

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daraprim

25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 25 mg Pyrimethamin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, runde, bikonvexe Tabletten, die auf der einen Seite mit einer Bruchrinne und der Prägung GS A3A versehen sind.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Toxoplasmose einschließlich okulärer und kongenitaler Infektionen bei immunkompetenten und immungeschwächten Patienten.

Zur Behandlung der Toxoplasmose muss Pyrimethamin immer in Kombination mit einem synergistischen Arzneimittel wie z. B. Sulfadiazin angewendet werden.

Daraprim soll nicht als Monotherapie eingesetzt werden.

Die Anwendung von Daraprim sollte gemäß der anerkannten aktuellen Therapie-Leitlinien erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Daraprim wird zusammen mit Sulfadiazin oder einem anderen geeigneten Antibiotikum nach dem Behandlungsschema angewendet:

Siehe Tabelle 1

Falls Einzeldosierungen unter 25 mg benötigt werden, sollten entsprechend dosierte Darreichungen unter pharmazeutischer Aufsicht hergestellt werden. Außerdem ist die entsprechende Produktinformation des synergistischen Arzneimittels, insbesondere auch zur Dosierung bei Neugeborenen zu berücksichtigen.

Behandlung der Toxoplasmose bei immungeschwächten Erwachsenen und Jugendlichen

Zur Behandlung von Patienten mit einer stark ausgeprägten Immunschwäche, besonders Patienten mit einer Toxoplasmose-Enzephalitis als Komplikation von AIDS, gibt es kein festes Behandlungsschema. Die folgenden alternativen Dosierungsschemata wurden bei Erwachsenen angewendet und erbrachten eine Kontrolle der Symptome, aber keine Heilung. Es kann daher notwendig sein, eine Dauertherapie mit Daraprim in Kombination mit anderen Arzneimitteln durchzuführen:

Siehe Tabelle 2

Tabelle 1: Behandlung der Toxoplasmose bei immunkompetenten Personen

	1. Tag (Initialdosis)	Tägliche Dosis	
Erwachsene und Kinder über 6 Jahre	4 Tabletten (100 mg Pyrimethamin)	1 bis 2 Tabletten (25 bis 50 mg Pyrimethamin)	
Kinder von 3 bis 6 Jahren	2 mg/kg KG (max. 2 Tabletten/50 mg Pyrimethamin)	1 mg/kg KG (max. 1 Tablette/25 mg Pyrimethamin)	
Kinder von 10 Monaten bis 2 Jahren	–	1 mg/kg KG (max. 1 Tablette/25 mg Pyrimethamin)	
Kinder von 3 bis 9 Monaten	–	6,25 mg Pyrimethamin täglich	
Säuglinge unter 3 Monaten (kongenitale Toxoplasmose)	1. und 2. Tag	anschließend für 6 Monate	anschließend für weitere 6 Monate
	1 mg/kg zweimal täglich	1 mg/kg einmal täglich	1 mg/kg dreimal pro Woche

Tabelle 2: Behandlung der Toxoplasmose bei immungeschwächten Erwachsenen und Jugendlichen

	Initialdosis	Tägliche Dosis
1. Alternative	4 Tabletten (100 mg Pyrimethamin) täglich über 2 bis 3 Tage	1 bis 2 Tabletten (25 bis 50 mg Pyrimethamin)
2. Alternative	–	1 bis 2 Tabletten (25 bis 50 mg Pyrimethamin)

Außerdem ist die entsprechende Produktinformation des synergistischen Arzneimittels zu berücksichtigen.

Behandlung der Toxoplasmose bei immungeschwächten Kindern

Zur Behandlung von Kindern mit Immunschwäche liegen keine speziellen Dosierungsempfehlungen vor. Bitte beachten Sie die oben genannten Dosierungsempfehlungen für immunkompetente Kinder (Tabelle 1).

Bei allen Patienten, die Daraprim erhalten, ist eine Folsäure-Substitution (in Form von Kalziumfolinat) vorzunehmen, um das Risiko einer Knochenmarkdepression zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bisher liegen keine genauen Informationen zur Anwendung von Daraprim bei älteren Patienten vor. Es ist allerdings theoretisch möglich, dass bei älteren Patienten ein Folsäuremangel eher zu erwarten ist, wenn Daraprim in den zur Behandlung der Toxoplasmose empfohlenen Dosierungen angewendet wird.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Daraprim bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Daher sollte Daraprim bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Daten zur Anwendung von Pyrimethamin bei Patienten mit Lebererkrankungen sind begrenzt vorhanden. Daraprim sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Es gibt keine generellen Empfehlungen zur Dosisreduktion für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Eine Dosisreduktion sollte jedoch im Einzelfall erwogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Die Einnahme erfolgt am besten nach dem Essen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

Da Daraprim gemäß der Indikation in Kombination mit einem weiteren Arzneimittel einzunehmen ist, ist die entsprechende Produktinformation des synergistischen Arzneimittels zu berücksichtigen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Im 1. Trimenon der Schwangerschaft soll Daraprim nicht angewendet werden (siehe 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).
- Stillzeit.

Da Daraprim gemäß der Indikation in Kombination mit einem weiteren Arzneimittel einzunehmen ist, ist die entsprechende Produktinformation des synergistischen Arzneimittels zu berücksichtigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beeinträchtigung der Hämatopoese

Bei den empfohlenen täglichen Dosen von Daraprim ist bei 25 bis 50 % der Patienten eine Beeinträchtigung der Blutbildung zu beobachten. Die Wahrscheinlichkeit, dass es infolge der Behandlung mit Daraprim zu einer Anämie, Leukozytopenie oder Thrombozytopenie kommt, wird durch gleichzeitige Gabe von Kalziumfolinat reduziert (siehe Abschnitt 4.8).

Prävention hämatologischer Toxizität

Während der Behandlung mit Daraprim ist eine Folsäure-Substitution vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.2). Da die Gabe von Folsäure aufgrund der Inhibition der Dihydrofolatreduktase keine Behebung eines Folsäuremangels bewirkt, sollte Kalziumfolinat

gegeben werden. Kontrollen des Blutbilds sollten wöchentlich während der Behandlung und nach Behandlungsende für weitere zwei Wochen durchgeführt werden. Bei immunsupprimierten Patienten sollte das Blutbild zweimal wöchentlich kontrolliert werden. Bei Anzeichen eines Folsäuremangels muss die Behandlung mit Daraprim abgebrochen werden und die Gabe hoher Dosen Kalziumfolinat erfolgen.

Daraprim kann bei Patienten, die krankheitsbedingt oder durch Mangelernährung hierfür prädisponiert sind, einen Folsäuremangel verstärken. Bei Patienten, die aufgrund eines Folsäuremangels an einer megaloblastären Anämie leiden, sollten Risiko und Nutzen vor Beginn einer Behandlung mit Daraprim besonders sorgfältig abgewogen werden.

Krampfanfälle

Mit besonderer Vorsicht sollte die Anwendung von Daraprim bei Patienten mit Krampfanfällen in der Krankenvorgeschichte vorgenommen werden; hohe Initialdosen sollten bei diesen Patienten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.8).

Risiko einer Kristallurie

Wenn Daraprim zusammen mit einem Sulfonamid angewendet wird, ist bei der Einnahme auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr zu achten, um das Risiko einer Kristallurie zu verringern.

Vorsichtsmaßnahmen für andere Antibiotika (z. B. Sulfadiazin)

Da Daraprim zusammen mit einem anderen Antibiotikum (z. B. Sulfadiazin) gegeben wird, müssen die für die Anwendung dieses Arzneimittels geltenden Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Daraprim nicht einnehmen.

Daraprim enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folsäure-Inhibitoren/Substanzen, die zu einer Myelosuppression führen können

Daraprim kann aufgrund seines Wirkmechanismus den Folsäurespiegel weiter herabsetzen bei Patienten, die andere Folsäure-Inhibitoren oder Substanzen, die zu einer Myelosuppression führen können (z. B. Cotrimoxazol, Trimethoprim, Proguanil, Zidovudin oder zytostatische Substanzen wie Methotrexat), erhalten.

Bei Patienten, die an akuter myeloischer Leukämie litten, wurde das Auftreten einer Knochenmarkaplasie mit tödlichem Ausgang mit der gleichzeitigen Anwendung von Daunorubicin, Cytarabin und Daraprim in Zusammenhang gebracht.

Wird Daraprim zusammen mit Trimethoprim/Sulfonamid-haltigen Arzneimittelkombinationen angewendet, kann es gelegentlich zum Auftreten von Reifungsstörungen der roten Blutkörperchen (Megaloblastenanämie) kommen.

Methotrexat

Bei Kindern mit Leukämie mit Beteiligung des zentralen Nervensystems sind nach gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat und Daraprim Krampfanfälle aufgetreten.

Malariamittel

Gelegentlich wurde von Krampfanfällen berichtet, wenn Daraprim in Kombination mit Malariamitteln angewendet wurde.

Lorazepam

Die gleichzeitige Gabe von Daraprim und Lorazepam kann zu einer leichten Schädigung der Leber führen.

Antazida/Kaolin

In-vitro-Daten lassen vermuten, dass die Absorption von Pyrimethamin durch Antazida und Kaolin (einem Mittel gegen Diarrhö) herabgesetzt wird.

Substanzen mit hoher Proteinbindung

Pyrimethamin kann andere Wirkstoffe aus Proteinbindungsstellen verdrängen und folglich zu erhöhten freien Konzentrationen dieser Wirkstoffe führen. Dies kann insbesondere für Wirkstoffe mit hoher Proteinbindung bei gleichzeitig enger therapeutischer Breite von klinischer Relevanz sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aufgrund der Wirkung von Pyrimethamin auf den Folsäurestoffwechsel besteht ein theoretisches Risiko für fötale Missbildungen beim Menschen. Es liegen Erfahrungen zur Anwendung von Pyrimethamin in Kombinationstherapie zur Behandlung der Toxoplasmose während der Schwangerschaft vor. Über je einen Fall von Down Syndrom und Gastroschisis wurde bei *in utero* exponierten Kindern berichtet. In mehreren anderen Studien wurde jedoch kein Zusammenhang mit der Einnahme von Pyrimethamin in der Schwangerschaft und einem erhöhten Fehlbildungsrisiko festgestellt. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte Pyrimethamin teratogene Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Daraprim darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Während der Schwangerschaft ist eine Behandlung mit Daraprim nur indiziert, wenn die Infektion der Plazenta oder des Fötus nachgewiesen wurde oder wenn für die Mutter das Risiko ernsthafter Krankheitsfolgen besteht. Allerdings sollte in Anbetracht des theoretischen Risikos fötaler Missbildungen durch die Gabe von Daraprim in der frühen Schwangerschaft die Anwendung einer Kombinationstherapie mit Daraprim auf das 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft beschränkt werden. Für die Frühschwangerschaft wird eine Alternativtherapie empfohlen.

Während der Anwendung von Pyrimethamin bei schwangeren Frauen muss immer auch ein Folsäuresupplement (Kalziumfolinat) gegeben werden.

Stillzeit

Da Pyrimethamin in die Muttermilch gelangt, darf während der Dauer der Behandlung nicht gestillt werden. Ist eine Behandlung erforderlich, muss abgestillt werden.

Fertilität

In Tierstudien wurde die männliche Fortpflanzungsfähigkeit durch Pyrimethamin beeinträchtigt. Es wurde eine Hemmung der Spermatogenese beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Effekte waren jedoch reversibel. Ähnliche Beobachtungen sind beim Menschen bisher nicht beschrieben.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Daraprim auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da bei einigen Patienten Schwindel oder Krampfanfälle auftreten können, ist bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und dem Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den unten angegebenen Häufigkeiten der einzelnen Nebenwirkungen handelt es sich um Schätzungen, da Daten zur genauen Berechnung der Häufigkeit nicht verfügbar sind. Darüber hinaus ist der mögliche Einfluss des gleichzeitig eingenommenen synergistischen Arzneimittels nicht bekannt. Einige Effekte können auch mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehen.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Da Pyrimethamin zusammen mit einem synergistischen Arzneimittel eingenommen werden muss, ist die Fachinformation des entsprechenden Arzneimittels hinsichtlich seiner unerwünschten Wirkungen zu beachten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Im Falle von schweren, akuten Überdosierungen treten Erbrechen und Krampfanfälle auf. Ataxie, Tremor und Atemdepression können ebenfalls auftreten.

Chronische Überdosierung kann aufgrund eines Folsäuremangels zur Knochenmarkdepression (megaloblastäre Anämie,

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie ¹	Leukozytopenie ¹ , Thrombozytopenie ¹		Panzytopenie ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel		Krampfanfälle ²
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Pneumonie mit zellulärer und eosinophiler pulmonaler Infiltration ³
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Durchfall			Kolik, Ulzerationen der Mundschleimhaut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag		ungewöhnliche Hautverfärbungen	Dermatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Fieber	

¹ Bei den für die Toxoplasmose-Therapie empfohlenen täglichen Dosen von Daraprim ist bei 25 bis 50 % der Patienten eine Beeinträchtigung der Blutbildung zu beobachten. Die Wahrscheinlichkeit, dass es infolge der Behandlung mit Daraprim zu einer Anämie, Leukozytopenie oder Thrombozytopenie kommt, wird durch gleichzeitige Gabe von Kalziumfolinat reduziert (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Panzytopenie, die mit Folsäure (in Form von Kalziumfolinat) behandelbar ist, wurde bei Patienten, bei denen ein vorbestehender Folsäuremangel angenommen wurde, berichtet. Tödliche Fälle traten dann auf, wenn keine Folsäurebehandlung (mit Kalziumfolinat) vorgenommen wurde.

² Siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.7.

³ Hierüber wurde berichtet, wenn Pyrimethamin einmal wöchentlich mit Sulfadoxin verabreicht wurde.

Leukozytopenie, Thrombozytopenie) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollte dem Patienten allgemein unterstützende Maßnahmen, einschließlich des Freihaltens der Atemwege, zugeführt werden. Darüber hinaus ist möglichen Krampfanfällen vorzubeugen, ggf. sind diese zu behandeln.

Zur Gewährleistung einer optimalen Diurese ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Um einem möglichen Folsäuremangel entgegenzuwirken, sollte bis zum Abklingen von Vergiftungsanzeichen Kalziumfolinat gegeben werden. Da bis zum Auftreten einer Leukozytopenie sieben bis zehn Tage nach Einnahme vergehen können, sollte Kalziumfolinat während des Risikozeitraums gegeben werden.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder, wo verfügbar, entsprechend der Empfehlung der nationalen Giftinformationszentrale erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiprotozoenmittel aus der Gruppe der Diaminopyrimidine, ATC-Code: P01BD01

Die antiparasitäre Wirkung von Pyrimethamin beruht auf seiner spezifischen Wirkung auf den Folsäuremetabolismus von Toxoplasma-Parasiten.

Die Hemmung der Dihydrofolatreduktase erfolgt mit viel höherer Affinität zu dem Enzym der Protozoen als zu dem menschlichen Enzym.

Wirkspektrum

Pyrimethamin ist wirksam gegen *Toxoplasma gondii*.

Die Wirksamkeit von Pyrimethamin gegen Toxoplasmen ist in Kombination mit Sulfonamiden deutlich gesteigert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften wird Pyrimethamin nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. In mehreren klinischen Untersuchungen an gesunden Probanden wurden starke interindividuelle Streuungen der Serumspitzenkonzentration festgestellt; Serumspitzenkonzentrationen wurden allgemein 2 bis 4 Stunden nach der Einnahme einer Dosis erreicht und können in großem Maße zwischen den Individuen variieren. Nach Einnahme täglicher Dosen von 25 mg Pyrimethamin schwanken die Konzentrationen zwischen 260 und 1411 ng/ml.

Verteilung

Pyrimethamin sammelt sich vor allem in den Nieren, der Lunge, der Leber und der Milz an. Pyrimethamin überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Nach Einnahme von 25 mg Pyrimethamin/Tag wurde in Toxoplasma-infizierter Zerebrospinalflüssigkeit 100 bis 246 ng/ml und nach Einnahme von 50 mg Pyrimethamin/Tag Konzentrationen von 417 bis 463 ng/ml gemessen. Bei Kindern, die pro kg Körpergewicht/Tag 1 mg Pyrimethamin erhielten, wurden in der Zerebrospinalflüssigkeit Konzentrationen von 80 bis 100 ng/ml gemessen. Bei HIV-infizierten Patienten im Stadium AIDS, die täglich Pyrimethamin erhielten, konnte gezeigt werden, dass die Konzentrationen von Pyrimethamin in der Zerebrospinalflüssigkeit etwa ein Fünftel der Blutkonzentrationen dieser Patienten betrug. Pyrimethamin überwindet die Plazentaschranke und gelangt in die Muttermilch.

Die Eiweißbindung von Pyrimethamin beträgt etwa 80 bis 90 %.

Biotransformation, Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel 85 Stunden, bei Kindern etwa 64

Stunden. Durchschnittlich < 4% des eingenommenen Arzneimittels werden innerhalb von 24 Stunden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Der Arzneistoff wird überwiegend in der Leber metabolisiert und langsam über die Niere ausgeschieden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Ausscheidung von Pyrimethamin verläuft nicht vorrangig über die Niere und die Ausscheidung von Pyrimethamin ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht signifikant beeinträchtigt. Es liegen allerdings keine Daten zur Anwendung von Daraprim bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Daher sollte Daraprim bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Metabolisierung von Pyrimethamin verläuft vorrangig über die Leber. Daten zur Anwendung von Pyrimethamin bei Patienten mit Lebererkrankungen sind begrenzt vorhanden. Daraprim sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur akuten und chronischen Toxizität war Pyrimethamin in hohen Dosen neurotoxisch. Bei allen getesteten Spezies traten zudem Blutbildungsstörungen auf (Leukozytopenie, megaloblastäre Anämie, Thrombozytopenie).

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung (Folsäuresubstitution [in Form von Kalziumfolinat] während der Behandlung) ist für Pyrimethamin ein klinisch relevantes genotoxisches Potential unwahrscheinlich.

Kanzerogenitätsstudien bei oraler Anwendung verliefen negativ.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität rief Pyrimethamin in Nagern, Kaninchen und dem Göttinger Mini-

schwein unterschiedliche Missbildungen hervor (Gaumenspalte und andere kraniofaziale Defekte, Neuralrohrdefekte, Gliedmaßendefekte). Bei einer Studie an Ratten führte Pyrimethamin zu einer reduzierten Spermienkonzentration und zu reduzierten Testesgewichten. Es zeigte sich aber kein Einfluss auf die Fertilität. Eine reversible Hemmung der Spermatogenese mit Fertilitätsstörungen zeigte sich in einer Studie bei Mäusen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Maisstärkehydrolysat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Docusat-Natrium.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Kaltform-PVC/PVDC-Aluminiumfolie
Originalpackungen mit 30 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: 6101907.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.05.2004

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

PAE 23438

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt