

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valdocef 500 mg Hartkapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 500 mg Cefadroxil, entsprechend 524,78 mg Cefadroxil-Monohydrat.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Brillantschwarz BN (E 151) 0,049 mg pro Hartkapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Valdocef Kapseln sind Hartgelatinekapseln der Größe 0 (ca. 21,70 x 7,65 mm), gefüllt mit homogenem hellgelbem Pulver. Die Farbe der unteren Kapselhälfte ist hellblau undurchsichtig, und die Farbe des Kapseldeckels ist blau undurchsichtig.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der folgenden, durch Cefadroxil-empfindliche Organismen (siehe Abschnitt 5.1) verursachten Infektionen, wenn eine orale Therapie angezeigt ist:

- Streptokokken-Pharyngitis und -Tonsillitis
- Unkomplizierte Harnwegsinfektionen
- Unkomplizierte Haut- und Weichteilinfektionen

Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach der Empfindlichkeit der Erreger, dem Schweregrad der Erkrankung sowie dem klinischen Zustand des Patienten (Nieren- und Leberfunktion).

Anwendungsgebiet	Erwachsene und Jugendliche (> 40 kg) mit normaler Nierenfunktion
Streptokokken-Pharyngitis und -Tonsillitis	1000 mg einmal täglich - über einen Zeitraum von mindestens 10 Tagen
Unkomplizierte Harnwegsinfektion	zweimal täglich 1000 mg

Unkomplizierte Infektionen der Haut und Weichteile	zweimal täglich 1000 mg
--	-------------------------

Chronische Harnwegsinfektionen können eine Behandlung über einen längeren Zeitraum mit wiederholter Empfindlichkeitsüberprüfung und klinischer Überwachung erforderlich machen.

Beeinträchtigte Nierenfunktion:

Die Dosis sollte entsprechend den Kreatinin-Clearance-Werten angepasst werden, um einer Akkumulation von Cefadroxil vorzubeugen. Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 50 ml/min oder weniger wird die Dosisreduktion nach folgendem Schema empfohlen:

Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Anfangsdosis	Folgedosis	Dosisintervall
50 - 25	1,4 – 2,5	1000 mg	500 mg – 1000 mg	alle 12 Stunden
25 - 10	2,5 – 5,6	1000 mg	500 mg – 1000 mg	alle 24 Stunden
10 - 0	> 5,6	1000 mg	500 mg – 1000 mg	alle 36 Stunden

Dosierung bei Hämodialyse-Patienten

Bei der Hämodialyse werden nach 6-8 Stunden 63 % einer Dosis von 1000 mg Cephalosporin eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Cephalosporin beträgt während der Dialyse etwa 3 Stunden. Hämodialyse-Patienten erhalten am Ende der Hämodialyse eine zusätzliche Dosis von 500-1000 mg.

Beeinträchtigte Leberfunktion:

Keine Dosisanpassung erforderlich.

*Kinder und Jugendliche*

Anwendungsgebiet	Kinder (< 40 kg) mit normaler Nierenfunktion
Streptokokken-Pharyngitis und -Tonsillitis	einmal täglich 30 mg/kg/Tag für mindestens 10 Tage
Unkomplizierte Harnwegsinfektion	30-50 mg/kg/Tag aufgeteilt in zwei Tagesdosen
Unkomplizierte Infektionen der Haut und Weichteile	30-50 mg/kg/Tag aufgeteilt in zwei Tagesdosen

*Kinder ab 6 Jahren*

Für Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg beträgt die übliche Dosis zweimal täglich 500 mg.

*Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren*

Cefadroxil 500 mg Hartkapseln werden für Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren nicht empfohlen. Für jüngere Kinder stehen flüssige orale Darreichungsformen (Cefadroxil 250 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) zur Verfügung.

Kinder (<40 kg) mit Niereninsuffizienz

Bei Kindern mit Niereninsuffizienz und bei Kindern, die sich einer Hämodialyse unterziehen müssen, ist Cefadroxil nicht indiziert.

### Ältere Patienten

Da Cefadroxil über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Dosis erforderlichenfalls wie unter „*Beeinträchtigte Nierenfunktion*“ beschrieben angepasst werden.

### Art der Anwendung

Die Bioverfügbarkeit wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt und Cefadroxil kann daher zu den Mahlzeiten oder auf leeren Magen eingenommen werden. Bei Magen-Darm-Störungen kann es mit der Nahrung verabreicht werden.

Die Kapseln werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

### Dauer der Behandlung

Nach Abklingen der akuten klinischen Symptome oder bei Hinweisen auf eine bakterielle Eradikation sollte die Behandlung über weitere 2 bis 3 Tage fortgeführt werden. Bei durch *Streptococcus pyogenes* verursachten Infektionen kann eine Behandlung über 10 Tage in Betracht gezogen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Bekannte schwere Reaktionen auf Penicilline oder andere Betalaktame.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Allgemeine Überlegungen

Penicillin ist das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* und zur Prophylaxe von rheumatischem Fieber. Die Daten zu Cefadroxil sind noch nicht ausreichend stichhaltig für eine Anwendung zur Prophylaxe.

Forcierte Diurese führt zu einer Abnahme der Cefadroxil-Blutspiegel.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Patienten mit bekannten schweren Allergien oder Asthma ist besondere Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit bekannter nicht schwerer Überempfindlichkeit gegen Penicillin oder andere Nicht-Cephalosporin-Betalaktame sollte Cefadroxil mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden, da hier Kreuzallergien auftreten (Häufigkeit 5-10 %).

Bei Auftreten allergischer Reaktionen (Urtikaria, Exanthem, Pruritus, Blutdruckabfall und erhöhte Herzfrequenz, Atemprobleme, Kollaps usw.) muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen und es müssen geeignete Gegenmaßnahmen eingeleitet werden (Sympathomimetika, Kortikosteroide und/oder Antihistaminika).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Dosierung muss entsprechend dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Gastrointestinale Störungen in der Vorgeschichte

Cefadroxil muss bei Patienten mit anamnestisch bekannten gastrointestinalen Störungen, besonders bei Kolitis, mit Vorsicht angewendet werden.

### Langzeitanwendung

Insbesondere bei längerer Anwendung sind häufige Kontrollen des Blutbildes sowie regelmäßige Leber- und Nierenfunktionstests angeraten.

### Übermäßiges Wachstum nicht empfindlicher Mikroorganismen

Wie bei anderen Antibiotika kann die längere Anwendung von Cefadroxil zu einem vermehrten Wachstum von *Candida* führen. Eine längerfristige Anwendung kann auch zu einem übermäßigen Wachstum anderer nicht empfindlicher Mikroorganismen führen (z. B. Enterokokken und *Clostridium difficile*), was eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Das Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis wurde mit fast allen Antibiotika, einschließlich Cefadroxil berichtet und kann in ihrem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen. Diese Diagnose sollte bei Patienten, die während oder nach der Verabreichung von Cefadroxil Durchfall bekommen, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8). Ein Absetzen der Therapie mit Cefadroxil und die Einleitung einer gegen *Clostridium difficile* gerichteten Behandlung sind in Erwägung zu ziehen. Peristaltik-hemmende Arzneimittel dürfen nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Beeinflussung diagnostischer Tests

Das Ergebnis des Coombs-Tests kann während oder nach der Behandlung mit Cefadroxil vorübergehend positiv sein. Dies gilt auch für Coombs-Tests bei Neugeborenen, deren Mütter vor der Geburt mit Cephalosporinen behandelt wurden.

Falsch positive Ergebnisse können bei Glukose-Urintests auftreten, die eine Kupfer-Reduktions-Methode (Benedict-Lösung, Fehling-Lösung, Clintest) verwenden. Es wird empfohlen, die Glucose-Oxidase-Methode zu verwenden.

### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile

Valdocef enthält Brillantschwarz BN (E 151), das allergische Reaktionen verursachen kann.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### ***Kontraindizierte gleichzeitige Behandlungen***

- Cefadroxil darf nicht mit bakteriostatischen Antibiotika kombiniert werden (z. B. Tetracyclin, Erythromycin, Sulfonamiden, Chloramphenicol), da antagonistische Wirkungen auftreten können.
- Eine Behandlung mit Cefadroxil in Kombination mit Aminoglykosid-Antibiotika, Polymyxin B, Colistin oder hoch dosierten Schleifendiuretika ist zu vermeiden, da solche Kombinationen nephrotoxische Wirkungen verstärken können.

### ***Nicht empfohlene gleichzeitige Behandlungen***

- Bei gleichzeitiger Langzeitanwendung mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern sind häufige Kontrollen der Gerinnungsparameter erforderlich, um hämorrhagische Komplikationen zu vermeiden.

### ***Warnhinweise***

- Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann zu erhöhten und länger anhaltenden Cefadroxil-Konzentrationen in Serum und Galle führen.
- Cefadroxil bindet an Cholestyramin, was zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Cefadroxil führen kann.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Obwohl tierexperimentelle Studien und die klinische Erfahrung keine Hinweise auf Teratogenität gezeigt haben, ist die Sicherheit der Anwendung von Cefadroxil während der Schwangerschaft nicht belegt.

### Stillzeit

Cefadroxil geht in geringen Konzentrationen in die Muttermilch über, was beim Säugling zu Sensibilisierung, Diarrhö oder Besiedlung der Schleimhaut mit Pilzen führen kann.

Die Verwendung von Cefadroxil während der Schwangerschaft und bei stillenden Müttern sollte daher sehr restriktiv gehandhabt werden.

### Fertilität

An Mäusen und Ratten wurden Reproduktionsstudien durchgeführt, die keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität ergaben.

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

Cefadroxil kann Kopfschmerzen, Benommenheit, Nervosität, Schlaflosigkeit und Müdigkeit verursachen und kann so die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit geordnet. Folgende Beschreibung wird verwendet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen treten bei etwa 6 % bis 7 %\* der behandelten Patienten auf.

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig <math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math></b>	<b>Gelegentlich <math>\geq 1/1.000, &lt; 1/100</math></b>	<b>Selten <math>\geq 1/10.000, &lt; 1/1.000</math></b>	<b>Sehr selten <math>&lt; 1/10.000</math></b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Klinische Erscheinungen aufgrund des Wachstums von opportunistischen Organismen (Pilze) wie z. B. vaginale Mykosen, Soor (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose: seltene Fälle bei längerer Anwendung, die nach Absetzen der Therapie abklingen	Hämolytische Anämie immunologischen Ursprungs
Erkrankungen des Immunsystems			Serumkrankheit-artige Reaktionen	Allergische Reaktion vom

				Soforttyp (anaphylaktischer Schock) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems				Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Nervosität
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Glossitis (siehe Abschnitt 4.4)			Pseudomembranöse Kolitis wurde berichtet (kann im Schweregrad von mild bis lebensbedrohlich reichen) (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestase und idiosynkratische Leberinsuffizienz wurden berichtet. Geringfügiger Anstieg der Serum-Transaminasen (ASAT, ALAT) und der alkalischen Phosphatasen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautausschlag, allergisches Exanthem, Urtikaria		Angioneurotisches Ödem	Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme wurden berichtet
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Interstitielle Nephritis (siehe Abschnitt 4.4)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Arzneimittelfieber	Müdigkeit
Untersuchungen				Direkt und indirekt positive Coombs-Tests (siehe Abschnitt 4.4)

\*Häufigkeit vermuteter unerwünschter Ereignisse in einer mit 904 Patienten nach der Markteinführung durchgeführten Beobachtungsstudie.

### 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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/anzuzeigen>

## **4.9 Überdosierung**

In dieser Hinsicht stehen zu Cefadroxil bisher keine klinischen Berichte zur Verfügung. Vor dem Hintergrund der mit anderen Cephalosporinen gesammelten Erfahrungen sind jedoch die folgenden Symptome möglich: Übelkeit, Halluzinationen, Hyperreflexie, extrapyramidale Symptome, Bewusstseinsbeeinträchtigung bis hin zu Koma und Nierenfunktionsstörungen. Erste Hilfe nach Einnahme toxischer Dosen: Sofortiges Herbeiführen von Erbrechen oder Magenspülung, falls notwendig, Hämodialyse. Den Wasser- und Elektrolythaushalt überwachen und gegebenenfalls korrigieren, Nierenfunktion überwachen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Beta-Lactam Antibiotika, Cephalosporine der ersten Generation, ATC-Code: J01DB05

#### Wirkmechanismus

Cefadroxil ist ein Cephalosporin zur oralen Anwendung, das die Synthese der Bakterienwand bei der Zellteilung hemmt, indem es an ein oder mehrere Penicillin-bindende Proteine bindet. Hieraus resultieren die Bildung einer defekten, osmotisch instabilen Zellwand und die Lyse der Bakterienzelle.

#### Resistenz

Cefadroxil kann wirksam sein gegen Organismen, die verschiedene Arten von Beta-Laktamasen (z. B. TEM-1) in geringen bis mäßigen Mengen produzieren. Dennoch wird es inaktiviert durch Beta-Laktamasen, wie viele der Beta-Laktamasen mit erweitertem Spektrum und chromosomale Cephalosporinasen, wie z. B. AmpC-Enzyme, die Cephalosporine effizient hydrolysieren können. Es kann nicht erwartet werden, dass Cefadroxil wirksam gegen Bakterien mit Penicillin-bindenden Proteinen ist, die eine verminderte Affinität zu Beta-Laktam-Antibiotika haben. Resistenz kann auch durch Impermeabilität der Bakterienwand oder bakterielle Efflux-Pumpen für das Medikament begründet sein. Es können mehrere dieser Resistenzmechanismen im gleichen Erreger vorhanden sein.

*In vitro* sind die oralen Cephalosporine der 1. Generation gegen grampositive Mikroorganismen weniger wirksam als Penicillin G und V, und gegen *H. influenzae* weniger wirksam als Aminopenicilline.

#### Breakpoints (Grenzwerte)

Folgende minimale Hemmkonzentration (MHK)-Breakpoints wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für Cefadroxil festgelegt:

(Breakpoint-Tabellen für die Interpretation der MHK und Hemmzonendurchmesser, Version 3.1, Februar 2013):

Cefadroxil (Tabelle der Klinischen Breakpoints, EUCAST)	MHK-Grenzwerte	
	S ≤	R >
Enterobacteriaceae (nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen)	16	16
Staphylococcus spp.	Anmerkung 1	Anmerkung 1
Streptococcus-Gruppen A, B, C und G	Anmerkung 2	Anmerkung 2
Nicht speziesspezifische Grenzwerte	IE	IE

Anmerkung 1: Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cephalosporinen wird aus der Empfindlichkeit gegenüber Cefoxitin abgeleitet, außer Ceftazidim, Cefixim und Cefibuten, für die keine Grenzwerte vorliegen und die nicht bei Staphylokokken-Infektionen eingesetzt werden sollten. Einige Methicillin-resistente *S. aureus* Stämme sind empfindlich gegenüber Ceftarolin.

Anmerkung 2: Die Beta-Lactam-Empfindlichkeit von beta-hämolyisierenden Streptokokken der Gruppen A, B, C und G wird aus der Empfindlichkeit gegenüber Penicillin abgeleitet.

I.E.: Es gibt keine ausreichenden Beweise, dass die fragliche Spezies ein gutes Ziel für die Therapie mit dem Arzneimittel ist.

#### PK/PD-Beziehung

Für die Cephalosporine zeigt sich, dass der wichtigste pharmakokinetisch-pharmakodynamische Index, der mit der *in vivo* Wirksamkeit korreliert, der prozentuale Anteil des Dosierungsintervalls ist, während dem die Konzentration des ungebundenen Wirkstoffes oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für die jeweilige Ziel-Spezies (d. h. %T>MHK) liegt.

#### Empfindlichkeit

Die Prävalenz einer Resistenz gegenüber einzelnen Spezies kann geografisch und über die Zeit variieren. Örtliche Informationen zu Resistenzen sind daher wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Gegebenenfalls ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die lokale Resistenzsituation den Nutzen der Anwendung des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionen in Frage stellt.

#### **Häufig empfindliche Spezies**

##### Gram-positive Aerobier

*Streptococcus* Gruppen B, C und G

*Streptococcus pyogenes*\*

#### **Spezies, bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein können**

##### Gram-positive Aerobier

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich)\*

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>§</sup>

##### Gram-negative Aerobier

*Citrobacter diversus*<sup>§</sup>

*E. coli*<sup>§</sup>

*K. pneumoniae*<sup>§</sup>

*K. oxytoca*<sup>§</sup>

*P. mirabilis*\*§

### **Von Natur aus resistente Organismen**

#### Gram-positive Aerobier

*Enterococci*

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistent)

*Staphylococcus epidermidis* (Methicillin-resistent)

*Streptococcus pneumoniae* (Penicillin-intermediär und resistent)

#### Gram-negative Aerobier

*Acinetobacter spp.*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter spp.*

*Morganella morganii*

*P. vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

*H. influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

#### Andere Spezies

*Chlamydia spp*

*Mykoplasma spp*

*Legionella spp*

\* Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen klinischen Indikationen nachgewiesen.

§ Spezies mit natürlicher intermediärer Empfindlichkeit

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Cefadroxil nahezu vollständig resorbiert. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat praktisch keinen Einfluss auf die Resorption (AUC).

### Verteilung

Nach oralen Dosen von 500 mg (1000 mg) werden die Spitzen-Plasmakonzentrationen in Höhe von etwa 16 (30) µg/ml nach 1 bis 1,3 Stunden erreicht. Cefadroxil wird zu 18 % bis 20 % an Plasmaproteine gebunden. Cephalosporine gehen nicht in den Liquor cerebrospinalis über und sollte nicht zur Behandlung einer Meningitis eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.1).

### Biotransformation

Cefadroxil wird nicht metabolisiert.

### Elimination

Cefadroxil wird wesentlich langsamer ausgeschieden als vergleichbare orale Cephalosporine (Halbwertszeit: ungefähr 1,4 bis 2,6 Stunden), sodass die Zeitabstände zwischen den Einzeldosen auf 12 bis 24 Stunden erhöht werden können. Etwa 90 % der Substanz werden innerhalb von 24 Stunden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Cefadroxil kann mittels Hämodialyse aus dem Organismus entfernt werden.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Elimination ist verzögert, weshalb das Dosierungsintervall verlängert werden muss (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose  
Natriumdodecylsulfat (E 487)  
Magnesiumstearat  
Titandioxid (E 171)  
Patentblau (E 131)  
Brillantschwarz BN (E 151)  
Gelatine

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Kapseln sind in Standard-Blisterpackungen aus Aluminium-transparenter PVC-Folie verpackt, jede Blisterpackung enthält 8 Kapseln.

Ein Umkarton enthält 16 Kapseln (2 Blister) und eine Packungsbeilage.

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

Keine besonderen Anforderungen.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Alkaloid-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4,  
1231 Ljubljana - Črnuče  
Slowenien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

135110

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

27.8.2013

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2016

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.