

-9. Feb. 2007

P. \_\_\_\_\_

## BEILAGENVERZEICHNIS

in Sachen

**Documed AG**, Aeschenvorstadt 55, 4051 Basel

Klägerin

vertreten durch Dr. Peter Mosimann und lic.iur. et oec.publ. Roland Mathys, LL.M., Advokaten, Wenger Plattner, Aeschenvorstadt 55, Postfach 659, 4010 Basel,

gegen

**Herrn Zeno R. R. Davatz**, Winterthurerstrasse 52, 8006 Zürich

Beklagter

vertreten durch lic.iur. Stephan Stulz, Rechtsanwalt, Advokaturbüro Stulz, Hardstrasse 319, Postfach, 8023 Zürich

betreffend

## URHEBERRECHT / UNLAUTERER WETTBEWERB

---

1. Auszug 2007 aus der Website [www.ywesee.com](http://www.ywesee.com)
2. Fachinformation Caduet in Supplementum 1/2007
3. Fachinformation Betaferon in Supplementum 2/2007
4. Online-Fachinformation der Klägerin betreffend Caduet
5. Online-Fachinformation der Klägerin betreffend Betaferon
6. Auszug aus [www.oddb.org](http://www.oddb.org) betreffend Caduet
7. Auszug aus [www.oddb.org](http://www.oddb.org) betreffend Betaferon
8. Homepage der Website [www.mymedi.ch](http://www.mymedi.ch)
9. Homepage der Website [www.just-medical.ch](http://www.just-medical.ch)

10. Auszug aus der Website [www.mymedi.ch](http://www.mymedi.ch) betreffend Patienteninformation Voltaren
11. Auszug aus der Website [www.just-medical.ch](http://www.just-medical.ch) betreffend Fachinformation Voltaren
12. Auszug 2006 aus der Website [www.ywesee.com](http://www.ywesee.com)
13. Schreiben der Klägerin an die HMG GmbH HealthCare Management Group vom 3. Januar 2007
14. Schreiben der Klägerin an die dr-ouwerkerk AG vom 3. Januar 2007
15. Schreiben der Rechtsvertreter der Klägerin an den Rechtsvertreter des Beklagten vom 4. Januar 2007
16. Stellungnahme der HMG GmbH HealthCare Management Group vom 25. Januar 2007
17. Stellungnahme des Rechtsvertreters der dr-ouwerkerk AG vom 26. Januar 2007
18. Schreiben der Klägerin an die HMG GmbH HealthCare Management Group vom 5. Februar 2007
19. Schreiben der Rechtsvertreter der Klägerin an den Rechtsvertreter der dr-ouwerkerk AG vom 6. Februar 2007

Home - RSS

## ywesee

- [OpenSource](#)
- [OpenStandards](#)
- [Team](#)
- [Praktikum](#)
- [Bewerbung](#)
- [Kontakt](#)

## Software

- [DDB](#)
- [ODBA](#)
- [BBMB](#)
- [YDIM](#)
- [YDPM](#)
- [XMLConv](#)
- [Developers](#)
- [Software Raid](#)
- [Wiki's](#)
- [InfoCodex](#)

Welcome to ywesee - intellectual capital connected!

1.2.2007

### Wallstrip News

- [2-1-07 Cancer Treatment](#)

27.1.2007

### Saldo News

- Aus dem Saldo vom 24.1.2007: [Dubiose Geschäfte von Apotheken - Patienten bezahlen zuviel, Seite 1](#) [Dubiose Geschäfte von Apotheken - Patienten bezahlen zuviel, Seite 2](#)

26.1.2007

### Economist News

- [Billion dollar pills](#)

25.1.2007

### InfoCodex News

- [InfoCodex adds a new Function.](#)  
[Attach:Distributed\\_Import\\_Option\\_in\\_InfoCodex.pdf](#)

22.1.2007

### NZZ News

- [Für 4,2 Milliarden Franken Medikamente verkauft](#)

12.1.2007

### Trix Heberlein 05.3601 - Interpellation

- [Veröffentlichung der Arzneimittelinformation. Übernahme eines funktionierenden privatwirtschaftlichen Angebotes? - Es scheint, dass dieses Geschäft wieder hochaktuell wird. Es gilt folgende Tatsache festzuhalten betreffend der Publikation für Spitäler und Arztpraxen: Über 80% der Arztpraxen und Spitäler haben einen Internet-Zugang. Es können also massiv Kosten gespart werden wenn das Buch nur noch auf Anfrage zugestellt wird. Ich habe noch nie einen Arzt gesehen, der mit einem 4 kg Buch in der Westentasche rumläuft. Es ist jedoch bekannt, dass jedes Stockwerk und jede Abteilung einen Computer mit einem Netzwerkanschluss hat. Fazit: Man stelle das Buch nur noch auf Anfrage zu, der Arzt / Apotheker kann sich seine Fachinfo ausdrucken oder falls er das Buch unbedingt will, dieses per Post bestellen.](#)
- [Die Antwort von Herr Couchepin auf Frau Heberlein.](#)

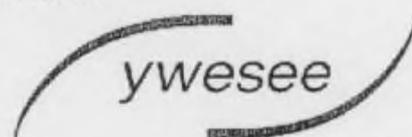
11.1.2007

### Apple News

- [Apple launches the iPhone.](#)

9.1.2007

### Sollen amtlich geforderte Datensammlungen urheberrechtlich



intellectual capital connected

**geschützt werden?**

- Es scheint uns wichtig wieder auf folgende Schreiben aufmerksam zu machen:  
[http://www.ywesee.com/uploads/Main/politischer\\_Vorstoss\\_ywesee\\_Version](http://www.ywesee.com/uploads/Main/politischer_Vorstoss_ywesee_Version)  
<http://wiki.oddb.org/wiki.php/Swissmedic/Interpellation> - Dass es die Nummer "111" heute nicht mehr gibt, sagt einiges darüber aus, dass die ehemalige, alleinige Telefonauskunftsbetreiberin heute bei weitem nicht mehr das alleinige Recht auf das Verwenden von einer beispielhaften, amtlich geforderten Datensammlung hat.  
[http://www.admin.ch/ch/d/sr/231\\_1/a5.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/231_1/a5.html)
- Das Institut für geistiges Eigentum sieht es gleich

7.1.2007

**Spiegel News**

- [DocMorris plant 500 Filialen in Deutschland](#)

5.1.2007

**Documed AG vs Zeno R.R. Davatz**

- Das Einschüchterungs- und Monopolausnutzungsverhalten der Documed AG geht weiter. [Attach:Einschuechterungsverhalten\\_Documed-5-1-2007.pdf](#)

4.1.2007

**Verfügung Zivilgericht Basel-Stadt**

- [Attach:27.12.2006\\_Verfügung\\_ZG\\_Basel-Stadt.pdf](#) - Bemerkung: Die Betreiberin von [ODDB.org](#) ist die [ywesee GmbH](#).
- [Attach:Vorladung\\_23.3.2007\\_09.45.pdf](#)

1.1.2007

**Neujahreswünsche**

- Geschätzte BesucherInnen! Die [ywesee GmbH](#) wünscht Ihnen und Ihren Nächsten ein tolles neues Jahr! Mögen Ihre Wünsche und Vorstellungen gedeihen und wachsen.

---

**Verzeichnis nach Jahren**

- [2007](#)
- [2006](#)
- [2005](#)
- [2004](#)

DF – Druck: docu\_1 01.02.2007  
 PFIZER/285 – Fachinformation deutsch  
 Ref.:15559 Herk:NEU Stat:AN Sp:F Sup:1 Sep:  
 Pag:9999 mm:2392 – Hinw:M  
 Vertrieb: Pfizer AG

Beilage 2  
 Wengler Plattner

**SUPPLEMENTUM 1**

- Gut zum Druck
- Gut zum Druck nach Korrektur

Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

**Caduet®**

PFIZER

6900 AMZV 9.11.2001

**7000 Zusammensetzung**

**Wirkstoffe:** Amlodipinum ut Amlodipini besilas, Atorvastatinum ut Calcii Atorvastatinum (2:1) trihydricum.

**Hilfsstoffe**

**Tablettenkern:** Calcii carbonas, Carmellosum natricum conexum, Cellulosum microcrystallinum, Amylum pregelificatum, Polysorbatum 80, Hydroxypropylcellulosum, Silica colloidalis anhydrica, Magnesii stearas.

5 mg/10 mg

**Filmüberzug:** Opadry II Weiss (Alcohol polyvinylicus, Titanii dioxidum (E171), Macrogolum 3000, Talcum).

10 mg/10 mg

**Filmüberzug:** Opadry II Blau (Alcohol polyvinylicus, Titanii dioxidum (E171), Lacca cum Indigotinum/Indigocarminum, E132)-aluminium, Macrogolum 3000, Talcum).

**7050 Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

5 mg/10 mg

Filmtabletten: Amlodipinum 5 mg ut Amlodipini besilas 6,94 mg/Atorvastatinum 10 mg ut Calcii Atorvastatinum (2:1) trihydricum 10,85 mg

10 mg/10 mg

Filmtabletten: Amlodipinum 10 mg ut Amlodipini besilas 13,87 mg/Atorvastatinum 10 mg ut Calcii Atorvastatinum (2:1) trihydricum 10,85 mg

**7100 Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Caduet wird bei Patienten mit Hypertonie und drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren zur Reduktion koronarer Ereignisse angewendet, wenn die kombinierte Anwendung von Amlodipin und Atorvastatin angezeigt ist (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Die Anwendung von Caduet ist zusätzlich zu nicht-pharmakologischen Massnahmen (z.B. fett- und cholesterinarme Ernährung, verstärkte körperliche Betätigung unter aeroben Bedingungen, Beendigung des Rauchens) angezeigt, wenn diese Massnahmen allein keine ausreichende Wirkung erbringen.

**7150 Dosierung/Anwendung**

Die übliche Anfangsdosis beträgt 5 mg/10 mg (Amlodipin/Atorvastatin) einmal täglich.

Bei Patienten mit unzureichender Blutdrucksenkung können 10 mg/10 mg (Amlodipin/Atorvastatin) einmal täglich verabreicht werden.

Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Caduet kann alleine oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva angewendet werden.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe «Pharmakokinetik»).

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Bei Patienten mit aktiven Lebererkrankungen ist Caduet kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz soll Caduet mit Vorsicht eingesetzt werden (Child-Pugh-Klasse B).

**Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren**

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Caduet nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Caduet bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

**Ältere Patienten**

Caduet 5 mg/10 mg kann bei älteren Patienten als Anfangsdosis notwendig sein.

**7200 Kontraindikationen**

Caduet darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- einer Überempfindlichkeit gegenüber Dihydropyridinen, Amlodipin, Atorvastatin oder einem anderen Bestandteil des Arzneimittels gemäss Zusammensetzung;
- aktiver Lebererkrankung oder unklarer dauerhafter Erhöhung von Serum-Transaminasen auf mehr als das 3fache des Normalwertes, Cholestase und Myopathien;
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe auch «Schwangerschaft/Stillzeit»).

**7250 Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

**Einfluss auf die Leber**

Leberfunktionstests AST(GOT), ALT(GPT) sollten vor Behandlungsbeginn und danach in periodischen Abständen durchgeführt werden. Bei Patienten, die während der Be-

handlung Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung aufweisen, sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Patienten, bei denen sich ein Transaminasenanstieg entwickelt, sollten bis zum Abklingen dieser Abnormalität beobachtet werden. Falls die Erhöhung von ALT(GPT) oder AST(GOT) auf mehr als das 3fache des Normalwertes fort dauert, empfiehlt sich ein Abbruch der Therapie.

Wie unter anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sind auch mit Atorvastatin mässig erhöhte Serum-Transaminasewerte beobachtet worden. Diese Veränderungen traten kurz nach Therapiebeginn auf, waren dosisabhängig und oft vorübergehend, waren nicht von Symptomen begleitet und erforderten keinen Behandlungsabbruch. Im Rahmen von klinischen Studien kam es bei weniger als 1% der Patienten zu deutlichen (mehr als das 3fache des oberen Normalwertes) persistierenden Enzymanstiegen. Die Erhöhungen waren im Allgemeinen nicht mit Gelbsucht oder anderen klinischen Symptomen begleitet. Nach Dosisreduktion, Unterbruch oder Absetzen des Arzneimittels kam es zu einem Absinken der Transaminasen auf Werte vor Behandlungsbeginn.

Wegen des Wirkstoffs Atorvastatin sollte Caduet bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist.

#### *Einfluss auf die Muskulatur*

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kann auch Atorvastatin die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutlich erhöhte Creatinphosphokinase (CPK)-Spiegel (>10fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.

#### *Creatinphosphokinase-Bestimmung*

Creatinphosphokinase (CPK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CPK-Anstieges gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CPK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5fache des oberen Normwertes), sollten zur Überprüfung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erneute Bestimmungen durchgeführt werden.

#### *Untersuchung vor Behandlungsbeginn*

Caduet sollte mit Vorsicht bei Patienten verschrieben werden, bei denen prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen. Messungen der Creatinphosphokinase vor einem Behandlungsbeginn mit Caduet sollten beim Vorliegen der folgenden Situationen vorgenommen werden:

Beeinträchtigung der Nierenfunktion;

Hypothyreose;

Erbliche Myopathien in der Eigen- oder Familienanamnese;

Muskulär-toxische Komplikationen im Zusammenhang mit der Gabe eines Statins oder Fibrates in der Anamnese;

Alkoholmissbrauch;

Ältere Patienten (>70 Jahre). Bei diesen sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung erwogen werden, wenn weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen.

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erforderlich und es sollte eine klinische Überwachung erfolgen. Wenn die CPK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (um mehr als das 5fache des oberen Normwertes) erhöht sind, sollte eine Therapie nicht begonnen werden.

#### *Überwachung während der Therapie*

Falls ein Patient während der Behandlung mit Caduet unter Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen leidet, sollte der CPK-Spiegel gemessen werden. Falls der Blutspiegel signifikant erhöht ist (über das 5fache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Falls die muskulären Symptome schwer sind und täglich Unannehmlichkeiten darstellen, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden, auch wenn die CPK-Spiegel unter dem 5fachen des oberen Normwerts liegen.

Wenn die Symptome verschwinden und sich der CPK-Spiegel wieder normalisiert hat, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Caduet unter engmaschiger Überwachung erwogen werden.

Das Risiko einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Caduet mit Arzneimitteln gleichzeitig verabreicht wird, wie z.B.: CYP3A4 Isoenzym-Inhibitoren, Fibrinsäurederivaten oder Ciclosporin.

Über die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Erfahrungen vor.

Bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit von Amlodipin wie bei allen Calcium-Antagonisten verlängert. Da keine Dosisempfehlungen für diese

Patienten bestehen, soll Caduet bei Leberinsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden.

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.

### 7300 Interaktionen

#### Interaktionen aufgrund der Wirkstoffkombination

Die Ergebnisse einer Interaktionsstudie mit 10 mg Amlodipin und 80 mg Atorvastatin an gesunden Probanden zeigen, dass die Pharmakokinetik von Amlodipin bei gleichzeitiger Gabe der Arzneimittel unverändert ist. Amlodipin hatte keinen Einfluss auf die  $C_{max}$  von Atorvastatin. In der Gegenwart von Amlodipin erhöhte sich jedoch die AUC von Atorvastatin um 18% ( $Cl_{90\%}$  [109 bis 127%]).

Mit Caduet und anderen Arzneimitteln wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Für die einzelnen Bestandteile Amlodipin und Atorvastatin wurden jedoch Studien durchgeführt, wie im Folgenden beschrieben:

#### Interaktionen im Zusammenhang mit Amlodipin

Amlodipin kann zusammen mit Thiaziddiuretika, Alpha-blockern, Betablockern, ACE-Hemmern, Langzeit-Nitrat, sublingualem Nitroglycerin, nicht-steroidalen Antirheumatika, Antibiotika und oralen Antidiabetika verabreicht werden.

Aufgrund der synergistischen Wirkung von Amlodipin und anderen Antihypertensiva kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung bei einer Kombinationstherapie kommen.

Calcium-Antagonisten können mit dem Cytochrom-p450-abhängigen Metabolismus von Theophyllin und Ergotamin interferieren. 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.

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

#### Spezielle Studien: Effekte anderer Wirkstoffe auf Amlodipin

**Cimetidin:** Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin und Cimetidin wird die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht verändert.

**Aluminium/Magnesium (Antazida):** Die gleichzeitige Verabreichung von Aluminium/Magnesium Antazida und einer Einzeldosis Amlodipin hatte keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Amlodipin.

**Sildenafil:** Eine Einzeldosis von Sildenafil (100 mg) bei Personen mit essentieller Hypertonie hatte keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Amlodipin. Wenn Amlodipin und Sildenafil in Kombination verabreicht wurden, wirkte jeder Wirkstoff unabhängig seinen blutdrucksenkenden Effekt aus.

#### Spezielle Studien: Effekte von Amlodipin auf andere Wirkstoffe

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

**Ethanol (Alkohol):** Einzel- und Mehrfachdosen von Amlodipin (10 mg) hatten keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Ethanol.

**Warfarin:** Die Wirkung von Warfarin auf die Prothrombinzeit wurde bei gesunden männlichen Probanden durch die gleichzeitige Verabreichung von Amlodipin nicht signifikant verändert.

**Ciclosporin:** Pharmakokinetische Studien mit Ciclosporin haben gezeigt, dass Amlodipin die Pharmakokinetik von Ciclosporin nicht signifikant verändert.

#### Interaktionen im Zusammenhang mit Atorvastatin

Ciclosporin und andere Immunsuppressiva, Fibrate, Erythromycin, Antimykotika vom Azol-Typ, Nikotinsäure (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen: Einfluss auf die Muskulatur»).

**Digoxin:** Die gleichzeitige Einnahme von Mehrfachdosierungen von Atorvastatin und Digoxin führten zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Digoxin im Steady-State um ca. 20%. Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten deshalb entsprechend überwacht werden.

**Gemfibrozil/Fibrate:** Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten kann das Risiko für das Auftreten einer durch Atorvastatin ausgelösten Myopathie erhöht sein. Nach Ergebnissen aus *in-vitro*-Studien hemmt Gemfibrozil die Atorvastatin-Glucuronidierung. Dies kann möglicherweise zu erhöhten Plasmaspiegeln von Atorvastatin führen.

**Erythromycin/andere CYP3A4-Inhibitoren:** Bei gesunden Personen führte eine gleichzeitige Einnahme von Erythromycin 500 mg 4x täglich, einem bekannten Inhibitor des Cytochrom P450 3A4, zu erhöhten Atorvastatin-Plasmaspiegeln ( $C_{max}$  38% höher, AUC 33% höher). Demgemäss ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Einnahme von Inhibitoren von CYP3A4 (Makrolidantibiotika einschliesslich Erythromycin und Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Protease-Inhibitoren und Ciclosporin). Siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen: Einfluss auf die Muskulatur».

**Orale Kontrazeptiva:** Die gleichzeitige Einnahme von oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg ( $C_{max}$  30% höher, AUC 20% höher) von Norethindron und Ethinyl-Estradiol. Dieser Konzentrationsanstieg sollte bei der Wahl der Dosierung des oralen Verhütungsmittels berücksichtigt werden.

**Hemmstoffe des P-Glycoproteins:** Atorvastatin und einige seiner Metaboliten sind Substrate des P-Glycoproteins. Inhibitoren des P-Glycoproteins (z.B. Ciclosporin) können die Bioverfügbarkeit von Atorvastatin erhöhen.

**Colestipol:** Die Plasmaspiegel von Atorvastatin waren bei gleichzeitiger Einnahme von Colestipol gesenkt (ungefähr 25%). Die Senkung des Lipidspiegels war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin und Colestipol grösser als bei alleiniger Gabe des jeweiligen Arzneimittels.

**Antazida:** Die gleichzeitige Einnahme einer Antazidasuspension mit Magnesium und Aluminiumhydroxid als Wirkstoffe und Atorvastatin führten zu einer Senkung des Plasmaspiegels von Atorvastatin um ca. 35%. Die LDL-Cholesterin-Senkung war unverändert.

**Antipyryn:** Atorvastatin zeigte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik des Antipyryns, so dass die Möglichkeit von Interaktionen mit Arzneimitteln, welche durch die gleichen Cytochromisoenzyme abgebaut wurden, nicht zu erwarten ist.

**Cumarinderivate (Warfarin):** Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin und Warfarin verursachte bei Therapiebeginn eine geringfügige Abnahme der Prothrombinzeit, welche sich jedoch innerhalb 2 Wochen Behandlung normalisierte. Trotzdem sollten Patienten unter Warfarin weiterhin routinemässig überwacht werden, wenn gleichzeitig mit einer Atorvastatin-Therapie begonnen wird. In Einzelfällen wurden bei gleichzeitiger Therapie mit Atorvastatin und Warfarin Verlängerungen der Prothrombinzeit und des INR gemeldet.

**Sulfonylharnstoff:** Einzelfälle von Hyperglykämien wurden bei gleichzeitiger Gabe von Atorvastatin und Sulfonylharnstoffen beobachtet.

**Cimetidin:** Es wurden keine Interaktionen mit Cimetidin beobachtet.

**Terfenadin:** Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Terfenadin hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Terfenadin.

#### *Andere Interaktionen im Zusammenhang mit Amlodipin und Atorvastatin*

Grapefruitsaft enthält eine oder mehrere Komponenten, die CYP3A4 hemmen, und kann die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen.

Untersuchungen an 20 gesunden Probanden haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von 240 ml Grapefruitsaft und einer Einzeldosis Amlodipin (5 mg bzw. 10 mg) zu einer geringen Zunahme von  $C_{max}$  und AUC von Amlodipin führt.

Die Wirkung einer normalen Menge Grapefruitsaft (1 Glas zu 250 ml täglich) auf Atorvastatin ist minimal (Erhöhung der aktiven inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase-AUC um 13%) und klinisch nicht relevant.

Grössere Mengen (mehr als 1 Liter) können jedoch die Plasmaspiegel der inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase unter Caduet-Therapie signifikant erhöhen und sollten vermieden werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Myopathie/Rhabdomyolyse»).

#### **7350 Schwangerschaft/Stillzeit**

Caduet ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

##### *Schwangerschaft*

Die Atherosklerose ist ein chronischer Prozess, und der Unterbruch lipidsenkender Behandlung während der Schwangerschaft dürfte auf lange Sicht nur geringen Einfluss auf das Ergebnis der Behandlung primärer Hypercholesterinämie haben. Darüber hinaus stellen Cholesterin und andere Bestandteile der Cholesterin-Biosynthese wesentliche Komponenten der fetalen Entwicklung dar. Dies gilt für die Synthese von Steroiden und Zellmembranen. Als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kann Atorvastatin infolge der reduzierten Cholesterinbiosynthese bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fötus schädigen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmassnahmen anwenden. Wird eine Patientin während der Behandlung mit Caduet schwanger, so muss das Arzneimittel abgesetzt und die Patientin auf das bestehende Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

*Stillende Mütter*

Es ist nicht bekannt, ob die Atorvastatin-Komponente von Caduet oder dessen Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Wegen der möglichen Gefahr für den Säugling sollen Mütter unter Behandlung mit Caduet nicht stillen (siehe «Kontraindikationen»).

**7400 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.

**7450 Unerwünschte Wirkungen**

Die Verträglichkeit von Caduet wurde in doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien an 1'092 Patienten geprüft, die an Hypertonie und gleichzeitig an Dyslipidämie litten. In den klinischen Studien mit Caduet wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet, die speziell auf diese Kombination zurückzuführen gewesen wären. Die unerwünschten Wirkungen gingen nicht über die vorher bereits unter Amlodipin und/oder Atorvastatin berichteten hinaus.

Die nachfolgenden unerwünschten Wirkungen sind, getrennt für Amlodipin und Atorvastatin, entsprechend den MedDRA Organsystemen und nach ihrer Häufigkeit aufgelistet.

Die genannten Häufigkeiten entsprechen folgenden Inzidenzen:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ) und sehr selten ( $< 1/10'000$ ).

*Unerwünschte Wirkungen mit Amlodipin**Blut- und Lymphsystem*

Sehr selten: Leukozytopenie, Thrombozytopenie.

*Immunsystem*

Sehr selten: Allergische Reaktionen (Angioödem, Urtikaria).

*Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Gelegentlich: Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme.

Sehr selten: Hyperglykämie.

*Psychiatrische Störungen*

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen.

*Nervensystem*

Häufig: Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Tremor, Hypästhesien, Parästhesien.

Sehr selten: Periphere Neuropathie, Muskelsteifigkeit oder -anspannung.

*Augen*

Gelegentlich: Sehstörungen.

*Ohr und Innenohr*

Gelegentlich: Tinnitus.

*Herz*

Häufig: Palpitationen.

Gelegentlich: Synkopen.

Sehr selten: Myokardinfarkt, Arrhythmie (einschliesslich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern).

*Gefässe*

Häufig: Rötung im Gesicht.

Gelegentlich: Hypotonie.

Sehr selten: Vaskulitis.

*Atmungsorgane*

Gelegentlich: Dyspnoe, Rhinitis.

Sehr selten: Husten.

*Gastrointestinale Störungen*

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit.

Gelegentlich: Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen.

Sehr selten: Pankreatitis, Gastritis, Zahnfleisch-Hyperplasie.

*Leber- und Galle*

Sehr selten: Hepatitis, cholestatischer Ikterus.

*Haut*

Gelegentlich: Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, verstärktes Schwitzen, Pruritus, Hautausschlag, Photosensibilisierung.

Sehr selten: Erythema multiforme.

*Muskelskelettsystem*

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen.

*Nieren und Harnwege*

Gelegentlich: Miktionsstörungen, Nykturie, vermehrtes Wasserlösen.

*Reproduktionssystem und Brust*

Gelegentlich: Impotenz, Gynäkomastie.

*Allgemeine Störungen**Sehr häufig:* Ödeme, periphere Ödeme.*Häufig:* Müdigkeit.*Gelegentlich:* Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein.*Untersuchungen**Sehr selten:* erhöhte Leberenzyme (meistens vereinbar mit einer Cholestase).*Unerwünschte Wirkungen mit Atorvastatin**Blut- und Lymphsystem**Gelegentlich:* Thrombozytopenie.*Immunsystem**Häufig:* Allergische Reaktionen (Angloödem, Urtikaria).*Sehr selten:* Anaphylaktische Reaktionen.*Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**Gelegentlich:* Hyperglykämie, Gewichtszunahme, Hypoglykämie, Anorexie.*Psychiatrische Störungen**Häufig:* Schlaflosigkeit.*Nervensystem**Häufig:* Schwindel, Kopfschmerzen, Hypästhesien, Parästhesien.*Gelegentlich:* Periphere Neuropathie, Amnesie.*Ohr und Innenohr**Gelegentlich:* Tinnitus.*Gastrointestinale Störungen**Häufig:* Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Durchfall, Verstopfung, Blähungen.*Gelegentlich:* Erbrechen.*Selten:* Geschmacksstörungen, Geschmacksverlust, Pankreatitis.*Leber- und Galle**Selten:* Hepatitis, cholestatischer Ikterus.*Haut**Häufig:* Pruritus, Hautausschlag.*Gelegentlich:* Alopezie.*Selten:* Bullöser Hautausschlag.*Sehr selten:* Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, toxisch epidermale Nekrolyse.*Muskelskelettsystem**Häufig:* Arthralgie, Myalgie (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Rückenschmerzen.*Selten:* Muskelkrämpfe, Myositis (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Tenosynovitis.*Sehr selten:* Rhabdomyolyse, Myopathie (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).*Reproduktionssystem und Brust**Gelegentlich:* Impotenz.*Allgemeine Störungen**Häufig:* Schmerzen im Brustkorb, Asthenie.*Gelegentlich:* Unwohlsein.*Selten:* Ödeme, periphere Ödeme.*Sehr selten:* Müdigkeit.**7500 Überdosierung**

Es gibt keine Informationen zu Überdosierungen mit Caudet beim Menschen.

Die vorhandenen Daten weisen darauf hin, dass eine schwere Überdosierung mit Amlodipin zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicher Reflextachykardie führen kann. Deutliche und andauernde systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit fatalem Ausgang wurde beschrieben.

Durch die Verabreichung von Aktivkohle an gesunde Freiwillige direkt oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin konnte die Amlodipin-Absorption signifikant gesenkt werden.

Eine Magenspülung kann in gewissen Fällen hilfreich sein und ist unter den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zu empfehlen.

Eine klinisch bedeutsame Hypotonie, bedingt durch Caudet-Überdosierung, verlangt Sofortmassnahmen zur Stützung des Herz-Kreislaufsystems: Häufige Überwachung der Herz- und Atemfunktionen, des zirkulierenden Volumens und der renalen Ausscheidung sowie Hochlagerung der unteren Extremitäten. Die Verabreichung vasoconstruktiver Pharmaka kann zur Stützung des Gefäss-tonus 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, ist die Dialyse nicht wirksam.

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit Atorvastatin ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen und, falls erforderlich, unterstützende Massnahmen ergriffen werden. Leberfunktionstests sollten durchgeführt und die CPK-Werte im Serum überprüft werden. Da Atorvastatin

zu einem hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden wird, lässt eine Hämodialyse keine signifikante Beschleunigung der Atorvastatin-Clearance erwarten.

#### 7550 **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: C10BX03

##### *Pharmakodynamik/Wirkungsmechanismus*

Caduet besteht aus 2 Komponenten: die Dihydropyridin-Kalziumantagonisten-Komponente von Amlodipin und die Komponente der HMG-CoA-Reduktase-Hemmung durch Atorvastatin. Die Amlodipin-Komponente von Caduet hemmt den transmembranen Einstrom von Kalziumionen in die glatten Gefäßmuskulzellen und die Herzmuskulzellen. Die Atorvastatin-Komponente von Caduet ist ein kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen einschliesslich des Cholesterins.

Das in Caduet enthaltene Amlodipin hat die gleiche Wirkung auf den systolischen Blutdruck wie Amlodipin alleine. Ebenso verhält es sich mit der Wirksamkeit von Atorvastatin auf das LDL-Cholesterin.

##### *Klinische Wirksamkeit*

##### *Lipidsenker-Arm der Studie «Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial» (ASCOT-LLA):*

In der doppelblinden und placebo-kontrollierten ASCOT-Studie (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) wurden Patienten mit behandelter oder unbehandelter Hypertonie einer Therapie mit Amlodipin oder einem Betablocker randomisiert zugeordnet. Patienten mit einem Gesamtcholesterin  $\leq 6,5$  mmol/l (bzw. 251 mg/dl) erfüllten das Kriterium für den lipidsenkenden Arm der Studie (ASCOT-LLA), wurden randomisiert auf zwei Arme aufgeteilt und erhielten entweder 10 mg Atorvastatin oder Placebo. Der mediane Nachuntersuchungszeitraum betrug in diesem Studienarm 3,3 Jahre.

Die Patienten mussten mindestens 3 der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen: linksventrikuläre Hypertrophie, spezifische EKG-Veränderungen (Linkstyp, Q-Wellen, Linksbündelblock, ST-T Strecken Veränderungen im Sinne einer ischämischen Herzerkrankung), Typ-2-Diabetes, periphere atherosklerotische Gefässerkrankung, früheres zerebrovaskuläres Ereignis, männliches Geschlecht, Alter  $\geq 55$  Jahre, Proteinurie/Albuminurie, Raucher ( $>20$  Zigaretten pro Woche), Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin  $>6$ , koronare Herzkrankheit in der Anamnese bei einem Verwandten ersten Grades.

In die Studie wurden 19'342 Patienten aufgenommen, 10'305 wurden dem lipidsenkenden Arm zugeordnet (Stratum mit Gesamtcholesterin  $\leq 6,5$  mmol/l). Ein Fünftel der Patienten waren Frauen. Die vorzeitige Studienabbruchrate betrug 16,1% für Atorvastatin und 20,3% für Placebo.

Beim primären Endpunkt (Kombination aus tödlicher koronarer Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt) zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied in der Hazard Ratio 0,64 (95% CI 0,50–0,83) ( $p=0,0005$ ; Atorvastatin 1,9%, Placebo 3,0%). Das Risiko symptomatischer, nicht tödlicher Myokardinfarkte wurde signifikant reduziert ( $p=0,0001$ ; Atorvastatin 0,9%, Placebo 1,8%). Die Zahl koronarer Ereignisse mit tödlichem Ausgang betrug 41 in der Atorvastatin-Gruppe, verglichen mit 46 für Placebo. Die Zahl nicht tödlicher Ereignisse lag unter Atorvastatin bei 60, unter Placebo bei 108. Atorvastatin verminderte zudem die Gesamthäufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen und Revaskularisationsmassnahmen signifikant um 20% ( $p=0,0008$ ; Atorvastatin 7,8%, Placebo 9,5%), wobei die Zahl der Revaskularisationsmassnahmen um 42% gesenkt wurde ( $p=0,0002$ ; Atorvastatin 1,4%, Placebo 2,5%). Auch die Häufigkeit koronarer Ereignisse insgesamt wurde signifikant um 29% reduziert ( $p=0,0006$ ; Atorvastatin 3,5%, Placebo 4,8%).

Schlaganfälle mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang traten in der Atorvastatin-Gruppe tendenziell seltener auf als unter Placebo. Die Gesamt mortalität und kardiovaskulär bedingte Mortalität wurden nicht signifikant reduziert.

Die NNT beträgt 90–100 für 3,3 Jahre.

#### 7600 **Pharmakokinetik**

##### *Daten zu Amlodipin*

##### *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. 35–60 h und erlaubt eine einzige Tagesdosierung.

Die Steady State-Plasmaspiegel werden erreicht, wenn Amlodipin während 7–8 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich eingenommen wird. Bezüglich enterohepatischem Kreislauf liegen keine Studienresultate vor.

Amlodipin wird in der Leber umfassend zu inaktiven Metaboliten abgebaut. 10% der unveränderten Substanz und 60% der Metabolite werden renal ausgeschieden.

#### Daten zu Atorvastatin

##### Absorption

Atorvastatin wird nach oraler Einnahme rasch absorbiert; maximale Plasmaspiegel werden nach 1–2 Stunden erreicht. Das Ausmass der Absorption steigt proportional mit der Wirkstoffdosis an. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt ca. 14% und die systemisch verfügbaren aktiven Formen betragen ca. 30%. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Clearance in der gastrointestinalen Mucosa und/oder einem First-Pass-Metabolismus in der Leber zugeschrieben. Die Nahrung hat keinen Einfluss auf die Resorption.

##### Distribution

Das mittlere Verteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 l. Atorvastatin wird zu  $\geq 98\%$  an Plasmaproteine gebunden.

##### Metabolismus

Atorvastatin wird von Cytochrom P450 3A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. *In vitro* ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho- und parahydroxylierte Metaboliten und durch Atorvastatin äquivalent. Annähernd 70% der zirkulierenden Hemmaktivität für die HMG-CoA-Reduktase wird den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

##### Elimination

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint der Wirkstoff keinem signifikanten enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen.

Die mittlere Plasma-Eliminations-Halbwertszeit von Atorvastatin beträgt beim Menschen ca. 14 Stunden. Die Halbwertszeit für die HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität beträgt annähernd 20 bis 30 Stunden. Dies wird auf den Beitrag der langlebigen aktiven Metaboliten zurückgeführt. Weniger als 2% einer Atorvastatin-Dosis wird nach oraler Gabe im Urin wiedergefunden.

#### Daten zu Amlodipin und Atorvastatin in speziellen

##### Patientengruppen

###### Ältere Patienten

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.

Die Zunahme der AUC und die Verlängerung der terminalen Eliminationshalbwertszeit bei herzinsuffizienten Patienten entsprechen den Erwartungen für Patienten der untersuchten Altersgruppe. Bei vergleichbarer Dosierung wird Amlodipin von älteren und jüngeren Patienten gleichermassen gut vertragen.

Eine kleinere Anfangsdosis kann daher bei älteren Patienten notwendig sein.

Der Plasmaspiegel von Atorvastatin ist bei gesunden älteren Menschen,  $\geq 65$  Jahre, höher als bei jungen Erwachsenen, während die Wirkung auf die Lipide bei älteren Patienten vergleichbar zu der bei jungen Patienten ist.

###### Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nicht vor.

##### Geschlecht

Die Atorvastatinkonzentrationen unterscheiden sich bei Frauen (ungefähr 20% höherer  $C_{max}$  und 10% geringerer AUC-Wert) von denen bei Männern. Diese Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung, es resultierten daraus keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.

##### Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst. Daher können Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die übliche Initialdosis von Amlodipin erhalten.

Eine Erkrankung der Nieren hat keinen Einfluss auf den Plasmaspiegel von Atorvastatin oder seine Wirkungen auf die Lipide. Daher ist eine Anpassung der Atorvastatin-Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht notwendig.

##### Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit von Amlodipin wie bei allen Calcium-Antagonisten verlängert. Da keine Dosisempfehlungen für diese Patienten bestehen, soll Caduet bei Leberinsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden.

Plasmakonzentrationen von Atorvastatin sind deutlich erhöht ( $C_{max}$  annähernd 16fach und AUC annähernd 11fach) bei Patienten mit chronisch alkoholischer Lebererkrankung (Child-Pugh-Klasse B).

Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung ist Caduet deshalb kontraindiziert.

#### 7650 Präklinische Daten

Mit der fixen Kombination aus Amlodipin und Atorvastatin wurden keine Studien durchgeführt.

##### Daten zu Amlodipin

###### Kanzerogenität

Bei Ratten und Mäusen wurden nach zweijähriger Behandlung mit Amlodipin in der Nahrung zu Konzentrationen, die eine tägliche Dosis von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg/Tag lieferten, keine Anzeichen einer Kanzerogenität festgestellt. Die höchste Dosis (für Mäuse ähnlich wie, und für Ratten das doppelte\* der maximalen empfohlenen klinischen Dosis von 10 mg auf mg/m<sup>2</sup> Basis) war nahe an der maximalen Toleranzdosis für Mäuse, nicht aber für Ratten.

###### Mutagenität

Mutagenitätsstudien zeigten keine Wirkstoff-bezogene Effekte weder auf Gen- noch auf Chromosomen-Ebene.

###### Fertilitätsstörungen

Die Fertilität von Ratten wurde durch eine Amlodipin-Behandlung (Männchen während 64 Tagen und Weibchen während 14 Tagen vor der Paarung) bei Dosen bis zu 10 mg/kg/Tag (8fache\* der maximalen empfohlenen Humandosis von 10 mg auf mg/m<sup>2</sup> Basis) nicht beeinflusst.

\* Basierend auf einem Patientengewicht von 50 kg.

##### Daten zu Atorvastatin

###### Kanzerogenität

Atorvastatin war bei Ratten nicht kanzerogen. Die getestete maximale Dosis war um das 63fache höher als die Höchstdosis beim Menschen (80 mg/Tag), bezogen auf mg/kg Körpergewicht, und um das 8- bis 16fache höher, bezogen auf den AUC-Wert (0 bis 24), dem die Bestimmung der gesamten Hemmungsaktivität zugrunde lag. In einer 2-Jahresstudie an Mäusen stieg die Inzidenz von hepatozellulären Adenomen bei männlichen Versuchstieren und von hepatozellulärem Karzinom bei weiblichen Versuchstieren in der Gruppe, die mit maximaler Dosis behandelt wurde, an, und die maximale Dosis war um das 250fache höher als die Höchstdosis beim Menschen, bezogen auf mg/kg Körpergewicht. Die systemische Exposition war um das 6- bis 11fache höher, bezogen auf AUC (0 bis 24).

###### Mutagenität

Atorvastatin wies kein mutagenes oder clastogenes Potential in vier *In-vitro*-Tests mit oder ohne metabolischer Aktivierung sowie in einem *In-vivo*-Testsystem auf.

###### Reproduktionstoxizität

Fertilitätsstudien bei Tieren geben Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die Entwicklung des Embryos oder des Feten beeinflussen können. Atorvastatin beeinträchtigte die postnatale Lebensfähigkeit und das Wachstum von jungen Ratten, wenn die Substanz den Muttertieren in Dosierungen oberhalb von 20 mg/kg/Tag verabreicht wurde (entspricht der klinisch systemischen Exposition).

In Tierversuchen zur Untersuchung der Entwicklung des Embryos und des Feten hatte Atorvastatin in Dosen bis zu 175 bzw. 225 mg/kg/Tag keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere und war nicht teratogen.

#### 7700 Sonstige Hinweise

##### 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.

#### 7750 Zulassungsvermerk

57633 (Swissmedic).

#### 7800 Packungen

Caduet Filmtabl 5 mg/10 mg 28\* lfm (Fr. 79.05).

Caduet Filmtabl 5 mg/10 mg 98\* lfm (Fr. 229.90).

Caduet Filmtabl 10 mg/10 mg 28\* lfm (Fr. 79.05).

Caduet Filmtabl 10 mg/10 mg 98\* lfm (Fr. 229.90). ®

#### 7850 Zulassungsinhaber/in

Pfizer AG, Zürich.

#### 8000 Stand der Information

März 2006.

LPD 23MAR06

DF – Druck: docu\_1 01.02.2007  
 SCHERING/500 – Fachinformation deutsch  
 Ref.:5353 Herk.:REN Stat.:AN Sp.:F Sup.:2 Sepr:  
 Pag.:390 mm:2092 – Hinw.:M  
 Vertrieb: Schering AG

Beilage 3  
 Wenger Plattner

## SUPPLEMENTUM 2

- Gut zum Druck  
 Gut zum Druck nach Korrektur

Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

### Textrevison

Neu abgefasste und erweiterte  
 Fachinformation (u.a. Indikations-  
 erweiterung: erstes neurologisches  
 Ereignis; Warnhinweise;  
 Unerwünschte Wirkungen)

### Betaferon®

SCHERING

6900 AMZV 9.11.2001

#### 7000 Zusammensetzung

*Präparatio Cryodesiccata*

Wirkstoff: Interferonum beta-1b ADNr.

Hilfsstoffe: Albuminum humanum, Mannitolium.

Solvens: Natrii chloridum 5,4 mg, Aqua ad iniectabilia  
 q.s. ad solutionem pro 1 ml.

#### 7050 Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Durchstechflasche (*praeparatio cryodesiccata*) zu:

9,6 Millionen IU (0,3 mg) Interferonum beta-1b ADNr bei  
 einer kalkulierten Überfüllung von 20%.

Solvens:

1 Fertigspritze zu 1,2 ml 0,54% (m/V) Natriumchlorid-Lö-  
 sung.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml 8 Mio. IU (0,25 mg) In-  
 terferonum beta-1b ADNr.

#### 7100 Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Betaferon ist indiziert:

Bei Patienten mit einem ersten klinischen, auf Multiple  
 Sklerose hinweisenden neurologischen Ereignis (=Clini-  
 cally isolated Syndrome) – isoliertes klinisches Syn-  
 drom), wenn andere Diagnosen ausgeschlossen sind  
 und wenn ein hohes Risiko für das Auftreten einer kli-  
 nisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht.

Zur Verminderung der Schubrate und der Schubstärke  
 bei gefährigten erwachsenen Patienten mit schubförmig-  
 remittierend verlaufender multipler Sklerose (MS). Diese  
 Verlaufsform der MS führt zu wiederholt auftretenden  
 neurologischen Funktionsstörungen mit nachfolgender  
 vollständiger oder teilweiser Remission.

*Bei sekundär chronisch-progredienter Multiple Sklerose*  
 Der Nachweis der Wirksamkeit bei sekundär chronisch-  
 progredienter MS erfolgte bei Patienten, die noch nie mit  
 Interferonen behandelt wurden. Es ist unklar, ob Patien-  
 ten mit Interferonbehandlungen in der Anamnese von ei-  
 ner erneuten Behandlung ebenfalls profitieren.

#### 7150 Dosierung/Anwendung

Bisher liegen nur Erfahrungen bei 18–55jährigen Patien-  
 ten vor.

Die empfohlene Dosis Betaferon beträgt 8 Millionen IU  
 (0,25 mg), die alle zwei Tage subkutan injiziert werden.  
 8 Millionen IU sind in 1 ml der rekonstituierten Lösung  
 enthalten.

Eine einschleichende Behandlung mit der Hälfte der Do-  
 sis (d.h. 4 Mio. IU [0,125 mg] jeden 2. Tag) während der  
 ersten zwei Behandlungswochen kann unerwünschte  
 Wirkungen vermindern.

In der Studie an Patienten mit einem einzelnen klinischen  
 Ereignis, wurde die Dosierung entsprechend untenste-  
 hender Tabelle gestelgert.

Tabelle: Schema für die Dosistitration\*

Tag der Behandlung	Dosis	Volumen
1, 3, 5	0,0625 mg	0,25 ml
7, 9, 11	0,125 mg	0,5 ml
13, 15, 17	0,1875 mg	0,75 ml
>19	0,25 mg	1,0 ml

\* Das in der Studie an Patienten mit einem einzelnen, auf  
 Multiple Sklerose hindeutenden klinischen Ereignis ver-  
 wendete Titrationsschema. Die Titrationssphase kann ent-  
 sprechend der individuellen Verträglichkeit angepasst  
 werden.

Zurzeit ist noch nicht geklärt, wie lange Patienten behan-  
 delt werden sollen. Die Wirksamkeit einer Behandlung  
 von bis zu drei Jahren konnte bei sekundär chronisch-  
 progredienter MS in einer kontrollierten klinischen Studie  
 gezeigt werden (zwei Jahre bei schubförmig-remittieren-  
 der MS).

Bei Patienten mit einem ersten klinischen, auf Multiple  
 Sklerose hinweisenden Ereignis wurde die Wirksamkeit  
 über einen Zeitraum von zwei Jahren belegt.

Die Entscheidung, ob eine Behandlung länger fortgeführt wird, sollte nach umfassender klinischer Beurteilung vom behandelnden Arzt individuell getroffen werden.

Wenn bei einem Patienten der Behandlungserfolg ausbleibt, z.B. bei stetiger Progression in der «Expanded Disability Status» Skala (EDSS) über einen Zeitraum von 6 Monaten oder wenn trotz Betaferon-Behandlung eine Therapie mit ACTH oder Kortikosteroiden mit 3 oder mehr Behandlungszyklen innerhalb eines Jahres erforderlich wird, sollte die Behandlung gestoppt werden.

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Betaferon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Betaferon soll daher bei dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Geeignete Injektionsstellen sind die hinteren Oberarme, die Abdominalregion mit Ausnahme der Umbilicalregion, das Gesäss sowie die vorderen Oberschenkel.

Der Wechsel der Injektionsstellen vermindert lokale Nebenwirkungsreaktionen.

In der Patienteninformation erfolgt eine detaillierte Anwendungsanweisung zur Selbstinjektion.

#### 7200 **Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegenüber natürlichem oder rekombinantem Interferon beta oder humanem Albumin oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Betaferon ist unter folgenden Bedingungen kontraindiziert:

Schwangerschaft (vgl. «Schwangerschaft/Stillzeit»);

bei Patienten mit schweren depressiven Erkrankungen und/oder Suizidneigung in der Anamnese;

bei Leberinsuffizienz;

bei Patienten mit einer durch eine Behandlung nicht adäquat kontrollierten Epilepsie.

#### 7250 **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

##### *Störungen des Nervensystems*

Betaferon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit vorbestehenden oder aktuellen depressiven Störungen, insbesondere bei Patienten mit früher vorhandener Suizidneigung. Es ist bekannt, dass Depression und Suizidneigung bei Patienten mit Multipler Sklerose und Interferonbehandlung vermehrt auftreten. Patienten die mit Betaferon behandelt werden, sollen angewiesen werden, Symptome einer Depression oder Suizidneigung unmittelbar ihrem behandelnden Arzt zu berichten. Patienten, die an Depression leiden, sollten während der Therapie mit Betaferon engmaschig beobachtet und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls ist ein Abbruch der Betaferon-Behandlung in Betracht zu ziehen (siehe «Kontraindikationen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Betaferon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese, bei Patienten, die mit Antiepileptika behandelt werden und besonders bei solchen Patienten, deren Epilepsie nicht adäquat mit Antiepileptika kontrolliert werden kann.

##### *Herz*

Vorsicht ist bei vorbestehenden Herzleiden geboten, z.B. Herzinsuffizienz des Stadiums III oder IV nach NYHA-Klassifikation – da solche Patienten von den klinischen Studien ausgeschlossen waren – und bei Kardiomyopathie.

Es wurden seltene Fälle von Kardiomyopathie mitgeteilt; wird ein Zusammenhang mit Betaferon vermutet, so ist die Behandlung abzubrechen.

##### *Laboruntersuchungen*

Zusätzlich zu den normalerweise zur Überwachung von Patienten mit multipler Sklerose erforderlichen Laboruntersuchungen wird empfohlen, nach Beginn der Therapie mit Betaferon die folgenden Untersuchungen zunächst regelmässig und danach beim Fehlen von Symptomen periodisch durchzuführen: grosses Blutbild einschliesslich Differenzialblutbild, Thrombozytenzahl und klinische Chemie einschliesslich Leberfunktionstests wie AST (SGOT), ALT (SGPT) und gamma-GT. Bei gestörter Schilddrüsenfunktion in der Anamnese oder bei entsprechender Indikation werden regelmässige Schilddrüsenfunktionstests empfohlen. Anämie, Thrombozytopenie oder Leukopenie (allein oder kombiniert) können eine intensivere Überwachung des grossen Blutbilds einschliesslich Differenzialblutbild und Plättchenzahl erfordern.

Patienten, bei denen sich eine Neutropenie entwickelt, sollten engmaschig hinsichtlich des Auftretens von Fieber oder eines Infektes beobachtet werden.

##### *Hepatobiliäre Störungen*

In klinischen Studien kam es unter Behandlung mit Betaferon sehr häufig zum asymptomatischen Anstieg der Serumtransaminasen, der in den meisten Fällen gering und vorübergehend war. In seltenen Fällen wurde eine schwere Leberschädigung beobachtet.

Ein Anstieg der Serumtransaminasen sollte Anlass zu einer engmaschigen Kontrolle und diagnostischen Abklärung sein. Das Absetzen von Betaferon ist bei erheblichem Anstieg der Transaminasen oder Symptomen wie Ikterus in Betracht zu ziehen. Ergeben sich keine klinischen Hinweise für eine Leberschädigung und haben

sich die Leberenzyme wieder normalisiert, so ist die Wiederaufnahme der Therapie mit adäquater Kontrolle der Leberfunktion zu erwägen.

#### *Allgemeine Störungen und Lokalreaktionen*

Selten können schwere Unverträglichkeitsreaktionen auftreten (akute Reaktionen wie Bronchospasmus, Anaphylaxie und Urtikaria).

Nach Anwendung von Betaferon wurden Fälle von Nekrose an der Injektionsstelle beobachtet. Die Nekrose kann ausgedehnt sein, Muskelfaszie und Fettgewebe erfassen und deshalb zur Narbenbildung führen. Gelegentlich wird ein chirurgisches Débridement oder seltener eine Hauttransplantation erforderlich. Die Heilung kann bis zu 6 Monate beanspruchen.

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Hautläsionen, eventuell mit Schwellung oder Austritt von Flüssigkeit aus der Injektionsstelle, vor weiteren Injektionen von Betaferon den Arzt zu fragen.

Falls bei einem Patienten mehrere Läsionen bestehen, sollte die Behandlung mit Betaferon bis zu deren Abheilung unterbrochen werden.

Patienten mit einzelnen Läsionen können, vorausgesetzt die Nekrose ist nicht zu ausgedehnt, die Behandlung mit Betaferon fortsetzen, da bei einigen Patienten eine Abheilung der Nekrosen während der Behandlung mit Betaferon stattgefunden hat.

Um das Risiko des Entstehens von Nekrosen zu minimieren, sollten die Patienten angewiesen werden:

- eine aseptische Injektionstechnik anzuwenden;
- bei jeder Applikation eine neue Injektionsstelle zu verwenden.

#### *Verwendung eines Autoinjektors*

Das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle kann durch den Einsatz eines Autoinjektors verringert werden. In der Pivotal-Studie an Patienten mit einem einzelnen, auf Multiple Sklerose hindeutenden klinischen Ereignis wurde bei der Mehrheit der Patienten ein Autoinjektor eingesetzt. In dieser Studie wurden an der Injektionsstelle weniger häufig Reaktionen oder Nekrosen beobachtet als in anderen Pivotal-Studien.

Die Selbstinjektionstechnik sollte regelmässig mit den Patienten überprüft werden, besonders dann, wenn Reaktionen an den Injektionsstellen aufgetreten sind.

#### *Störungen des Immunsystems*

Die Gabe von Zytokinen wurde bei Patienten mit vorbestehender monoklonaler Gammopathie in Zusammenhang gebracht mit der Entwicklung eines Capillary-Leak-Syndroms mit schockähnlichen Symptomen und tödlichem Ausgang.

#### *Gastrointestinale Störungen*

In seltenen Fällen wurde unter der Behandlung mit Betaferon eine Pankreatitis beobachtet, die oft mit einer Hypertriglyceridämie begleitet war.

### **7300 Interaktionen**

Mit Betaferon wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt.

Die Auswirkung der Behandlung von MS-Patienten mit 8 Millionen IU Betaferon alle zwei Tage auf den Arzneimittelstoffwechsel anderer Medikamente ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Behandlung von Rezidiven mit Kortikosteroiden oder ACTH über Zeiträume von bis zu 28 Tagen wurde von Patienten, die Betaferon in unkontrollierten klinischen Studien erhielten, gut vertragen.

Der Gebrauch von Betaferon mit anderen Immunmodulatoren als ACTH oder Cortikoiden wurde nicht untersucht.

Es ist berichtet worden, dass Interferone die Aktivität der Zytochrom-P450-abhängigen hepatischen Enzyme bei Menschen und Tieren verringern können. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Substanzen, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und deren Clearance stark abhängig vom Zytochrom-P450-System ist, soll Betaferon mit Vorsicht angewendet werden. Zusätzliche Vorsicht ist geboten bei jeder Co-Medikation, die einen Effekt auf das hämatopoetische System hat.

### **7350 Schwangerschaft/Stillzeit**

Man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

Es ist nicht bekannt, ob Betaferon bei Verabreichung während der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus verursachen oder die menschliche Reproduktionsfähigkeit beeinflussen kann.

Während kontrollierten klinischen Studien mit Betaferon wurden bei MS-Patientinnen jedoch Spontanaborte beobachtet. In Studien mit Rhesusaffen zeigte rekombinantes humanes Interferon 1b embryotoxische Wirkung, die sich bei höherer Dosierung in einer erhöhten Abortrate zeigte (siehe dazu «Präklinische Daten»).

Aus diesem Grund sollten Frauen im gebärfähigen Alter geeignete Kontrazeptionsmassnahmen treffen. Tritt während der Behandlung mit Betaferon eine Schwangerschaft ein oder ist eine Schwangerschaft geplant, sollte die Patientin über die möglichen Risiken informiert und ein Abbruch der Betaferon-Behandlung empfohlen werden.

Es ist nicht bekannt, ob Interferon beta-1b in die Muttermilch übertritt. Da bei Säuglingen während der Stillzeit schwere Nebenwirkungen durch Betaferon nicht ausgeschlossen werden können, sollte entweder das Stillen oder die Behandlung mit dem Arzneimittel abgebrochen werden.

#### 7400 Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt. Durch Betaferon bedingte unerwünschte zentralnervöse Wirkungen können bei empfindlichen Patienten die Fähigkeit beeinflussen, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen.

#### 7450 Unerwünschte Wirkungen

Grippeartige Symptome mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Myalgie, Unwohlsein oder Schwitzen wurden häufig beobachtet. Die Inzidenz der Symptome nahm im Laufe der Zeit ab.

Reaktionen an der Injektionsstelle traten nach Applikation von Betaferon häufig auf. Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Behandlung mit 0,25 mg (8 Mio I.E.) Betaferon und Rötung, Schwellung, Verfärbung, Entzündung, Schmerz, Überempfindlichkeit, Nekrose und nicht spezifischen Reaktionen. Die Inzidenz der Reaktionen am Injektionsort nahm gewöhnlich im Laufe der Zeit ab.

Betaferon enthält als Hilfsstoff Humanalbumin, extrahiert aus menschlichem Plasma. Eine Übertragung bekannter und unbekannter Erreger kann nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die folgende Aufzählung unerwünschter Wirkungen beruht auf Meldungen in klinischen Prüfungen (Tabelle 1) und aus der Überwachung nach der Markteinführung von Betaferon. Die Erfahrung mit Betaferon bei Patienten mit MS ist beschränkt, infolgedessen wurden manche seltenen unerwünschten Wirkungen unter Umständen noch nicht beobachtet.

Tabelle 1 nennt unerwünschte Wirkungen und pathologische Laborwerte bei Patienten, die während bis zu drei Jahren in kontrollierten klinischen Studien mit 0,25 mg oder 0,16 mg/m<sup>2</sup> Betaferon jeden zweiten Tag behandelt wurden, wenn die Inzidenz mindestens 2% höher war als bei Placebo behandelten Patienten.

Unerwünschte Wirkung	Placebo (n= 789)	Betaferon (n= 1115)
Blut und Lymphsystem		
Lymphozyten <1500/mm <sup>3</sup>	70%	88%
Neutrophile <1500/mm <sup>3</sup>	5%	14%
Leukozyten <3000/mm <sup>3</sup>	4%	14%
Lymphknotenschwellung	4%	8%
» Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
SGPT (ALT) >5x Ausgangswert	4%	10%
SGOT (AST) >5x Ausgangswert	1%	3%
Gewichtszunahme	5%	7%
» Nervensystem		
Erhöhter Muskeltonus	40%	50%
Schwindel	21%	24%
Schlaflosigkeit	19%	24%
Koordinationsstörung	18%	21%
Angst	8%	10%
Nervosität	5%	7%
» Herz		
Palpitation	2%	4%
Tachykardie	2%	4%
» Gefäße		
Peripheres Ödem	12%	15%
Vasodilatation	6%	8%
Hypertension	4%	7%
Periphere vaskuläre Störung	4%	6%
» Atmungsorgane		
Dyspnoe	4%	7%
» Gastrointestinale Störungen		
Übelkeit	25%	27%
Obstipation	18%	20%
Diarrhoe	16%	19%
Dyspepsie	12%	14%
» Haut		
Exanthem	18%	24%
Dermatose	10%	12%
Schwitzen	5%	8%
Haarausfall	2%	4%
» Muskelskelettsystem		
Myasthenie	43%	46%
Arthralgie	29%	31%
Myalgie	16%	27%
Beinkrämpfe	2%	4%
» Nieren und Harnwege		
Harnrang	10%	13%
Pollakisurie	5%	7%

Unerwünschte Wirkung	Placebo (n= 789)	Betaferon (n= 1115)
Reproduktionssystem und Brust		
Metrorrhagie	8%	11%
Menorrhagie*	6%	8%
Dysmenorrhoe*	5%	7%
Prostata-Störung**	1%	3%
Impotenz	7%	9%
* prämenopausale Frauen		
** männliche Patienten		
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle		
Reaktion am Injektionsort	29%	85%
Nekrose am Injektionsort	0%	5%
Asthenie	54%	61%
Grippeartiger Symptomen- komplex	41%	60%
Kopfschmerz	48%	57%
Schmerz	42%	51%
Fieber	22%	36%
Schüttelfrost	11%	25%
Abdominalschmerz	13%	19%
Unwohlsein	4%	8%

*Häufigkeit unerwünschter Wirkungen aufgrund spontaner Meldungen*

*Blut und Lymphsystem*

*Gelegentlich:* Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie.  
*Selten:* Lymphknotenschwellung.

*Endokrine Störungen*

*Selten:* Hyperthyreose, Hypothyreose, Schilddrüsenfunktionsstörung.

*Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

*Gelegentlich:* erhöhte ALT, erhöhte AST.  
*Selten:* erhöhte gamma-GT, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Triglyzeride.

*Nervensystem*

*Gelegentlich:* erhöhter Muskeltonus, Depression.  
*Selten:* epileptische Anfälle, Verwirrung, Angst, Stimmungslabilität.

*Herz*

*Selten:* Kardiomyopathie, Tachykardie, Palpitationen.

*Gefäße*

*Gelegentlich:* arterielle Hypertonie.

*Atemungsorgane*

*Selten:* Bronchospasmus, Dyspnoe.

*Gastrointestinale Störungen*

*Gelegentlich:* Übelkeit, Erbrechen.

*Selten:* Pankreatitis.

*Leber und Galle*

*Selten:* Hepatitis.

*Haut*

*Gelegentlich:* Haarausfall, Urtikaria, Pruritus, Exanthem.

*Selten:* Hautverfärbung, Schwitzen.

*Muskelskelettsystem*

*Gelegentlich:* Myalgie.

*Reproduktionssystem und Brust*

*Selten:* Menstruationsstörung.

*Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle*

*Sehr häufig:* Grippeartige Symptome (60%)\*, Schüttelfrost (25%)\*, Fieber (36%)\*, Reaktion am Injektionsort (85%)\*, Entzündung (52,5%)\*, Schmerz am Injektionsort (18%)\*.

*Häufig:* Nekrose.

*Selten:* Suizidversuch, Anaphylaktische Reaktion, Unwohlsein, Schmerz in der Brust.

\* Häufigkeit in klinischen Studien.

*Immunogenität*

Wie mit allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit der Immunogenität. In kontrollierten klinischen Studien untersuchte man alle 3 Monate Serumproben, um die Entwicklung von Antikörpern gegen Betaferon zu überwachen. In den verschiedenen kontrollierten klinischen Prüfungen entwickelten 23–41% der Patienten eine durch mindestens zwei aufeinander folgende positive Titer bestätigte neutralisierende Aktivität im Serum gegen Interferon beta-1b; 43–55% dieser Patienten konvertierten in der nachfolgenden Beobachtungsphase der betreffenden Studie zu einem stabilen Antikörper-negativen Status (basierend auf zwei aufeinander folgenden negativen Titern).

Die Entwicklung einer neutralisierenden Aktivität ist assoziiert mit einem Rückgang der klinischen Wirksamkeit, jedoch ausschliesslich in Bezug auf die Schubhäufigkeit.

Einige Analysen lassen vermuten, dass dieser Effekt bei Patienten mit höheren Titern von neutralisierender Aktivität stärker ausgeprägt sein könnte.

In der Studie an Patienten mit erstmaligem auf eine Multiple Sklerose hinweisenden klinischen Ereignis wurde im

Rahmen der alle 6 Monate vorgenommenen Bestimmungen bei den jeweiligen Besuchen bei zwischen 16,5 und 25,2% der mit Betaferon behandelten Patienten eine neutralisierende Aktivität beobachtet. Bei 30% (75) der mit Betaferon behandelten Patienten wurde mindestens einmal eine neutralisierende Aktivität nachgewiesen. Von diesen kehrten 23% (17) vor Erreichen des Studienendes auf einen negativen Status zurück. Während des Studienzeitraums von zwei Jahren war das Auftreten einer neutralisierenden Aktivität nicht mit einer Verminderung der klinischen Wirksamkeit verbunden (in Bezug auf die Zeit bis zu einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose [CDMS – clinically definite multiple sclerosis]).

Neue unerwünschte Ereignisse wurden nicht mit dem Auftreten neutralisierender Aktivität in Verbindung gebracht.

In-vitro-Untersuchungen haben Kreuzreaktionen von Betaferon mit natürlichem Interferon beta gezeigt. Jedoch wurde dies nicht in vivo untersucht, und die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist ungewiss. Die wenigen nicht schlüssigen Daten von Patienten mit beendeter Betaferon-Behandlung, bei denen sich eine neutralisierende Aktivität entwickelt hat, lassen keine Schlussfolgerungen zu.

Die Entscheidung zur Fortsetzung oder zum Abbruch der Behandlung sollte auf der Krankheitsaktivität und nicht nur auf dem Status für neutralisierende Antikörper beruhen.

#### 7500 Überdosierung

Bei Krebspatienten im Erwachsenenalter wurden dreimal wöchentlich bis zu 176 Millionen IU Interferon beta-1b ADNr intravenös injiziert, ohne dass es zu schwerwiegenden, lebenswichtigen Funktionen beeinträchtigenden Nebenwirkungen kam. Bei anderen Patienten, insbesondere MS-Patienten, liegen keine Erfahrungen mit Überdosierung vor.

#### 7550 Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: L03AB08

Interferon beta-1b ADNr ist ein gereinigtes, steriles, lyophilisiertes Protein, das durch rekombinante Techniken aus einem *Escherichia coli*-Stamm gewonnen wird, der ein gentechnisch hergestelltes Plasmid mit einem modifizierten humanen Interferon-beta<sub>282-17</sub>-Gen enthält.

Interferone gehören zu den Zytokinen, natürlich vorkommenden Proteinen. Die Molekulargewichte von Interferonen liegen im Bereich von 15'000 bis 21'000 Dalton. Es wurden drei Hauptklassen von Interferonen identifiziert: Alpha-, Beta- und Gamma-Interferone. Die biologischen Wirkungen von Alpha-, Beta- und Gamma-Interferonen überlappen sich zwar, sind jedoch unterschiedlich. Die Wirkungen von Interferon beta-1b ADNr sind speziespezifisch, so dass die wichtigsten pharmakologischen Informationen über Interferon beta-1b ADNr aus Untersuchungen an menschlichen Zellkulturen oder aus In-vivo-Studien am Menschen stammen.

Für Interferon beta-1b ADNr konnten in-vitro sowohl antivirale als auch immunregulatorische Wirkungen nachgewiesen werden. Die Wirkungsweise von Interferon beta-1b ADNr bei multipler Sklerose (MS) ist nicht genau geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass die biologischen Eigenschaften von Interferon beta-1b ADNr, welche die Immunantwort beeinflussen, durch Wechselwirkungen mit spezifischen Zellrezeptoren auf der Oberfläche menschlicher Zellen vermittelt werden. Die Bindung von Interferon beta-1b ADNr an diese Rezeptoren führt zur Bildung einer Reihe von Genprodukten, die als Vermittler der biologischen Wirkungen von Interferon beta-1b ADNr betrachtet werden. Eine Reihe dieser Produkte wurde im Serum und in Zellfraktionen im Blut von Patienten nachgewiesen, die mit Interferon beta-1b ADNr behandelt wurden. Interferon beta-1b ADNr führt sowohl zu einer Verminderung der Bindungsaffinität als auch zu einer Verstärkung von Internalisierung und Abbau des Interferon- $\gamma$ -Rezeptors. Ausserdem verstärkt Interferon beta-1b ADNr die Suppressoraktivität peripherer Lymphozyten (mononukleäre Zellen).

Patienten mit sekundär chronisch-progredienter Verlaufsform zeigten unter der Behandlung mit Betaferon eine Verzögerung des Voranschreitens der Behinderung von bis zu 12 Monaten. Dies traf auch auf die Zeitspanne bis zum Erreichen eines fortgeschrittenen Behinderungsgrades, d.h. Rollstuhlabhängigkeit, zu. Diese Verzögerung der Behinderung wurde sowohl bei Patienten mit als auch ohne überlagernde Schübe und auf allen untersuchten Stufen der Behinderungsskala (=Expanded Disability Status Skala- (EDSS) 3–6,5) nachgewiesen.

Bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS wie auch bei Patienten mit sekundär chronisch-progredienter MS wurde unter der Behandlung mit Betaferon eine Verminderung der Schubrate (30%), der Schubstärke und eine Verlängerung der schubfreien Intervalle nachgewiesen. Die Anzahl Hospitalisierungen und der Gebrauch von Steroiden im Zusammenhang mit der Erkrankung waren vermindert.

Im weiteren stabilisierte Betaferon sowohl bei der schubförmig-remittierenden wie auch bei der sekundär chronisch-progredienten MS das Gesamtläsionsvolumen, das mit T2-gewichteten MRI-Aufnahmen gemessen wurde. Den gleichen Effekt hat Betaferon bei der sekun-

där chronisch-progredienten MS auch auf die Aktivität der Läsionen, die in einer Patienten-Untergruppe mit kontrastmittelverstärkten (Gd-DTPA) T1-gewichteten MRI-Aufnahmen monatlich gemessen wurde.

Eine kontrollierte Studie zu Betaferon wurde mit Patienten mit erstmaligem klinischem Ereignis und auf eine Multiple Sklerose hinweisendem MRT-Befund (mindestens zwei klinisch stille Läsionen im T2-gewichteten MRT) durchgeführt. Die Studie schloss Patienten mit monofokalem oder multifokalem Erkrankungsbeginn ein (d.h. Patienten mit klinischem Nachweis einer einzelnen bzw. mindestens zweier Läsionen des Zentralnervensystems). Andere Erkrankungen als die Multiple Sklerose, die die Symptome des Patienten besser erklären könnten, mussten ausgeschlossen worden sein.

Betaferon verzögerte das Fortschreiten vom ersten klinischen Ereignis hin zu einer klinisch gesicherten Multiple Sklerose (CDMS - clinically definite multiple sclerosis) in statistisch hoch signifikanter und klinisch relevanter Weise, entsprechend einer Risikoreduktion von 47% (Hazard Ratio = 0,52; 95%-Konfidenzintervall (0,39; 0,73);  $p < 0,0001$ ). Über den Studienzeitraum von zwei Jahren kam es bei 45% der Patienten der Placebogruppe gegenüber 28% der Patienten der Betaferon-Gruppe zu einer CDMS (Kaplan-Meier-Analyse). Betaferon verlängerte die Zeit bis zu einer CDMS um 363 Tage, und zwar von 255 Tagen in der Placebogruppe auf 618 Tage in der Betaferon-Gruppe (basierend auf der 25. Perzentile).

Die Robustheit des Behandlungseffekts zeigte sich auch in der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung hin zu einer Multiplen Sklerose gemäss den Kriterien nach McDonald: Über die Dauer von 2 Jahren ist das Risiko für eine Progredienz in der Placebogruppe 85% und in der Betaferongruppe 69% (Hazard Ratio = 0,57; 95%-Konfidenzintervall (0,46; 0,71);  $p < 0,00001$ ).

Subgruppenanalysen nach Baseline-Faktoren erbrachten in allen untersuchten Subgruppen den Nachweis einer Wirksamkeit. Eine signifikante Wirkung wurde ebenfalls bei Patienten mit weniger disseminierter und weniger aktiver Erkrankung zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses erzielt: das Risiko für eine Progredienz zu einer CDMS bei Patienten mit monofokalem Beginn betrug über die Dauer von 2 Jahren 47% (Placebo) und 24% (Betaferon), ohne Gadolinium-(Gd)-Anreicherung 41% (Placebo) und 20% (Betaferon), und bei Patienten mit weniger als 9 T2-Läsionen 39% (Placebo) und 18% (Betaferon). Weitere Subgruppenanalysen zeigten bei monofokalen Patienten mit mindestens 9 T2-Läsionen ein hohes Risiko für CDMS (55% Risiko in der Placebogruppe, 26% für Betaferon) oder Gd-Anreicherung (63% gegen 33%) ein hohes Risiko für eine Progredienz hin zu einer CDMS innerhalb von 2 Jahren. Bei multifokalen Patienten war das CDMS-Risiko von den MRT-Befunden im Ausgangszustand unabhängig. Diese Patienten gelten aufgrund der sich aus dem klinischen Befund ergebenden disseminierten Erkrankung als mit einem hohen CDMS-Risiko behaftet. Allerdings sind die Langzeit-Auswirkungen einer Frühtherapie mit Betaferon auch in diesen Untergruppen mit hohem Risiko unbekannt, da die Studie im Wesentlichen darauf ausgelegt war, die Zeit bis zur CDMS zu bestimmen und nicht die langfristige Entwicklung der Erkrankung zu untersuchen. Darüber hinaus gibt es derzeit keine auf breiter Basis anerkannte Definition für einen Hoch-Risiko-Patienten, obwohl ein mehr konservativer Ansatz von mindestens 9-T2-hyperintensiven Läsionen auf der Initialaufnahme und wenigstens einer neuen T2- oder einer neuen Gd-anreichernden Läsion auf einer Folgeaufnahme, die mindestens 1 Monat nach Initialaufnahme gemacht wurde, ausgeht. In jedem Fall sollte eine Therapie nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die als Patienten mit hohem Risiko eingestuft werden.

Wie die hohe Rate von Studienabschlüssen zeigt (92,8% in der Betaferon-Gruppe) wurde die Behandlung mit Betaferon in dieser Studie von Patienten mit einem erstmaligen klinischen Ereignis gut angenommen. Um die Verträglichkeit von Betaferon in der Studie an Patienten mit einem ersten klinischen Ereignis zu verbessern wurde eine Auftitrierung der Dosis vorgenommen und es wurden zu Beginn der Behandlung nicht-steroidale Antirheumatika verabreicht. Darüber hinaus wurde von der Mehrzahl der Patienten über den gesamten Studienzeitraum ein Autoinjektor verwendet.

Betaferon erwies sich in allen Multiple-Sklerose-Studien bei der Reduktion des aktiven Krankheitsgeschehens (akutes entzündliches Geschehen im zentralen Nervensystem und bleibende Gewebeveränderungen) als wirksam, wie Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen zeigten. Das Verhältnis zwischen akutem Krankheitsgeschehen bei der Multiplen Sklerose, wie es im MRT erfasst werden kann, und dem klinischen Outcome wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vollständig verstanden.

#### 7600 **Pharmakokinetik**

Wirkstoff-Serumspiegel wurden in Patienten und freiwilligen Versuchspersonen mit Hilfe eines nicht vollständig spezifischen Bioassays verfolgt.

##### *Absorption*

Maximale Serumkonzentrationen von etwa 40 IU/ml wurden 1-8 Stunden nach subkutaner Injektion von 16 Millionen IU (0,5 mg) Interferon beta-1b ADN gefunden. Die

absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Interferon beta-1b ADNr betrug etwa 50%, basierend auf einer Schätzung mittels eines nicht vollständig spezifischen Bioassays.

#### *Distribution*

Das mittlere Steady-state-Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe von 16 Millionen IU (0,5 mg) Interferon beta-1b ADNr wurde mit 2,9 l/kg berechnet.

Wirkstoffinjektionen im Abstand von zwei Tagen führen nicht zur Kumulation des Wirkstoffs im Serum, und die Pharmakokinetik scheint sich unter Therapie nicht zu verändern.

#### *Metabolismus*

Spezifische Studien zum Metabolismus von Betaferon wurden nicht durchgeführt. Betaferon ist ein Protein mit sehr hoher Strukturhomologie zum natürlichen  $\beta$ -Interferon. Damit ist mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass Betaferon über die gleichen enzymatischen Wege wie das natürliche  $\beta$ -Interferon inaktiviert und metabolisiert wird. Zur Geschwindigkeit des Abbaus der Substanz siehe unter «Elimination».

#### *Elimination*

In verschiedenen Studien wurde eine mittlere systemische Clearance von bis zu 30 ml/min<sup>-1</sup>/kg<sup>-1</sup> gefunden. Die apparente terminale Halbwertszeit von Interferon beta-1b ADNr aus Serum beträgt im Mittel bis zu 5 Stunden.

#### *Kinetik in besonderen klinischen Situationen*

Die Pharmakokinetik von Interferon beta-1b ADNr bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurde bislang nicht untersucht.

### **7650 Präklinische Daten**

Es wurden keine Studien zur akuten Toxizität durchgeführt. Da Nagetiere auf menschliches Interferon-beta nicht reagieren, beruht die Risikoabschätzung auf Untersuchungen mit wiederholter Gabe an Rhesusaffen. Man beobachtete eine vorübergehende Hyperthermie sowie einen signifikanten vorübergehenden Lymphozytenanstieg und eine signifikante vorübergehende Abnahme der Thrombozyten und segmentkernigen Neutrophilen. Es wurden keine Langzeitstudien durchgeführt. Reproduktionsstudien an Rhesusaffen zeigten eine mütterliche Toxizität und erhöhte Abortraten. An den überlebenden Tieren wurden keine Missbildungen beobachtet. Untersuchungen zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Es zeigte sich kein Einfluss auf den östrogenen Zyklus des Affen.

In einer einzigen genetischen Toxizitätsuntersuchung (Ames-Test) zeigte sich keine mutagene Wirkung. Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Ein In-vitro-Zelltransformationstest ergab keinen Hinweis auf ein onkogenes Potenzial.

### **7700 Sonstige Hinweise**

#### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### *Besondere Lagerungshinweise*

Nicht über 25 °C lagern, nicht einfrieren.

In der Originalpackung aufbewahren.

#### *Hinweise für die Handhabung*

Die Rekonstitution darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (Fertigspritze mit NaCl-Lösung 0,54% m/V) erfolgen.

Zur Rekonstitution des lyophilisierten Interferon beta-1b ADNr werden die 1,2 ml des mitgelieferten Lösungsmittels (Natriumchlorid-Lösung, 0,54% m/V) aus der Fertigspritze mittels eines Adapters in die Betaferon-Durchstechflasche überführt, was eine Konzentration von 8 Mio. IU/ml ergibt. Das Arzneimittel ist ohne Schütteln vollständig zu lösen. Vor der Verwendung ist die rekonstituierte Lösung visuell zu prüfen. Sie ist zu verwerfen, wenn sie Partikel enthält oder verfärbt ist.

Nach Rekonstitution gemäss Anweisung bis zu 3 Stunden bei 2–8 °C haltbar.

### **7750 Zulassungsvermerk**

53225 (Swissmedic).

### **7800 Packungen**

Betaferon Trockensub Durchstechfl c solv (1,2 ml) 15\* (Fr. 1792.95). 

### **7850 Zulassungsinhaber**

Schering (Schweiz) AG, Baar.

### **8000 Stand der Information**

Oktober 2006.

## Caduet (Documed – Kompendium online)

<b>Documed</b>	Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Caduet nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Caduet bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.
	<i>Ältere Patienten</i> Caduet 5 mg/10 mg kann bei älteren Patienten als Anfangsdosis notwendig sein.
<b>suche</b>	<b>Kontraindikationen</b>
<b>zurück</b>	Caduet darf nicht angewendet werden bei Patienten mit
<b>hilfe</b>	– einer Überempfindlichkeit gegenüber Dihydropyridinen, Amlodipin, Atonvastatin oder einem anderen Bestandteil des Arzneimittels gemäss Zusammensetzung,
<b>Impressum</b>	– aktiver Lebererkrankung oder unklarer dauerhafter Erhöhung von Serum-Transaminasen auf mehr als das 3fache des Normalwertes, Cholestase und Myopathien, – Schwangerschaft und Stillzeit (siehe auch «Schwangerschaft/Stillzeit»).
	<b>Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen</b>
	<i>Einfluss auf die Leber</i>
<b>Titel</b>	Leberfunktionstests AST(GOT), ALT(GPT) sollten vor Behandlungsbeginn und danach in periodischen Abständen durchgeführt werden. Bei Patienten, die während der Behandlung Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung aufweisen, sollte ein <b>Leberfunktionstest</b> durchgeführt werden. Patienten, bei denen sich ein
<b>Zusatzung</b>	Transaminasenanstieg entwickelt, sollten bis zum Abklingen dieser Abnormität beobachtet werden. Falls die Erhöhung von ALT(GPT) oder AST(GOT) auf mehr als das 3fache des Normalwertes fort dauert, empfiehlt sich ein Abbruch der Therapie.
<b>Gal-Form</b>	Wie unter anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sind auch mit Atonvastatin mässig erhöhte Serum-Transaminasewerte beobachtet worden. Diese Veränderungen traten kurz nach Therapiebeginn auf, waren dosisabhängig und oft vorübergehend, waren nicht von Symptomen begleitet und erforderten keinen Behandlungsabbruch.
<b>Indikationen</b>	Im Rahmen von klinischen Studien kam es bei weniger als 1% der Patienten zu deutlichen (mehr als das 3fache des oberen Normalwertes) persistierenden Enzymanstiegen. Die Erhöhungen waren im Allgemeinen nicht mit Gelbsucht oder anderen klinischen Symptomen begleitet. Nach Dosisreduktion, Unterbruch oder Absetzen des Arzneimittels kam es zu einem Absinken der Transaminasen auf Werte vor Behandlungsbeginn.
<b>Dosierung</b>	Wegen des Wirkstoffs Atonvastatin sollte Caduet bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist.
<b>KI</b>	<i>Einfluss auf die Muskulatur</i>
<b>Vorsichtsmass.</b>	Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kann auch Atonvastatin die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutlich erhöhte Creatinphosphokinase (CPK)-Spiegel (> 10fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.
<b>IA</b>	
<b>ST</b>	
<b>Arztlichkeith</b>	
<b>UAW</b>	
<b>Überdosierung</b>	
<b>Eig./Wirkung</b>	

Betaferon (Documed – Kompendium online)

Documed

suche

zurück

hilfe

Impressum

Titel

Zusatzung

Gal-Form

Indikationen

Dosierung

KI

Vorsichtsmass.

IA

SS/ST

Fahrtaichtigkeit

UAW

osierung

Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz

Betaferon®

SCHERING

AMZV 9.11.2001

Zusammensetzung

Präparatio Cryodesiccata

Wirkstoff: Interferonum beta-1b ADNr.

Hilfsstoffe: Albuminum humanum, Mannitolum.

Solvens: Natrii chloridum 5,4 mg, Aqua ad iniectionem q. s. ad solutionem pro 1 ml.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Durchstechflasche (präparatio cryodesiccata) zu:

9,6 Millionen IU (0,3 mg) Interferonum beta-1b ADNr bei einer kalkulierten Überfüllung von 20%.

Solvens:

1 Fertigspritze zu 1,2 ml 0,54% (m/V) Natriumchlorid-Lösung.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml 8 Mio. IU (0,25 mg) Interferonum beta-1b ADNr.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Überschenkel.

Der Wechsel der Injektionsstellen vermindert lokale Nebenwirkungsreaktionen.

In der Patienteninformation erfolgt eine detaillierte Anwendungsanweisung zur Selbstinjektion.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber natürlichem oder rekombinantem Interferon beta oder humanem Albumin oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Betaferon ist unter folgenden Bedingungen kontraindiziert:

Schwangerschaft (vgl. «Schwangerschaft/Stillzeit»);

bei Patienten mit schweren depressiven Erkrankungen und/oder Suizidneigung in der Anamnese;

bei Leberinsuffizienz;

bei Patienten mit einer durch eine Behandlung nicht adäquat kontrollierten Epilepsie.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Störungen des Nervensystems

Betaferon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit vorbestehenden oder aktuellen depressiven Störungen, insbesondere bei Patienten mit früher vorhandener Suizidneigung. Es ist bekannt, dass Depression und Suizidneigung bei Patienten mit Multipler Sklerose und Interferonbehandlung vermehrt auftreten. Patienten die mit Betaferon behandelt werden, sollen angewiesen werden, Symptome einer Depression oder Suizidneigung unmittelbar ihrem behandelnden Arzt zu berichten. Patienten, die an Depression leiden, sollten während der Therapie mit Betaferon engmaschig beobachtet und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls ist ein Abbruch der Betaferon-Behandlung in Betracht zu ziehen (siehe «Kontraindikationen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Betaferon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese, bei Patienten, die mit Antiepileptika behandelt werden und besonders bei solchen Patienten, deren Epilepsie nicht adäquat mit Antiepileptika kontrolliert werden kann.

Herz

Vorsicht ist bei vorbestehenden Herzleiden geboten, z.B. Herzinsuffizienz des Stadiums III oder IV nach NYHA-Klassifikation – da solche Patienten von den klinischen Studien ausgeschlossen waren – und bei Kardiomyopathie.

Es wurden seltene Fälle von Kardiomyopathie mitgeteilt; wird ein Zusammenhang mit Betaferon vermutet, so ist die Behandlung abzubrechen.

Documed

suche

zurück

hilfe

Impressum

Titel

Zusatzung

Gal-Form

Indikationen

Dosierung

KI

Vorsichtsmass.

IA

SS/ST

Fahrtaichtigkeit

UAW

Caduet (ODDB.org)

ODDB.org: Open Drug Database | Medikamente | Fachinformation zu Caduet 5/10 - Microsoft Internet Explorer, bereitgestellt von D...  
http://www.oddb.org/de/pcc/resolve/pointer/%3A%21fachinfo%2C1104962.  
File Edit View Favorites Tools Help  
Google G  
Go blocked  
ODDB.org: Open Drug Database | Medikamente | Fac...  
Page Tools

**Ältere Patienten**

Caduet 5 mg/10 mg kann bei älteren Patienten als Anfangsdosis notwendig sein.

**Kontraindikationen**

Caduet darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- einer Überempfindlichkeit gegenüber Dihydropyridinen, Amlodipin, Atorvastatin oder einem anderen Bestandteil des Arzneimittels gemäss Zusammensetzung.
- aktiver Lebererkrankung oder unklarer dauerhafter Erhöhung von Serum-Transaminasen auf mehr als das 3fache des Normalwertes. Cholestase und Myopathien
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe auch «Schwangerschaft/Stillzeit»)

**Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

*Einfluss auf die Leber*

Leberfunktionstests AST(GOT) ALT(GPT) sollten vor Behandlungsbeginn und danach in periodischen Abständen durchgeführt werden. Bei Patienten, die während der Behandlung Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung aufweisen, sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Patienten, bei denen sich ein Transaminasenanstieg entwickelt, sollten bis zum Abklingen dieser Abnormalität beobachtet werden. Falls die Erhöhung von ALT(GPT) oder AST(GOT) auf mehr als das 3fache des Normalwertes fort-dauern, empfiehlt sich ein Abbruch der Therapie.

Wie unter anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sind auch mit Atorvastatin mässig erhöhte Serum-Transaminasewerte

beobachtet worden. Diese Veränderungen traten kurz nach Therapiebeginn auf, waren dosisabhängig und oft vorübergehend, waren nicht von Symptomen begleitet und erforderten keinen Behandlungsabbruch. Im Rahmen von klinischen Studien kam es bei weniger als 1% der Patienten zu deutlichen (mehr als das 3fache des oberen Normalwertes) persistierenden Enzymanstiegen. Die Erhöhungen waren im Allgemeinen nicht mit Gelbsucht oder anderen klinischen Symptomen begleitet. Nach Dosisreduktion, Unterbruch oder Absetzen des Arzneimittels kam es zu einem Absinken der Transaminasen auf Werte vor Behandlungsbeginn. Wegen des Wirkstoffs Atorvastatin sollte Caduet bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist.

*Einfluss auf die Muskulatur*

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kann auch Atorvastatin die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutlich erhöhte Creatinphosphokinase (CPK)-Spiegel (>10fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.

Betaferon (ODDB.org)

ODDB.org: Open Drug Database | Medikamente | Fachinformation zu Betaferon - Microsoft Internet Explorer bereitgestellt von Docu

http://www.oddb.org/de/qcc/resolve/pointer/%3A%21fachinfo%2C1103876.

File Edit View Favorites Tools Help

Google G- Go blocked

ODDB.org: Open Drug Database | Medikamente | Fac...

**Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegenüber natürlichem oder rekombinatem Interferon beta oder humanem Albumin oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung  
Betaferon ist unter folgenden Bedingungen kontraindiziert:  
Schwangerschaft (vgl. «Schwangerschaft/Stillzeit»);  
bei Patienten mit schweren depressiven Erkrankungen und/oder Suizidneigung in der Anamnese; bei Leberinsuffizienz;  
bei Patienten mit einer durch eine Behandlung nicht adäquat kontrollierten Epilepsie.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

**Störungen des Nervensystems**

Betaferon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit vorbestehenden oder aktuellen depressiven Störungen, insbesondere bei Patienten mit früher vorhandener Suizidneigung. Es ist bekannt, dass Depression und Suizidneigung bei Patienten mit Multipler Sklerose und Interferonbehandlung vermehrt auftreten. Patienten, die mit Betaferon behandelt werden, sollen angewiesen werden, Symptome einer Depression oder Suizidneigung unmittelbar ihrem behandelnden Arzt zu berichten. Patienten, die an Depression leiden, sollten während der Therapie mit Betaferon engmaschig beobachtet und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls ist ein Abbruch der Betaferon-Behandlung in Betracht zu ziehen (siehe «Kontraindikationen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Betaferon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese; bei Patienten, die mit Antiepileptika behandelt werden und besonders bei solchen Patienten, deren Epilepsie nicht adäquat mit Antiepileptika kontrolliert werden kann.

**Herz**

Vorsicht ist bei vorbestehenden Herzleiden geboten, z.B. Herzinsuffizienz des Stadiums III oder IV nach NYHA-Klassifikation – da solche Patienten von den klinischen Studien ausgeschlossen waren – und bei Kardiomyopathie. Es wurden seltene Fälle von Kardiomyopathie mitgeteilt; wird ein Zusammenhang mit Betaferon vermutet, so ist die Behandlung abzubrechen.

**Laboruntersuchungen**

Zusätzlich zu den normalerweise zur Überwachung von Patienten mit multipler Sklerose erforderlichen Laboruntersuchungen wird empfohlen, nach Beginn der Therapie mit Betaferon die folgenden Untersuchungen zunächst regelmässig und danach beim Fehlen von Symptomen periodisch durchzuführen: grosses Blutbild einschliesslich Differenzialblutbild, Thrombozytenzahl und klinische Chemie einschliesslich Leberfunktionstests wie AST (SGOT), ALT (SGPT) und gamma-GT. Bei gestörter Schilddrüsenfunktion in der Anamnese oder bei entsprechender Indikation werden regelmässige Schilddrüsenfunktionstests empfohlen. Anämie, Thrombozytopenie oder Leukopenie (allein oder kombiniert) können eine intensivere Überwachung des grossen Blutbilds einschliesslich Differenzialblutbild und Plättchenzahl erfordern. Patienten, bei denen sich eine Neutropenie entwickelt, sollten engmaschig hinsichtlich des Auftretens von Fieber oder eines Infektes beobachtet werden.



mymedi-Suche

Partner

News

Kolumnen

Über uns

Hilfe & Anleitung

RSS 2.0

RSS HILFE

### MEDIKAMENTENSUCHE:

Bitte achten Sie bei der Eingabe auf die **genaue** Schreibweise des Medikaments!

### Achten Sie auf den Selbstbehalt!

Für den direkten Preisvergleich klicken Sie bitte auf das von "Ihrem Arzt" verschriebene Medikament und drucken Sie es gegebenenfalls für Ihre "Hausapotheke" aus!

Informieren Sie sich jetzt auf einen Blick - dank mymedi, der aktuellen, neutralen und unabhängigen Medikamentenplattform. mymedi basiert auf den offiziellen Publikationen von Swissmedic und BAG (Bundesamt für Gesundheit) und den von Swissmedic gemäss AMZV Art. 13/14 geprüften und offiziell zugelassenen Patienteninformationen.

**NEWS**

Medieninformation  
Die Medien in der ganzen Schweiz sind heute über mymedi informiert worden. Die Website leistet...

**KOLUMNE**

Eigenverantwortung im Gesundheitswesen - machbar?  
Eine Datenbank im Internet ersetzt keine Ärztin und keinen Apotheker. Sie sind die wichtigsten...

Unterstützt durch:

**MIGROS**

**??**  
Überprüfen Sie Ihren Fitnesszustand (in Kürze)

Klicken Sie hier für Ihr persönliches Gedächtnistraining

**memo fit**

### Unsere Partner:



Idee, Redaktion: HMG -- Design und Technik: aixede

Beilage X  
Wenger Partner



# just-medical.com

Your current medical information service



home med-report med-slides med-drugs med-drugs update med-congress contact us

→ Please register now!

search just-medical

Select area

select go

▶ mit med-quiz

Login:

→ New user

→ Registered user

copyright dr.ouwekerk.ag  
eMail to [info@just-medical.com](mailto:info@just-medical.com)

- zu Cypher und unbeschichtetem Stents auf
- Die präsentierten Daten bilden ein "Real-World"-Setting ab
- Die MACE-Raten des Taxus Stent sind niedriger als diejenigen mit Sirolimus oder unbeschichtetem Stents.
- Die vorliegende Metaanalyse über bis zu vier Jahre bestätigt die Sicherheit des Taxus Stent in dieser Population.

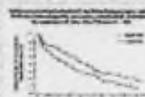
Medline  
Merck Manual  
Thesaurus

### med-slides

more...



Anämie



COPD



prolonged pain reduction



Postmenopausal Osteoporosis



Kardiovaskuläre Bedeutung COX2 in der Arthrosebehandlung



TARGET-Studie

### about just-medical

more...

editorial  
our vision  
how to find us  
contact  
references

### med-drugs update

more...

**New Reimbursement (29)**  
**Ceduet 5/10 mg u. 10/10 mg, 28/98**  
 Fil... Pfizer AG  
**Crestor 5/10/20 mg, 30/100**  
 Filmtabl... AstraZeneca AG

**Change in packaging (47)**  
 Azaimun 25 mg, Tabletten Dermapharm AG  
 Azaimun 50 mg, Tabletten Dermapharm AG

**New approval (76)**  
**Crestor 5/10/20 mg, 30/100/5x10**  
 Fil... AstraZeneca AG  
 Aclasta, Infusionslösung Novartis Pharma Schweiz AG

**Change in composition (17)**  
 Aesculaforce forte, Venen-Tabletten Bioforce AG  
 Aesculaforce forte, Venen-Tabletten Bioforce AG

**Change in indication (3)**  
 Reparil N, Gel Max Zeller Söhne AG  
 Reparil N, Gel Max Zeller Söhne AG

**Reduction in price (12)**  
 Amoxicillin Sandoz 200 mg/4 ml, Gra... Sandoz Pharmaceuticals AG  
 Ciprofloxacin Sandoz i. v. 200 mg/l ... Sandoz Pharmaceuticals AG

### partner

NEWS-MED.COM

med-drugs®

swissmedic

GEWINNEN SIE MIT

Swiss Federal Office of Public Health

just-medical.com



Start



just-medical.com - Yo...

Internet

16:37

Sie befinden sich in - Suchresultat - Patienteninformation zu Voltaren 25 mg

voltaren

Preisvergleich

Patienteninformation zu Voltaren® Dragées/Zäpfchen:

Novartis Pharma Schweiz AG

Drucken

**Beilage** 10  
Wenger Plattner

### Eigenschaften/Verwendungszweck

#### *Was ist Voltaren und wann wird es angewendet?*

Voltaren ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum und wirkt entzündungshemmend und schmerzlindernd.

Die Anwendung von Voltaren kann von den Symptomen einer Entzündung befreien, jedoch nicht die Ursachen heilen.

Voltaren wird auf Verschreibung des Arztes angewendet zur Behandlung von:

rheumatischen Krankheiten, wie z.B. Arthrosen;

Entzündung und Schmerz bei Gichtanfall;

schmerzhafte Leiden des Rückens und der Halswirbelsäule;

Weichteilrheumatismus;

Entzündungen und Schmerzen nach Verletzungen und operativen Eingriffen, z.B. in der

Zahnheilkunde und in der Orthopädie;

Schmerzen und Entzündungen bei Frauenleiden;

Migräneanfälle (gilt nur für Zäpfchen);

als ergänzende Behandlung bei verschiedenen schmerzhaften akuten

Infektionskrankheiten, insbesondere im Bereich von Ohren, Nase und Hals.

Voltaren soll nicht zur ausschliesslichen Fiebersenkung verwendet werden.

### Kontraindikationen

#### *Wann darf Voltaren nicht angewendet werden?*

Patienten mit chronischen Magen-Darm-Erkrankungen sollen aus Vorsichtsgründen auf die Einnahme von Voltaren verzichten. Dasselbe gilt für Patienten, bei denen Blutungen, Gelbsucht sowie starke Hautausschläge beobachtet werden.

Voltaren darf nicht angewendet werden, wenn Geschwüre des Magens oder des Dünndarms vorliegen bzw. früher schon aufgetreten sind, bei Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff Diclofenac oder Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin), sowie auf einen der anderen Inhaltsstoffe von Voltaren.

Bei Entzündungen im Enddarmbereich dürfen Voltaren Zäpfchen nicht angewendet werden. Wegen ihres hohen Wirkstoffgehalts sind Dragées zu 50 mg und Zäpfchen zu 50 und 100 mg nicht für die Anwendung bei Kindern unter 14 Jahren geeignet.

### Vorsichtsmassnahmen

#### *Wann ist bei der Einnahme/Anwendung von Voltaren Vorsicht geboten?*

Bevor Sie Voltaren nehmen, sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen früher bereits allergische Reaktionen oder Asthmaanfälle nach der Einnahme von Voltaren oder anderen entzündungshemmenden Medikamenten wie z.B. Acetylsalicylsäure-haltige Medikamente aufgetreten sind.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker auch, wenn Sie Asthma haben,

an einer Herz-, Leber- oder Nierenkrankheit leiden,

früher einmal eine schwere Magen- oder Darmerkrankung hatten oder nach der Einnahme eines nichtsteroidalen Antirheumatikums Magenbeschwerden oder Sodbrennen bekamen,

Blutgerinnungsstörungen haben,

an Bluthochdruck leiden,

an anderen Krankheiten leiden, Allergien haben oder andere Medikamente (auch selbstgekaufte!) einnehmen, wie z.B. Medikamente zur Behandlung der Zuckerkrankheit (mit Ausnahme von Insulin), Medikamente zur Erhöhung der Urinausscheidung (harntreibende Mittel), gerinnungshemmende Medikamente (Antikoagulantien), andere nichtsteroidale Antirheumatika, z.B. Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder Ibuprofen, einige Medikamente zur Behandlung von Infektionen (Chinolon-Antibiotika), Lithium, Digoxin, Methotrexat oder Cyclosporin.

Wenn Sie Voltaren längere Zeit (mehr als 2-3 Wochen) einnehmen, sollten Sie die regelmässigen von Ihrem Arzt angeordneten Kontrolluntersuchungen nicht versäumen. Vorsicht ist bei älteren Patienten geboten, die auf Voltaren empfindlich reagieren und deswegen vorsorglich die niedrigste wirksame Dosierung verwenden sollten.

#### **Schwangerschaft/Stillzeit**

*Darf Voltaren während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit eingenommen/angewendet werden?*

Informieren Sie bitte Ihren Arzt:

wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie während der Behandlung schwanger werden sollten;

wenn Sie stillen.

Von sich aus sollten Sie unter diesen Umständen vorsichtshalber Voltaren nicht anwenden.

#### **Dosierung/Anwendung**

*Wie verwenden Sie Voltaren?*

Die Dosierung und Anwendung wird vom Arzt je nach Anwendungsbereich, Alter und Ausprägung der Beschwerden individuell festgelegt.

*Erwachsene:* Zu Beginn der Behandlung beträgt die Tagesdosis im allgemeinen 100-150 mg. In leichteren Fällen und zur Langzeitbehandlung sind 75-100 mg pro Tag in der Regel ausreichend. Gewöhnlich wird die Tagesdosis auf 2-3 Teildosen aufgeteilt. Nehmen Sie nicht mehr als die maximale Tagesdosis von 150 mg. Zur Vermeidung von Nachschmerzen und/oder Morgensteifigkeit können auch 1 Zäpfchen zu 100 mg auf die Nacht und 2 Dragées zu 25 mg bzw. 1 Dragée zu 50 mg während des Tages verabreicht werden.

Bei *Menstruationsschmerzen* beginnen Sie die Behandlung mit einer Dosis von 50-100 mg, sobald die ersten Beschwerden auftreten. Wenn erforderlich, setzen Sie die Behandlung während einiger Tage mit bis zu dreimal täglich 50 mg fort. Wenn während 2-3 Menstruationen mit der maximalen Tagesdosis von 150 mg keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht wird, können Sie während der darauffolgenden Regelblutungen die Dosierung auf bis zu 200 mg täglich erhöhen.

Die Dragées sind unzerkaut mit viel Flüssigkeit vorzugsweise vor der Mahlzeit einzunehmen.

Zur Behandlung der Migräne stehen Ihnen nach Verschreibung des Arztes Voltaren Zäpfchen zur Verfügung. Im allgemeinen genügt es, sofort beim ersten Anzeichen eines Migräneanfalls 1 Zäpfchen Voltaren 100 mg anzuwenden.

Die Zäpfchen werden von der Umhüllung befreit und in den entleerten Enddarm tief eingeführt. Falls nötig darf bei anhaltenden Schmerzen, wenn keine Besserung innerhalb 4 Stunden eintritt, ein weiteres Zäpfchen eingeführt werden.

Bei einer Fortsetzung der Behandlung an den folgenden Tagen darf die Höchstmenge von 150 mg pro Tag (z.B. 3 Zäpfchen zu 50 mg) nicht überschritten werden.

**Kinder:** Für die Behandlung von Kindern stehen gesondert Kinderzäpfchen und Tropfen zur Verfügung.

Ändern Sie nicht von sich aus die verschriebene Dosierung. Wenn Sie glauben, das Medikament wirke zu schwach oder zu stark, so sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

*Welche Nebenwirkungen kann Voltaren haben?*

Ausser seinen erwünschten Wirkungen kann Voltaren wie alle Medikamente auch unerwünschte Wirkungen haben, die unter Umständen einer ärztlichen Behandlung bedürfen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt umgehend und nehmen Sie Voltaren nicht mehr ein, wenn eines oder mehrere der folgenden Symptome bei Ihnen auftreten:

Magenbeschwerden, Sodbrennen oder Schmerzen im Oberbauch;

ungewöhnliche Müdigkeit oder allgemeines Unwohlsein;

a) anhaltende Übelkeit und/oder Erbrechen mit Appetitverlust;

Erbrechen von Blut, Schwarzfärbung des Stuhls oder Blut im Urin;

Hauterscheinungen wie Ausschlag oder Juckreiz;

keuchende Atmung oder Kurzatmigkeit;

Gelbfärbung der Haut oder Augen;

anhaltende Halsschmerzen oder Fieber;

Schwellungen im Gesicht, an den Füßen oder den Beinen;

starke Kopfschmerzen;

Schmerzen in der Brust und Husten.

Ausserdem können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Durchfall, Magen- oder Darmgeschwür, blutiger Durchfall, Verstopfung, Bauchkrämpfe,

Blähungen, Appetitverlust, Reizung des Enddarms (nur bei Suppositorien); Schwindel,

Schläfrigkeit, Kribbeln an Händen und Füßen, Desorientierung, Sehstörungen (z.B.

verschwommenes Sehen, oder Doppelbilder), Verschlechterung des Gehörs, Ohrensausen,

Schläfrigkeit, Reizbarkeit, Krämpfe, Depression, Zittern; Haarausfall, erhöhte

Lichtempfindlichkeit der Haut, Hautblutungen; plötzliche Verringerung der Harnmenge;

Ohnmacht; Blutdruckerhöhung.

Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie irgend eine andere unerwünschte Wirkung feststellen.

#### **Allgemeine Hinweise**

*Was ist ferner zu beachten?*

Bei Auftreten von Schwindel, Sehstörungen oder anderen zentralnervösen Störungen sollten Sie auf das Führen eines Motorfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen verzichten und umgehend Ihren Arzt aufsuchen.

Arzneimittel sollen für Kinder unerreikbaar aufbewahrt werden.

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

Magensaftresistente Dragées zu 25 mg: Nicht über 30 °C lagern und vor Feuchtigkeit schützen.

Magensaftresistente Dragées zu 50 mg: Nicht über 30 °C lagern.

Zäpfchen: Nicht über 30 °C lagern.

Weitere Auskünfte erteilt Ihnen Ihr Arzt oder Apotheker, der über die ausführliche Fachinformation verfügt.

**Zusammensetzung**

*1 magensaftresistentes Dragée* enthält 25 oder 50 mg Diclofenac-Natrium.

*1 Zäpfchen* enthält 50 oder 100 mg Diclofenac-Natrium.

**Verkaufsart/Packungen**

In Apotheken nur gegen ärztliches Rezept.

*Magensaftresistente Dragées zu 25 mg:* 30 und 100.

*Magensaftresistente Dragées zu 50 mg:* 20 und 100.

*Zäpfchen zu 50 mg:* 10.

*Zäpfchen zu 100 mg:* 5.

**Vertriebsfirma**

Novartis Pharma Schweiz AG, Bern.

**Stand der Information**

Dezember 1995.

LGPL, 2007 ywesee.com, Commit-ID

Suchresultat - **Fachinformation zu Voltaren 25 mg**

voltaren  Markennamen

Fachinformation zu Voltaren®/- Retard:

Novartis Pharma Schweiz AG

Vollst. Fachinformation	DDD	Drucken					
Gal. Form/Ther. Gr.	Zusammens.	Eigensch.	Pharm. kinetik	Ind./Anw. mögl.	Dos./Anw.	Anw. einschr.	Unerw. Wirkungen
Interakt.	Überdos.	Sonstige H.	Swissmedic-Nr.	Stand d. Info.			

**Dragées/Retarddragées/Suppositorien/Tropfen**

*Antirheumatikum, Antiphlogistikum, Analgetikum*

**Zusammensetzung**

*Wirkstoff:* Diclofenacum natricum (Phenyllessigsäurederivat).

*Tropfen:* Diclofenacum ad resinam adsorbatum corresp. Diclofenacum natricum.

*Magensaftresistente Dragées* zu 25 mg und 50 mg.

*Retarddragées* zu 75 mg und 100 mg.

*Suppositorien* zu 12,5 mg, 25 mg, 50 mg und 100 mg.

*Tropfen* zu 15 mg/ml (1 Tropfen = 0,5 mg). Hilfsstoffe: Saccharinum, Vanillinum, Aromatica, Excip. ad suspens.

**Eigenschaften/Wirkungen**

*Wirkungsmechanismus*

Voltaren enthält das Natriumsalz von Diclofenac, einer nichtsteroidalen Wirksubstanz mit ausgeprägten antirheumatischen, entzündungshemmenden, schmerzlindernden und fiebersenkenden Eigenschaften.

Als wesentlich für den Wirkungsmechanismus wird die Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese angesehen, die experimentell nachgewiesen wurde. Prostaglandine sind bei der Entstehung von Entzündung, Schmerz und Fieber wesentlich beteiligt. In Konzentrationen, die den beim Menschen erreichten Werten entsprechen, verursacht Voltaren *in vitro* keine Unterdrückung der Biosynthese von Proteoglykanen im Knorpel.

*Therapeutische Wirkung*

Die entzündungshemmenden und schmerzlindernden Eigenschaften bewirken bei der Behandlung von rheumatischen Erkrankungen eine deutliche Besserung der Beschwerden wie Ruheschmerz, Schmerz bei Bewegung, Morgensteifigkeit, Schwellung der Gelenke sowie in der Zunahme der Funktionsfähigkeit.

Bei posttraumatischen und postoperativen Entzündungen bewirkt Voltaren eine rasche Abnahme von Spontan- und Bewegungsschmerzen und vermindert die entzündliche Schwellung und das Wundödem.

In klinischen Prüfungen wurde die ausgeprägte analgetische Wirkung auch bei mittleren und schweren Schmerzzuständen nicht-rheumatischer Art nachgewiesen.

Es kann bei primärer Dysmenorrhoe die Schmerzen lindern und zudem das Ausmass der Blutung reduzieren. Voltaren (Suppositorien) besitzt auch einen günstigen Einfluss auf die Symptome von Migräneanfällen.

**Pharmakokinetik**

*Absorption*

*Magensaftresistente Dragées*

Diclofenac wird nach der Passage der magensaftresistenten Dragées durch den Magen vollständig resorbiert. Obwohl die Resorption schnell stattfindet, kann ihr Beginn aufgrund des magensaftresistenten Überzugs der Dragées verzögert sein.

Mittlere Plasmaspitzenkonzentrationen von 1,5 µg/ml (5 µmol/l) werden im Durchschnitt zwei Stunden nach Verabreichung eines Dragées zu 50 mg erreicht.

Bei Einnahme eines Dragées mit oder nach einer Mahlzeit erfolgt der Durchgang durch den Magen langsamer als wenn das Dragée vor der Mahlzeit eingenommen wird. Die resorbierte Menge Diclofenac bleibt jedoch gleich.

#### *Retarddragées*

Nach der Menge des im Urin aufgefundenen unveränderten Diclofenac und seiner hydroxylierten Metaboliten zu urteilen, wird aus Voltaren Retard dieselbe Menge an Diclofenac freigesetzt und resorbiert wie aus magensaftresistenten Dragées von Voltaren. Die systemische Verfügbarkeit von Diclofenac aus Voltaren Retard beträgt jedoch durchschnittlich etwa 82% der mit derselben Dosis Voltaren in Form von magensaftresistenten Dragées erreichten (möglicherweise aufgrund des von der Freisetzungsgeschwindigkeit abhängigen Metabolismus während der ersten Leberpassage). Aufgrund der langsameren Freisetzung des Wirkstoffs aus Voltaren Retard werden niedrigere Plasmaspitzenkonzentrationen erreicht als nach Verabreichung von magensaftresistenten Dragées.

Mittlere Plasmaspitzenkonzentrationen von 0,5 µg/ml bzw. 0,4 µg/ml (1,6 bzw. 1,25 µmol/l) werden durchschnittlich vier Stunden nach Verabreichung eines Dragées mit modifizierter Wirkstofffreisetzung zu 100 mg oder 75 mg erreicht. Die Einnahme mit einer Mahlzeit hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Resorption und systemische Verfügbarkeit von Voltaren Retard. Andererseits werden 24 Stunden (16 Stunden) nach Einnahme von Voltaren Retard 100 mg (75 mg) mittlere Plasmakonzentrationen von 13 ng/ml (40 nmol/l) gemessen.

Bei Einnahme von Voltaren Retard 100 mg einmal täglich bzw. 75 mg zweimal täglich liegen die Tiefstkonzentrationen im Plasma bei etwa 22 ng/ml bzw. 25 ng/ml (70 nmol/l bzw. 80 nmol/l).

#### *Suppositorien*

Die Resorption von Diclofenac beginnt rasch nach Verabreichung der Suppositorien, auch wenn die Resorptionsgeschwindigkeit langsamer ist als bei oral verabreichten, magensaftresistenten Dragées. Maximale Plasmakonzentrationen werden durchschnittlich innerhalb einer Stunde nach Verabreichung von Suppositorien zu 50 mg erreicht, doch die Plasmaspitzenkonzentrationen pro Dosierungseinheit betragen etwa zwei Drittel der nach Verabreichung von magensaftresistenten Dragées erreichten maximalen Konzentrationen.

#### *Tropfen*

Diclofenac wird vollständig aus der Resinatsuspension resorbiert. Die Resorption beginnt unmittelbar nach der Verabreichung, verläuft aber langsamer als die Resorption aus den magensaftresistenten Dragées. Die resorbierte Menge entspricht der aus den magensaftresistenten Dragées resorbierten Menge, die maximalen Plasmakonzentrationen betragen jedoch nur ein Drittel der mit den Dragées erreichten Konzentration.

Nach oraler Einnahme der Tropfen in einer 50 mg Diclofenac-Natrium entsprechenden Einzeldosis werden innerhalb von 2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen von ungefähr 0,5 µg/ml (1,63 µmol/l) erreicht.

Die Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC) ist bei gleicher Dosierung nach oraler oder rektaler Gabe etwa halb so gross wie nach parenteraler Verabreichung, weil der Wirkstoff während der ersten Leberpassage («first pass») etwa zur Hälfte metabolisiert wird.

Zwischen der resorbierten und der verabreichten Menge besteht eine lineare Beziehung.

Bei wiederholter Verabreichung ändert sich die Kinetik nicht. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierungsintervalle kommt es zu keiner Kumulation.

Kinder erreichen nach äquivalenten Dosen (mg/kg Körpergewicht) ähnliche Plasmakonzentrationen wie Erwachsene.

#### *Distribution*

Diclofenac wird zu 99,7% an die Serumproteine, hauptsächlich an Albumin (99,4%) gebunden. Das apparente Verteilungsvolumen lässt sich berechnen und beträgt demnach 0,12-0,17 l/kg.

Diclofenac tritt in die Synovialflüssigkeit ein. Dort werden die Höchstkonzentrationen 2-4 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmawerte gemessen. Die apparente Eliminationshalbwertszeit aus der Synovialflüssigkeit beträgt 3-6 Stunden. Bereits zwei Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration liegt die Konzentration des Wirkstoffs in der Synovialflüssigkeit höher als im Plasma und bleibt bis zu 12 Stunden lang höher.

#### *Metabolismus*

Die Biotransformation von Diclofenac erfolgt teilweise durch Glucuronidierung des intakten Moleküls aber vorwiegend durch einfache und mehrfache Hydroxylierung und Methoxylierung. Dadurch entstehen mehrere phenolische Metaboliten (3'-Hydroxy-

4'-Hydroxy-, 5-Hydroxy-, 4',5-Dihydroxy- und 3'-Hydroxy-4'-methoxy-diclofenac), die dann weitgehend an Glucuronsäure konjugiert werden. Zwei dieser phenolischen Metaboliten sind, wenn auch wesentlich weniger als Diclofenac, pharmakologisch wirksam.

#### *Elimination*

Die Elimination von Diclofenac aus dem Plasma erfolgt mit einer systemischen Clearance von  $263 \pm 56$  ml/min (Mittelwert  $\pm$  SD). Die terminale Halbwertszeit beträgt 1-2 Stunden. Auch vier der Metaboliten, darunter die beiden aktiven Metaboliten, haben eine kurze Halbwertszeit von 1-3 Stunden. Eine wesentlich längere Halbwertszeit hat der praktisch inaktive Metabolit 3'-Hydroxy-4'-methoxy-diclofenac.

Ungefähr 60% der applizierten Dosis werden renal in Form von Metaboliten ausgeschieden, weniger als 1% als unveränderte Substanz. Der Rest der Dosis wird als Metaboliten mit der Galle in den Faeces eliminiert.

#### *Kinetik in besonderen klinischen Situationen*

Relevante Unterschiede von Resorption, Metabolismus und Ausscheidung, bedingt durch das Alter der Patienten, sind nicht beobachtet worden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann aus der Kinetik einer Einzeldosis für das übliche Dosierungsschema keine Akkumulation von unveränderter Wirksubstanz abgeleitet werden. Bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min ist der theoretische Steady-state-Plasmaspiegel der Metaboliten ungefähr viermal höher als bei gesunden Menschen. Dennoch werden die Metaboliten schliesslich über die Galle ausgeschieden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion (chronische Hepatitis, kompensierte Leberzirrhose) verlaufen die Kinetik und der Metabolismus von Diclofenac wie bei Patienten mit gesunder Leber.

#### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Entzündliche und degenerative Formen des Rheumatismus: chronische Polyarthrit, juvenile chronische Polyarthrit, Spondylitis ankylosans, Arthrosen einschliesslich Spondylarthrosen.

Schmerzhafte Wirbelsäulensyndrome.

Extraartikularer Rheumatismus.

Schmerzhafte Entzündungs- und Schwellungszustände nach Traumen und operativen Eingriffen, z.B. in der Zahn- und Kieferheilkunde und in der Orthopädie.

Schmerzhafte und/oder entzündliche Zustände in der Gynäkologie, z.B. primäre Dysmenorrhoe, Adnexitis.

Migräneanfälle (Suppositorien).

Akuter Gichtanfall (magensaftresistente Dragées, Suppositorien, Tropfen).

Als Adjuvans bei akuten schmerzhaften entzündlichen Infektionen von Hals, Nase oder Ohren, z.B. Pharyngotonsillitis, Otitis (magensaftresistente Dragées, Suppositorien, Tropfen).

Entsprechend den allgemeinen medizinischen Prinzipien sind zur Behandlung der Grundkrankheiten geeignete therapeutische Massnahmen zu ergreifen.

Fieber allein ist keine Indikation.

#### **Dosierung/Anwendung**

##### *Erwachsene*

##### *Magensaftresistente Dragées, Suppositorien*

Die initiale Tagesdosis für Voltaren magensaftresistente Dragées und Suppositorien beträgt in der Regel 100-150 mg. In leichteren Fällen und zur Langzeitbehandlung genügen meistens 75-100 mg pro Tag. Im allgemeinen wird die Tagesdosis auf 2-3 Einzelgaben verteilt. Zur Vermeidung von Nachtschmerzen und Morgensteifigkeit kann die Applikation eines Suppositoriums vor dem Einschlafen mit der Einnahme von magensaftresistenten Dragées während des Tages kombiniert werden (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 150 mg).

Bei primärer Dysmenorrhoe beträgt die Tagesdosis, individuell angepasst, im allgemeinen 50-150 mg; die Initialdosis ist zunächst mit 50-100 mg zu wählen und falls erforderlich kann die Dosis im Verlauf mehrerer Menstruations-Zyklen bis auf maximal 200 mg pro Tag angehoben werden. Die Therapie sollte beim Auftreten der ersten Symptome beginnen und entsprechend der Symptomatik einige Tage dauern. Die magensaftresistenten Dragées sind unzerkaut mit viel Flüssigkeit vorzugsweise vor den Mahlzeiten einzunehmen.

Zur Behandlung von Migräneanfällen mit Voltaren Suppositorien ist mit einer Dosis von 100 mg beim ersten Anzeichen eines bevorstehenden Anfalls zu beginnen. Noch am selben Tag können zusätzlich Suppositorien in einer Dosierung bis zu 100 mg

angewendet werden, falls notwendig. Wird am darauffolgenden Tag eine weitere Behandlung benötigt, ist die maximale Tagesdosis, in Teildosen verabreicht, auf 150 mg zu begrenzen.

#### *Retarddragées*

In der Regel beträgt die Tagesdosis von Voltaren Retard 100-150 mg, d.h. 1 Retarddragée zu 100 mg oder 2 Retarddragées zu 75 mg. Für leichtere Fälle und zur Langzeitbehandlung ist im allgemeinen 1 Retarddragée zu 75 mg oder zu 100 mg pro Tag ausreichend. Wenn die Beschwerden am stärksten während der Nacht oder am Morgen auftreten, sollte Voltaren Retard vorzugsweise am Abend eingenommen werden.

Die Retarddragées sollten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit vorzugsweise zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

#### *Kinder*

Voltaren Tropfen sind besonders für die Anwendung bei Kindern geeignet, da sie eine individuelle, dem Körpergewicht der Kinder angepasste Dosierung entsprechend dem angegebenen Dosierungsrahmen erlauben (1 Tropfen = 0,5 mg).

Kinder ab 1 Jahr erhalten je nach Schwere der Erkrankung 0,5-2 mg pro kg Körpergewicht täglich, auf 2-3 Einzelgaben verteilt. Zur Behandlung der juvenilen chronischen Polyarthritis kann die Tagesdosis, auf mehrere Einzelgaben verteilt, auf maximal 3 mg pro kg Körpergewicht angehoben werden.

Die Tropfen-Flasche mit der Suspension soll vor Verabreichung gut geschüttelt werden.

Bei Kindern unter 1 Jahr darf Voltaren nicht angewendet werden.

Wegen ihres hohen Wirkstoffgehalts werden Voltaren magensaftresistente Dragées zu 50 mg, Retarddragées und Suppositorien zu 50 und 100 mg nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen.

### **Anwendungseinschränkungen**

#### *Kontraindikationen*

Magen- und Darmulzera.

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der Wirksubstanz.

Wie andere nichtsteroidale Antiphlogistika ist Voltaren kontraindiziert bei Patienten, bei denen nach Acetylsalicylsäure oder anderen Medikamenten mit hemmendem Effekt auf die Prostaglandin-Synthetase Asthmaanfälle, Urtikaria oder akute Rhinitis aufgetreten sind.

Suppositorien: Proktitis.

#### *Vorsichtsmassnahmen*

Eine strenge Indikationsstellung und sorgfältige ärztliche Überwachung erfordern Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden, mit Hinweisen auf Magen- und Darmgeschwüre in der Anamnese, mit Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder Leberfunktionsstörung. Gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen/Perforationen haben bei älteren Patienten meist schwerwiegendere Konsequenzen. Sie können während der Behandlung jederzeit auch ohne Warnsymptome und ohne anamnestische Hinweise auftreten.

In den seltenen Fällen, in denen unter der Behandlung mit Voltaren/Voltaren Retard gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen auftreten, ist das Präparat abzusetzen.

Aufgrund der wichtigen Funktion der Prostaglandine für die Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, bei alten Patienten, bei Patienten, die Diuretika einnehmen, bei Patienten mit Flüssigkeitsmangel im Extrazellularraum jeglicher Ursache, z.B. während der peri- oder postoperativen Phase grosser chirurgischer Eingriffe. Als vorsorgliche Massnahme wird, wenn in solchen Fällen Voltaren/Voltaren Retard Verwendung findet, die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Nach Absetzen der Therapie wird normalerweise der Zustand vor Behandlung wiederhergestellt.

Bei Patienten in hohem Alter ist aus grundsätzlichen medizinischen Überlegungen Vorsicht geboten. Vor allem wird empfohlen, bei gebrechlichen älteren Patienten oder solchen mit einem niedrigen Körpergewicht, die niedrigste wirksame Dosierung zu verwenden.

Wie auch bei anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika können die Werte eines oder mehrerer Leberenzyme während der Behandlung mit Voltaren/Voltaren Retard ansteigen. Dies wurde unter Diclofenac in klinischen Studien gesehen 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 ( $\geq 3$ - $< 8 \times$  die obere Normgrenze) während die Inzidenz deutlicher Erhöhungen ( $\geq 8 \times$  die obere Normgrenze) im Bereich von ungefähr 1% blieben. In den oben genannten klinischen Studien kam es in 0,5% nebst Leberenzymerrhöhungen zu klinisch manifesten Leberschädigungen. Die Enzymerhöhungen waren im allgemeinen nach

Absetzen des Präparates reversibel.

Wie bei anderen NSAIDs sollten auch bei Voltaren/Voltaren Retard bei der Langzeittherapie die Leberwerte regelmässig kontrolliert werden.

Voltaren/Voltaren Retard 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 Voltaren/Voltaren Retard mit Vorsicht anzuwenden, da das Medikament eine Attacke auslösen kann.

Während längerer Anwendung von Voltaren/Voltaren Retard werden - wie bei anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika - Blutbildkontrollen empfohlen.

Wie andere nichtsteroidale Antirheumatika kann auch Voltaren/Voltaren Retard vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit einer Gerinnungsstörung sollten sorgfältig überwacht werden.

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften kann Voltaren/Voltaren Retard - wie auch andere nichtsteroidale Antirheumatika - die Symptome einer Infektion verschleiern.

Wie bei anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika können allergische Reaktionen, einschliesslich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, auch dann auftreten, wenn das Medikament zuvor noch nie angewandt wurde.

*Besondere Hinweise:* Patienten mit Schwindel oder anderen zentralnervösen Störungen, einschliesslich Sehstörungen, sollten au. das Führen eines Fahrzeuges oder die Bedienung von Maschinen verzichten.

#### *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 möglichem vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und möglicher Wehenhemmung soll Voltaren nicht gegeben werden.

Nach oralen Dosen von 50 mg im Abstand von 8 Stunden tritt der Wirkstoff von Voltaren nur in so kleinen Mengen in die Muttermilch über, dass für den Säugling keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten sind.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

##### *Verdauungstrakt*

*Gelegentlich:* Schmerzen im Oberbauch, andere Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe, Dyspepsie, Blähungen, Anorexie. Suppositorien: lokale Irritation.

*Selten:* Gastrointestinale Blutungen (Hämatemesis, Melaena, blutiger Durchfall), Magen- oder Darmulzerationen mit oder ohne Blutung oder Perforation.

*In Einzelfällen:* Aphthöse Stomatitis, Glossitis, Läsionen der Speiseröhre, diaphragmaartige intestinale Strikturen, Beschwerden im Unterbauch, z.B. unspezifische blutende Dickdarmentzündung, Exazerbation einer Colitis ulcerosa oder Enteritis regionalis; Obstipation, Pankreatitis, Exazerbation von Hämorrhoiden.

Voltaren Retard kann im unteren Darmbereich (Dünn- und Dickdarm) chronisch-entzündliche Zustände mit Pseudomembranen und Strikturen erzeugen.

##### *Zentrales (und peripheres) Nervensystem*

*Gelegentlich:* Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel.

*Selten:* Müdigkeit.

*In Einzelfällen:* Störungen des Empfindungsvermögens einschliesslich Parästhesie, Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Krämpfe, Depressionen, Angstgefühle, Alpträume, Zittern, psychotische Reaktionen, aseptische Meningitis.

#### *Sinnesorgane*

*In Einzelfällen:* Sehstörungen (verminderte Sehschärfe, Diplopie), Schwerhörigkeit, Tinnitus, Störungen der Geschmacksempfindung.

#### *Haut*

*Gelegentlich:* Hautausschläge.

*Selten:* Urtikaria.

*In Einzelfällen:* Bullöser Ausschlag, Ekzeme, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom (Epidermolysis acuta toxica), Erythrodermie (Dermatitis exfoliativa), Haarausfall, Lichtempfindlichkeit, Purpura, einschliesslich allergischer Purpura.

#### *Niere*

*Selten:* Ödem.

*In Einzelfällen:* Akute Niereninsuffizienz, Hämaturie, Proteinurie, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Papillennekrose.

#### *Leber*

*Häufig:* Erhöhung der Serum-Aminotransferasen (SGOT, SGPT), gelegentlich in mässigem Ausmass ( $\geq 3\times$  obere Normgrenze) bzw. deutlich ( $\geq 8\times$  obere Normgrenze).

*Selten:* Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht, in Einzelfällen fulminant.

#### *Blut*

*In Einzelfällen:* Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie, aplastische Anämie.

#### *Überempfindlichkeit*

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Asthma, anaphylaktische/anaphylaktoide systemische Reaktionen einschliesslich Hypotonie.

*In Einzelfällen:* Vaskulitis, Pneumonitis.

#### *Kardiovaskuläres System*

*In Einzelfällen:* Palpitationen, Brustschmerzen, Hypertonie, Herzinsuffizienz.

## Interaktionen

*Lithium, Digoxin:* Bei gleichzeitiger Verabreichung kann Voltaren die Plasmakonzentrationen von Lithium oder Digoxin erhöhen.

*Diuretika:* Wie andere nichtsteroidale Antirheumatika kann Voltaren die Wirksamkeit von Diuretika herabsetzen. Ausserdem kann die gleichzeitige Behandlung mit einem kaliumsparenden Diuretikum mit einem erhöhten Kaliumspiegel im Serum einhergehen; deshalb ist es notwendig, die Kaliumspiegel häufig zu kontrollieren.

*Nichtsteroidale Antirheumatika:* Die gleichzeitige systemische Verabreichung eines nichtsteroidalen Antirheumatikums kann die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen erhöhen.

*Antikoagulantien:* Obwohl klinische Prüfungen keine Anhaltspunkte dafür zu geben scheinen, dass Voltaren die Wirkung von Antikoagulantien beeinflusst, liegen vereinzelte Berichte über ein erhöhtes Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Anwendung von Voltaren und Antikoagulantien vor. Deshalb wird in diesen Fällen eine sorgfältige Überwachung empfohlen.

*Antidiabetika:* Klinische Prüfungen haben gezeigt, dass Voltaren zusammen mit oralen Antidiabetika gegeben werden kann, ohne deren klinische Wirkung zu beeinflussen. Vereinzelt wurde jedoch über hypoglykämische und hyperglykämische Reaktionen nach Verabreichung von Voltaren berichtet, die eine Anpassung der Antidiabetikadosierung erforderlich machten.

*Methotrexat:* Vorsicht ist geboten, wenn nichtsteroidale Antirheumatika weniger als 24 Stunden vor oder nach einer Behandlung mit Methotrexat verabreicht werden, da der Methotrexat-Blutspiegel ansteigen und die Toxizität von Methotrexat erhöht werden kann.

*Cyclosporin:* Wegen des Effekts der nichtsteroidalen Antirheumatika auf renale Prostaglandine kann sich die nephrotoxische Wirkung von Cyclosporin verstärken.

*Chinolon-Antibiotika:* Vereinzelt wurde über Konvulsionen berichtet, die möglicherweise auf die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen und nichtsteroidalen Antirheumatika zurückzuführen waren.

## Überdosierung

Die Behandlung akuter Vergiftungen mit nichtsteroidalen Antirheumatika ist im wesentlichen unterstützend und symptomatisch. Das typische klinische Erscheinungsbild nach einer Überdosierung von Diclofenac ist nicht bekannt.

Die therapeutischen Massnahmen bei Überdosierung sind wie folgt: Nach der Einnahme sollte so bald wie möglich die Absorption durch eine Magenspülung und Behandlung mit Aktivkohle verhindert werden.

Die Behandlung von Komplikationen wie Hypotonie, Niereninsuffizienz, Krämpfe, gastrointestinale Reizungen und Atemdepression ist unterstützend und symptomatisch.

Spezifische Therapie wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind vermutlich für die Elimination von nichtsteroidalen Antirheumatika wegen ihrer hohen Proteinbindung und ihrem extensiven Stoffwechsel nicht hilfreich.

## Sonstige Hinweise

### Hinweise

Vor der Verabreichung der Tropfen die Flasche gut schütteln.

### Haltbarkeit

Magensaftresistente Dragées (25 mg) und Retarddragées nicht über 30 °C lagern und vor Feuchtigkeit schützen.

Magensaftresistente Dragées (50 mg) nicht über 30 °C lagern.

Suppositorien nicht über 30 °C lagern.

Tropfen sollen im Kühlschrank (2-8 °C) und unter Frostschutz aufbewahrt werden.

## IKS-Nummern

37867, 39254, 41962, 49366.

**Stand der Information**

Dezember 1995.

RL88

LGPL, 2007 ywesea.com, Commit-ID

[med-drugs update](#) | [Rechtliche Hinweise](#) | [Datenherkunft](#) | [Home](#)

Home - RSS

[view](#) [edit](#) [sidebar](#) [attach](#) [print](#) [history](#)**ywesee**ywesee in 2006

OpenSource

31.12.2006

OpenStandards

**Endjahreswünsche**

- [Geschätze BesucherInnen!](#) Die ywesee GmbH wünscht Ihnen und Ihren nächsten einen tollen Rutsch ins nächste Jahr! Mögen Ihre Wünsche und Vorstellungen gedeihen und wachsen.

Team

Praktikum

Bewerbung

14.12.2006

Kontakt

**Enterprise Search News**

- [IBM and Yahoo launch Enterprise Search](#)

**Software**

13.12.2006

DDB

**Kolumne von Dr. med. Paul Günter**

- [Attach:Chaos\\_auf\\_dem\\_Medikamenten-Markt.pdf](#)

ODBA

12.12.2006

BBMB

**MyMedi News**

- [Info-Mail von MyMedi an die Schweizerischen Parlamentarier.](#)

YDIM

YDPM

6.12.2006

XMLConv

**MyMedi News**

- [Die Plattform MyMedi.ch geht Online! Herzliche Gratulation!](#)

Developers

4.12.2006

Software Raid

**Swissmedic News**

- [Arzneimittelwerbung im Internet – Anforderungen und Hintergründe](#)

Wiki's

28.11.2006

InfoCodex

**NZZ News**

- [Wer Medikamente bar zahlt, fährt bald besser](#)

24.11.2006

**New York Times News**

- [Drug Industry Is on Defensive as Power Shifts](#)

**InfoCodex News**

- [Erweiterte Funktionen bei der Exakten Suche in InfoCodex](#)

23.11.2006

**ODDB.org News**

- [Beta-Version von de.oddb.org ist Online.](#)

6.11.2006

**BAG News**

- [BAG schafft mehr Transparenz im Spitalbereich](#)

**The Economist**

- [Drug Retailing, Big deal?](#)

K O P I E

**EINSCHREIBEN**

HMG GmbH  
HealthCare Management Group  
Postfach 366  
4410 Liestal

Datum Basel, 3. Januar 2007, em  
Thema **Arzneimittelinformationen auf [www.mymedi.ch](http://www.mymedi.ch)**

Sehr geehrte Damen und Herren

Die Documed AG ist Herausgeberin des schweizerischen Arzneimittelkompendiums, das Fach- und Patienteninformationen der in der Schweiz zugelassenen Arzneimittel enthält. Das Arzneimittelkompendium erscheint in deutscher und französischer Sprache in gedruckter Form und ist auch online unter [www.documed.ch](http://www.documed.ch) bzw. [www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch) abrufbar.

Uns ist zur Kenntnis gelangt, dass die Patienteninformationen in deutscher Sprache auch auf der Website [www.mymedi.ch](http://www.mymedi.ch) abrufbar sind. Als Halterin dieser Domain ist die HMG GmbH HealthCare Management Group eingetragen, die auch als Betreiberin der fraglichen Website auftritt. Aus dem den Arzneimittelinformationen am Ende beigefügten "Lizenzvermerk", dem Datenaufbau und den technischen Gegebenheiten des Datenabrufs und -zugriffs ergibt sich zweifelsfrei, dass als Quelle der Arzneimittelinformationen die unter [www.oddb.org](http://www.oddb.org) bereitgestellte Datenbank des Herrn Zeno Davatz bzw. von dessen ywesee GmbH dient.

Wir machen Sie darauf aufmerksam, dass die Übernahme in eine eigene Datenbank und die weitere Nutzung der Arzneimittelinformationen der Documed AG durch Herrn Davatz bzw. die ywesee GmbH Gegenstand eines vor dem Zivilgericht Basel-Stadt hängigen Rechtsstreits bilden. Die Documed AG wirft hierbei Herrn Davatz bzw. der ywesee GmbH vor, deren Verhalten stelle eine gewerbsmässige Verletzung des Urheberrechts (insbesondere Verwendung gemäss Art. 10 URG und Veränderung gemäss Art. 11 URG) und des Lauterkeitsrechts (insbesondere Übernahme und Verwertung eines fremden Arbeitsergebnisses gemäss Art. 5 Bst. c UWG) dar. Das erstinstanzliche Verfahren ist zurzeit noch nicht abgeschlossen. Die Unrechtmässigkeit des Vorgehens von Herrn Davatz bzw. der ywesee GmbH vorausgesetzt, ist auch die Zugänglichmachung der Arzneimittelinformationen durch die HMG GmbH HealthCare Management Group auf der Website [www.mymedi.ch](http://www.mymedi.ch) unzulässig. Da die Website auch als Plattform für Partner und Sponsoren dient, liegt eine gewerbsmässige Nutzung vor.

Documed AG  
Aeschenvorstadt 55 · CH-4051 Basel  
Telefon +41 61 270 11 11 · Fax +41 61 270 11 15  
[www.documed.ch](http://www.documed.ch) · MwSt-Nr. 117105

Documed, ein Unternehmen der Galenica Gruppe

Wir fordern Sie deshalb auf, die Möglichkeit des Zugriffs auf die Arzneimittelinformationen über die Website [www.mymedi.ch](http://www.mymedi.ch) sowie allfällige weitere von der HMG GmbH HealthCare Management Group betriebene Websites unverzüglich zu unterbinden und uns dies gegenüber bis spätestens zum **26. Januar 2007** schriftlich zu bestätigen. Sollten die Arzneimittelinformationen weiterhin über die Website [www.mymedi.ch](http://www.mymedi.ch) abrufbar sein, läuft die HMG GmbH HealthCare Management Group Gefahr, in das hängige Zivilverfahren gegen Herrn Zeno Davatz bzw. die ywesee GmbH einbezogen zu werden oder in einem gesonderten Verfahren durch die Documed AG gerichtlich belangt zu werden, in dem auch vorsorgliche Massnahmen beantragt werden können.

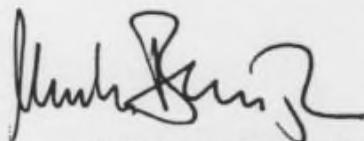
Im Weiteren ist uns aufgefallen, dass sich auf der Website [www.mymedi.ch](http://www.mymedi.ch) (Rubrik mymedi-Suche) bzw. in einer Medienmitteilung vom 4. Dezember 2006 folgende Aussagen befinden:

"mymedi basiert auf den offiziellen Publikationen von Swissmedic und dem BAG."; bzw.

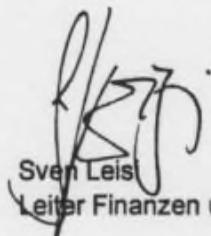
"Kernstück ist die Medikamentendatenbank, die auf den offiziellen Publikationen von Swissmedic und dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) basiert."

Diese Aussagen sind nach dem Vorgesagten zumindest in Bezug auf die Quelle der Arzneimittelinformationen offensichtlich unzutreffend und können rechtlich aus unlauterer Irreführung im Sinne von Art. 3 Bst. b UWG eingestuft werden. Wir ersuchen Sie, diese Aussagen in Bezug auf die Quelle der Arzneimittelinformationen richtig zu stellen.

Freundliche Grüsse  
Documed AG



Dr. med. Christoph Bangerter  
Leiter Documed AG



Sven Leis  
Leiter Finanzen und Personal

cc: WENGER PLATTNER, Advokatur und Notariat, z.Hd. Herren Dr. Peter Mosimann und Roland Mathys, Aeschenvorstadt 55, 4010 Basel

Documed AG  
Aeschenvorstadt 55 · CH-4051 Basel  
Telefon +41 61 270 11 11 · Fax +41 61 270 11 15  
[www.documed.ch](http://www.documed.ch) · MwSt-Nr. 117105

Documed, ein Unternehmen der Galenica Gruppe

**EINSCHREIBEN**

dr-ouwerkerk ag  
Herrn  
Dr. Matthijs Ouwerkerk  
Blegistrasse 5  
6340 Baar

Datum Basel, 3. Januar 2007, em  
Thema **Arzneimittelinformationen auf [www.just-medical.ch](http://www.just-medical.ch) und [www.just-medical.com](http://www.just-medical.com)**

Sehr geehrter Herr Dr. Ouwerkerk

Die Documed AG ist Herausgeberin des schweizerischen Arzneimittelkompendiums, das Fach- und Patienteninformationen der in der Schweiz zugelassenen Arzneimittel enthält. Das Arzneimittelkompendium erscheint in deutscher und französischer Sprache in gedruckter Form und ist auch online unter [www.documed.ch](http://www.documed.ch) bzw. [www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch) abrufbar.

Uns ist zur Kenntnis gelangt, dass die Fach- und Patienteninformationen in deutscher und französischer Sprache auch auf den Websites [www.just-medical.ch](http://www.just-medical.ch) und [www.just-medical.com](http://www.just-medical.com) abrufbar sind. Als Halterin dieser Domains ist die dr-ouwerkerk ag eingetragen, die auch als Betreiberin der fraglichen Websites auftritt. Aus dem den Arzneimittelinformationen am Ende beigefügten "Lizenzvermerk", dem Datenaufbau und den technischen Gegebenheiten des Datenabrufs und -zugriffs ergibt sich zweifelsfrei, dass als Quelle der Arzneimittelinformationen die unter [www.oddb.org](http://www.oddb.org) bereitgestellte Datenbank des Herrn Zeno Davatz bzw. von dessen ywesee GmbH dient.

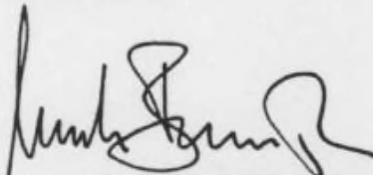
Wir machen Sie darauf aufmerksam, dass die Übernahme in eine eigene Datenbank und die weitere Nutzung der Arzneimittelinformationen der Documed AG durch Herrn Davatz bzw. die ywesee GmbH Gegenstand eines vor dem Zivilgericht Basel-Stadt hängigen Rechtsstreits bilden. Die Documed AG wirft hierbei Herrn Davatz bzw. der ywesee GmbH vor, deren Verhalten stelle eine gewerbsmässige Verletzung des Urheberrechts (insbesondere Verwendung gemäss Art. 10 URG und Veränderung gemäss Art. 11 URG) und des Lauterkeitsrechts (insbesondere Übernahme und Verwertung eines fremden Arbeitsergebnisses gemäss Art. 5 Bst. c UWG) dar. Das erstinstanzliche Verfahren ist zurzeit noch nicht abgeschlossen. Die Unrechtmässigkeit des Vorgehens von Herrn Davatz bzw. der ywesee GmbH vorausgesetzt, ist auch die Zugänglichmachung der Arzneimittelinformationen durch die dr-ouwerkerk ag auf den Websites [www.just-medical.ch](http://www.just-medical.ch) und [www.just-medical.com](http://www.just-medical.com) unzulässig. Da die Websites auch als Plattform für Partner und Sponsoren dienen, liegt eine gewerbsmässige Nutzung vor.

Documed AG  
Aeschenvorstadt 55 · CH-4051 Basel  
Telefon +41 61 270 11 11 · Fax +41 61 270 11 15  
[www.documed.ch](http://www.documed.ch) · MwSt-Nr. 117105

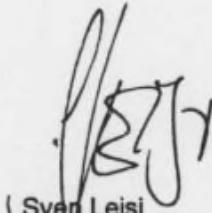
Documed, ein Unternehmen der Galenica Gruppe

Wir fordern Sie deshalb auf, die Möglichkeit des Zugriffs auf die Arzneimittelinformationen über die Websites [www.just-medical.ch](http://www.just-medical.ch) und [www.just-medical.com](http://www.just-medical.com) sowie allfällige weitere von der dr-ouwerkerk ag betriebene Websites unverzüglich zu unterbinden und uns dies gegenüber bis spätestens zum **26. Januar 2007** schriftlich zu bestätigen. Sollten die Arzneimittelinformationen weiterhin über die Websites [www.just-medical.ch](http://www.just-medical.ch) oder [www.just-medical.com](http://www.just-medical.com) abrufbar sein, läuft die dr-ouwerkerk ag Gefahr, in das hängige Zivilverfahren gegen Herrn Zeno Davatz bzw. die ywesee GmbH einbezogen zu werden oder in einem gesonderten Verfahren durch die Documed AG gerichtlich belangt zu werden, in dem auch vorsorgliche Massnahmen beantragt werden können.

Freundliche Grüsse  
Documed AG



Dr. med. Christoph Bangerter  
Leiter Documed AG



Sven Leisi  
Leiter Finanzen und Personal

cc: WENGER PLATTNER, Advokatur und Notariat, z.Hd. Herren Dr. Peter Mosimann und Roland Mathys, Aeschenvorstadt 55, 4010 Basel

Documed AG  
Aeschenvorstadt 55 · CH-4051 Basel  
Telefon +41 61 270 11 11 · Fax +41 61 270 11 15  
[www.documed.ch](http://www.documed.ch) · MwSt-Nr. 117105

Documed, ein Unternehmen der Galenica Gruppe

Herr  
lic.iur. Stephan Stulz  
Rechtsanwalt  
Advokaturbüro Stulz  
Hardstrasse 319  
Postfach  
8023 Zürich

Basel, 4. Januar 2007 MaR/mau/ruc  
Roland.Mathys@wenger-plattner.ch

DR. WERNER WENGER\*  
DR. JÜRIG PLATTNER  
DR. PETER MOSIMANN  
STEPHAN CUENI\*  
PROF. DR. GÉRARD SCHMID  
DR. JÜRIG RIEBEN  
DR. DIETER GRÄNICHEN\*  
KARL WÜTHRICH  
YVES MEILI  
FILIPPO TH. BECK, M.C.J.  
DR. FRITZ ROTHENBÜHLER  
DR. STEPHAN NETZLE, LL.M.  
DR. BERNHARD HEUSLER  
DR. ALEXANDER GÜTMANS, LL.M.\*  
PETER SAHLI\*\*  
DR. THOMAS WETZEL  
DR. MARC HÄTER, LL.M.  
BRIGITTE UMBACH-SPAHN, LL.M.  
SUZANNE ECKERT  
PROF. DR. MARKUS MÜLLER-CHEN  
ROLAND MATHYS, LL.M.  
MARTIN SOHM  
RETO ASCHENBERGER, LL.M.  
DR. DAVID DUSZY  
GUDRUN ÖSTERREICHER SPANIOL  
AYESHA CURMALLY\*  
CLAUDIUS GELZER, LL.M.  
CORNELIA WEISSKOPF-GANZ  
OLIVER AIBRECHT RHOMBERG  
DR. CHRISTOPH ZIMMERMANN, LL.M.  
DR. REGULA HINDERLING  
DR. STEPHAN KESSELBACH  
MADLAINA GAMMETER  
PD DR. PETER REETZ  
DR. ADRIAN RAFF  
DR. RETO VONZUN, LL.M.  
MARTINA STETTLER  
CRISTINA SOLO DE ZALDÍVAR  
DANIEL TOBLER\*\*  
MILENA MÜNST  
DR. ALEXANDRA ZEITER  
DR. ROLAND BURKHALTER  
DR. BLAISE CARROU, LL.M.  
VIVIANE BURKHARDT  
DR. OLIVER KÜNZLER  
ROBERT FRHR. VON ROSEN\*\*\*  
THOMAS FLEISCHER  
ANDREA SPÄTH  
CORINNE LAFFER  
DR. EMANUELE JAGGI  
  
PROF. DR. FELIX UHLMANN, LL.M.  
ANDREAS MAESCH  
KONSULENTEN

## Documed AG / Zeno R. R. Davatz

Sehr geehrter Herr Kollege

Bekanntlich ist zwischen den oben erwähnten Parteien ein Verfahren vor dem Zivilgericht Basel-Stadt wegen gewerbsmässiger Verletzung des URG und des UWG durch Ihren Klienten in Bezug auf die im Arzneimittelkompendium enthaltenen Fach- und Patienteninformationen unserer Mandantin hängig.

Unsere Mandantin hat davon Kenntnis erhalten, dass die Arzneimittelinformationen (Patienten- und teilweise auch Fachinformationen) in deutscher und zum Teil französischer Sprache auf zahlreichen Websites Dritter (unter anderem [www.mymedi.ch](http://www.mymedi.ch) der HMG GmbH HealthCare Management Group, [www.just-medical.ch](http://www.just-medical.ch) und [www.just-medical.com](http://www.just-medical.com) der dr-ouwerkerk ag sowie [www.hirslandenprofessional.ch](http://www.hirslandenprofessional.ch) der Klinik Hirslanden AG) abrufbar sind. Als Quelle hierfür dienen die in der Datenbank [www.oddb.org](http://www.oddb.org) Ihres Klienten enthaltenen bzw. dort abrufbaren Arzneimittelinformationen. Die Übernahme der Arzneimittelinformationen auf die fraglichen Websites bzw. die Verschaffung des Zugriffs auf die Arzneimittelinformationen über diese Websites erfolgte mit Wissen und Zutun Ihres Klienten, wie unter anderem der Website [www.ywese.com](http://www.ywese.com) der ywese GmbH (Eintrag vom 6. Dezember 2006: "Die Plattform mymedi.ch geht online! Herzliche Gratulation!"; Eintrag vom

1. November 2006: "Die Plattform Hirslandenprofessional.ch ist online! Herzliche Gratulation an das Team!") entnommen werden kann.

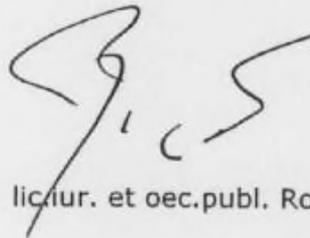
Die Weiterverwendung der Arzneimittelinformationen durch Ihren Klienten bzw. die Ermöglichung einer solchen Verwendung durch Dritte stellt eine weitere Verletzung der Urheberrechte unserer Mandantin bzw. des Lauterkeitsrechts dar. Ihr Klient wird demgemäss aufgefordert, solche Verwendungen, insbesondere die Weitergabe der Arzneimittelinformationen an Dritte oder deren Bereitstellung zum Abruf durch Dritte, unverzüglich zu unterlassen und uns dies bis zum **26. Januar 2007** schriftlich zu bestätigen. Hinsichtlich der erwähnten Websites Dritter ist Ihr Klient gehalten, deren Betreibern die weitere Nutzung der Arzneimittelinformationen zu untersagen und uns auch dies schriftlich bis zum **26. Januar 2007** zu bestätigen.

Sollten wir bis zum genannten Zeitpunkt nicht im Besitze einer entsprechenden Bestätigung Ihres Klienten sein, erwägt unsere Mandantin, im Rahmen des hängigen Zivilverfahrens mit einem weiteren Gesuch um Erlass vorsorglicher Massnahmen an das Zivilgericht Basel-Stadt zu gelangen.

Mit freundlichen kollegialen Grüssen



Dr. Peter Mosimann



lic.iur. et oec.publ. Roland Mathys, LL.M.

# H M G

## HEALTHCARE MANAGEMENT GROUP

### EINSCHREIBEN

Documed AG  
Herr  
Christoph Bangerter  
Aeschenvorstadt 55  
CH - 4051 Basel

Unser Zeichen: ph

Telefon Direkt: +41 79 644 16 22

Liestal, 25. Januar 2007

### Arzneimittelinformationen auf [www.mymedi.ch](http://www.mymedi.ch)

Sehr geehrter Herr Dr. Bangerter

Ich komme auf Ihr Schreiben vom 3. Januar 2007 zurück und beziehe mich auf unser anschliessendes Telefongespräch. Nach Rücksprache mit Fachleuten habe ich mich entschlossen, Ihnen – entgegen meiner ursprünglichen Absicht – doch zu schreiben.

1. Vorweg möchte ich an dieser Stelle nochmals meiner Verwunderung Ausdruck verleihen. Noch im August letzten Jahres habe ich mich mit meiner Anfrage bezüglich der von Ihrer Gesellschaft aufbereiteten Daten an Sie gerichtet. Eine sachlich begründete Antwort auf unsere Anfrage haben wir von Ihnen bis heute nicht erhalten. Stattdessen senden Sie uns das oben erwähnte Schreiben.
2. Ihre Beschwichtigungen am Telefon, es handle sich bei diesem Brief mehr um eine Information, vermochten mein Erstaunen nicht zu vermindern. Auch mit dem grössten Wohlwollen kann ich Ihre Zeilen nur als handfeste Drohung deuten.
3. Wie dem auch sei, ich nehme Sie beim Wort. Sie teilen mir mit, dass Sie gegen Herrn Zeno Davatz einen Zivilprozess führen. Dieser soll die Übernahme von Arzneimittelinformationen zum Gegenstand haben. Das Verfahren sei hängig.

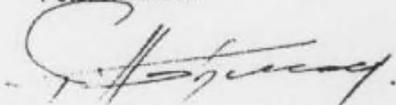
4. Der Vorgang ist mir bekannt. Auch kenne ich den Inhalt des mittlerweile publizierten Vorentscheids des angegangenen Gerichts. Soweit ich ihn verstehe, stützt er nicht Ihre, sondern die Position von Herrn Davatz.
5. Sie werden verstehen, dass ich unter diesen Umständen im Moment keine Veranlassung habe, irgendwelche Kurzschlusshandlungen vorzunehmen. Ich schlage vor, dass wir den Ausgang Ihres Prozesses abwarten. Das wird der richtige Zeitpunkt sein, um die Dinge – allenfalls neu – zu beurteilen.
6. Was schliesslich die kritisierten Stellen anbetrifft, so erachte ich sie für korrekt. Damit sie aber auch ja niemand falsch verstehen soll, habe ich sie etwas präzisiert. Ich nehme an, das ist Ihnen aufgefallen.

In diesem Sinne erwarte ich zu gegebener Zeit gerne eine Kopie des rechtskräftigen Gerichtsentscheids.

Mit freundlichen Grüssen

H M G  
L i e s t a l

Peter Hohmann



cc Stieger Schlager & Partner, Herrn Dr. Stephan Frey,  
Hirschgässlein 30, Postfach 558, 4010 Basel

EBERLE KÄMPFEN  
BÖSIGER THEILER & PARTNER

RECHTSANWÄLTE  
AVOCATS  
ATTORNEYS AT LAW

**Einschreiben**

Documed AG  
Dr. med. Christoph Bangerter  
Aeschenvorstadt 55  
4051 Basel

DR. LOUIS-CH. EBERLE  
DR. MARC-ANTOINE KÄMPFEN  
DR. MARKUS BÖSIGER  
DR. PETER P. THEILER  
LIC. THOMAS SCHINDLER  
DR. MARCEL ROCHAIX  
LIC. JUSTUS H. BRUNNER  
LIC. THOMAS KELLER  
LIC. DANIEL R. ENGEL, LL.M.  
LIC. PHILIPP M. ENGEL, LL.M.

26. Januar 2007  
mk/B0082580

**dr-ouwerkerk ag**  
**Ihr Schreiben vom 03.01.2007 i.S. Arzneimittelkompendium**

EBERLE KÄMPFEN  
BÖSIGER THEILER & PARTNER

Gerechtigkeitsgasse 23  
CH-8001 Zürich

Telefon +41 44 202 50 22  
Telefax +41 44 201 38 02

[www.ekbt-law.ch](http://www.ekbt-law.ch)

Sehr geehrter Herr Dr. Bangerter

In oben genannter Angelegenheit hat mich die dr-ouwerkerk ag mit der Wahr-  
nung ihrer Interessen beauftragt.

Mit Schreiben vom 03.01.07 machen Sie gegenüber meiner Mandantin gel-  
tend, diese würde auf ihren Websites [www.just-medical.ch](http://www.just-medical.ch) und [www.just-medical.com](http://www.just-medical.com) Fach- und Arzneimittelinformationen zur Abrufung bereit stellen,  
wobei als Quelle für diese Arzneimittelinformationen die von einem gewissen  
Herrn Davatz bzw. dessen Ywesee GmbH betriebene Datenbank diene. Sie  
behaupten nun des weiteren, dass die Verwendung dieser Arzneimittelinforma-  
tionen einer Verletzung Ihres Urheberrechtes gleich komme und man sich  
in dieser Angelegenheit Herrn Davatz bzw. der Ywesee GmbH in einem ge-  
richtlichen Rechtsstreit befinde.

Abschliessend fordern Sie meine Mandantin auf, die Möglichkeit des Zugrif-  
fes auf die besagten Arzneimittelinformationen über ihre Websites unverzüg-  
lich zu unterbinden.

EINGETRAGEN IM ANWALTSREGISTER

MITGLIEDER DES SCHWEIZ. ANWALTSVERBANDES MEMBERS OF THE SWISS BAR ASSOCIATION

ASSOCIATE MEMBER OF EUROADVOCATEN EUROPEAN LAW GROUP [WWW.EUROADVOCATEN.COM](http://WWW.EUROADVOCATEN.COM)

Namens meiner Mandantin sehe ich mich zu folgenden Ausführungen veranlasst:

1. Mir liegt der Entscheid des Zivilgerichtspräsidiums Basel-Stadt vom 20.01.04 vor, der in der Angelegenheit *Documed AG vs. Davatz* ergangen ist. Wiewohl es sich hierbei nicht um den Endentscheid, sondern um die Beurteilung der Ihrerseits gegen Herrn Davatz wegen Urheberrechtsverletzungen initiierten provisorischen Massnahmen handelt, spricht die einlässliche Begründung des Gerichtes eine deutliche Sprache. Ihre Argumentation, wonach die strittigen Daten zu Ihren Gunsten urheberrechtlich geschützt seien, wird vom Gericht detailliert und in aller Deutlichkeit zurückgewiesen. Ebenso hält Ihnen der Gerichtsentscheid vor, dass Ihre Berufung auf die Bestimmungen des Bundesgesetzes gegen den unlauteren Wettbewerb (UWG) fehlgehen und haltlos seien. Indem sich das Gericht augenscheinlich bereits im Verfahren um vorsorgliche Massnahmen im Detail über die materiell-rechtlichen Aspekte der Streitsache auseinandergesetzt hat, kann und muss wohl davon ausgegangen werden, dass die Richter im Endentscheid nicht plötzlich zu einer anderen Erkenntnis gelangen.

Mithin ist davon auszugehen, dass die von Ihnen gerügte Verwendung der besagten Arzneimittelinformationen in keinerlei Hinsicht eine Rechtsverletzung darstellt, weshalb auch offen bleiben kann, ob meine Mandantin in der von ihr behaupteten Art und Weise auf die von Herrn Davatz betriebene Datenbank zurückgreift, was als bestritten gilt.

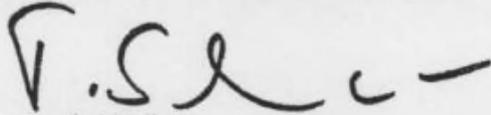
Dementsprechend geht Ihre Aufforderung an die Adresse meiner Mandantschaft, den Zugriff auf die Arzneimittelinformationen ihrer Websites zu unterbinden, ins Leere.

2. Trotzdem Sie Kenntnis vom besagten Urteil des Zivilgerichtspräsidiums Basel-Stadt haben und damit sehr wohl wissen, dass die von Ihnen zu Unrecht angeprangerte Urheberrechtsverletzung / UWG-Tatbestände nicht vorliegen, behaupten Sie offensichtlich gegenüber Dritten, insbesondere Kunden meiner Mandantschaft, diese würde Websites bzw. Datenbanken mit widerrechtlichem Inhalt betreiben. Sie schrecken des weiteren anscheinend nicht davor zurück, die Klinik Hirslanden

als Kundin meiner Mandantin dazu zu bewegen, die Vertragsbeziehung betreffend datenmässiger Zuverfügungstellung der besagten Arzneimittelinformationen zu beenden und mit Ihnen zu kontrahieren, indem Sie meine Mandantschaft fälschlicherweise beschuldigen, widerrechtlich von ihnen Daten zu beziehen. Dieses Verhalten stellt eine Verletzung der Bestimmungen des Bundesgesetzes zum unlauteren Wettbewerb dar, zumal Ihre Interventionen bei der Klinik Hirslanden wohl darauf abzielen, diese zusätzlich ungebührlich unter Druck zu setzen.

Meine Mandantin kommt daher nicht umhin, sie hiermit bezüglich dieses Verhaltens förmlich abzumahnern und Sie mit Nachdruck zu ersuchen, es inskünftig zu unterlassen, meine Mandantin gegenüber Dritten, insbesondere Kunden, der Urheberrechtsverletzung zu beschuldigen. Sollten Sie dieser Aufforderung nicht nachkommen, behält sich meine Mandantin vor, strafrechtliche und zivilrechtliche Schritte einzuleiten.

Mit der Bitte um Kenntnisnahme verbleibe ich hochachtungsvoll



RA Th. Schindler

**Einschreiben**

HMG HealthCare Management Group  
z.Hd. Herr Peter Hohmann  
Postfach 366  
CH-4410 Liestal

Datum Basel, 5. Februar 2007, sre  
Thema **Arzneimittelinformationen auf [www.mymedi.ch](http://www.mymedi.ch)**

Sehr geehrter Herr Hohmann

Wir danken Ihnen für Ihr Schreiben vom 25. Januar 2007, dessen Inhalt wir unsererseits mit nicht geringem Erstaunen zur Kenntnis genommen haben.

Sie behaupten in Ihrem Schreiben, die HMG HealthCare Management Group ("HMG") sei im August 2006 mit einer Anfrage an die Documed AG gelangt und habe darauf nie eine Antwort erhalten. Zutreffend ist, dass am 8. Juni 2006 ein Gespräch zwischen Ihnen und Herrn Kessler einerseits und dem Linksunterzeichnenden andererseits bei der Documed AG in Basel zum Thema Bezug von Fach- und Patienteninformationen stattgefunden hat. Anlässlich dieses Gesprächs hat der Linksunterzeichnende Sie darüber orientiert, dass die Fach- und Patienteninformationen der Documed AG technisch auf verschiedene Arten zur Verfügung gestellt werden können (z.B. deep Link, XML-Webservice, eigenständige Applikation, jeweils mit sehr unterschiedlichem Aufwand). Wir waren so verblieben, dass Sie mit einer konkreten und spezifischen Offertanfrage an die Documed AG gelangen würden, was jedoch bis heute – trotz mehrerer Telefongespräche, zuletzt in der zweiten Novemberhälfte - nicht geschehen ist.

Stattdessen hat die HMG sich offenbar dazu entschieden, die Arzneimittelinformationen aus der Datenbank [www.odd.org](http://www.odd.org) des Herrn Zeno Davatz bzw. von dessen ywesee GmbH zu beziehen. Die Documed AG ist weiterhin bereit, der HMG die Arzneimittelinformationen auf Basis eines Lizenzvertrages zur Verfügung zu stellen. Gerne erwarten wir Ihre diesbezügliche Anfrage.

Die in unserem Schreiben vom 3. Januar 2007 enthaltenen Äusserungen stellen entgegen Ihrer Deutung keine Drohung dar. Die Documed AG hat Sie lediglich auf die Konsequenzen Ihres Verhaltens aufmerksam gemacht, falls die Unrechtmässigkeit des Verhaltens des Herrn Davatz bzw. von dessen ywesee GmbH gerichtlich rechtskräftig festgestellt wird.

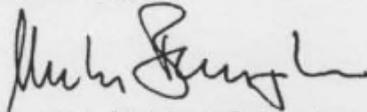
**Documed AG**

Aeschenvorstadt 55 · CH-4051 Basel  
Telefon +41 61 270 11 11 · Fax +41 61 270 11 15  
Direktwahl +41 58 851 26 06 · Direktfax +41 58 851 27 10  
[repond@e-mediat.net](mailto:repond@e-mediat.net) · [www.documed.ch](http://www.documed.ch) · MwSt-Nr. 117105

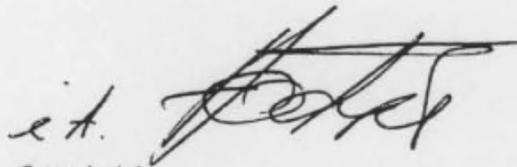
Empfänger HMG HealthCare Management Group  
Datum Basel, 5. Februar 2007  
Seite 2

Die Documed AG nimmt zur Kenntnis, dass die HMG nicht bereit ist, unseren Aufforderungen gemäss Schreiben vom 3. Januar 2007 nachzukommen. Ich weise Sie darauf hin, dass die HMG nach erfolgter Abmahnung durch uns wider besseres Wissen handelt und sich im Falle der Unrechtmässigkeit ihres Verhaltens gegenüber der Documed AG schadenersatzpflichtig macht. Wir behalten uns demgemäss sämtliche zivil- und strafrechtlichen Ansprüche gegenüber der HMG ausdrücklich vor.

Freundliche Grüsse  
Documed AG



Dr. med. Christoph Bangerter  
Leiter Documed AG



Sven Leisi  
Leiter Finanzen Documed AG

Kopie: WENGER PLATTNER, Herren Dr. Peter Mosimann und Roland Mathys

DR. WERNER WENGER\*  
DR. JÜRIG PLATTNER  
DR. PETER MOSIMANN  
STEPHAN CUENI\*  
PROF. DR. GERHARD SCHMID  
DR. JÜRIG RIEBEN  
DR. DIETER GRÄNICHEN\*  
KARL WÜTHRICH  
YVES MEILI  
FILIPPO TH. BECK, M.C.J.  
DR. FRITZ ROTHENBÜHLER  
DR. STEPHAN NETZLE, LL.M.  
DR. BERNHARD HEUSLER  
DR. ALEXANDER GUTMANS, LL.M.\*  
PETER SAHLI\*\*  
DR. THOMAS WETZEL  
DR. MARC NATER, LL.M.  
SRIGITTE UMBACH-SPAHN, LL.M.  
JUZANNE ECKERT  
PROF. DR. MARKUS MÜLLER-CHEN  
ROLAND MATHYS, LL.M.  
MARTIN SOHM  
RETO ASCHENBERGER, LL.M.  
DR. DAVID DUSSY  
GUDRUN ÖSTERREICHER SPANIOL  
AYESHA CURMALLY\*  
CLAUDIUS GEIZER, LL.M.  
CORNELIA WEISSKOPF-GANZ  
OLIVER ALBRECHT RHOMBERG  
DR. CHRISTOPH ZIMMERMANN, LL.M.  
DR. REGULA HINDERLING  
DR. STEPHAN KESSELBACH  
MADLAINA GAMMETER  
PD DR. PETER REETZ  
DR. ADRIAN RAPP  
DR. RETO VONZUN, LL.M.  
MARTINA STETTLER  
CRISTINA SOLO DE ZALDIVAR  
DANIEL TOBIER\*\*  
MILENA MÜNST  
DR. ALEXANDREA ZEITER  
DR. ROLAND BURKHALTER  
DR. BLAISE CARRON, LL.M.  
VIVIANE BURKHARDT  
H. OLIVER KÜNZLER  
ROBERT FRHR. VON ROSEN\*\*\*  
THOMAS FLEISCHER  
ANDREA SPÄTH  
CORINNE LAFER  
DR. EMANUELE JAGGI  
  
PROF. DR. FELIX UHLMANN, LL.M.  
ANDREAS MAESCHI  
KONSULENTEN

Herr  
Thomas Schindler  
Rechtsanwalt  
Eberle Kämpfen Bösiger Theiler &  
Partner  
Gerechtigkeitsgasse 23  
8001 Zürich

Basel, 6. Februar 2007 MaR/mau  
Roland.Mathys@wenger-plattner.ch

## Documed AG / dr-ouwerkerk AG

Sehr geehrter Herr Kollege

Ich zeige Ihnen an, dass die Documed AG uns mit der Wahrung ihrer Interessen in oben erwähnter Sache beauftragt hat. Zu Ihrem an meine Mandantin gerichteten Schreiben vom 26. Januar 2007 ist Folgendes festzuhalten:

### Zu Ziff. 1

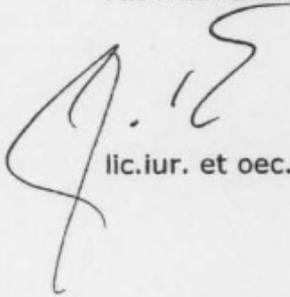
Meine Mandantin nimmt zur Kenntnis, dass Ihre Klientin nicht bereit ist, den Aufforderungen meiner Mandantin gemäss deren Schreiben vom 3. Januar 2007 nachzukommen. Ich weise Sie darauf hin, dass Ihre Klientin nach erfolgter Abmahnung durch meine Mandantin wider besseres Wissen handelt und sich im Falle der Unrechtmässigkeit ihres Verhaltens gegenüber meiner Mandantin schadenersatzpflichtig macht. Meine Mandantin behält sich demgemäss sämtliche zivil- und strafrechtlichen Ansprüche gegenüber Ihrer Klientin ausdrücklich vor.

### Zu Ziff. 2

Die Unterstellung, meine Mandantin habe gegenüber Dritten, insbesondere Kunden Ihrer Klientin behauptet, diese würde Websites bzw. Datenbanken mit widerrechtlichem Inhalt betreiben oder Daten widerrechtlich beziehen, wird in

aller Form zurückgewiesen. Diese Behauptung ist durch nichts belegt und wird bestritten. Meine Mandantin hat sich nicht unlauter verhalten.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Mathys', written in a cursive style.

lic.iur. et oec.publ. Roland Mathys, LL.M.