 100%. Die Plasmaproteinbindung beträgt 38%.

Elimination:

Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 80% über die Nieren, mit einer Halbwertszeit von ca. 1 Stunde. Die totale Clearance beträgt 270 ml/min. Bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sich die Halbwertszeit abhängig von der Kreatinin-Clearance. Hämodialyse verändert die Pharmakokinetik von Sulbactam.

Die kombinierte Verabreichung von Sulbactam mit Ampicillin, Cefoperazon, Cefotaxim, Mezlocillin oder Piperacillin bewirkt keine klinisch relevanten Abweichungen von den kinetischen Parametern beider Substanzen bei Monotherapie.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden zeigten Auswirkungen einer Sulbactam-Gabe an der Leber wie Erhöhungen der Leberenzyme und eine dosis- und geschlechtsabhängige Glykogenablagerung in der Leber, die sich nach dem Absetzen als reversibel erwies. Aufgrund der im Tierversuch erhobenen Daten sollte eine maximale Tagesdosis von 4 g Sulbactam beim Menschen nicht überschritten werden. Da eine intraarterielle oder extravaskuläre Gabe bei Tieren zu mäßigen, aber größtenteils reversiblen Gewebeeränderungen führte, sollte eine solche Verabreichung beim Menschen unbedingt vermieden werden.

Andere präklinische Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität erbrachten keinen Hinweis auf eine besondere Gefährdung für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Sulbactam ist mit den folgenden Substanzen inkompatibel und muss daher getrennt verabreicht werden: Aminoglykoside; Metronidazol; injizierbare Tetracyclinderivate wie Doxycyclin; ferner Thiopental-Na; Prednisolon; Procain 2%; Suxamethoniumchlorid und Noradrenalin.

Optische Zeichen der Inkompatibilität sind Ausfällung, Trübung, Verfärbung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Klarglas (Typ I) mit latexfreiem Gummistopfen
Packungen mit 5 Trockenstechampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-19449

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. September 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten