

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lomustin (CCNU) „medac“ 40 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 40 mg Lomustin (CCNU = 1-[2-Chloräthyl]-3-cyclohexyl-1-nitroso-urea).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Kapsel enthält 100 mg Lactose und 40 mg Weizenstärke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (blaue Steckkapsel)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lomustin ist als Einzelsubstanz zur palliativen oder adjuvanten Therapie, meist aber in Kombination mit Strahlentherapie und/oder chirurgischen Eingriffen oder im Rahmen einer Poly-Chemotherapie mit anderen Antitumormitteln bei verschiedenen Neoplasmen indiziert. Es kann allein oder in Kombination bei folgenden Tumoren eingesetzt werden: Hirntumoren, Hirnmetastasen, M. Hodgkin (resistent gegen übliche Kombinationsbehandlung), Bronchialkarzinom (kleinzellig), malignes Melanom (metastasierend). Ferner eventuell im Rahmen der Kombinationsbehandlung auch bei (metastasierenden oder inoperablen) Nicht-Hodgkin-Lymphomen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nachstehende Angaben sind als Richtlinien für onkologisch erfahrene Therapeuten zu betrachten. Die individuell notwendige Dosierung ist nach Kenntnis der Behandlungsschemata festzulegen, besonders bei Kombinationsbehandlung.

Monotherapie

100 - 130 mg/m² Körperoberfläche als Einzeldosis per os alle 6 Wochen.

Dosis und Intervalle sind von den Ergebnissen der regelmäßig durchzuführenden Blutkontrollen und der hämatologischen Toxizität abhängig. Im Falle einer Leuko- oder Thrombozytopenie ist die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung zu verschieben. Die folgende Tabelle ist als Orientierungshilfe für eine Dosisanpassung gedacht:

Nadir nach der vorherigen Dosis		Prozent der vorherigen Dosis, die verabreicht werden sollte
Leukozyten (/mm ³)	Plättchen (/mm ³)	
≥ 4.000	≥ 100.000	100 %
3.000 – 3.999	75.000 – 99.999	100 %
2.000 – 2.999	74.999 – 25.000	70 %
< 2.000	< 25.000	50 %

Das therapiefreie Intervall soll im Allgemeinen mindestens 6 Wochen betragen. Die nächste Dosis darf erst verabreicht werden, wenn die Leukozyten einen Wert von $\geq 4.000/\text{mm}^3$ und die Thrombozyten einen Wert von $\geq 100.000/\text{mm}^3$ erreichen.

Um die pulmonale und renale Toxizität zu limitieren, wird empfohlen, die kumulative Dosis auf $1.000 \text{ mg Lomustin}/\text{m}^2$ Körperoberfläche zu begrenzen.

Poly-Chemotherapie

50-100 mg/m² Körperoberfläche per os in Intervallen von etwa 4 bis 8 Wochen. In Abhängigkeit von der Dosis und den Nebenwirkungen der übrigen Zytostatika in der jeweiligen Kombination, besonders in Kombination mit myelosuppressiven Substanzen, ist die Dosierung entsprechend zu reduzieren. Details sind der Fachliteratur zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lomustin bei Kindern und Jugendlichen ist nicht ausreichend durch klinische Studien dokumentiert. Bis zum Vorhandensein entsprechender Daten sollte Lomustin nur in spezialisierten Zentren und Ausnahmesituationen angewendet werden (in derselben Dosierung wie für Erwachsene, unter Beachtung derselben Einschränkungen).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Kapseln sind ungeöffnet und im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken, vorzugsweise abends vor dem Schlafengehen oder drei Stunden nach einer Mahlzeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitrosoharnstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Nichtansprechen einer früheren Therapie mit Nitrosoharnstoffen,
- Schwere Knochenmarkdepression,
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion,
- Schwangerschaft, Stillen,
- Weizenallergie,
- Gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoff oder anderen Lebendimpfstoffen bei immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die eine Chemotherapie mit Lomustin erhalten, sollten von Ärzten mit Erfahrung in der Krebsbehandlung betreut werden.

Blutwerte sollten vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden (vorzugsweise wöchentlich für mindestens 6 Wochen nach einer Dosis; siehe Abschnitt 4.8).

Verzögerte Knochenmarkschädigung, insbesondere Thrombozytopenie und Leukopenie, die zu Blutungen und ausufernden Infektionen in bereits gefährdeten Patienten beitragen kann, gehört zu den häufigsten und schwersten Nebenwirkungen von Lomustin. Behandlung und Dosierung richten sich in erster Linie nach dem Hämoglobinwert, der Zahl der weißen Blutkörperchen und der Thrombozytenzahl.

In der empfohlenen Dosis darf Lomustin nicht häufiger als in einem 6-Wochen-Turnus gegeben werden.

Patienten müssen ausdrücklich angewiesen werden, keine höheren Dosen von Lomustin als die vom Arzt empfohlene Dosis einzunehmen, und sind darauf hinzuweisen, dass Lomustin als einzelne orale Dosis in einem Abstand von mindestens 6 Wochen eingenommen werden soll (siehe Abschnitt 4.2).

Die Knochenmarktoxizität von Lomustin ist kumulativ, daher muss eine Dosisanpassung anhand des Nadirs der vorherigen Dosis erfolgen (siehe Tabelle zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2).

Die Lungentoxizität von Lomustin scheint dosisabhängig zu sein (siehe Abschnitt 4.8). Zu Behandlungsbeginn sollte daher eine komplette Lungenuntersuchung durchgeführt werden und während der Behandlung sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Lunge angeraten. Patienten mit einem Ausgangswert von unter 70 % der forcierten Vitalkapazität (FVC) oder des Kohlenmonoxid-Transferfaktors (TLCO) sind besonders gefährdet.

Da Lomustin Leberfunktionsstörungen verursachen kann, wird empfohlen, die Leberfunktion regelmäßig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Auch Nierenfunktionstests sollten regelmäßig durchgeführt werden. Die maximale kumulative Dosis sollte 1.000 mg/m² nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.8).

Berichten zufolge steht die Langzeitanwendung von Nitrosoharnstoffen möglicherweise mit der Entwicklung sekundärer bösartiger Erkrankungen in Verbindung.

Beim Umgang mit Krebsmedikamenten ist grundsätzlich Vorsicht geboten. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um eine Exposition zu vermeiden; diese beinhalten das Tragen von Schutzhandschuhen und das Händewaschen mit Seife nach der Handhabung solcher Produkte.

Es wird empfohlen, dass Patienten keine Lebendimpfstoffe bis mindestens 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Lomustin erhalten.

Hilfsstoffe

Laktose

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

Weizenstärke

Dieses Arzneimittel enthält nur sehr geringe Mengen Gluten (aus Weizenstärke). Es ist als glutenfrei zu betrachten und gilt als verträglich für Patienten, die an Zöliakie leiden. Eine Kapsel enthält nicht mehr als 4 Mikrogramm Gluten. Patienten mit Weizenallergie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lomustin mit Theophyllin oder dem H₂-Antihistaminikum Cimetidin kann ein Anstieg der Knochenmarktoxizität erfolgen.

Die gleichzeitige Gabe von antiepileptischen und chemotherapeutischen Arzneimitteln, einschließlich Lomustin, kann zu Komplikationen aufgrund pharmakokinetischer Interaktionen führen. So kann beispielsweise eine Vorbehandlung mit Phenobarbital zu einer verminderten antitumoralen Wirkung von Lomustin führen, da die Elimination von Lomustin durch die Induktion mikrosomaler Leberenzyme beschleunigt wird.

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Zytostatika oder Strahlentherapie kann die Knochenmarkdepression von Lomustin verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Gelbfiebervakzinen mit Lomustin kann es zu tödlichen systemischen Impfkomplicationen kommen. Die Anwendung von Lebendvakzinen bei immunsupprimierten Patienten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Lomustin (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Lomustin und 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Lomustin und 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Lomustin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Über die sichere Anwendung in der Schwangerschaft gibt es keine Informationen.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte die Patientin über die mögliche Gefahr für den Fötus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Lomustin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund seines lipophilen Charakters geht Lomustin wahrscheinlich in die Muttermilch über. Da möglicherweise ein Risiko für das gestillte Kind besteht, muss eine Nutzen-Risiko-Bewertung bezüglich des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Mutter durchgeführt werden. Anhand dieser Bewertung muss eine Entscheidung über den Abbruch des Stillens oder den Abbruch der Therapie der Mutter getroffen werden.

Fertilität

Lomustin kann mutagen wirken. Eine genetische Beratung wird für Patienten empfohlen, die nach der Therapie einen Kinderwunsch haben. Männern, die mit Lomustin behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 4 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn, wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Lomustin, über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Es wurden keine speziellen Studien über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Lomustin kann, z. B. durch Auslösen von Übelkeit und Erbrechen, zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Knochenmarktoxizität und gastrointestinale Symptome sind die häufigsten und wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Lomustin.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

Die Liste ist nach Systemorganklassen und Häufigkeiten unter Verwendung der folgenden Kategorien gegliedert:

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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen (z. B. Herpes zoster)
Gutartige, bösartige und nichtspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr selten: Sekundäre Malignome, wie akute Leukämie sowie myelodysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig: Myelosuppression, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Anämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Koordination gestört, Desorientiertheit, Lethargie, Dysarthrie, Ataxie Gelegentlich: Apathie, Verwirrtheitszustand, Dysphemie
Augenerkrankungen	Sehr selten: In Kombination mit einer Strahlentherapie: Blindheit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten: Interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose Nicht bekannt: Lungeninfiltration
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Appetit vermindert Häufig: Stomatitis, Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Leberfunktion anomal Selten: Gelbsucht cholestatisch
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten: Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich: Nierenversagen, Nierenschädigung Nicht bekannt: Azotämie, Schrumpfnieren

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten: Spermienbildung anomal, Ovulationsstörung
Untersuchungen	Häufig: Leberenzyme erhöht (ASAT, ALAT, LDH, alkalische Phosphatase) Nicht bekannt: Bilirubin im Blut erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die häufigste und schwerwiegendste Toxizität von Lomustin ist eine verzögerte oder verlängerte Myelosuppression. Sie tritt in der Regel 4 – 6 Wochen nach der Einnahme auf und ist dosisabhängig. Eine Thrombozytopenie tritt in der Regel 4 Wochen nach dem Beginn der Therapie auf und hält 1 – 2 Wochen bei einem Wert von etwa 80.000 – 100.000/mm³ an. Eine Leukopenie tritt in der Regel nach 5 – 6 Wochen auf und hält 1 – 2 Wochen an. Etwa 65 % der Patienten, die eine Dosis von 130 mg/m² erhalten, zeigen im weißen Blutbild Werte unter 5.000 WBC/mm³. Sechsenddreißig Prozent entwickeln eine Leukozytenzahl von unter 3.000/mm³. Eine Thrombozytopenie äußert sich generell schwerwiegender als eine Leukopenie, beide sind jedoch dosislimitierende Nebenwirkungen.

Lomustin kann zu kumulativer Knochenmarkdepression führen, die sich in stärker erniedrigten Werten oder längerer Dauer der Suppression nach wiederholten Dosen äußert.

Eine Anämie kann ebenfalls auftreten, ist aber insgesamt nicht so häufig und weniger schwerwiegend, verglichen mit einer Thrombozytopenie und Leukopenie.

Über das Auftreten von akuten Leukämien und Knochenmarkdysplasien wurde in Patienten unter Langzeittherapie mit Nitrosoharnstoffen berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Lungentoxizität, charakterisiert durch pulmonale Infiltration, interstitielle Pneumonie und/oder Lungenfibrose, tritt selten auf. Über das Auftreten von Toxizitäten wurde nach einem Anwendungszeitraum von 6 Monaten oder länger nach Beginn der Therapie mit kumulativen Dosen über 1.100 mg/m² berichtet. Es gibt einen Bericht über pulmonale Toxizität nach einer kumulativen Dosis von nur 600 mg.

Berichte von Patienten mit intrakraniellen Tumoren, die Nitrosoharnstoffe während ihrer Kindheit und in der frühen Jugend eingenommen haben, beschreiben das Auftreten von Lungenfibrosen bis zu 17 Jahre nach der Therapie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit und Erbrechen können 3 – 6 Stunden nach der Einnahme auftreten und halten in der Regel weniger als 24 Stunden an, gefolgt von Appetitlosigkeit für 2 – 3 Tage. Häufigkeit und Dauer der gastrointestinalen Symptome können durch Verabreichung eines Antiemetikums vor der Einnahme von Lomustin, und durch die Einnahme auf nüchternen Magen vermindert werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Bei einem kleinen Prozentsatz der mit Lomustin behandelten Patienten, wurde über eine reversible Form der Lebertoxizität berichtet, die sich in erhöhten Transaminasen-, alkalischen Phosphatase- und Bilirubinwerten manifestierte. Häufig wird eine Beeinträchtigung der Leberfunktion, die sich in einer vorübergehenden Erhöhung der Leberenzyme (ASAT, ALAT, LDH oder alkalische Phosphatase) äußert, beobachtet. In den meisten Fällen handelt es sich um einen leichten Verlauf. Selten kommt es zu einem cholestatischen Ikterus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nierenanomalien, wie Abnahme der Nierengröße, progressive Azotämie und Nierenversagen wurden bei Patienten berichtet, die nach längerer Therapie mit Lomustin und verwandten Nitrosoharnstoffen hohe kumulative Dosen erhielten. Die kumulative Dosis war in diesen Fällen höher als 1,500 mg/m². Nierenschäden wurden gelegentlich auch bei Patienten berichtet, die niedrigere Gesamtdosen erhielten. Daher sollte eine maximale Lomustindosis von 1,000 mg/m² nicht überschritten werden.

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

Es wurde von Überdosierungen mit Lomustin berichtet, darunter auch von Fällen mit tödlichem Ausgang.

Symptome

Überdosierungen können zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen führen. Sie wurden mit Knochenmarksuppression, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Lethargie, Abgeschlagenheit, Leberfunktionsstörungen, Husten oder Atemnot und neurologischen Störungen in Verbindung gebracht. In sehr schweren Fällen kann es zu einem Multiorganversagen kommen.

Sofortmaßnahmen

Eine Überdosierung sollte sofort durch eine Magenspülung behandelt werden.

Antidot

Es steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Im Falle einer Überdosierung sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, z. B. eine Infektionsprophylaxe. Die Gabe von Blutprodukten sollte je nach klinischem Bedarf erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Alkylierende Mittel, Nitrosoharnstoffe, ATC-Code: L01A D02

Lomustin ist ein antineoplastisches Nitrosoharnstoffderivat. Es ist in Wasser sehr schwer löslich, in Alkohol löslich und besitzt eine hohe Lipidlöslichkeit.

Es wirkt teils durch Alkylierung der DNS, RNS und Proteine und teilweise durch Hemmung der DNS-Synthese. Der Einfluss auf den Zellzyklus ist nicht phasenspezifisch, es wirkt auch auf ruhende Zellen zytotoxisch. Es besteht Kreuzresistenz mit anderen Nitrosoharnstoffderivaten, jedoch nicht mit anderen Alkylanzien.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lomustin wird nach oraler Gabe schnell resorbiert. Lomustin ist im Plasma nicht nachweisbar, es wird bei einem First-Pass-Metabolismus in der Leber vollständig zu den aktiven Metaboliten *cis*- und *trans*-4-Hydroxylomustin abgebaut. Maximale Plasmaspiegel der Metaboliten werden nach 3 - 4 Stunden erreicht.

Verteilung

Infolge der hohen Lipidlöslichkeit und der geringen Ionisation durchbrechen die Metaboliten leicht die Blut-Hirn-Schranke. Die Konzentration der Metaboliten in der Cerebrospinal-Flüssigkeit beträgt 15-30% der Plasmakonzentration. Man findet Metaboliten von Lomustin in der Muttermilch.

Biotransformation

Lomustin wird zu 100 % in der Leber metabolisiert (first-pass), hauptsächlich zu den aktiven Metaboliten *cis*- und *trans*-4-Hydroxylomustin.

Elimination

Die Plasmaelimination erfolgt mit Halbwertszeiten von 16 bis 48 Stunden.

Die Metaboliten unterliegen (vermutlich) einem enterohepatischen Kreislauf und werden hauptsächlich langsam renal eliminiert (50 % innerhalb von 12 Stunden und 75 % in 4 Tagen). Ein nicht unwesentlicher Teil wird auch mit der Galle ausgeschieden, wobei eine Rückresorption aus dem Darm erfolgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Lomustin ist embryotoxisch und teratogen in Ratten und embryotoxisch in Kaninchen in Dosen, die der beim Menschen angewandten Dosis entsprechen. Lomustin beeinflusst die Fertilität männlicher Tiere negativ unter Dosen, die ähnlich der humantherapeutischen Dosis sind.

Mutagenität/Kanzerogenität

Für Lomustin konnte ein mutagenes Potential nachgewiesen werden. In Langzeitversuchen an Ratten und Mäusen weist Lomustin ein kanzerogenes Potential auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Weizenstärke, Talkum, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid, Indigocarmin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Graues Polypropylen-Röhrchen mit weißem Originalitätsschnappverschluss aus PE-LD mit je 20 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland
Tel.: +49 41 03 80 06-0
Fax: +49 41 03 80 06-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-17935

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.03.1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.03.2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.