

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZosterGalen® 125 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 125 mg Brivudin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat. Jede Tablette enthält 37 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Weiße oder nahezu weiße, runde, flache, beidseitig ebene Tabletten mit abgeschragten Kanten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Frühzeitige Behandlung des akuten Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene nehmen eine ZosterGalen-Tablette einmal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen ein.

Die Behandlung sollte so früh wie möglich begonnen werden, vorzugsweise innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der ersten Hauterscheinungen (im Allgemeinen Hautausschlag) oder 48 Stunden nach Auftreten der ersten Bläschen. 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 bestehen bleiben oder sich verschlechtern. Das Arzneimittel ist für eine Kurzzeitbehandlung vorgesehen.
Zusätzlich verringert diese Behandlung mit der üblichen, oben genannten Dosierung (einmal täglich 1 Tablette ZosterGalen für 7 Tage) bei Patienten über 50 Jahre das Risiko der Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie. Nach einem ersten Behandlungszyklus von 7 Tagen sollte kein zweiter durchgeführt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahre ist nicht erforderlich.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung wurden keine signifikanten Veränderungen in der systemischen Brivudinbelastung beobachtet; deshalb ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

ZosterGalen 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.

Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption von Brivudin nicht signifikant (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Krebs-Chemotherapie mit Fluoropyrimidinen

Brivudin ist kontraindiziert bei Patienten, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen mit Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten, einschließlich seiner topischen Zubereitungen, seiner Prodrugs (z. B. Capecitabin, Tegafur) und Kombinationsarzneimitteln, die einen dieser Wirkstoffe oder andere Fluoropyrimidine enthalten (siehe auch Abschnitte 4.3 »Immunsupprimierte Patienten«, 4.4, 4.5 und 4.8).

Antimykotische Therapie mit Flucytosin

Brivudin ist kontraindiziert bei Patienten, die kürzlich eine antimykotische Therapie mit Flucytosin erhalten haben oder derzeit erhalten, da es ein Prodrug von 5-Fluorouracil (5-FU) ist (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Die Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z.B. Capecitabin, 5-FU, usw.) ist potenziell tödlich (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)

Immunsupprimierte Patienten

Brivudin ist kontraindiziert bei immunsupprimierten Patienten (z. B. Patienten, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben oder derzeit erhalten, oder Patienten unter immunsuppressiver Therapie).

Kinder

Sicherheit und Wirksamkeit von Brivudin sind bei Kindern nicht ausreichend belegt; deshalb ist die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

Überempfindlichkeit

Brivudin darf bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Brivudin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Brivudin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen mit Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten, einschließlich seiner topischen Zubereitungen, seiner Prodrugs (z. B. Capecitabin, Tegafur) und Kombinationsarzneimitteln, die einen dieser Wirkstoffe, oder andere Fluoropyrimidine enthalten (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

Brivudin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die kürzlich eine antimykotische Therapie mit Flucytosin (einem Prodrug von 5-Fluorouracil) erhalten haben oder derzeit erhalten.

Die Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z.B. Capecitabin, 5-FU, Tegafur, Flucytosin, usw.) ist potenziell tödlich. Es wurden Todesfälle aufgrund dieser Wechselwirkung berichtet. Daher muss eine Wartezeit von mindestens 4 Wochen zwischen dem Ende der Behandlung mit Brivudin und dem Beginn einer Therapie mit Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln (z.B. Capecitabin, 5-FU, Tegafur, Flucytosin, usw.) eingehalten werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

Im Falle einer versehentlichen Anwendung von Brivudin bei Patienten, die kürzlich Fluoropyrimidine erhalten haben oder derzeit erhalten, müssen alle Arzneimittel abgesetzt und wirkungsvolle Maßnahmen zur Reduzierung der Toxizität der Fluoropyrimidine ergriffen werden: sofortige Einweisung ins Krankenhaus und alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und Dehydratation. Ein Spezialzentrum für Vergiftungen (z.B. Giftnotrufzentrale) muss so schnell wie möglich kontaktiert werden, um eine geeignete Vorgehensweise gegen die Fluoropyrimidin-Toxizität zu finden (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

Eine Brivudin-Behandlung ist nicht durchzuführen, wenn die Hauterscheinungen bereits voll ausgeprägt sind. Brivudin sollte bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, wie z.B. Hepatitis, mit Vorsicht angewendet werden. Daten nach Markteinführung deuten darauf hin, dass eine Überschreitung der Behandlungsdauer über die empfohlenen 7 Tage hinaus das Risiko für die Entstehung einer Hepatitis erhöht (siehe auch Abschnitt 4.8).

Da als sonstiger Bestandteil Lactose enthalten ist, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-

Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittels nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurde eine klinisch signifikante Wechselwirkung (potenziell tödlich) zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z.B. Capecitabin, 5-FU, Tegafur, Flucytosin, usw.) beschrieben (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8). Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist potenziell tödlich.

Brivudin hemmt durch seinen Hauptmetaboliten Bromvinyluracil (BVU) die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) irreversibel. DPD ist ein Enzym, das den Metabolismus sowohl von natürlichen Nucleosiden (z.B. Thymidin) als auch von Pyrimidin-Derivaten (Fluoropyrimidine), wie Capecitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU), reguliert. Die Hemmung des Enzyms führt zu einer Akkumulation und verstärkter Toxizität von Fluoropyrimidinen.

Es wurde der klinische Nachweis erbracht, dass bei gesunden Erwachsenen nach einer Behandlung mit Brivudin (125 mg einmal täglich für 7 Tage) die volle Funktionstüchtigkeit von DPD 18 Tage nach Einnahme der letzten Brivudin-Dosis wieder hergestellt war.

Dennoch **darf Brivudin nicht bei Patienten angewendet werden**, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen mit Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten, einschließlich seiner topischen Zubereitungen, seiner Prodrugs (z.B. Capecitabin, Tegafur) und Kombinationsarzneimitteln, die einen dieser Wirkstoffe oder andere Fluoropyrimidine enthalten (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Brivudin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die kürzlich eine antimykotische Therapie mit Flucytosin (einem Prodrug von 5-Fluorouracil) erhalten haben oder derzeit erhalten.

Es muss ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen dem Ende der Behandlung mit Brivudin und dem Beginn einer Therapie mit Capecitabin oder anderen Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln einschließlich Flucytosin eingehalten werden.

Im Falle einer **versehentlichen Anwendung von Brivudin bei Patienten**, die kürzlich Fluoropyrimidine erhalten haben oder derzeit erhalten, müssen alle Arzneimittel abgesetzt und wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der Toxizität der Fluoropyrimidine ergriffen werden: sofortige Einweisung ins Krankenhaus und alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und Dehydratation. Ein Spezialzentrum für Vergiftungen (z.B. Giftnotrufzentrale) muss so

schnell wie möglich kontaktiert werden, um eine geeignete Vorgehensweise gegen die Fluoropyrimidin-Toxizität zu finden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8). Symptome einer Intoxikation mit Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und in schweren Fällen Stomatitis, Mukositis, toxische epidermale Nekrolyse, Neutropenie und Knochenmarksdepression.

Dopaminerge Arzneimittel und/oder Morbus Parkinson

Erfahrungen nach Markteinführung deuten darauf hin, dass bei gleichzeitiger Gabe von Brivudin und dopaminergen Arzneimitteln (Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Parkinson) möglicherweise Chorea ausgelöst werden kann.

Andere Wechselwirkungen

Es gibt keine Anzeichen für eine Induktion oder Hemmung des Lebercytochrom-P450-Systems. Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption von Brivudin nicht signifikant.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Brivudin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Tierexperimentelle Studien zeigten keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen. Fetotoxische Wirkungen traten erst bei hohen Dosen auf. Die Sicherheit von Brivudin in der Schwangerschaft beim Menschen ist jedoch nicht erwiesen.

Tierversuche haben gezeigt, dass Brivudin und der Hauptmetabolit Bromvinyluracil (BVU) in die Muttermilch übergehen.

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

Es liegen keine Untersuchungen über Auswirkungen von Brivudin auf die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen vor. Es sollte jedoch bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder der Bedienung von Maschinen bzw. bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachtet werden, dass in einigen Fällen über Schwindel und Schläfrigkeit berichtet worden ist (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Brivudin wurde in klinischen Studien an mehr als 3900 Patienten gegeben. Die schwerwiegendste, aber selten auftretende Nebenwirkung war Hepatitis. Diese Nebenwirkung wurde auch nach Markteinführung registriert. Die einzige häufige Nebenwirkung war Übelkeit (2,1%). Nebenwirkungen in den folgenden Häufigkeitskategorien

(gelegentlich und selten) waren solche, die das Nervensystem und psychiatrische Beschwerden betreffen. Eine Wirkung von Brivudin auf das ZNS ist auch aus Daten nach Markteinführung ersichtlich.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes waren bei klinischer Anwendung dieses Arzneimittels von Bedeutung. Dies ist auch aus Daten nach der Markteinführung ersichtlich. Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen stimmten mit denen überein, die bei anderen antiviralen Nucleosidanaloga der gleichen Klasse beobachtet werden.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die Tabelle 1 listet Nebenwirkungen von Brivudin nach Organsystemklassen und abnehmender Bedeutung auf.

Erläuterung zu ausgewählten Nebenwirkungen

Brivudin kann mit Chemotherapeutika vom 5-Fluoropyrimidin-Typ interagieren. Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist potenziell tödlich (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Symptome einer **Intoxikation mit Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln** sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und in schweren Fällen Stomatitis, Mukositis, toxische epidermale Nekrolyse, Neutropenie und Knochenmarksdepression (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Hepatotoxische Wirkungen traten sowohl in klinischen Studien als auch nach Markteinführung auf. Zu diesen gehören eine entweder cholestatische oder zytolytische Hepatitis, cholestatischer Ikterus oder erhöhte Leberenzymwerte. Die meisten Fälle von Hepatitis begannen zwischen 3 und 28 Tagen nach Ende der 7-tägigen Behandlung. Daten nach Markteinführung deuten darauf hin, dass eine Überschreitung der Behandlungsdauer über die empfohlenen 7 Tage hinaus das Risiko für die Entstehung einer Hepatitis erhöht.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Brivudin bei Kindern wurde nicht untersucht und ist nicht angezeigt. Daher ist auch das Sicherheitsprofil in der pädiatrischen Population nicht bekannt.

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. Pharmakovi-

gilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde von keiner Überdosierung mit Brivudin berichtet. Bei beabsichtigter oder versehentlicher Überdosierung sollte eine angemessene symptomatische und unterstützende Therapie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Brivudin, der Wirkstoff von ZosterGalen, ist eines der potentesten Nukleosidanaloga, die die Replikation des Varicella-Zoster-Virus (VZV) hemmen. Besonders sensitiv sind klinisch relevante VZV-Stämme.

In virusinfizierten Zellen wird Brivudin einer Reihe von aufeinander folgenden Phosphorylierungen unterzogen, die zu Brivudin-Triphosphat führen, welches für die Hemmung der viralen Replikation verantwortlich ist. Die intrazelluläre Umwandlung von Brivudin in seine phosphorylierten Derivate wird durch viral kodierte Enzyme, im Wesentlichen Thymidinkinase, katalysiert. Die Phosphorylierung findet nur in bereits infizierten Zellen statt, was die hohe Selektivität von Brivudin gegen virale Ziele erklärt. Ist das Brivudin-Triphosphat einmal gebildet, persistiert es intrazellulär für mehr als 10 Stunden und interagiert mit der viralen DNA-Polymerase. Dieses Zusammenspiel resultiert in einer potenten Hemmung der viralen Replikation.

Der Resistenzmechanismus basiert auf einem Defizit an viraler Thymidinkinase (TK). Allerdings sind unter den Bedingungen der klinischen Anwendung eine chronische antivirale Therapie und die Immunschwäche des Patienten Voraussetzungen für eine Resistenzentwicklung. Beides ist in der beanspruchten Indikation und Dosierung unwahrscheinlich.

Pharmakodynamische Wirkung

Die *In-vitro*-Hemm-Konzentration (IC₅₀) von Brivudin liegt bei 0,001 µg/ml (0,0003 – 0,003 µg/ml). Deshalb hemmt Brivudin die *In-vitro*-Replikation von VZV ca. 200- bis 1000fach stärker als Aciclovir und Penciclovir. Brivudin-Plasmakonzentrationen bei Patienten, die die empfohlene Dosierung von 125 mg einmal täglich erhalten, zeigen maximale Plasmaspiegel (C_{ssmax}) von 1,7 µg/ml (entspricht der 1000-fachen *In-vitro*-IC₅₀) und errei-

Tabelle 1:

Organsystem-klasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	Häufigkeit 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 Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen (periphere Ödeme und Ödeme von Zunge, Lippen, Augenlid, Kehlkopf und Gesicht, Pruritus, Hautausschlag, verstärktes Schwitzen, Husten, Dyspnoe, Bronchokonstriktion)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie, Angststörung	Halluzinationen, Verwirrheitszustand	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, (Dreh-)Schwindel, Somnolenz, Parästhesie	Geschmacksstörung, Tremor	Gleichgewichtsstörung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenschermerzen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie	Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Verstopfung, Flatulenz		
Leber- und Gallenerkrankungen		Fettleber, Erhöhung der Leberenzyme	Hepatitis, Bilirubin im Blut erhöht	akutes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				fixes Exanthem, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Knochen-schmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit, grippeähnliche Erkrankung (Unwohlsein, Fieber, Schmerz, Schüttelfrost)		

chen minimale Konzentrationen (C_{ssmin}) von 0,06 µg/ml (entspricht nahezu dem 60-fachen IC_{50} -Wert). Brivudin zeigt in Bezug auf das floride virale Wachstum einen sehr schnellen Wirkungseintritt. Innerhalb einer Stunde nach Exposition wird eine 50%ige Hemmung der viralen Replikation erreicht.

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

Klinische Wirksamkeit

Die Hemmung der Virusreplikation begründet die Wirksamkeit von Brivudin bei der Beschleunigung der Rückbildung der Hautmanifestationen bei Patienten im Frühstadium des Herpes zoster. Die hohe antivirale Wirksamkeit von Brivudin *in vitro* spiegelt sich wider in der überlegenen klinischen Wirksamkeit, die für die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum letztmaligen Auftreten neuer Bläschen in Vergleichsstudien mit Aciclovir beobachtet wurde: Im Mittel verringerte sich diese Zeit unter Brivudin (13,5 Stunden) gegenüber Aciclovir (18 Stunden) um 25%. Darüber hinaus war das relative Risiko für die Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie (PZN) bei immunkompetenten Patienten über 50 Jahre, die wegen eines Herpes zoster behandelt worden waren, bei Brivudin um 25% niedriger als bei Aciclovir (33% bzw. 43% aller Patienten berichteten von einer PZN).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme von Brivudin wird Brivudin schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Brivudin liegt wegen eines beträchtlichen First-pass-Effekts bei etwa 30% der oralen Dosis von Brivudin. Durchschnittliche maximale Plasmakonzentrationen von Brivudin nach einer oralen Dosis von 125 mg liegen im *Steady State* bei 1,7 µg/ml und werden 1 Stunde nach der Einnahme erreicht. Mahlzeiten verzögern die Aufnahme von Brivudin leicht; die aufgenommene Gesamtmenge bleibt jedoch unbeeinflusst.

Verteilung

Brivudin hat, wie das große Verteilungsvolumen (75 l) zeigt, einen hohen Verteilungsgrad in den Geweben. Brivudin wird zu einem wesentlichen Anteil (> 95%) an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Brivudin wird durch das Enzym Pyrimidinphosphorylase, welches die Zuckerkomponente abspaltet, umfassend und schnell zu Bromvinyluracil

(BVU), einem Metaboliten ohne virustatische Aktivität, abgebaut. BVU ist der einzige im Humanplasma nachweisbare Metabolit; seine maximale Plasmakonzentration übersteigt die der Ausgangssubstanz um den Faktor 2. BVU wird im Körper weiter abgebaut zu Uracilessigsäure, dem hauptsächlich polaren Metaboliten im menschlichen Urin, der aber im Plasma nicht nachweisbar ist.

Elimination

Brivudin wird wirksam mit einer Gesamtkörperclearance von 240 ml/min ausgeschieden. Die terminale Plasmahalbwertszeit von Brivudin beträgt ungefähr 16 Stunden. Brivudin wird mit dem Urin (65% der angewendeten Dosis) eliminiert, hauptsächlich als Uracilessigsäure und stärker polare harnstoffähnliche Verbindungen. Unverändertes Brivudin repräsentiert weniger als 1% der im Urin ausgeschiedenen Brivudin-Dosis.

Die kinetischen Parameter von BVU bezüglich terminaler Halbwertszeit und Clearance bewegen sich in derselben Größenordnung wie bei der Ausgangssubstanz.

Linearität/Nicht-Linearität

Innerhalb des Dosierungsbereiches von 31,25 – 125 mg wurde eine lineare Kinetik beobachtet.

Der *Steady State* für Brivudin wird bei täglicher Gabe von Brivudin nach 5 Tagen erreicht. Für eine weitere Akkumulation danach gibt es keine Anzeichen.

Ältere Menschen und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Die wesentlichen kinetischen Parameter von Brivudin (AUC, C_{max} und terminale Halbwertszeit), die bei Älteren und Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance im Bereich von 26 bis 50 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche und <25 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche) und Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class B-C) gemessen wurden, sind vergleichbar mit denen von gesunden Probanden. Daher ist in diesen Fällen keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität zeigen keine spezielle Gefährdung durch die Kurzzeitanwendung beim Menschen.

In präklinischen Kurzzeitstudien zur akuten und chronischen Toxizität von Brivudin wurden toxische Wirkungen erst bei Dosierungen gefunden, welche die beim Menschen vorgesehene Maximaldosierungen deutlich übersteigen. Die in Langzeitstudien an Tieren gesammelten Daten mit täglichen Wirkstoffdosen, die nahe am klinischen Bereich lagen, werden als nicht bedeutsam für die Kurzzeitbe-

handlung beim Menschen angesehen. Das Zielorgan der Toxizität bei allen in präklinischen Studien verwendeten Spezies war die Leber.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Povidon K30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 7 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GALENpharma GmbH
Wittland 13
24109 Kiel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202116.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

23.04.2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig