

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actonel® einmal wöchentlich
35 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 35 mg Risedronsäure, Mononatriumsalz, entsprechend 32,5 mg Risedronsäure.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ovale, hellorange Filmtablette mit der Gravur „RSN“ auf der einen Seite und „35 mg“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Wirbelkörperfrakturen. Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt einmal in der Woche eine Filmtablette Actonel einmal wöchentlich 35 mg. Die Filmtablette sollte stets am selben Wochentag eingenommen werden.

Die Resorption von Risedronat wird durch Nahrungsmittel beeinflusst, daher sollten Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption Actonel einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten morgens, mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung oder Getränken (ausgenommen gewöhnliches Trinkwasser) sowie anderer Arzneimittel einnehmen.

Patienten sollten angewiesen werden, wenn sie eine Einnahme vergessen haben, am selben Tag, an dem sie dies feststellen, eine Filmtablette Actonel einmal wöchentlich 35 mg einzunehmen. Anschließend sollten sie die einmal wöchentliche Tabletteneinnahme wieder an dem zuvor gewohnten Wochentag fortsetzen. Es dürfen nicht zwei Filmtabletten an einem Tag eingenommen werden.

Die Filmtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht gelutscht oder gekaut werden. Um die Passage der Filmtablette in den Magen zu unterstützen, sind Actonel einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten in aufrechter Körperhaltung einzunehmen, zusammen mit einem Glas gewöhnlichen Trinkwassers (≥ 120 ml). Patienten sollten sich nach der Tabletteneinnahme 30 Minuten lang nicht hinlegen (siehe 4.4, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Bei unzureichender Einnahme von Calcium und Vitamin D mit der Nahrung sollte die zusätzliche Gabe von Calcium und Vitamin D in Erwägung gezogen werden.

Ältere Patienten:

Da die Zielgruppe postmenopausale Frauen sind, ist eine spezifische Dosierungsempfehlung für ältere Patienten nicht erforderlich.

Dies wurde auch für Patienten im Alter von 75 Jahren und darüber nachgewiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Für Patienten mit geringer bis mittelschwerer Funktionseinschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Risedronat ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe unter 4.3 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Risedronat oder einem der Hilfsstoffe. Hypokalzämie (siehe 4.4, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Schwangerschaft und Stillzeit. Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose ist mit dem Vorliegen eines erniedrigten Knochenmineralgehaltes (BMD T-Score an der Hüfte oder der Lendenwirbelsäule $\leq -2,5$ SD) und/oder einer vorhandenen Fraktur verbunden. Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Frakturen alleine sind keine genügenden Gründe, eine Osteoporosebehandlung mit einem Bisphosphonat zu beginnen. Hinweise, die die Wirksamkeit von Bisphosphonaten einschließlich Risedronat bei sehr alten Frauen (> 80 Jahre) unterstützen, sind begrenzt (siehe 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften).

Einige Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis und Ösophagus-Ulzera in Verbindung gebracht. Die Einnahmeverfahren sind daher genau zu befolgen (siehe 4.2, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). Bei Patienten mit Ösophagus-Erkrankungen in der Anamnese, die die ösophageale Passage oder Entleerung verzögern, wie z. B. Strikturen oder Achalasie, oder bei Patienten, die nicht in der Lage sind, mindestens 30 Minuten lang nach Einnahme der Filmtablette aufgerichtet zu sitzen oder zu stehen, sollte Risedronat aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung innerhalb dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Der verordnende Arzt sollte diese Patienten besonders auf die Beachtung der Einnahmeverfahren hinweisen.

Eine Hypokalzämie ist vor Einleitung der Actonel einmal wöchentlich 35 mg-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind bei Beginn der Actonel einmal wöchentlich 35 mg-Therapie ebenfalls zu behandeln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Interaktionsstudien durchgeführt; jedoch zeigten sich keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in den klinischen Studien. Unter den Patienten der Phase-III-Osteoporose-Studien mit täglicher Einnahme von Risedronat wurde bei 33 % die An-

wendung von Acetylsalicylsäure bzw. bei 45 % von NSAR erfasst. In der Phase-III-Studie mit wöchentlicher Einnahme wurde bei 57 % bzw. 40 % der Patienten über die Anwendung von Acetylsalicylsäure bzw. NSAR berichtet. Bei den regelmäßigen Anwendern (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Wirkungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei den mit Risedronat behandelten Patienten ähnlich jener bei den Kontrollpatienten.

Bei Bedarf kann Risedronat gleichzeitig mit einer Estrogensubstitution angewandt werden.

Nahrungsmittel, Getränke (ausgenommen gewöhnliches Trinkwasser) und Arzneimittel mit mehrwertigen Kationen (z. B. Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) können die Resorption von Risedronat beeinträchtigen und dürfen daher nicht gleichzeitig eingenommen werden. Actonel einmal wöchentlich 35 mg sollte deshalb morgens mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung oder Getränken sowie anderer Arzneimittel eingenommen werden.

Risedronat wird nicht im Körper metabolisiert, es induziert keine Cytochrom P450-Enzyme und weist eine geringe Proteinbindung auf.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Risedronat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Risedronat darf nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

In einer einjährigen, doppelblinden, multi-zentrischen Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, in der die tägliche Einnahme von Actonel 5 mg Filmtabletten mit der einmal wöchentlichen Einnahme von Actonel einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten verglichen wurde, waren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile der beiden Arzneimittel ähnlich. In 9 Phase-III-Osteoporose-Studien mit bis zu 3 Jahren Dauer waren insgesamt die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile von täglich eingenommenen Actonel 5 mg Filmtabletten und Placebo ähnlich. Die Mehrzahl der in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Wirkungen war leicht bis mäßig und erforderte in der Regel keinen Behandlungsabbruch.

Tabelle 1

Unerwünschte Wirkungen, die in den bis zu 3 Jahren dauernden Phase III-Osteoporosestudien häufig (> 1/100 < 1/10) beobachtet wurden und deren Zusammenhang mit der Prüfmedikation als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde.^{a, b}

Körpersystem	Ein-Jahres-Studie		Studien mit bis zu dreijähriger Dauer	
	Actonel einmal wöchentlich 35 mg % (N = 485)	Actonel 5 mg/Tag % (N = 480)	Actonel 5 mg/Tag % (N = 5020)	Placebo (%) (N = 5048)
Körper als Ganzes				
Schmerz	1,2	0,8	0,6	0,5
Verdauungssystem				
Dyspepsie	3,5	4,2	4,5	4,1
Übelkeit	2,9	4,2	4,3	4,0
Bauchschmerzen	2,5	3,5	3,5	3,3
Obstipation	1,9	2,1	5,0	4,8
Diarrhoe	1,6	1,9	3,0	2,7
Magen-Darm-Störungen	1,6	1,0	0,9	0,8
Bewegungsapparat				
Muskuloskelettläre Schmerzen	3,7	3,1	2,1	1,9
Nervensystem				
Kopfschmerzen	1,0	1,3	1,8	1,4

^a Nach Beurteilung des Prüfarztes

^b Unerwünschte Wirkungen sind erfasst, wenn sie in einer Häufigkeit von > 1/100 und < 1/10 in einer der beiden Behandlungsgruppen der einjährigen Studie oder in > 1/100 und < 1/10 der Patienten, die mit täglich 5 mg Actonel behandelt wurden, auftraten und ihre Häufigkeit höher lag als bei den Patienten, die in den bis zu drei Jahre dauernden Studien Placebo erhielten.

Tabelle 2

Unerwünschte Wirkungen, die in den bis zu drei Jahren dauernden Phase III-Osteoporosestudien gelegentlich ($\geq 1/1000$, < 1/100) beobachtet wurden, deren Zusammenhang mit der Prüfmedikation als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde^a und die mit Bisphosphonaten in Verbindung gebracht werden.

Körpersystem	Ein-Jahres Studie		Studien mit bis zu dreijähriger Dauer	
	Actonel einmal wöchentlich 35 mg % (N = 485)	Actonel 5 mg/Tag % (N = 480)	Actonel 5 mg/Tag % (N = 5020)	Placebo % (N = 5048)
Verdauungssystem				
Ösophagitis	0,6	0,6	0,9	0,9
Ösophagus-Ulkus	0,2	0,0	0,2	0,2
Gastritis	0,0	1,0	0,9	0,7
Dysphagie	0,0	0,4	0,4	0,2
Duodenitis	0,0	0,4	0,2	0,1
Glossitis	0,0	0,2	< 0,1	0,1
Ösophagusstriktur	0,0	0,2	< 0,1	0,0

^a Nach Beurteilung des Prüfarztes

In klinischen Studien wurde gelegentlich ($\geq 1/1000$, < 1/100) eine Iritis berichtet.

Laborbefunde:

Frühe, vorübergehende, asymptomatische und leichte Verminderungen der Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum wurden bei einigen Patienten beobachtet. In seltenen Fällen (> 1/10 000, < 1/1000) wurde über abnorme Leberfunktionswerte berichtet.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Behandlung einer akuten Überdosierung mit Risedronat vor.

Verminderungen der Serum-Calciumwerte nach erheblicher Überdosierung sind zu erwarten. Bei einigen dieser Patienten können auch Zeichen und Symptome einer Hypokalzämie auftreten.

Zur Bindung von Risedronat und Verringerung der Resorption sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, gegeben werden. Bei erheblicher Überdosierung kann eine Magenspülung zur Entfernung des nicht resorbierten Anteils an Risedronat in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, ATC Code: M05BA07

Risedronat ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, das an Knochen-Hydroxylapatit bindet und die osteoklastäre Knochenresorption hemmt. Der Knochenumsatz ist verringert,

während die Osteoblastenaktivität und die Knochenmineralisation erhalten bleiben. In präklinischen Untersuchungen zeigte Risedronat eine ausgeprägte antiosteoklastäre und antiresorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochendichte und biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Aktivität von Risedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Messungen von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. Deren Abnahme wurde innerhalb eines Monats beobachtet und erreichte ein Maximum in 3–6 Monaten. Die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes zum Zeitpunkt 12 Monate war unter Actonel einmal wöchentlich 35 mg und Actonel 5 mg täglich ähnlich.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose:

Eine Anzahl von Risikofaktoren ist mit einer postmenopausalen Osteoporose assoziiert, dazu zählen u.a. eine erniedrigte Knochenmasse, ein erniedrigter Knochenmineralgehalt (BMD), früh einsetzende Menopause, Rauchen und eine familiäre Osteoporosebelastung. Die klinische Folge einer Osteoporose sind Frakturen. Das Frakturrisiko steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren.

In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die mittlere Änderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass Actonel einmal wöchentlich 35 mg (n = 485) gleich wirksam wie Actonel 5 mg täglich (n = 480) ist.

Das klinische Programm für Risedronat bei einmal täglicher Einnahme untersuchte den Effekt auf das Risiko für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen und umfasste Frauen in der frühen und späten Postmenopause mit und ohne Frakturen. Dosierungen von täglich 2,5 mg und 5 mg wurden untersucht und alle Behandlungsgruppen, einschließlich der Kontrollgruppe, erhielten Calcium und, bei niedrigen Werten zu Behandlungsbeginn, Vitamin D. Das absolute und relative Risiko für neue Wirbelkörper- und Hüftfrakturen wurde auf der Basis einer Kaplan-Meier-Analyse (Zeit bis zum ersten Frakturereignis) bestimmt.

- Zwei Placebo-kontrollierte klinische Studien (n = 3661) umfassten postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit vorbestehenden vertebralem Frakturen. Eine dreijährige Behandlung mit 5 mg Risedronat pro Tag senkte das Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Frauen mit mindestens zwei vorbestehenden vertebralem Frakturen verminderte sich das relative Risiko, eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden, um 49 %, bei Frauen mit mindestens einer vorbestehenden vertebralem Fraktur um 41 % (die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen war 18,1 % bzw. 11,3 % in der Risedronatgruppe gegenüber 29,0 % bzw. 16,3 % in der Kontrollgruppe). Der Behandlungseffekt zeigte sich bereits am Ende des ersten Behandlungsjahres. Ein Nutzen wurde auch für jene Frauen nachgewiesen, die zu Studienbeginn multiple Frakturen hatten. Unter 5 mg Risedronat

pro Tag verringerte sich ebenfalls der jährliche Verlust an Körpergröße im Vergleich zur Kontrollgruppe.

- Zwei weitere Placebo-kontrollierte klinische Studien schlossen postmenopausale Frauen älter als 70 Jahre mit oder ohne vorbestehenden vertebralen Frakturen ein. Frauen im Alter von 70–79 Jahren mit einem BMD T-Score des Schenkelhalses von < -3 SD (nach Herstellerangaben, entsprechend $-2,5$ SD nach NHANES III) wurden in die Studien aufgenommen, falls sie mindestens einen weiteren Risikofaktor besaßen. Frauen, die 80 Jahre oder älter waren, konnten in die Studien aufgenommen werden, falls bei ihnen mindestens ein nicht-skelettaler Risikofaktor für Hüftfrakturen vorlag oder sie eine niedrige Knochenmineraldichte am Schenkelhals hatten. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Risedronat und Placebo zeigte sich nur bei Zusammenfassung der beiden Dosisgruppen 2,5 und 5 mg. Die nachstehenden Ergebnisse basieren nur auf einer *a-posteriori* Analyse von Untergruppen, die entsprechend klinischer Praxis und gegenwärtiger Definitionen der Osteoporose festgelegt wurden:
 - In der Untergruppe der Patienten mit einem femoralen T-Score $\leq -2,5$ SD (NHANES III) und zumindest einer vorbestehenden vertebralen Fraktur verringerte eine dreijährige Behandlung mit Risedronat das Risiko für Hüftfrakturen um 46 % im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hüftfrakturinzidenz in den zusammengefassten Risedronat-Dosisgruppen 2,5 mg und 5 mg 3,8 %, in der Placebogruppe 7,4 %)
 - Die Daten lassen vermuten, dass demgegenüber bei sehr alten Patienten (≥ 80 Jahre) ein geringerer Schutz beobachtet werden könnte. Dies ist möglicherweise eine Folge der mit fortschreitendem Alter zunehmenden Bedeutung nicht-skelettaler Faktoren für Hüftfrakturen.
- Eine Analyse der Daten aus diesen Studien (sekundärer Endpunkt) zeigte eine Abnahme des Risikos für neue vertebrale Frakturen bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals und ohne vorbestehende vertebrale Fraktur wie auch bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals mit oder ohne vorbestehende vertebrale Fraktur.
- Die tägliche Einnahme von 5 mg Risedronat über 3 Jahre führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter und Unterarm und zum Erhalt der Knochenmineraldichte im mittleren Radiuschaft.
- Im Anschluss an eine dreijährige Behandlungsphase mit täglich 5 mg Risedronat trat während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase eine schnelle Reversibilität der durch Risedronat verursachten Hemmung der Knochenumbaurate ein.
- Knochenbiopsieproben von postmenopausalen Frauen, die 2–3 Jahre lang mit täglich 5 mg Risedronat behandelt wor-

den waren, zeigten erwartungsgemäß eine mäßige Abnahme des Knochenumsatzes. Der während der Behandlung mit Risedronat gebildete Knochen zeigte eine normale Lamellenstruktur und eine normale Knochenmineralisation. Diese Ergebnisse in Verbindung mit der verringerten Inzidenz osteoporotisch bedingter Frakturen der Lendenwirbelsäule bei Frauen mit Osteoporose sprechen für das Fehlen eines schädlichen Effekts auf die Knochenqualität.

- Bei einer Reihe von Patienten mit verschiedenen, mäßigen bis schweren gastrointestinalen Beschwerden lieferten endoskopische Befunde weder in der Risedronat-Gruppe noch in der Kontrollgruppe Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Zwölffingerdarm- oder Ösophagus-Ulzera; obgleich gelegentlich eine Duodenitis in der Risedronat-Gruppe beobachtet wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption verhältnismäßig schnell (t_{\max} ~ 1 Stunde) und im untersuchten Bereich dosisunabhängig (Studien mit Einmaldosierung: 2,5 bis 30 mg; Studien mit Mehrfachdosierung: 2,5 bis 5 mg täglich sowie bis zu 50 mg einmal die Woche). Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Filmtablette beträgt 0,63 % und wird vermindert, wenn Risedronat zusammen mit Nahrung eingenommen wird. Die Bioverfügbarkeit war bei Frauen und Männern ähnlich.

Verteilung:

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State beträgt beim Menschen 6,3 l/kg, die Plasmaproteinbindung ca. 24 %.

Metabolismus:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine systemische Metabolisierung von Risedronat.

Elimination:

Etwa die Hälfte der resorbierten Dosis wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, und 85 % einer intravenös angewendeten Dosis wird nach 28 Tagen im Urin wiedergefunden. Die mittlere renale Clearance beträgt 105 ml/min und die mittlere Gesamt-Clearance 122 ml/min, wobei der Unterschied wahrscheinlich einer Clearance aufgrund der Knochenadsorption zuzuschreiben ist. Die renale Clearance ist nicht konzentrationsabhängig, und es besteht eine lineare Beziehung zwischen der renalen Clearance und der Kreatinin-Clearance. Nicht resorbiertes Risedronat wird unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Nach intravenöser Anwendung zeigt die Konzentrations-Zeit-Kurve drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Untersuchungen an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität von Risedronat beobachtet, primär erhöhte Leberenzyme, die bei der Ratte mit histologischen Veränderungen einhergingen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unbekannt. Testikuläre Toxizität trat bei Ratten und Hunden bei oralen Dosen von 20 mg/kg/Tag bzw. 8 mg/kg/Tag

auf. Dosisabhängige Fälle von Irritationen der oberen Atemwege wurden bei Nagetieren häufig bemerkt. Ähnliche Effekte wurden bei anderen Bisphosphonaten beobachtet. In länger dauernden Untersuchungen bei Nagetieren wurden ebenfalls Auswirkungen auf die unteren Atemwege beobachtet, allerdings ist die klinische Relevanz dieser Beobachtungen unklar. In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden bei Expositionen, die ähnlich der klinischen Exposition waren, Knochenveränderungen an Sternum und/oder Schädel der Föten behandelte Ratten beobachtet sowie Hypokalzämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen. Es gab keine Hinweise auf Teratogenität bei Dosen von 3,2 mg/kg/Tag bei Ratten und 10 mg/kg/Tag bei Kaninchen, allerdings sind nur von einer geringen Anzahl Kaninchen Daten verfügbar. Toxizität bei den Muttertieren verhinderte die Untersuchung höherer Dosen. Die präklinischen Daten lassen, basierend auf konventionellen Studien zur Genotoxizität und Kanzerogenität, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Dri-Klear [Hypromellose, Macrogol 400, Hypromellose, Macrogol 8000, Siliciumdioxid], Chroma-Tone White DDB-7536W [Titandioxid (E 171), Hypromellose], Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Blisterpackung aus klarer PVC/Aluminiumfolie. Packungen mit 4 oder 12 (3 x 4) Filmtabletten.

Klinikpackung zu 4 oder 10 Filmtabletten.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Procter & Gamble
Pharmaceuticals – Germany GmbH
Dr.-Otto-Röhm-Straße 2–4
64331 Weiterstadt
Telefon: 06151/877-0
Telefax: 06151/895594

Mitvertrieb:

Aventis Pharma Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 1109
65796 Bad Soden am Taunus
Telefon: 069/305-22044
Telefax: 069/305-23100

8. ZULASSUNGSNUMMER

55437.00.00

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

27.01.2003

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2003

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Daher hat der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht gemäß § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf