

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brivudin Aristo 125 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 125 mg Brivudin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Tablette enthält 33 mg Lactosemonohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Brivudin Aristo Tabletten sind cremeweiß, rund, haben abgeschrägte Kanten und sind auf beiden Seiten flach. Ihre Größe beträgt etwa 9,0 mm (Durchmesser) × 3,0 mm (Dicke).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brivudin Aristo Tabletten werden zur frühen Behandlung eines akuten Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene nehmen 7 Tage lang täglich eine Brivudin Aristo Tablette ein.

Die Behandlung sollte so früh wie möglich eingeleitet werden, vorzugsweise innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der Hautsymptome (im Allgemeinen Zoster-Ausschlag) oder 48 Stunden nach Auftreten von Hautbläschen. 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 anhalten oder sich verschlechtern.

Brivudin Aristo ist zur Kurzzeitbehandlung bestimmt.

Diese Behandlung verringert in der üblichen, oben genannten Dosierung (einmal täglich 1 Tablette Brivudin Aristo über 7 Tage) bei Patienten über 50 Jahren zudem das Risiko der Entwicklung einer postherpetischen Neuralgie.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Es wurden keine bedeutsamen Veränderungen der systemischen Brivudin-Exposition infolge einer eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion beobachtet; daher ist bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Brivudin Aristo 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

Nahrung besitzt keinen bedeutenden Einfluss auf die Resorption von Brivudin (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, die eine Krebs-Chemotherapie erhalten

Brivudin Aristo darf nicht bei Patienten, die eine Krebs-Chemotherapie erhalten, angewendet werden, insbesondere wenn die Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU), einschließlich topischer 5-FU-Präparate, 5-FU-Prodrugs (z. B. Capecitabin, Floxuridin, Tegafur) und Kombinationsarzneimitteln mit diesen Wirkstoffen oder anderen 5-Fluoropyrimidinen erfolgt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

Patienten, die eine antimykotische Therapie mit Flucytosin erhalten

Brivudin Aristo darf nicht bei Patienten, die eine antimykotische Therapie mit Flucytosin erhalten, angewendet werden, weil es ein Prodrug von 5-Fluorouracil (5-FU) ist.

Immunsupprimierte Patienten

Brivudin Aristo darf nicht bei immunsupprimierten Patienten (z. B. Patienten unter Krebs-Chemotherapie, immunsuppressiver Therapie) angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Da die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern nicht erwiesen sind, ist eine Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Brivudin Aristo darf nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Brivudin Aristo darf nicht zusammen mit 5-Fluorouracil (5-FU), einschließlich topischer 5-FU-Präparate, 5-FU-Prodrugs (z. B. Capecitabin, Floxuridin, Tegafur), oder Kombinationspräparaten mit diesen Wirkstoffen oder anderen 5-Fluoropyrimidinen (z. B. Flucytosin) angewendet werden. Vor Beginn einer Behandlung mit 5-Fluoropyrimidin enthaltenden Arzneimitteln muss ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Zudem sollte bei Patienten, die kürzlich Brivudin Aristo erhalten haben, als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme die DPD-Enzymaktivität ermittelt werden, bevor eine Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin enthaltenden Arzneimittel begonnen wird (siehe auch Abschnitt 4.5 und 4.8).

Brivudin Aristo sollte nicht angewendet werden, wenn die Hauterscheinungen bereits voll ausgeprägt sind.

Brivudin Aristo sollte bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen wie Hepatitis vorsichtig angewendet werden. Nach der Marktzulassung erhobene Daten deuten darauf hin, dass eine Ausdehnung der Behandlungsdauer über die empfohlenen 7 Tage hinaus das Risiko der Entstehung einer Hepatitis erhöht (siehe auch Abschnitt 4.8).

Da Brivudin Aristo den Hilfsstoff Lactose enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Arzneimittel darf nicht gleichzeitig mit 5-Fluorouracil, einschließlich topischer 5-FU-Präparate und 5-FU-Prodrugs (z. B. Capecitabin, Floxuridin, Tegafur), oder anderen 5-Fluoropyrimidinen (z. B. Flucytosin) angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Diese Wechselwirkung führt zu einer verstärkten Fluoropyrimidin-Toxizität und kann tödlich verlaufen.

Brivudin verursacht durch seinen Hauptmetaboliten Bromvinyluracil (BVU) eine irreversible Hemmung der Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD). DPD ist ein Enzym, das den Metabolismus sowohl von natürlichen Nucleosiden (z. B. Thymin) als auch von Pyrimidin-Derivaten, wie 5-Fluorouracil (5-FU), reguliert. Infolge dieser Enzymhemmung kommt es zu einer übermäßigen Exposition und verstärkten Toxizität von 5-FU.

Klinisch wurde der Nachweis erbracht, dass die volle funktionelle DPD-Enzymaktivität bei gesunden Erwachsenen nach einem Behandlungszyklus mit Brivudin Aristo (125 mg Brivudin einmal täglich für 7 Tage) 18 Tage nach der letzten Einnahme wiederhergestellt war.

Brivudin Aristo darf nicht gemeinsam mit 5-Fluorouracil oder anderen 5-Fluoropyrimidinen wie Capecitabin, Floxuridin und Tegafur (oder Kombinationspräparaten, die diese Wirkstoffe enthalten) oder Flucytosin angewendet werden. Vor Beginn einer Therapie mit 5-Fluoropyrimidin enthaltenden Arzneimitteln muss ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Zudem sollte bei Patienten, die kürzlich Brivudin Aristo erhalten haben, als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme die DPD-Enzymaktivität ermittelt werden, bevor eine Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin enthaltenden Arzneimittel begonnen wird.

Falls 5-FU und verwandte Arzneimittel versehentlich bei einem Patienten unter Behandlung mit Brivudin Aristo angewendet werden, müssen beide Arzneimittel sofort abgesetzt und wirkungsvolle Maßnahmen zur Verminderung der 5-FU-Toxizität getroffen werden. Es wird eine umgehende Hospitalisierung empfohlen, zudem sollten sämtliche Maßnahmen zur Vermeidung von systemischen Infektionen und Dehydratation ergriffen werden. Symptome einer 5-FU-Toxizität umfassen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und in schweren Fällen Stomatitis, Mukositis, toxische epidermale Ne-

krolyse, Neutropenie und Myelosuppression.

Dopaminerge Arzneimittel und/oder Parkinson-Krankheit

Erfahrungen nach der Marktzulassung deuten darauf hin, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Brivudin und dopaminergen Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit möglicherweise eine Chorea ausgelöst werden kann.

Sonstige Wechselwirkungen

Es wurde kein Potential für eine Induktion oder Hemmung des hepatischen P450-Enzymsystems nachgewiesen.

Nahrung besitzt keinen bedeutenden Einfluss auf die Resorption von Brivudin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Brivudin Aristo darf nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen. Fetotoxische Wirkungen wurden nur nach hohen Dosen festgestellt. Die Sicherheit von Brivudin Aristo während der Schwangerschaft beim Menschen wurde jedoch nicht nachgewiesen.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Brivudin und sein Hauptmetabolit

Bromvinyluracil (BVU) in die Muttermilch übergehen.

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

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

Beim Steuern von Fahrzeugen, Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Stand sollte berücksichtigt werden, dass in einigen Fällen über Benommenheit und Schläfrigkeit berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Brivudin wurde im Rahmen klinischer Studien bei mehr als 3.900 Patienten angewendet. Die schwerwiegendste, aber selten auftretende Nebenwirkung war Hepatitis. Diese Nebenwirkung wurde auch während der Anwendungsbeobachtung nach Marktzulassung dokumentiert.

Die einzige häufig auftretende Nebenwirkung bestand in Übelkeit (2,1 %). Die nächsthäufigsten Nebenwirkungen (gelegentlich und selten) betrafen die Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“. Berichte über Wirkungen von Brivudin auf das ZNS liegen auch aus der Anwendungsbeobachtung nach Marktzulassung vor.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes waren bei klinischer Anwendung des Produkts von Bedeutung und wurden auch im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach Marktzulassung gemeldet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen von Brivudin nach Systemorganklasse und abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Brivudin kann mit Chemotherapeutika vom 5-Fluoropyrimidin-Typ in Wechselwirkung treten. Diese führt zu einer Verstärkung der Fluoropyrimidin-Toxizität und kann tödlich verlaufen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

Symptome einer 5-FU-Toxizität umfassen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und in schweren Fällen Stomatitis, Mukositis, toxische epidermale Nekrolyse, Neutropenie und Myelosuppression (siehe auch Abschnitt 4.5).

Hepatotoxische Wirkungen sind sowohl in klinischen Studien als auch während der Anwendungsbeobachtung nach Marktzulassung aufgetreten.

Diese bestanden in entweder cholestatischer oder zytolytischer Hepatitis, cholesta-

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	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/Überempfindlichkeitsreaktionen (peripheres Ödem und Ödem im Bereich von Zunge, Lippen, Augenlidern, Larynx und Gesicht, Pruritus, Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen, Husten, Dyspnoe, Bronchokonstriktion)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie, Angsterkrankung	Halluzinationen, Verwirrheitszustand	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo, Somnolenz, Parästhesie	Dysgeusie, Tremor	Gleichgewichtsstörung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenschmerzen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie	Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Obstipation, Flatulenz		
Leber- und Gallenerkrankungen		Fettleber, erhöhte Leberenzyme	Hepatitis, erhöhte Bilirubin-konzentration im Blut	Akutes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Fixes Exanthem, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Knochenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit, grippeähnliche Erkrankung (Unwohlsein, Fieber, Schmerzen, Schüttelfrost)		

tischem Ikterus oder einem Anstieg der Leberenzyme. Die meisten Fälle von Hepatitis traten 3 bis 28 Tage nach Ende der 7-tägigen Behandlung auf. Nach Marktzulassung erhobene Daten deuten darauf hin, dass eine Ausdehnung der Behandlungsdauer über die empfohlenen 7 Tage hinaus das Risiko einer Hepatitis erhöht.

Kinder und Jugendliche

Brivudin wurde bei Kindern nicht untersucht und ist nicht für die Anwendung bei Kindern angezeigt. Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ist daher unbekannt.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde über keine akute Überdosierung von Brivudin Aristo berichtet. Nach einer absichtlichen oder versehentlichen Überdosierung sollte eine geeignete symptomatische und unterstützende Therapie eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Nucleoside und Nucleotide exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase
 ATC-Code: J05AB15

Brivudin, der Wirkstoff von Brivudin Aristo, gehört zu den potentesten Nucleosidanaloga, die die Replikation des Varicella-zoster-Virus (VZV) hemmen. Besonders empfindlich sind klinische VZV-Stämme.

In virusinfizierten Zellen durchläuft Brivudin eine Reihe von aufeinanderfolgenden Phosphorylierungen, die zur Bildung von Brivudin-Triphosphat führen. Dieses wiederum ist für die Hemmung der Virusreplikation verantwortlich. Die intrazelluläre Umwandlung von Brivudin in seine phosphorylierten Derivate wird durch viruskodierte Enzyme, vor allem Thymidinkinase, katalysiert. Die Phosphorylierung erfolgt ausschließlich in infizierten Zellen, was die hohe Selektivität von Brivudin für virale Zielstrukturen erklärt. Nach Bildung des Brivudin-Triphosphats in virusinfizierten Zellen persistiert es intrazellulär für mehr als 10 Stunden und interagiert mit der viralen DNA-Polymerase. Diese Interaktion führt zu einer wirksamen Hemmung der Virusreplikation.

Der Resistenzmechanismus beruht auf einer Defizienz der viralen Thymidinkinase (TK). Allerdings sind unter den Bedingungen der klinischen Anwendung eine chronische antivirale Therapie und eine Immunschwäche des Patienten Voraussetzungen

für eine Resistenzentwicklung, die beide in der vorgesehenen Indikation und Dosierung unwahrscheinlich sind.

Die Konzentration von Brivudin, welche *in vitro* die Virusreplikation zu hemmen kann (IC_{50}), liegt bei 0,001 µg/ml (0,0003–0,003 µg/ml). Daher bewirkt Brivudin eine etwa 200- bis 1.000fach stärkere *In-vitro*-Replikation von VZV als Aciclovir und Penciclovir. Die Brivudin-Plasmakonzentrationen bei Patienten, die die empfohlene Dosierung von 125 mg einmal täglich erhalten, zeigen maximale Spiegel ($C_{ss,max}$) von 1,7 µg/ml (entspricht der 1000fachen *In-vitro*- IC_{50}) und erreichen minimale Konzentrationen ($C_{ss,min}$) von 0,06 µg/ml (entspricht dem 60fachen IC_{50} -Wert). Brivudin zeichnet sich unter den Bedingungen eines floriden viralen Wachstums durch einen sehr schnellen Wirkungseintritt aus: Nach Exposition wird innerhalb von einer Stunde eine Hemmung der Virusreplikation um 50 % erreicht.

Brivudin zeigt auch bei Versuchstieren, die entweder mit dem Simian-Virus (Affen) oder mit dem Herpes-simplex-Virus Typ 1 (Mäuse und Meerschweinchen) infiziert wurden, eine antivirale Wirkung. Brivudin ist gegen Herpes-simplex-Virus Typ 1 wirksam, besitzt aber keine signifikante antivirale Aktivität gegen Herpes-simplex-Virus Typ 2.

Die Hemmung der Virusreplikation bildet die Grundlage für die Wirksamkeit von Brivudin Aristo bei Patienten durch eine beschleunigte Rückbildung von Hautmanifestationen im Frühstadium eines Herpes zoster.

Die hohe antivirale Wirksamkeit von Brivudin *in vitro* spiegelt sich in der überlegenen klinischen Wirksamkeit wider, die in klinischen Vergleichsstudien mit Aciclovir hinsichtlich der Zeit zwischen Beginn der Behandlung und letztmaligem Auftreten von Bläschen beobachtet wurde: Die mittlere Zeit verminderte sich unter Brivudin (13,5 Stunden) gegenüber Aciclovir (18 Stunden) um 25 %.

Darüber hinaus war das relative Risiko der Entwicklung einer postherpetischen Neuralgie (PHN) bei immunkompetenten Patienten im Alter von über 50 Jahren, die wegen eines Herpes zoster behandelt wurden, unter Brivudin (bei 33 % aller Patienten wurde über PHN berichtet) um 25 % niedriger als unter Aciclovir (bei 43 % aller Patienten wurde über PHN berichtet).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme von Brivudin Aristo wird Brivudin schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Brivudin beträgt etwa 30 % der oralen Dosis von Brivudin Aristo, was auf einen beträchtlichen First-Pass-Effekt zurückzuführen ist. Die mittlere maximale Plasmakonzentration nach einer oralen Dosis von 125 mg beträgt im Steady State 1,7 µg/ml und wird 1 Stunde nach Gabe erreicht. Nahrung verzögert die Resorption von Brivudin leicht, hat aber keinen Einfluss auf die Gesamtmenge des resorbierten Arzneimittels.

Verteilung

Brivudin zeigt ein großes Verteilungsvolumen (75 l) und wird dementsprechend um-

fassend in Geweben verteilt. Brivudin weist eine ausgeprägte Plasmaproteinbindung auf (>95 %).

Biotransformation

Brivudin wird durch das Enzym Pyrimidinphosphorylase, das die Zuckerkomponente abspaltet, schnell zu Bromvinyluracil (BVU) metabolisiert. Dabei handelt es sich um einen Metaboliten ohne virostatistische Aktivität. BVU ist der einzige im menschlichen Plasma nachweisbare Metabolit, und seine maximale Plasmakonzentration übersteigt die der Muttersubstanz um das Zweifache. BVU wird weiter zu Uracilessigsäure abgebaut, dem hauptsächlich polaren Metaboliten im menschlichen Urin, der im Plasma jedoch nicht nachweisbar ist.

Elimination

Brivudin wird mit einer Gesamt-Clearance von 240 ml/min effizient aus dem Körper ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit von Brivudin im Plasma beträgt etwa 16 Stunden. Brivudin wird mit dem Urin ausgeschieden (65 % der verabreichten Dosis), überwiegend als Uracilessigsäure und stärkeren polaren harnstoffähnlichen Verbindungen.

Weniger als 1 % der im Urin ausgeschiedenen Dosis von Brivudin Aristo entspricht unverändertem Brivudin. Die kinetischen Parameter von BVU hinsichtlich terminaler Halbwertszeit und Clearance bewegen sich in der gleichen Größenordnung wie die der Muttersubstanz.

Linearität/Nicht-Linearität

Innerhalb des Dosierungsbereichs von 31,25–125 mg wurde eine lineare Kinetik beobachtet. Der Steady State von Brivudin wird bei täglicher Anwendung von Brivudin Aristo nach 5 Tagen erreicht, wobei es keine Hinweise auf eine nachfolgende weitere Akkumulation gibt.

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Die wichtigsten kinetischen Parameter (AUC, C_{max} und terminale Halbwertszeit) von Brivudin fielen bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von 26 bis 50 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche bzw. <25 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche) und bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B–C) ähnlich aus wie bei Kontrollprobanden. Daher ist in diesen Fällen keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum kancerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren einer kurzzeitigen Anwendung für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte einer akuten und chronischen Toxizität wurden in Kurzzeitstudien nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die in langfristigen tierexperimentellen Studien erhobenen Daten mit einer täglichen Wirkstoffexposition, die nahe am klinischen Bereich lag,

werden für die Kurzzeitbehandlung beim Menschen als nicht bedeutsam angesehen. Das Zielorgan der Toxizität war bei allen in präklinischen Studien untersuchten Spezies die Leber.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactosemonohydrat
Crospovidon (Typ B)
Povidon K 30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer PVC-Aluminium-Blisterpackung mit 7 Tabletten pro Blisterpackung.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8 – 10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094 4200
Fax: +49 30 71094 4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2200744.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.09.2018

10. STAND DER INFORMATION

09.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin