



Datum: 25 Jänner 2010
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-100125-16816
Ihr Zeichen:

Betreff: Azithromycin – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Azithromycin** - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Azithromycin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1) sowie gegen Erythromycin, Makrolid- und Ketolid-Antibiotika.

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Selten wurden, wie von Erythromycin und anderen Makrolidantibiotika bekannt, schwere allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (in seltenen Fällen letal), berichtet. In einigen Fällen traten die Symptome wiederholt auf und erforderten eine längerfristige Überwachung bzw. Behandlung.

Da Azithromycin primär über die Leber ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Es wurden unter Azithromycin Fälle von fulminanter Hepatitis bis zu potenziell lebensbedrohlichem Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In Fällen, bei denen Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie rasch fortschreitende Schwäche mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Harns, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie, auftreten, sollten Leberfunktionstests/-untersuchungen durchgeführt werden.



Wenn Patienten gleichzeitig Ergotamin oder Ergotamin-Derivate und bestimmte Makrolidantibiotika einnehmen, kann es zum Ergotismus kommen. Untersuchungen über eine mögliche Interaktion zwischen Ergotamin und Azithromycin fehlen. Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus soll Azithromycin jedoch nicht zusammen mit Ergotamin-Derivaten verabreicht werden.

Wie bei jeder antibiotischen Behandlung ist eine Überwachung der Patienten hinsichtlich Symptomen einer Superinfektion mit resistenten Keimen und/oder Pilzen zu empfehlen. Bei Resistenzentwicklung oder Keimselektion ist das Antibiotikum zu wechseln.

Auf eine bestehende Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten grampositiven Stämmen und den meisten Stämmen Methicillin-resistenter Staphylokokken ist zu achten.

Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Azithromycin, 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 durch *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 Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.

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

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR unter 10 ml/min) erhöhte sich die systemische Exposition um 33%; daher ist in diesen Fällen bei der Verordnung von Azithromycin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Eine Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls, die mit dem Risiko für kardiale Arrhythmien und Torsade de Pointes verbunden ist, wurde unter der Behandlung mit anderen Makroliden beobachtet. Es kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass Azithromycin bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Verlängerung der kardialen Repolarisation eine ähnliche Wirkung hat (siehe auch Abschnitt 4.8). Daher ist besondere Vorsicht geboten bei der Behandlung von Patienten

- mit kongenitaler oder nachgewiesener QT-Verlängerung,
- unter einer Behandlung mit anderen Wirkstoffen, die eine QT-verlängernde Wirkung haben, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Cisaprid und Terfenadin,
- mit Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie,
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.

Eine Verschlechterung der Symptome einer Myasthenia gravis und das erstmalige Auftreten eines Myasthenie-Syndroms wurden bei Patienten unter einer Azithromycin-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

(Besteht bei Behandlung einer venerischen Erkrankung gleichzeitig Luesverdacht, sind geeignete diagnostische Maßnahmen (inkl. Dunkelfelduntersuchungen) zu ergreifen. Monatliche serologische Untersuchungen sollten über mindestens 4 Monate durchgeführt werden)[#].

Azithromycin 40mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen[#]

[Produkt] enthält Saccharose (3,87g in 5ml zubereitetem Saft). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen*.

5 ml zubereiteter Saft enthalten 3,87 g Saccharose entsprechend ca. 0,3 Broteinheiten. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Azithromycin retard Granulat / Trockensaft[#]

[Produkt] enthält Saccharose (x g pro Dosis). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Eine Einzeldosis von >Produkt< enthält x g Saccharose entsprechend ca. x Broteinheiten. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Eine Einzeldosis von Zithromax Retard enthält x mg (x mmol) Natrium. Dies ist bei Personen unter kochsalzreicher Diät zu berücksichtigen.

Intravenöse Darreichungsform[#]

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Azithromycin i.v. bei der Behandlung von Infektionen bei Kindern wurde nicht untersucht.

[Produkt] i.v. sollte wie im Abschnitt 4.2 beschrieben zubereitet werden und über eine Infusionsdauer von mindestens 60 Minuten verabreicht werden. Azithromycin i.v. darf **nicht als Bolus oder als intramuskuläre Injektion** verabreicht werden.

Filmtabletten[#]

[Produkt] enthält Lactose und sollte Patienten mit dem seltenen, erblichen Krankheitsbild der Galactose-Intoleranz, einem Lactase-Mangel oder einer gestörten Glucose-/ Galactoseresorption nicht verabreicht werden.

Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antacida: Eine Untersuchung zur Wirkung eines gleichzeitig verabreichten Antacidums auf die Pharmakokinetik von Azithromycin ergab keine Veränderung der Gesamtbioverfügbarkeit, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen von Azithromycin um etwa 25% reduziert waren. Antacida und Azithromycin sollten nicht zur gleichen Zeit angewendet werden (2-3 Stunden Zeitabstand).

Cetirizin: Bei gesunden Versuchspersonen ergab eine 5-tägige Behandlung mit Azithromycin in Kombination mit Cetirizin 20 mg im Steady-State weder pharmakokinetische Interaktionen noch signifikante Änderungen des QT-Intervalls.

Didanosin (Dideoxyinosin): Im Vergleich zu Placebo hatte die gleichzeitige Anwendung von 1200 mg Azithromycin täglich und 400 mg Didanosin täglich bei 6 HIV-positiven Patienten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Didanosin im Steady-State.

Digoxin: Von einigen Makrolid-Antibiotika ist bekannt, dass sie den intestinalen Metabolismus von Digoxin beeinflussen können. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Azithromycin, einem strukturverwandten Azalid-Antibiotikum, und Digoxin sollte daher auf die Möglichkeit erhöhter Digoxinspiegel geachtet werden.

Ergotamin: Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus soll Azithromycin nicht zusammen mit Ergotamin oder einem anderen Mutterkornalkaloid-Derivat verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zidovudin: Die Plasma-Pharmakokinetik und Exkretion über den Urin von Zidovudin bzw. seinem glukuronierten Metaboliten wurden durch Azithromycin in Einzeldosen von 1000 mg und Mehrfachdosen von 1200 mg bzw. 600 mg kaum beeinflusst. Die Gabe von Azithromycin erhöhte aber die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin (dem klinisch aktiven Metaboliten) in peripheren mononuklearen Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieser Tatsache ist unklar, sie könnte aber von Nutzen für den Patienten sein.

Interaktionen im Zusammenhang mit Cytochrom P-450

Azithromycin hat keinen signifikanten Einfluss auf das hepatische Cytochrom P-450 System. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie bei Erythromycin und anderen Makroliden beobachtet wurden, für Azithromycin nicht erwartet. Azithromycin führt zu keiner Induktion oder Inaktivierung des hepatischen Cytochrom P-450-Systems durch den Cytochrom-Metabolitenkomplex.

Es wurden pharmakokinetische Studien mit Zithromax und den unten angeführten Arzneimitteln, die bekanntlich vorwiegend über das Cytochrom P-450 metabolisiert werden, durchgeführt.

Atorvastatin: Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin (10 mg täglich) und Azithromycin (500 mg täglich) hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin (basierend auf einer Analyse der HMG-CoA-Reduktasehemmung).

Carbamazepin: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Versuchspersonen wurden die Serumspiegel von Carbamazepin und seinem aktiven Metaboliten bei gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin nicht signifikant beeinflusst.

Cimetidin: In einer pharmakokinetischen Studie, in der die Wirkung von Cimetidin als Einzeldosis, eingenommen zwei Stunden vor Azithromycin, auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersucht wurde, konnten keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin festgestellt werden.

Orale Cumarin-Antikoagulanzen: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie ergab sich bei gesunden Versuchspersonen kein Hinweis auf eine Beeinflussung der gerinnungshemmenden Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis von Warfarin durch Azithromycin. Es liegen aber seit der Markteinführung Berichte über verstärkte Antikoagulation nach der gleichzeitigen Anwendung von Azithromycin und oralen Cumarin-Antikoagulanzen vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte die Prothrombinzeit bei Patienten unter einer Behandlung mit Cumarin-Antikoagulanzen verstärkt kontrolliert werden, wenn gleichzeitig Azithromycin verabreicht wird.

Ciclosporin: In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Versuchspersonen, die 500 mg orales Azithromycin täglich über 3 Tage erhielten und denen anschließend eine orale Einzeldosis von 10 mg/kg KG Ciclosporin verabreicht wurde, waren die C_{max} und AUC_{0-5} von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel Vorsicht geboten. Falls die gleichzeitige Anwendung indiziert ist, sollten die Ciclosporinspiegel kontrolliert und gegebenenfalls die Dosis angepasst werden.

Efavirenz: Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz täglich über 7 Tage führte zu keinen klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen.

Fluconazol: Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und die Halbwertszeit von Azithromycin blieben unverändert, es wurde jedoch eine klinisch nicht relevante Verringerung der C_{max} (18%) von Azithromycin festgestellt.

Indinavir: Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indinavir 800 mg dreimal täglich für 5 Tage.

Methylprednisolon: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Versuchspersonen hatte Azithromycin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

Midazolam: Bei gesunden Versuchspersonen hatte eine dreitägige Behandlung mit Azithromycin 500 mg täglich keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer gleichzeitig verabreichten Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir: Nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin (1200 mg) und Nelfinavir (750 mg dreimal täglich bis zum Steady-State) kam es zu erhöhten Konzentrationen von Azithromycin. Es wurden jedoch keine klinisch signifikanten unerwünschten Wirkungen beobachtet, sodass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Rifabutin: Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Substanzen.

Unter gleichzeitiger Behandlung mit Azithromycin und Rifabutin wurde Neutropenie beobachtet. Neutropenie wurde mit der Anwendung von Rifabutin in Zusammenhang gebracht, ein kausaler Zusammenhang mit der Kombinationsbehandlung konnte aber nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil: Bei gesunden männlichen Versuchspersonen gab es keine Hinweise auf einen Einfluss von Azithromycin (500 mg täglich für 3 Tage) auf die AUC und die C_{max} von Sildenafil und seinem Hauptmetaboliten.

Terfenadin: In pharmakokinetischen Studien ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen zwischen Azithromycin und Terfenadin. Selten wurde über Fälle berichtet, bei denen die Möglichkeit einer Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen werden konnte, einen Beweis dafür gab es jedoch nicht.

Theophyllin: Bei gesunden Versuchspersonen, die gleichzeitig Azithromycin und Theophyllin erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktionen.

Triazolam: Bei 14 gesunden Versuchspersonen hatte die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin 500 mg am 1. Tag bzw. 250 mg am 2. Tag und Triazolam 0,125 mg am 2. Tag im Vergleich zu Placebo und Triazolam keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Triazolam.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Co-trimoxazol): Die gleichzeitige Anwendung von 1200 mg Azithromycin am 7. Tag einer 7-tägigen Behandlung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Maximalkonzentration, die Gesamtexposition und die Harnausscheidung von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Die Serumkonzentrationen von Azithromycin waren dabei ähnlich wie in anderen Untersuchungen

Orale Kontrazeptiva: Orale Antibiotika können mit dem enterohepatischen Kreislauf von kontrazeptiven Steroiden interferieren, wodurch deren systemische Verfügbarkeit und Wirksamkeit reduziert wird.

(Eine pharmakokinetische Interaktionsstudie zeigte, dass eine 5-tägige Behandlung mit oralem Azithromycin (am ersten Tag 500 mg, gefolgt von 250 mg täglich) keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter (AUC, C_{max} , T_{max}) von Ethinylestradiol und Levonorgestrel hat. Die Resorption der kontrazeptiven Steroide aus dem Gastrointestinaltrakt wurde durch Azithromycin offensichtlich nicht beeinflusst)[#].

Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In Reproduktionsstudien an Tieren wurden Dosen mit bis zu mäßiger Toxizität für das Muttertier verabreicht. In diesen Studien wurden keine Hinweise auf eine Schädigung des Fetus durch Azithromycin beobachtet. Es gibt jedoch keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Da Reproduktionsstudien bei Tieren nicht unbedingt auf die Reaktion beim Menschen schließen lassen, sollte Azithromycin während der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Es gibt keine Daten bezüglich einer Ausscheidung von Azithromycin in die Muttermilch. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übertreten, sollte Azithromycin bei stillenden Frauen nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter größer ist als das potenzielle Risiko für das Kind.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Zithromax kann aber wegen der möglichen Nebenwirkungen die Aufmerksamkeit beeinträchtigen. Deshalb ist bei Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Die aufgelisteten Nebenwirkungen wurden aufgrund von klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt und sind in der Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden, sind kursiv gedruckt.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit werden die folgenden Kategorien angewendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidamykosen, Mundsoor, Vaginitis	Gelegentlich
	<i>Pseudomembranöse Colitis</i> (s. Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Neutropenie	Gelegentlich
	<i>Thrombozytopenie, hämolytische Anämie</i>	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Angioödem, Überempfindlichkeit	Gelegentlich
	<i>Anaphylaktische Reaktion</i> (s. Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität	Gelegentlich
	Agitation	Selten
	<i>Aggressives Verhalten, Beklemmungsgefühle</i>	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Geschmacksstörungen	Häufig
	Hypästhesien, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit	Gelegentlich
	<i>Synkopen, Konvulsionen, psychomotorische Hyperaktivität, Geruchsverlust,</i>	Nicht bekannt



	<i>Geschmacksverlust, Geruchsstörungen, Myasthenia gravis (s. Abschnitt 4.4)</i>	
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Partieller oder vollständiger Hörverlust	Häufig
	Hörstörung, Tinnitus	Gelegentlich
	Schwindel	Selten
Herzerkrankungen	Herzklopfen	Gelegentlich
	<i>Torsade de Pointes (s. Abschnitt 4.4), Arrhythmien (s. Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardien</i>	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	<i>Hypotonie</i>	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Flatulenz	Sehr häufig
	Erbrechen, Dyspepsie	Häufig
	Gastritis, Obstipation	Gelegentlich
	<i>Pankreatitis, Zungenverfärbung</i>	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	Gelegentlich
	Leberfunktionsstörung	Selten
	<i>Leberversagen (s. Abschnitt 4.4)*, fulminante Hepatitis, hepatische Nekrose, cholestatischer Ikterus</i>	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautrötung, Pruritus	Häufig
	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivitätsreaktion, Urtikaria	Gelegentlich
	<i>Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme</i>	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis</i>	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	Schmerzen und entzündliche Reaktion an der Infusionsstelle**, Erschöpfung	Häufig





Verabreichungsort		
	Brustschmerzen, Ödeme, Unwohlsein, Asthenie	Gelegentlich
Untersuchungen		
	Abnahme der Lymphozyten, Anstieg der Eosinophilen, Abnahme der Bicarbonatkonzentration im Blut	Häufig
	Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase, Anstieg des Bilirubins im Blut, Erhöhung des Blutharnstoffes und Kreatinins, abnormer Kaliumspiegel	Gelegentlich
	<i>QT-Verlängerung im EKG (s. Abschnitt 4.4)</i>	Nicht bekannt

* selten mit tödlichem Ausgang ** nur für i.v. Darreichungsformen

nur anführen wenn zutreffend

Abschnitt 4.9 Überdosierung

Das Nebenwirkungsprofil bei Einnahme höherer als der empfohlenen Dosierungen entsprach dem, das bei normalen Dosierungen beobachtet wurde. Bei Überdosierungen sind allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

