# Zostex 125 mg-Tabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 125 mg Brivudin.

***Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:*** Lactose-Monohydrat.

Jede Tablette enthält 37 mg Lactose- Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße oder nahezu weiße biplane Tabletten mit Facettenrändern.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Frühzeitige Behandlung des akuten Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Dosierung***

Erwachsene nehmen eine Tablette Zostex einmal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen ein.

Die Behandlung sollte so früh wie möglich begonnen werden, vorzugsweise innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der ersten Hauterscheinungen (im Allgemeinen Hautausschlag) oder 48 Stunden nach Auftreten der ersten Bläschen. Die Tabletten sollten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Der Patient sollte angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn die Symptome während der 7-tägigen Behandlung bestehen bleiben oder sich verschlechtern.

Das Produkt ist für eine Kurzzeitbehandlung vorgesehen.

Zusätzlich verringert diese Behandlung mit der üblichen, oben genannten Dosierung (einmal täglich 1 Tablette Zostex für 7 Tage) bei Patienten über 50 Jahre das Risiko der Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie.

Nach einem ersten Behandlungszyklus von 7 Tagen sollte kein zweiter durchgeführt werden.

***Besondere Patientengruppen***

***Ältere Patienten***

Eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahre ist nicht erforderlich.

***Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung***

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung wurden keine signifikanten Veränderungen in der systemischen Brivudinbelastung beobachtet; deshalb ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch Abschnitt 5.2).

***Kinder und Jugendliche***

Zostex darf bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht erwiesen sind (siehe Abschnitt 4.3).

***Art der Anwendung***

Zum Einnehmen.

Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption von Brivudin nicht signifikant (siehe Abschnitt 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Zostex darf bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht eingenommen werden.

***Patienten unter Krebs-Chemotherapie***

Die Anwendung von Zostex ist kontraindiziert bei Patienten unter Krebs-Chemotherapie, insbesondere wenn die Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU), einschließlich topisch anzuwendender 5-FU-Zubereitungen, 5-FU-Prodrugs (z.B. Capecitabin, Floxuridin, Tegafur), Kombinationsarzneimitteln mit diesen Wirkstoffen oder anderen 5-Fluoropyrimidinen erfolgt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

***Patienten unter antimykotischer Therapie mit Flucytosin***

Die Anwendung von Zostex ist kontraindiziert bei Patienten unter antimykotischer Therapie mit Flucytosin, da es ein Prodrug von 5-Fluorouracil (5-FU) ist.

***Immunsupprimierte Patienten***

Die Zostex-Behandlung ist kontraindiziert für immunsupprimierte Patienten (z.B. Krebspatienten unter Chemotherapie, Patienten unter immunsuppressiver Therapie).

***Kinder***

Sicherheit und Wirksamkeit von Zostex ist bei Kindern nicht ausreichend belegt; deshalb ist die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

***Schwangerschaft und Stillzeit***

Zostex ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zostex und 5-Fluorouracil, einschließlich topisch anzuwendender 5-FU-Zubereitungen, oder 5-FU-Prodrugs (z.B. Capecitabin, Floxuridin, Tegafur) oder Kombinationsarzneimittel mit diesen Wirkstoffen oder andere 5-Fluoropyrimidine (z.B. Flucytosin) dürfen nicht zusammen verabreicht werden.

Weiterhin muss zwischen einer Behandlung mit Zostex und dem Beginn einer Therapie mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Als eine zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten, die vor Kurzem Zostex erhalten haben, die DPD-Enzymaktivität ermittelt werden, bevor die Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimittel begonnen wird (siehe auch Abschnitt 4.5 und 4.8).
Eine Zostex-Behandlung ist nicht durchzuführen, wenn die Hauterscheinungen bereits voll ausgeprägt sind.
Zostex sollte bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, wie z.B. Hepatitis, mit Vorsicht angewendet werden. Daten nach Markteinführung deuten darauf hin, dass eine Überschreitung der Behandlungsdauer über die empfohlenen 7 Tage hinaus das Risiko für die Entstehung einer Hepatitis erhöht (siehe auch Abschnitt 4.8).
Da als sonstiger Bestandteil Lactose enthalten ist, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindikation für die Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil (einschließlich seiner topisch anzuwendenden Zubereitungen und Prodrugs, z.B. Capecitabin, Floxuridin, Tegafur) oder anderen 5-Fluoropyrimidinen (z.B. Flucytosin) (siehe auch Abschnitt 4.3).
Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, kann tödlich sein.
Brivudin hemmt durch seinen Hauptmetaboliten Bromvinyluracil (BVU) die Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) irreversibel. DPD ist ein Enzym, das den Metabolismus sowohl von natürlichen Nukleosiden (z.B. Thymidin) als auch von Pyrimidin-Derivaten, wie 5-Fluorouracil (5-FU), reguliert. Die Hemmung des Enzyms führt zu einer Akkumulation und verstärkten Toxizität von 5-FU.
Es wurde der klinische Nachweis erbracht, dass bei gesunden Erwachsenen nach einer Behandlung mit Zostex (125 mg Brivudin einmal täglich für 7 Tage) die volle Funktionstüchtigkeit von DPD 18 Tage nach Einnahme der letzten Tablette Zostex wieder hergestellt war.
Zostex und 5-Fluorouracil oder andere 5-Fluoropyrimidine wie Capecitabin, Floxuridin und Tegafur (oder Kombinationsarzneimittel mit diesen Wirkstoffen) oder Flucytosin dürfen nicht zusammen verabreicht werden.
Weiterhin muss zwischen einer Behandlung mit Zostex und dem Beginn einer Therapie mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Als eine zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten, die vor Kurzem Zostex erhalten haben, die DPD- Enzymaktivität ermittelt werden, bevor die Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimittel begonnen wird.
Im Falle versehentlicher Verabreichung von 5-FU und verwandten Arzneimitteln an Patienten, die mit Zostex behandelt werden, müssen beide Arzneimittel sofort abgesetzt und wirkungsvolle Maßnahmen zur Reduzierung der 5-FU-Toxizität ergriffen werden. Es wird die sofortige Einweisung ins Krankenhaus empfohlen. Alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und einer Dehydratation sollten eingeleitet werden.
Symptome einer 5-FU-Intoxikation sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, und in schweren Fällen Stomatitis, Mukositis, toxische epidermale Nekrolyse, Neutropenie und Knochenmarksdepression.

***Dopaminerge Arzneimittel und/oder Morbus Parkinson***

Erfahrungen nach Markteinführung deuten darauf hin, dass bei gleichzeitiger Gabe von Brivudin und dopaminergen Arzneimitteln (Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Parkinson) möglicherweise Chorea ausgelöst werden kann.

***Andere Wechselwirkungen***

Es gibt keine Anzeichen für eine Induktion oder Hemmung des Leber-Cytochrom-P450-Systems. Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption von Brivudin nicht signifikant.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zostex ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.
Tierexperimentelle Studien zeigten keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen. Fetotoxische Wirkungen traten erst bei hohen Dosen auf. Die Sicherheit von Zostex in der Schwangerschaft beim Menschen ist jedoch nicht erwiesen.
Tierversuche haben gezeigt, dass Brivudin und der Hauptmetabolit Bromvinyluracil (BVU) in die Muttermilch übergehen.

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

Es liegen keine Untersuchungen über Auswirkungen von Zostex auf die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen vor. Es sollte jedoch bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder der Bedienung von Maschinen bzw. bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachtet werden, dass in einigen Fällen über Schwindel und Schläfrigkeit berichtet worden ist (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.8 Nebenwirkungen

***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Brivudin wurde in klinischen Studien an mehr als 3900 Patienten verabreicht. Die schwerwiegendste, aber selten auftretende Nebenwirkung war Hepatitis. Diese Nebenwirkung wurde auch nach Markteinführung registriert.
Die einzige häufige Nebenwirkung war Übelkeit (2,1%). Nebenwirkungen in den folgenden Häufigkeitskategorien (gelegentlich und selten) waren solche, die das Nervensystem und psychiatrische Beschwerden be-

treffen. Eine Wirkung von Brivudin auf das ZNS ist auch aus Daten nach Markteinführung ersichtlich.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes waren bei klinischer Anwendung dieses Präparates von Bedeutung. Dies ist auch aus Daten nach der Markteinführung ersichtlich.
Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen stimmten mit denen überein, die bei anderen antiviralen Nukleosidanaloga der gleichen Klasse beobachtet werden.

***Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen***

Die folgende Tabelle listet Nebenwirkungen von Brivudin nach Organsystemklassen und abnehmender Bedeutung auf:

| ***Organsystemklasse*** | ***Häufig (≥1/100 bis <1/10)*** | ***Gelegentlich (≥1/1 000 bis <1/100)*** | ***Selten (≥1/10 000 bis <1/1000)*** | ***Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*** |
|---|---|---|---|---|
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | | Granulozytopenie, Eosinophilie, Anämie, Lymphozytose, Monozytose | Thrombozytopenie | |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | | Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen (periphere Ödeme und Ödeme von Zunge, Lippen, Augenlid, Kehlkopf und Gesicht, Pruritus, Hautausschlag, verstärktes Schwitzen, Husten, Dyspnoe, Bronchokonstriktion) | | |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | | Appetitlosigkeit | | |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | | Insomnie, Angststörung | Halluzinationen, Verwirrtheitszustand | |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | | Kopfschmerzen, (Dreh-) Schwindel, Somnolenz, Parästhesie | Geschmacksstörung, Tremor | Gleichgewichtsstörung |
| ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*** | | | Ohrenschmerzen | |
| ***Gefäßerkrankungen*** | | Hypertonie | Hypotonie | Vaskulitis |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | Übelkeit | Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Verstopfung, Flatulenz | | |
| ***Leber- und Gallenerkrankungen*** | | Fettleber, Erhöhung der Leberenzyme | Hepatitis, Bilirubin im Blut erhöht | akutes Leberversagen |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | | | | fixes Exanthem, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und*** | | | Knochenschmerzen | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ***Knochenerkrankungen*** | | | | |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | | Asthenie, Müdigkeit, grippeähnliche Erkrankung (Unwohlsein, Fieber, Schmerz, Schüttelfrost) | | |

***Erläuterung zu ausgewählten Nebenwirkungen***
Brivudin kann mit Chemotherapeutika vom 5-Fluoropyrimidin-Typ interagieren. Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist potenziell tödlich (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.5).
Symptome einer 5-FU-Intoxikation sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und in schweren Fällen Stomatitis, Mukositis, toxische epidermale Nekrolyse, Neutropenie und Knochenmarksdepression (siehe auch Abschnitt 4.5).
Hepatotoxische Wirkungen traten sowohl in klinischen Studien als auch nach Markteinführung auf. Zu diesen gehören eine entweder cholestatische oder zytolytische Hepatitis, cholestatischer Ikterus oder erhöhte Leberenzymwerte. Die meisten Fälle von Hepatitis begannen zwischen 3 und 28 Tagen nach Ende der 7-tägigen Behandlung. Daten nach Markteinführung deuten darauf hin, dass eine Überschreitung der Behandlungsdauer über die empfohlenen 7 Tage hinaus das Risiko für die Entstehung einer Hepatitis erhöht.
***Kinder und Jugendliche***
Die Anwendung von Brivudin bei Kindern wurde nicht untersucht und ist nicht angezeigt. Daher ist auch das Sicherheitsprofil in der pädiatrischen Population nicht bekannt.
***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

### 4.9 Überdosierung
Bisher wurde von keiner Überdosierung mit Zostex berichtet. Bei beabsichtigter oder versehentlicher Überdosierung sollte eine angemessene symptomatische und unterstützende Therapie durchgeführt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatikum ATC-Code J05AB15
Brivudin, der Wirkstoff von Zostex, ist eines der potentesten Nukleosidanaloga, die die Replikation des Varicella-Zoster-Virus (VZV) hemmen. Besonders sensitiv sind klinisch relevante VZV-Stämme.
In virusinfizierten Zellen wird Brivudin einer Reihe von aufeinander folgenden Phosphorylierungen unterzogen, die zu Brivudin-Triphosphat führen, welches für die Hemmung der viralen Replikation verantwortlich ist. Die intrazelluläre Umwandlung von Brivudin in seine phosphorylierten Derivate wird durch viral kodierte Enzyme, im Wesentlichen Thymidinkinase, katalysiert. Die Phosphorylierung findet nur in bereits infizierten Zellen statt, was die hohe Selektivität von Brivudin gegen virale Ziele erklärt. Ist das Brivudin-Triphosphat einmal gebildet, persistiert es intrazellulär für mehr als 10 Stunden und interagiert mit der viralen DNA-Polymerase. Dieses Zusammenspiel resultiert in einer potenten Hemmung der viralen Replikation.
Der Resistenzmechanismus basiert auf einem Defizit an viraler Thymidinkinase (TK). Allerdings sind unter den Bedingungen der klinischen Anwendung eine chronische antivirale Therapie und die Immunschwäche des Patienten Voraussetzungen für eine Resistenzentwicklung. Beides ist in der beanspruchten Indikation und Dosierung unwahrscheinlich.
Die In-vitro-Hemm-Konzentration ($IC_{50}$) von Brivudin liegt bei 0,001 µg/ml (0,0003 – 0,003 µg/ml). Deshalb hemmt Brivudin die In-vitro-Replikation von VZV ca. 200- bis 1000fach stärker als Aciclovir und Penciclovir. Brivudin-Plasmakonzentrationen bei Patienten, die die empfohlene Dosierung von 125 mg einmal täglich erhalten, zeigen maximale Plasmaspiegel ($Css_{max}$) von 1,7 µg/ml (entspricht der 1000fachen In-vitro-$IC_{50}$) und erreichen minimale Konzentrationen ($Css_{min}$) von 0,06 µg/ml (entspricht nahezu dem 60fachen $IC_{50}$-Wert).
Brivudin zeigt in Bezug auf das floride virale Wachstum einen sehr schnellen Wirkungseintritt. Innerhalb einer Stunde nach Exposition wird eine 50%ige Hemmung der viralen Replikation erreicht.
Brivudin zeigt auch bei Versuchstieren, die entweder mit Affenherpesviren oder Herpes-simplex-Virus Typ 1 (Mäuse und Meerschweinchen) infiziert wurden, eine antivirale Wirkung. Brivudin ist gegen Herpes-simplex-Virus Typ 1 wirksam, hat aber keine signifikante Wirkung gegen Herpes-simplex-Virus Typ 2.

Die Hemmung der Virusreplikation begründet die Wirksamkeit von Zostex bei der Beschleunigung der Rückbildung der Hautmanifestationen bei Patienten im Frühstadium des Herpes zoster. Die hohe antivirale Wirksamkeit von Brivudin *in vitro* spiegelt sich wider in der überlegenen klinischen Wirksamkeit, die für die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum letztmaligen Auftreten neuer Bläschen in Vergleichsstudien mit Aciclovir beobachtet wurde: Im Mittel verringerte sich diese Zeit unter Brivudin (13,5 Stunden) gegenüber Aciclovir (18 Stunden) um 25%. Darüber hinaus war das relative Risiko für die Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie (PZN) bei immunkompetenten Patienten über 50 Jahre, die wegen eines Herpes zoster behandelt worden waren, bei Brivudin um 25% niedriger als bei Aciclovir (33% bzw. 43% aller Patienten berichteten von einer PZN).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

***Resorption***

Nach Einnahme von Zostex wird Brivudin schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Brivudin liegt wegen eines beträchtlichen First-pass-Effekts bei etwa 30% der oralen Dosis von Zostex. Durchschnittliche maximale Plasmakonzentrationen von Brivudin nach einer oralen Dosis von 125 mg liegen im Steady State bei 1,7 µg/ml und werden 1 Stunde nach der Einnahme erreicht. Mahlzeiten verzögern die Aufnahme von Brivudin leicht; die aufgenommene Gesamtmenge bleibt jedoch unbeeinflusst.

***Verteilung***

Brivudin hat, wie das große Verteilungsvolumen (75 l) zeigt, einen hohen Verteilungsgrad in den Geweben. Brivudin wird zu einem wesentlichen Anteil (> 95%) an Plasmaproteine gebunden.

***Biotransformation***

Brivudin wird durch das Enzym Pyrimidinphosphorylase, welches die Zuckerkomponente abspaltet, umfassend und schnell zu Bromvinyluracil (BVU), einem Metaboliten ohne virustatische Aktivität, abgebaut. BVU ist der einzige im Humanplasma nachweisbare Metabolit; seine maximale Plasmakonzentration übersteigt die der Ausgangssubstanz um den Faktor 2. BVU wird im Körper weiter abgebaut zu Uracilessigsäure, dem hauptsächlichen polaren Metaboliten im menschlichen Urin, der aber im Plasma nicht nachweisbar ist.

***Elimination***

Brivudin wird wirksam mit einer Gesamtkörperclearance von 240 ml/min ausgeschieden. Die terminale Plasmahalbwertszeit von Brivudin beträgt ungefähr 16 Stunden. Brivudin wird mit dem Urin (65% der verabreichten Dosis) eliminiert, hauptsächlich als Uracilessigsäure und stärker polare harnstoffähnliche Verbindungen. Unverändertes Brivudin repräsentiert weniger als 1% der im Urin ausgeschiedenen Zostex- Dosis. Die kinetischen Parameter von BVU bezüglich terminaler Halbwertszeit und Clearance bewegen sich in derselben Größenordnung wie bei der Ausgangssubstanz.

***Linearität/Nicht-Linearität***

Innerhalb des Dosierungsbereiches von 31,25 – 125 mg wurde eine lineare Kinetik beobachtet. Der Steady State für Brivudin wird bei täglicher Gabe von Zostex nach 5 Tagen erreicht. Für eine weitere Akkumulation danach gibt es keine Anzeichen.

***Ältere Menschen und Patienten mit Nieren-oder Leberfunktionsstörung***

Die wesentlichen kinetischen Parameter von Brivudin (AUC, $C_{max}$ und terminale Halbwertszeit), die bei Älteren und Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance im Bereich von 26 bis 50 ml/min/1,73 $m^2$ Körperoberfläche und <25 ml/min/1,73 $m^2$ Körperoberfläche) und Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class B-C) gemessen wurden, sind vergleichbar mit denen von gesunden Probanden. Daher ist in diesen Fällen keine Dosisanpassung erforderlich.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität zeigen keine spezielle Gefährdung durch die Kurzzeitanwendung beim Menschen.

In präklinischen Kurzzeitstudien zur akuten und chronischen Toxizität von Brivudin wurden toxische Wirkungen erst bei Dosierungen gefunden, welche die beim Menschen vorgesehenen Maximaldosierungen deutlich übersteigen. Die in Langzeitstudien an Tieren gesammelten Daten mit täglichen Wirkstoffdosen, die nahe am klinischen Bereich lagen, werden als nicht bedeutsam für die Kurzzeitbehandlung beim Menschen angesehen. Das Zielorgan der Toxizität bei allen in präklinischen Studien verwendeten Spezies war die Leber.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Povidon K 24-27
Magnesiumstearat

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackung in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

***a) Art des Behältnisses***

Blisterpackung aus opaker Hart-PVC-Folie und Aluminiumfolie

***b) Inhalt des Behältnisses***

Packung mit 7 Tabletten
Klinikpackung mit 35 (5 x 7) Tabletten
Unverkäufliches Muster mit 1 Tablette
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Laboratori Guidotti S.p.A.
Via Livornese, 897
56122 La Vettola-Pisa
Italien

**8. Zulassungsnummer**

1–24531

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

5. Juni 2002 / 6. Juli 2015

**10. Stand der Information**

Juli 2015

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.