



DRIPONIN® 3 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DRIPONIN® 3 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 3 mg Ivermectin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, weiße bis fast weiße, flach abgeschrägte Tabletten mit einem Durchmesser von 5,5 mm und einer Höhe von 2,1 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der Skabies (verursacht durch *Sarcoptes scabiei*) bei Menschen. Die Behandlung ist gerechtfertigt, wenn die Diagnose der Skabies klinisch und/oder durch parasitologische Untersuchungen gesichert ist. Ohne eine gesicherte Diagnose stellt ein Pruritus allein keine Indikation dar.
- Behandlung der gastrointestinalen Strongyloidiasis (Anguillulosis).
- Behandlung einer vermuteten oder diagnostizierten Mikrofilariämie bei Patienten mit durch *Wuchereria bancrofti* verursachten lymphatischen Filariose.

Es sind die offiziellen Leitlinien zu beachten. Hierzu gehören in der Regel die Leitlinien der WHO und der Gesundheitsbehörden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung der Skabies

Empfohlen wird die einmalige orale Gabe von 200 Mikrogramm Ivermectin pro kg Körpergewicht.

Gewöhnliche Skabies

Von einer definitiven Abheilung kann erst 4 Wochen nach der Behandlung ausgegangen werden. Auch anhaltender Pruritus oder Kratzläsionen rechtfertigen keine zweite Behandlung innerhalb dieses Zeitraums.

Die Gabe einer zweiten Dosis innerhalb von 2 Wochen nach der ersten Gabe sollte nur erwogen werden,

- wenn neue spezifische Läsionen auftreten,
- wenn der parasitologische Befund zu diesem Zeitpunkt positiv ist.

Ausgedehnte und Skabies crustosa (Krustenskabies)

Bei dieser schweren Infektionsform kann für den Therapieerfolg eine zweite Dosis Ivermectin innerhalb von 8 bis 15 Tagen und/oder eine begleitende topische Behandlung erforderlich sein.

Hinweise für Skabies-Patienten

Kontaktpersonen, insbesondere Familienangehörige und Partner, sollten so bald wie möglich untersucht werden und gegebenenfalls sofort eine Skabies-Therapie erhalten.

Hygienemaßnahmen zur Verhinderung einer erneuten Infektion (d. h. Fingernägel kurz und sauber halten) sind zu beachten und offizielle Empfehlungen zur Reinigung von Kleidung und Bettwäsche genau zu befolgen.

Behandlung der gastrointestinalen Strongyloidiasis

Empfohlen wird die einmalige orale Gabe von 200 Mikrogramm Ivermectin pro kg Körpergewicht.

Als Orientierungshilfe für die Dosierung pro kg Körpergewicht dient die folgende Tabelle:

KÖRPERGEWICHT (kg)	DOSIS (Anzahl der 3 mg-Tabletten)
15 bis 24	eine
25 bis 35	zwei
36 bis 50	drei
51 bis 65	vier
66 bis 79	fünf
≥ 80	sechs

Behandlung der durch *Wuchereria bancrofti* verursachten Mikrofilariämie

Zur Massenbehandlung der durch *Wuchereria bancrofti* verursachten Mikrofilariämie wird die einmalige orale Gabe im Abstand von sechs Monaten empfohlen. Die Dosis ist dabei so bemessen, dass ca. 150 bis 200 Mikrogramm pro kg Körpergewicht eingenommen werden.

In endemischen Gebieten, in denen das Arzneimittel nur einmal alle 12 Monate gegeben werden kann, beträgt die empfohlene Dosis 300 bis 400 Mikrogramm pro kg Körpergewicht, um eine entsprechende Unterdrückung der Mikrofilariämie bei den behandelten Patienten zu erreichen.

Als Orientierungshilfe für die Dosierung pro kg Körpergewicht dient die folgende Tabelle:

KÖRPERGEWICHT (kg)	DOSIS bei Anwendung im Abstand von 6 Monaten (Anzahl der 3 mg-Tabletten)	DOSIS bei Anwendung im Abstand von 12 Monaten (Anzahl der 3 mg-Tabletten)
15 bis 25	eine	zwei
26 bis 44	zwei	vier
45 bis 64	drei	sechs
65 bis 84	vier	acht

Alternativ bzw. falls keine Waagen vorhanden sind, kann die Dosis von Ivermectin im Rahmen von Massenkampagnen zur chemotherapeutischen Bekämpfung auch anhand

der Körpergröße des Patienten bestimmt werden:

KÖRPERGRÖSSE (cm)	DOSIS bei Anwendung im Abstand von 6 Monaten (Anzahl der 3 mg-Tabletten)	DOSIS bei Anwendung im Abstand von 12 Monaten (Anzahl der 3 mg-Tabletten)
90 bis 119	eine	zwei
120 bis 140	zwei	vier
141 bis 158	drei	sechs
> 158	vier	acht

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen unter 15 kg Körpergewicht ist für keines der Anwendungsgebiete erwiesen.

Ältere Patienten

An klinischen Studien mit Ivermectin nahmen nicht genügend Patienten ab 65 Jahren teil, um feststellen zu können, ob ältere Patienten anders auf Ivermectin ansprechen als jüngere Patienten. Andere Berichte zu klinischen Erfahrungen lassen keine Unterschiede im Ansprechen von älteren und jüngeren Patienten erkennen. Die Behandlung von älteren Patienten sollte generell mit Vorsicht erfolgen, da bei diesen Patienten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion häufiger beeinträchtigt sind und sie häufiger an Begleiterkrankungen leiden oder andere medikamentöse Behandlungen erhalten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Bei Kindern unter 6 Jahren sollten die Tabletten vor dem Schlucken zerkleinert werden.

Die Behandlung besteht aus einer oralen Einzeldosis, die mit Wasser auf leeren Magen einzunehmen ist.

Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit erfolgen. Zwei Stunden vor und nach der Einnahme sollte jedoch keine Mahlzeit eingenommen werden, da der Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Resorption nicht bekannt ist.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwen-dung

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktio-nen (SCARs)

Es wurde über schwere arzneimittelinduzier-te Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusam-menhang mit der Anwendung von Ivermectin berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreak-tionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hin-weisen, auftreten, sollte die Behandlung mit Ivermectin unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient unter Anwendung von Ivermectin eine schwere Hautreaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Ivermectin zu keinem Zeit-punkt erneut begonnen werden.

Besondere Warnhinweise

Die Wirksamkeit und das Dosierungsschema von Ivermectin bei immunsupprimierten Pati-enten, die gegen gastrointestinale Strongyloi-diasis behandelt werden, sind nicht durch ad-äquate klinische Studien belegt. Insbesondere in dieser Patientengruppe wurde über Fälle mit persistierender Infestation nach Einnahme einer Einzeldosis Ivermectin berichtet.

Ivermectin ist nicht zur Prophylaxe von Fila-rieninfektionen oder Anguillulosis geeignet. Es liegen keine Wirksamkeitsdaten für Iver-mectin vor, die eine Abtötung oder Verhin-derung der Reifung von infektiösen Larven beim Menschen belegen.

Eine Wirkung von Ivermectin gegen adulte Würmer ist für keine Filarienspezies gezeigt worden.

Ivermectin hat keinen günstigen Einfluss auf tropische pulmonale Eosinophilie, Lymph-adenitis und Lymphangitis, die durch Filari-erinfektionen verursacht werden.

Die Ausprägung und der Schweregrad von Nebenwirkungen nach Anwendung von Iver-mectin sind wahrscheinlich auf die Dichte der Mikrofilarien (insbesondere im Blut) vor Behandlungsbeginn zurückzuführen. Pati-enten, die mit *Loa loa* koinfiziert sind, weisen in den meisten Fällen eine hohe Dichte an Mikrofilarien (insbesondere im Blut) auf. Im Behandlungsfall besteht somit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von schwerwiegen-den Nebenwirkungen.

In seltenen Fällen traten bei Patienten, die mit Ivermectin behandelt wurden und mit einer großen Anzahl Mikrofilarien von *Loa loa* infi-ziert waren, das ZNS betreffende Nebenwir-kungen (Enzephalopathie) auf. Daher sollten

in endemischen *Loa loa*-Gebieten vor einer Behandlung mit Ivermectin spezielle Maß-nahmen getroffen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Fälle von Neurotoxizität, wie beispielsweise Bewusstseinsverlust und Koma, wurden infolge der Anwendung von Ivermectin bei Pati-enten ohne *Loa loa*-Infektion berichtet. Diese Symptome verschwanden im Allgemeinen durch unterstützende Maßnahmen und das Absetzen von Ivermectin (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für neurotoxische Effekte bei Patienten mit verminderter P-Glykoprotein-Aktivität, z. B. bei Funktionsverlust-Muta-tion im ABCB1-Gen (MDR1), erhöht sein kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Diethyl-carbamazincitrat (DEC) und Ivermectin im Rahmen von Massenkampagnen zur che-motherapeutischen Bekämpfung der durch *Wuchereria bancrofti* verursachten Filariose in Afrika wird nicht empfohlen. Eine Koinfektion mit anderen Mikrofilarien, wie z.B. *Loa loa*, kann bei infizierten Patienten zu einer starken Mikrofilariämie führen.

Die systemische Exposition gegenüber DEC kann bei solchen Patienten zum Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen führen, die mit dem raschen und wirksamen mikro-filariziden Effekt dieses Arzneimittels zusam-menhängen.

Bei Patienten mit Onchozerkose wurde nach der Gabe von Substanzen mit rascher mikro-filarizider Wirkung, wie z.B. DEC, über kutane und/oder systemische Reaktionen unterschiedlichen Schweregrads (Mazzotti-Reaktion) und über ophthalmologische Re-aktionen berichtet.

Diese Reaktionen werden wahrscheinlich durch eine Entzündungsantwort auf Abbau-produkte verursacht, die nach dem Absterben der Mikrofilarien freigesetzt werden.

Bei Patienten, die Ivermectin zur Behandlung einer Onchozerkose erhalten, können diese Reaktionen auch bei der ersten Behandlung auftreten. Nach der Behandlung mit einem mikrofilariziden Arzneimittel kann es bei Pati-enten mit hyperreaktiver Onchodermatitis („Sowda“, insbesondere im Jemen) mit hö-herer Wahrscheinlichkeit zu schweren kuta-nen Nebenwirkungen (Ödem und Exazerba-tion der Onchodermatitis) kommen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen unter 15 kg Körpergewicht ist nicht erwiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arz-neimitteln und sonstige Wechselwir-kungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Still-zeit

Schwangerschaft

Erfahrungen mit einer begrenzten Anzahl (etwa 300) von schwangeren Frauen im Rahmen einer Massenbehandlung der On-chozerkose deuteten nicht auf Nebenwirkun-gen wie kongenitale Anomalien, spontane Aborte, Totgeburten und Säuglingssterb-lichkeit hin, die in Zusammenhang mit einer Ivermectin-Behandlung während des ers-ten Trimenons der Schwangerschaft stehen könnten. Bisher liegen keine anderen epide-miologischen Daten vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Re-produktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Der Vorhersagewert dieser Beobach-tungen ist jedoch nicht erwiesen.

Ivermectin sollte nur nach strenger Indikati-onsstellung angewendet werden.

Stillzeit

Weniger als 2% der gegebenen Dosis von Ivermectin werden in die Muttermilch aus-geschieden.

Die Sicherheit der Anwendung bei Neuge-borenen ist nicht erwiesen. Ivermectin soll in der Stillzeit nur dann gegeben werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für das Kind überwiegt.

Fertilität

Ivermectin hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten, die bis zum 3-fachen der für den Menschen empfohlenen maxima-len Dosis von 200 µg/kg (auf einer Basis von mg/m²/Tag) erhielten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüch-tigkeit und die Fähigkeit zum Bedie-nen von Maschinen

Die Auswirkungen von DRIPONIN® 3 mg Tab-letten auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fä-higkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht. Es kann nicht ausgeschlos-sen werden, dass bei manchen Patienten Ne-benwirkungen wie Schwindel, Somnolenz, Vertigo und Tremor auftreten, was zur Beein-trächtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen füh-ren könnte (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Es wurde über transiente Hypereosinophilie, Leberfunktionsstörungen einschließlich aku-ter Hepatitis, Leberenzym erhöhungen, Hy-perbilirubinämie und Hämaturie berichtet.

Sehr selten wurde über toxisch epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom berichtet.

Es wurde über Fälle von Neurotoxizität, wie bei-spielsweise Bewusstseinsstörungen und Koma, berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).



DRIPONIN® 3 mg Tabletten

Die Nebenwirkungen hängen mit der Parasitendichte zusammen und sind in den meisten Fällen leicht und vorübergehend. Ihr Schweregrad kann jedoch bei Patienten ansteigen, die mit mehr als einem Parasiten infiziert sind, insbesondere bei einer Infestation mit *Loa loa*.

Bei Patienten mit Skabies kann es zu Behandlungsbeginn vorübergehend zu einer Exazerbation des Pruritus kommen.

Selten wurden schwere und potenziell tödlich verlaufende Fälle von Enzephalopathie nach Anwendung von Ivermectin beschrieben, insbesondere bei Patienten, die auch eine schwere *Loa loa*-Infektion aufwiesen. Bei diesen Patienten traten auch folgende Nebenwirkungen auf: Rücken- oder Nackenschmerzen, okuläre Hyperämie, subkonjunktivale Blutung, Dyspnoe, Harn- und/oder Stuhlinkontinenz, Schwierigkeiten beim Stehen/Gehen, veränderter Gemütszustand, Verwirrtheit, Lethargie, Stupor oder Koma (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die Ivermectin zur Behandlung einer Strongyloidiasis erhalten, wurden folgende Nebenwirkungen beschrieben: Asthenie, Abdominalschmerz, Anorexie, Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Somnolenz, Vertigo, Tremor, transiente Hypereosinophilie, Leukopenie/Anämie und erhöhte ALT/alkalische Phosphatasen.

Bei der Behandlung der durch *Wuchereria bancrofti* verursachten Filariose scheint die Intensität der Nebenwirkungen nicht dosisabhängig zu sein, aber mit der Mikrofilariendichte im Blut zusammenzuhängen. Folgende Nebenwirkungen wurden beschrieben: Fieber, Kopfschmerzen, Asthenie, Schwächegefühl, Myalgie, Arthralgie, diffuse Schmerzen, Verdauungsstörungen wie Anorexie, Übelkeit, Abdominalschmerz und epigastrischer Schmerz, Husten, respiratorische Beschwerden, Halsschmerzen, orthostatische Hypotonie, Schüttelfrost, Vertigo, profuses Schwitzen, Hodenschmerz oder -beschwerden.

Nach Anwendung von Ivermectin bei mit *Onchocerca volvulus* infizierten Patienten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen infolge abgestorbener Mikrofilarien (Mazzotti-Reaktion) beobachtet: Pruritus, urtikarielles Exanthem, Konjunktivitis, Arthralgie, Myalgie (einschließlich abdominaler Myalgie), Fieber, Ödem, Lymphadenitis, Adenopathien, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, orthostatische Hypotonie, Vertigo, Tachykardie, Asthenie, Kopfschmerzen. Diese Symptome waren selten von schwerer Natur. Einige Fälle von Asthma-Exazerbationen wurden beschrieben. Bei diesen Patienten wurden auch anomale Sinnesempfindung des Auges, Augenlidödem, anteriore Uveitis, Konjunktivitis, Limbitis, Keratitis und Chorioretinitis oder Choroiditis beschrieben. Diese Manifestationen, die auch auf die Erkrankung selbst zurückgeführt werden können, wurden gelegentlich auch nach der Therapie beschrieben. Sie waren selten von schwerer Natur und klangen in der Regel ohne Behandlung mit einem Corticosteroid ab.

Bei Patienten mit Onchozerkose wurden Bindehautblutungen beschrieben.

Nach Einnahme von Ivermectin wurde der Abgang von adulten *Ascaris* beobachtet.

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

Fälle einer versehentlichen Überdosierung von Ivermectin wurden beschrieben, es kam jedoch nicht zu Todesfällen. Nach Überdosierung von Ivermectin wurden Fälle von Bewusstseinsverlust und Koma beobachtet. Bei versehentlicher Intoxikation mit unbekannten Mengen von Arzneimitteln zur Anwendung bei Tieren (zum Einnehmen, als Injektion, zur kutanen Anwendung) traten folgende Symptome auf: Ausschlag, Kontaktdermatitis, Ödem, Kopfschmerzen, Vertigo, Asthenie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Abdominalschmerz. Ebenfalls beschrieben wurden Krampfanfälle, Ataxie, Dyspnoe, Parästhesie und Urtikaria.

Maßnahmen bei versehentlicher Intoxikation:
- Symptomatische Therapie und Überwachung in einer medizinischen Versorgungseinrichtung, gegebenenfalls mit Flüssigkeitsersatz und hypertensiver Therapie. Obwohl keine spezifischen Studien vorliegen, ist es ratsam, die Kombination von GABA-Agonisten bei der Behandlung einer versehentlichen Intoxikation mit Ivermectin zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Anthelmintika, ATC-Code: P02CF01

Ivermectin wird von Avermectinen abgeleitet, die aus dem Fermentationsmedium von *Streptomyces avermitilis* isoliert werden. Es bindet mit hoher Affinität an Glutamat-gesteuerte Chloridkanäle, die in den Nerven- und Muskelzellen von Invertebraten vorkommen. Dies führt zu einer Erhöhung der Membranpermeabilität für Chloridionen

und in der Folge zur Hyperpolarisation der Nerven- oder Muskelzelle. Dadurch kommt es zur neuromuskulären Paralyse und zum Absterben bestimmter Parasiten.

Ivermectin kann auch mit anderen Ligand-gesteuerten Chloridkanälen (z.B. über den Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure [GABA]) interagieren.

Säugetiere besitzen keine Glutamat-gesteuerten Chloridkanäle. Avermectine zeigen nur eine geringe Affinität für andere Ligand-gesteuerte Chloridkanäle und passieren die Blut-Hirnschranke nur in geringem Maße.

In Afrika, Asien, Südamerika, der Karibik und Polynesien durchgeführte klinische Studien zeigen in der Woche nach Gabe einer oralen Ivermectin-Dosis von mindestens 100 µg/kg eine Reduktion der durch *Wuchereria bancrofti* verursachten Mikrofilariämie (auf weniger als 1%). Diese Studien zeigten auch, dass der Zeitraum, in dem die Reduktion der Mikrofilariämie und der Infestationsrate in den behandelten Populationen aufrechterhalten wurde, dosisabhängig ist.

Die Massenbehandlung der Mikrofilariämie beim Menschen (dem einzigen Endwirt für *Wuchereria bancrofti*) scheint von Nutzen zu sein, da die Übertragung von *Wuchereria bancrofti* durch Vektorinsekten begrenzt und die epidemiologische Kette unterbrochen wird.

Die einmalige Gabe einer Dosis von 200 Mikrogramm Ivermectin pro kg Körpergewicht hat sich bei Patienten mit normalem Immunstatus und auf den Verdauungstrakt beschränkter Infestation mit *Strongyloides stercoralis* als wirksam und gut verträglich erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einmaliger oraler Gabe von 12 mg Ivermectin in Tablettenform betrug die maximale Plasmakonzentration der Hauptkomponente ($H_{2B_{1a}}$) etwa 4 Stunden nach der Einnahme 46,6 (± 21,9) ng/ml.

Die Plasmakonzentration ist in der Regel dosisproportional. Ivermectin wird im menschlichen Körper resorbiert und metabolisiert. Ivermectin und/oder seine Metaboliten werden nahezu ausschließlich in den Fäzes, weniger als 1% der verabreichten Dosis werden im Urin ausgeschieden. Eine *in vitro* durchgeführte Studie an humanen Lebermikrosomen deutet darauf hin, dass Cytochrom P450 3A4 als Hauptisoenzym am hepatischen Metabolismus von Ivermectin beteiligt ist. Beim Menschen beträgt die Plasmahalbwertszeit von Ivermectin etwa 12 Stunden und die der Metaboliten etwa 3 Tage.

Präklinische Studien lassen darauf schließen, dass Ivermectin in oralen therapeutischen Dosen zu keiner signifikanten Hemmung von CYP3A4 ($IC_{50} = 50 \mu M$) oder anderen CYP-Enzymen (2D6, 2C9, 1A2 und 2E1) führt.

DRIPONIN[®] 3 mg Tabletten



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zur Toxizität bei einmaliger Gabe zeigten eine ZNS-Toxizität, die sich bei mehreren Spezies nach Gabe hoher Dosen in Form von Mydriasis, Tremor und Ataxie (Mäuse, Ratten und Hunde) sowie Erbrechen und Mydriasis (bei Affen) manifestierte. Nach wiederholter Anwendung von Ivermectin in Dosen, die sich nahe dem bzw. im maternaltoxischen Bereich befanden, wurden bei mehreren Spezies (Mäuse, Ratten, Kaninchen) fetale Missbildungen (Gaumenspalte) festgestellt. Es ist schwierig, anhand dieser Studien das mit der einmaligen Anwendung einer niedrigen Dosis verbundene Risiko zu bewerten. *In vitro* durchgeführte Standardstudien (Ames-Test, Mauslymphom-TK-Test) ergaben keine Hinweise auf Genotoxizität.

In-vivo-Studien zur Genotoxizität und Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4, 2 x 4, 5 x 4, 6, 8, 10, 12, 16 oder 20 Tabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pädia GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/91 28 700
Fax: 062 52/96 41 14
E-Mail: kontakt@paedia.de
www.paedia.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2200613.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.05.2018 / 15.03.2023

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig