FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

***Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten***

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 400 mg Bezafibrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiße, oblonge Tablette mit Kerbe auf beiden Seiten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* sind angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:
- schwere Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte
- gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
1-mal täglich 1 Retardtablette.

Bei Niereninsuffizienz (Serumkreatininwerte > 1,5 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) dürfen *Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* nicht angewendet werden. Hierfür stehen *Bezafibrat-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten* mit niedrigerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Bei Dialyse-Patienten sind *Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* kontraindiziert.

*Patienten mit Lebererkrankungen*
Außer bei Fettleber, die häufiges Begleitsymptom bei Hypertriglyzeridämie ist, sind *Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* bei allen Lebererkrankungen kontraindiziert.

*Kinder*

Bei Kindern ist die Dosierung mit Bezafibrat nicht hinreichend untersucht.

Art der Anwendung
Die Retardtablette soll unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit zu oder nach dem Abendessen eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber, die häufiges Begleitsymptom bei Hypertriglyzeridämie ist)
- Gallenblasenerkrankungen mit oder ohne Cholelithiasis (da die Möglichkeit einer Leberbeteiligung nicht ausgeschlossen werden kann)
- bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen unter einer Behandlung mit Fibraten
- Patienten unter Dialyse
- eingeschränkte Nierenleistung mit Serumkreatininwerten über 1,5 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein erhöhter Lipidspiegel gilt neben Hypertonie und Nikotinabusus als einer der wesentlichen Risikofaktoren für die Entstehung und das Fortschreiten einer Arteriosklerose und ihrer Folgeerkrankungen (koronare Herzkrankheit, cerebrale und periphere Durchblutungsstörungen).

Am Anfang jeder Behandlung einer Hyperlipidämie stehen immer eine Ernährungsberatung und die Identifizierung und Korrektur von Risikofaktoren.
In vielen Fällen sind Fettstoffwechselstörungen durch diätetische Maßnahmen, Gewichtsreduktion, vermehrte körperliche Aktivität und ausreichende Behandlung gleichzeitig bestehender anderer Stoffwechselerkrankungen günstig zu beeinflussen. Diese vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten Maßnahmen sollten während der Behandlung mit *Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* beibehalten werden.

Bei der Diagnosestellung ist zu berücksichtigen, dass der Blutlipidspiegel von verschiedenen Faktoren, wie Tageszeit, Abstand vom Zeitpunkt der Einnahme und Beschaffenheit der letzten Mahlzeit, Alkoholgenuss und Stresssituation, abhängig ist.

Da Östrogene zu einem Anstieg der Lipidwerte führen können, muss die Verordnung von *Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* an Patientinnen, welche Östrogene oder östrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, auf einer individuellen Basis kritisch überdacht werden.

*Niere*
Bei Patienten mit Hypalbuminämie, z. B. mit nephrotischem Syndrom und Patienten mit Niereninsuffizienz, sollten *Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* durch Bezafibrat in niedrigerer Dosierung ersetzt und die Nierenfunktion sollte regelmäßig überwacht werden. Bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz kann es zu akutem Nierenversagen kommen, wenn die Dosierungsanweisungen, welche auf den ermittelten Serum-Kreatinin-Werten oder der Kreatinin-Clearance basieren, nicht strikt befolgt werden.

Da die medikamentöse Therapie der Hyperlipidämie meistens eine Langzeitbehandlung bedeutet, muss die Entscheidung zur Einleitung einer solchen Therapie im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

*Muskulatur*

Bei der Anwendung von Fibraten und anderen Lipidsenkern wurden myotoxische Effekte, sehr selten auch Fälle von Rhabdomyolysen, berichtet. Bei Patienten mit Hypalbuminämie und Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte ist die Inzidenz von Myotoxizität erhöht. Diffuse Myalgien, Myositis, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche und/oder ein erheblicher Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK) (Anstieg über das Zehnfache des Normwertes) deuten auf eine Myotoxizität hin. Das Arzneimittel ist in diesen Fällen abzusetzen.
Das Risiko einer Myotoxizität kann sich erhöhen, wenn dieses Arzneimittel zusammen mit einem anderen Fibrat oder einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) kombiniert wird. Dies gilt insbesondere, wenn bereits Muskelerkrankungen bestehen. Daher sollte die Kombination von Bezafibrat mit einem Statin auf Patienten mit schwerer kombinierter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen bislang noch keine Muskelerkrankungen aufgetreten sind, beschränkt werden. Diese Kombinationstherapie sollte mit Vorsicht eingesetzt werden und die Patienten sollten streng auf eine mögliche Myotoxizität hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

*Leber*
Wie bei anderen lipidsenkenden Arzneimitteln wurde unter der Therapie mit Bezafibrat bei einigen Patienten über einen Anstieg der Transaminasen berichtet. In der Mehrzahl der beobachteten Fälle war der Anstieg vorübergehend, geringfügig und asymptomatisch. Es wird empfohlen, die Transaminasen-Spiegel während des 1. Behandlungsjahres in 3-monatigen Intervallen zu überprüfen.
Patienten, bei denen ein erhöhter Transaminasen-Spiegel festgestellt wird, sollten sorgfältig überwacht werden. Steigen SGOT und SGPT auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes an, ist die Behandlung abzubrechen.

*Bauchspeicheldrüse*
Unter der Behandlung mit Bezafibrat wurde über das Auftreten von Pankreatitis berichtet. Bei Patienten mit einer schweren Hypertriglyzeridämie kann dies auf eine nicht ausreichende Wirksamkeit des Arzneimittels, eine direkte Arzneimittelwirkung oder auf einen Sekundäreffekt zurückzuführen sein, der über eine Cholelithiasis mit Verschluss des Ductus choledochus vermittelt wird.

Kinder
Bei Kindern sollte die Indikation für eine Behandlung mit Bezafibrat besonders streng gestellt werden, da über die Langzeitverträglichkeit bei Kindern wenig bekannt ist.

Sonstige Bestandteile
*Lactose*
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* nicht einnehmen.

*Natrium*
*Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg* enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Einzelfällen wurde bei organtransplantierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie bei gleichzeitiger Anwendung von fibrathaltigen Arzneimitteln über eine erhebliche, wenn auch reversible Einschränkung der Nierenfunktion (mit entsprechendem Anstieg des Serumkreatinins) berichtet. Daher ist bei diesen Patienten die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen und *Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* sind bei diesbezüglich bedeutsamen Veränderungen der Laborparameter ggf. abzusetzen.

Antidiabetika
Die Wirkung von oralen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe) und Insulin kann durch Bezafibrat verstärkt werden.

Colestyramin
Bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin und Bezafibrat ist zwischen der Einnahme beider Arzneistoffe ein Abstand von mindestens 2 Stunden einzuhalten, da die Resorption von Bezafibrat durch Colestyramin beeinträchtigt wird.

Cumarine
Bezafibrat kann die Wirkung der Antikoagulantien vom Cumarin-Typ verstärken. Deshalb sollte zu Beginn einer Therapie mit Bezafibrat die Phenprocoumon-Dosis um 30-50 % reduziert und unter Kontrolle der Blutgerinnung neu eingestellt werden. Auch nach Absetzen von Bezafibrat ist eine Neueinstellung erforderlich.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)
Bezafibrat soll wie andere Fibrate wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse nicht mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern kombiniert werden.

Perhexilinhydrogenmaleat
Bezafibrat darf nicht gleichzeitig mit Perhexilinhydrogenmaleat eingenommen werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für *Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* liegen keine Daten über exponierte Schwangere vor. Daher sollte dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden; z. B. bei Patientinnen, die wegen einer starken Hypertriglyzeridämie (> 10 g/l) der Gefahr einer akuten Pankreatitis ausgesetzt sind.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf teratogene Wirkung von *Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* schließen.

Es liegen keine Informationen über die Ausscheidung von Bezafibrat in die Muttermilch vor. Die Verordnung des Arzneimittels während der Stillzeit wird grundsätzlich nicht empfohlen.

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

Nicht zutreffend.

## 4.8 Nebenwirkungen

| | |
|---|---|
| **Sehr häufig** | ≥ 1/10 |
| **Häufig** | ≥ 1/100 bis < 1/10 |
| **Gelegentlich** | ≥ 1/1.000 bis < 1/100 |
| **Selten** | ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000 |
| **Sehr selten** | < 1/10.000 |
| **Nicht bekannt** | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*
Sehr selten: Panzytopenie, Thrombozytopenie

*Erkrankungen des Immunsystems*
Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen
Sehr selten: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, mit Engegefühl im Brustkorb, Dyspnoe, Tachykardie, Hauterscheinungen, Hypotonie, Ödemen, Kreislaufkollaps, Schüttelfrost oder Synkope. *Das Auftreten dieser allergischen Reaktionen erfordert entsprechende Notfallmaßnahmen sowie ein sofortiges Absetzen des Arzneimittels.*

*Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*
Häufig: Appetitlosigkeit

*Erkrankungen des Nervensystems*
Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*
Gelegentlich: Völlegefühl, Übelkeit
Sehr selten: Pankreatitis

*Leber- und Gallenerkrankungen*
Gelegentlich: Cholestase
Sehr selten: Gallensteine (durch veränderte Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit)

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*
Gelegentlich: Pruritus, Urtikaria, photoallergische oder phototoxische Reaktionen mit Erythem, Pruritus, Bläschenbildung oder lichenoiden Veränderungen, Thrombozytopenische Purpura, Haarausfall
Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse. Das Arzneimittel ist in diesen Fällen sofort abzusetzen und entsprechende Behandlungsmaßnahmen sind einzuleiten.

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*
Gelegentlich: Myotoxizität mit Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Muskelkrämpfen; *in diesem Fall sollte eine Bestimmung der Kreatinphosphokinase (CPK) erfolgen.*
Sehr selten: Rhabdomyolyse
*Sehr selten kann ein erheblicher CPK-Anstieg mit dem klinischen Bild einer medikamentös bedingten Rhabdomyolyse auftreten; dem liegt häufig eine zu hohe Dosierung, z. B. durch Kumulation bei Niereninsuffizienz, zugrunde (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verdacht auf eine Rhabdomyolyse ist die Therapie mit Bezafibrat sofort abzubrechen und die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen.*

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*
Gelegentlich: Potenzstörungen

*Untersuchungen*
Häufig: Erhöhung des Serumkreatinins
Gelegentlich: Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK), Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP)
Sehr selten: Abnahme des Hämoglobins, Erhöhung der Thrombozytenzahl, Abnahme der Leukozytenzahl, Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transferase, Erhöhung der Transaminasenwerte.

Im Allgemeinen sind die genannten Nebenwirkungen vorübergehend und erfordern kein Absetzen des Medikaments. Sollte ein Absetzen jedoch erforderlich sein, klingen die meisten der genannten Nebenwirkungen nach Absetzen von *Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten* rasch ab.

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

Vergiftungsbild nicht bekannt, gegebenenfalls symptomatische Behandlung.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Bei Verdacht auf Überdosierung und Rhabdomyolyse ist die Medikation abzubrechen. Bei Nierengesunden kann durch forcierte Diurese versucht werden, die Elimination zu beschleunigen. Bei Rhabdomyolyse ist durch ausreichende Flüssigkeitsgabe der Entstehung einer Crush-Niere vorzubeugen.

Bezafibrat ist nicht dialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lipidsenker, ATC-Code: C10A B02

Bezafibrat senkt erhöhte Blutfettwerte (Triglyzeride und Cholesterin). Erhöhte VLDL- und LDL-Konzentrationen werden herabgesetzt, die HDL-Konzentration wird erhöht. Die Aktivität der am Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine beteiligten Triglyzeridlipasen (Lipoproteinlipase und hepatische Lipoproteinlipase) wird durch Bezafibrat gesteigert. Im Verlauf des beschleunigten Abbaus triglyzeridreicher Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL) entstehen HDL-Vorstufen, wodurch der Anstieg der HDL-Konzentration erklärt werden kann. Darüber hinaus reduziert Bezafibrat die Cholesterol-Biosynthese, parallel dazu erfolgt eine Stimulierung des LDL-Rezeptor vermittelten Lipoproteinabbaus.

Bezafibrat wirkt auch auf thrombogene Faktoren: Neben der Herabsetzung der Thrombozytenaggregation wird eine signifikante Senkung erhöhter Fibrinogenspiegel und der Blutviskosität erreicht.

Die Konsensus-Konferenz der Europäischen Artherosklerose-Gesellschaft hat im Juni 1986 in Neapel für Störungen des Fettstoffwechsels die Festschreibung von Grenzwerten vorgenommen, die als Richtlinien für eine diagnostische Beurteilung und entsprechende Behandlungsmaßnahmen dienen sollen:

Bei allen erwachsenen Personen bedürfen Cholesterin- und Triglyzeridwerte ab 200 mg/dl der ärztlichen Aufmerksamkeit.

Bei Cholesterinwerten zwischen 200 und 300 mg/dl wird das Gesamtrisiko für eine koronare Herzkrankheit unter Berücksichtigung der Familienanamnese, der Rauchgewohnheiten, der Hypertonie, des Diabetes mellitus, des männlichen Geschlechts, des jüngeren Alters und niedriger HDL-Cholesterinwerte unter 35 mg/dl abgeschätzt (HDL = Lipoproteine hoher Dichte, die etwa zur Hälfte aus Eiweiß [Apolipoprotein] bestehen. Sie spielen eine Rolle beim Abbau der triglyzeridreichen Lipoproteine [Chylomikronen und VLDL] und beim Abtransport von Cholesterin u. a. aus den Endothelzellen der Arterien.)

Wenn HDL-Cholesterinwerte unter 35 mg/dl liegen und/oder weitere Risikofaktoren vorhanden sind, ist folgendes Vorgehen angezeigt:

Für die meisten Personen mit Cholesterinwerten zwischen 200 und 250 mg/dl werden eine Ernährungsberatung und die Behandlung anderer vorliegender Risikofaktoren empfohlen. Bei ausgeprägteren Hypercholesterinämien (250-300 mg/dl) werden eine intensive diätetische Behandlung und, wenn nötig, eine medikamentöse Therapie mit regelmäßiger Überprüfung der Wirkung empfohlen.

Bei isoliert erhöhten Triglyzeridwerten (200-500 mg/dl) muss nach den Ursachen der Hypertriglyzeridämie gefahndet werden.

Bei extremer Hyperlipidämie (Cholesterin über 300 mg/dl, Triglyzeride über 500 mg/dl) ist eine weiterführende Diagnostik beim Fettstoffwechsel-Spezialisten erforderlich.

Eine medikamentöse Therapie ist grundsätzlich nur dann indiziert, wenn die Hyperlipoproteinämie trotz konsequenter Durchführung nicht-medikamentöser Maßnahmen bzw. durch die Behandlung einer bestehenden Grundkrankheit, wie Diabetes mellitus, Gicht und andere, nicht zu beheben ist.

Bei Diabetikern wurde von einer Abnahme der Blutglucose-Konzentration berichtet, die auf eine verbesserte Glucosetoleranz zurückzuführen ist. Bei denselben Patienten war die Konzentration freier Fettsäuren nüchtern und postprandial reduziert.

Es liegen Belege dafür vor, dass die Behandlung mit Fibraten die Häufigkeit von Ereignissen bei koronaren Herzerkrankungen reduziert. Es liegen jedoch keine Hinweise für einen positiven Effekt im Hinblick auf die Gesamtmortalität in der primären oder sekundären Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen vor.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

*Resorption und Verteilung*
Nach Gabe der nicht-retardierten Formulierung von Bezafibrat erfolgt eine schnelle und nahezu vollständige Resorption des Wirkstoffes. Bei gesunden Probanden ergibt sich nach Einmalgabe von 200 mg ein Plasmaspitzenspiegel von ca. 8 mg/l nach 1-2 Stunden.

Nach Gabe von 400 mg Bezafibrat in der retardierten Formulierung ergibt sich ein Plasmaspitzenspiegel von ca. 6 mg/l nach 3-4 Stunden.

Im menschlichen Serum liegt Bezafibrat zu 94-96 % in proteingebundener Form vor. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ca. 17 l.

*Metabolismus und Elimination*
Bezafibrat wird schnell und nahezu ausschließlich - zum Teil nach Metabolisierung - über die Niere eliminiert. Eine Untersuchung an freiwilligen Probanden ergab, dass nach oraler Gabe 95 % der Aktivität von $^{14}C$-markiertem Bezafibrat innerhalb von 48 Stunden im Harn und 3 % in den Faeces ausgeschieden werden. 50 % der verabreichten Dosis erscheinen im Harn als unverändertes Bezafibrat, 20 % in Form von Glukuroniden. Die renale Clearance liegt im Bereich von 3,4-6,0 l/h. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt 1-2 Stunden. Die Halbwertszeit von Bezafibrat bei Anwendung der retardierten Formulierung beträgt ca. 2-4 Stunden.

Die Elimination von Bezafibrat ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz verzögert. Um eine Akkumulation von Bezafibrat und toxische Effekte zu vermeiden, muss deshalb die Dosierung der beeinträchtigten Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Mit abnehmender Kreatinin-Clearance verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit von Bezafibrat.

Pharmakokinetische Untersuchungen deuten darauf hin, dass im Alter bei beeinträchtigter Leberfunktion die Elimination von Bezafibrat verzögert sein kann. Bei Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber) ist die Anwendung von Bezafibrat kontraindiziert.

*Dialysierbarkeit*
Bezafibrat ist nicht dialysierbar (Cuprophan-Filter).

*Bioverfügbarkeit*

Bei oraler Applikation wird Bezafibrat praktisch vollständig resorbiert. Die relative Bioverfügbarkeit der retardierten im Vergleich zur nicht-retardierten Formulierung beträgt ca. 70 %.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur chronischen Toxizität ergaben keine relevanten Hinweise auf eine spezifische Toxizität von Bezafibrat.

Untersuchungen zur Mutagenität von Bezafibrat verliefen negativ.

Bei Ratten und Mäusen wurden in hohen Dosierungen Lebertumore gefunden, die auf Peroxisomenproliferation zurückzuführen sind. Diese Veränderungen sind spezifisch für kleine Nager und wurden bei anderen Tierarten nicht beobachtet. Eine Relevanz für die therapeutische Anwendung beim Menschen ergibt sich daraus nicht. Untersuchungen an Ratte und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Embryotoxische Effekte wurden bei Dosierungen, die im maternaltoxischen Bereich lagen, beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2 : 1), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E 171), Macrogol 6000.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 30 Retardtabletten
Packung mit 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

12153.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. Juni 1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. März 2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2020

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig