



## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

### Metfogamma® 850

Wirkstoff: Metforminhydrochlorid, Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Jede Filmtablette enthält 850 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 663 mg Metformin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtabletten

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.

- Bei Erwachsenen kann **Metfogamma® 850** in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann **Metfogamma® 850** in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden.

Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Erwachsene:

#### Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

- Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von einer Filmtablette mit 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Medikaments aus. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich.
- Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Metforminhydrochlorid sollte zunächst das bisherige Medikament abgesetzt und danach die Therapie mit Metforminhydrochlorid in der oben angegebenen Dosierung begonnen werden.

#### Kombination mit Insulin

Metforminhydrochlorid und Insulin können kombiniert werden, um eine bessere Einstellung des Blutzuckerspiegels zu erreichen.

Metforminhydrochlorid wird in der üblichen Anfangsdosierung von einer Filmtablette mit 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- bis dreimal täglich gegeben, während sich die Insulindosis nach den gemessenen Blutzuckerwerten richtet.

#### Ältere Patienten

Bedingt durch die bei älteren Patienten häufig eingeschränkte Nierenfunktion sollte sich die Dosierung von Metforminhydrochlorid nach der Nierenfunktion richten. Aus diesem Grund ist die regelmäßige Messung der Nierenfunktion notwendig (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### Kinder ab 10 Jahre und Jugendliche

Monotherapie und Kombinationstherapie mit Insulin:

- Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von einer Filmtablette mit 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid einmal täglich, während oder nach der Mahlzeit.
- Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den Blutzuckerwerten angepasst werden. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Medikaments aus. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 2 g Metforminhydrochlorid täglich, eingenommen in 2 oder 3 Einzeldosen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Metforminhydrochlorid oder einem der sonstigen Bestandteile;
- diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma;
- Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min);
- akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B.:
  - Dehydratation,
  - schwere Infektionen,
  - Schock;
- intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe unter 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“);
- akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie:
  - kardiale oder respiratorische Insuffizienz;
  - frischer Myokardinfarkt;
  - Schock.
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus;
- Stillzeit.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Laktatazidose

Bei der Laktatazidose handelt es sich um eine seltene, jedoch schwerwiegende (hohe Mortalität ohne schnelle Behandlung) metabolische Komplikation, die durch eine Akkumulation von Metformin verursacht werden kann. Die bisher bekannt geworde-

nen Fälle von Laktatazidose bei mit Metforminhydrochlorid behandelten Patienten betrafen vor allem Diabetiker mit schwerer Niereninsuffizienz. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch die Erfassung von weiteren Risikofaktoren reduziert werden (z. B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketonämie, Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie einhergehenden Zustände).

#### Diagnose:

Laktatazidose ist gekennzeichnet durch eine azidotische Dyspnoe mit Abdominalbeschwerden und Hypothermie, gefolgt von Koma. Zu den für die Diagnose relevanten Laborparametern zählen ein erniedrigter pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma von über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Wenn der Verdacht auf das Vorliegen einer metabolischen Azidose besteht, sollte Metforminhydrochlorid abgesetzt und der Patient sofort stationär aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“).

#### Nierenfunktion:

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des Serumkreatininspiegels durchgeführt werden:

- mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Serumkreatininspiegel an der oberen Grenze des Normbereiches liegt, sowie bei älteren Patienten.

Eine verminderte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen angebracht, in denen es zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann (z. B. Beginn einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika).

#### Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln:

Da die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen zu Niereninsuffizienz führen kann, sollte Metforminhydrochlorid vor, während und bis 48 h nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie soll erst erfolgen, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde.

#### Chirurgische Eingriffe:

Metforminhydrochlorid sollte 48 Stunden vor elektiven chirurgischen Eingriffen unter Vollnarkose oder unter Anwendung rückenmarksnaher Anästhesieverfahren abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie sollte nicht früher als 48 Stunden nach dem Eingriff erfolgen bzw. nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nach Sicherstellung einer normalen Nierenfunktion.

#### Kinder und Jugendliche:

Die Diagnose eines Typ 2- Diabetes muss bestätigt sein, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird.

Während einjähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von



Wachstum und Pubertät durch Metformin beobachtet, aber Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Beobachtung möglicher Metforminwirkungen in Bezug auf diese Parameter empfohlen.

#### Kinder zwischen 10 und 12 Jahren:

Nur 15 Personen aus der Altersgruppe zwischen 10 und 12 Jahren waren in die kontrollierten klinischen Studien eingeschlossen, die mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Obwohl sich Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit von Metformin bei Kindern unter 12 Jahren nicht unterschieden von Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit bei älteren Kindern, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metformin für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

#### Weitere Vorsichtsmaßnahmen:

- Alle Patienten sollten ihre Diät weiterführen, wobei auf eine adäquate Verteilung der Kohlenhydratzufuhr über den Tag zu achten ist. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät weiterführen.
- Die Routine-Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden.
- Metforminhydrochlorid allein führt nicht zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen Vorsicht angebracht.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Nicht zu empfehlende Kombinationen

##### Alkohol

Bei akuter Alkoholintoxikation besteht ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose, vor allem im Zusammenhang mit:

- Fasten oder Mangelernährung;
- Leberinsuffizienz.

Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu meiden.

##### Jodhaltige Kontrastmittel

Durch die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann es zu Niereninsuffizienz und damit zu einer Akkumulation von Metformin kommen, so dass ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose besteht. Metforminhydrochlorid sollte vor, während und bis 48 h nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie soll erst erfolgen, wenn durch eine neuere Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde.

#### Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung),  $\beta_2$ -Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Informieren Sie den Patienten darüber, und messen Sie seinen Blutzuckerspiegel vor allem zu Beginn der Therapie in kürzeren Abständen. Passen Sie die Dosierung des Antidiabetikums – sofern notwendig – während der Therapie mit dem ande-

ren Medikament sowie nach dem Absetzen desselben an.

ACE-Hemmer können zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führen. Passen Sie die Dosierung des Antidiabetikums – sofern notwendig – während der Therapie mit dem anderen Medikament sowie nach dessen Absetzen an.

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

#### Anwendung in der Schwangerschaft

Gegenwärtig sind noch keine diesbezüglichen epidemiologischen Daten verfügbar. In tierexperimentellen Studien fand sich kein Hinweis auf schädliche Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler und fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe auch Abschnitt 5.3).

Patientinnen mit Diabetes, die schwanger sind oder dies werden möchten, sollten nicht mit Metforminhydrochlorid behandelt werden. Der Blutzuckerspiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Risiko von fetalen Missbildungen infolge von pathologischen Blutzuckerwerten zu senken.

#### Anwendung in der Stillzeit

Metformin geht bei Ratten in die Muttermilch über. Beim Menschen liegen diesbezüglich noch keine Erkenntnisse vor, und je nach der Bedeutung des Arzneimittels für die Gesundheit der Mutter ist zu entscheiden, ob abgestillt oder Metforminhydrochlorid abgesetzt werden sollte.

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

Eine Monotherapie mit **Metfogamma® 850** führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keine Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass bei Kombination von Metforminhydrochlorid und anderen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Insulin, Repaglinid) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )
- Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )
- Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )
- Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )
- Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

#### Gastrointestinale Beschwerden

Sehr häufig: gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. Diese Nebenwirkungen treten meist zu Therapiebeginn auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Um diese gastrointestinalen Symptome zu verhindern wird empfohlen, Metforminhydrochlorid während der oder nach den Mahlzeiten in Form von 2 oder 3 Einzeldosen einzunehmen. Eine langsame Steigerung der Dosierung kann

die gastrointestinale Unverträglichkeit ebenfalls mindern.

#### Erkrankung des Nervensystems

Häufig: Geschmacksveränderung

#### Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus und Urtikaria.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Bei langfristig mit Metformin behandelten Patienten wurde sehr selten eine verminderte Absorption von Vitamin B12 sowie eine Senkung der Serumspiegel beobachtet. Dies sollte bei Patienten mit megaloblastärer Anämie als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

Sehr selten: Laktatazidose (0,03 Fälle/1000 Patientenjahre; siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Abnormalitäten der Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metforminhydrochlorid reversibel sind.

Limitierte Daten zeigten bei Kindern und Jugendlichen ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie bei Erwachsenen.

### 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: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Bei Dosierungen von bis zu 85 g wurde keine Hypoglykämie beobachtet, auch wenn es unter diesen Umständen zu einer Laktatazidose kam. Bei starker Überdosierung oder Vorhandensein von Begletrisiken kann es zu einer Laktatazidose kommen. Dabei handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der im Krankenhaus behandelt werden muss. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin aus dem Körper ist die Hämodialyse.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ORALES ANTIDIABETIKUM (Verdauungstrakt und Metabolisierung)

ATC-Code: A10BA02

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es sti-



muliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

(1) Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse;

(2) Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung;

(3) Hemmung der intestinalen Glukoseabsorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase.

Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUT).

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittelfristigen Studien und Langzeitstudien nachgewiesen. Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride.

#### Klinische Wirksamkeit:

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Kontrolle der Einstellung des Blutzuckerspiegels bei erwachsenen Typ 2-Diabetikern nachgewiesen.

Bei der Analyse der Resultate für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metforminhydrochlorid behandelt wurden, kam man zu den folgenden Ergebnissen:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metforminhydrochlorid behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1000 Patientenjahre),  $p = 0,0023$ , sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1000 Patientenjahre),  $p = 0,0034$ ;
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität: Metforminhydrochlorid 7,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse/1000 Patientenjahre,  $p = 0,017$ ;
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metforminhydrochlorid 13,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1000 Patientenjahre ( $p = 0,011$ ) und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1000 Patientenjahre ( $p = 0,021$ );
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metforminhydrochlorid 11 Ereignisse/1000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1000 Patientenjahre ( $p = 0,01$ ).

Bei Verwendung von Metforminhydrochlorid als Begleitmedikament in Verbindung mit einem Sulfonylharnstoff konnte kein Vorteil hinsichtlich des klinischen Resultats nachgewiesen werden.

Bei Typ 1-Diabetes wurde bei ausgewählten Patienten die Kombination aus Metforminhydrochlorid und Insulin eingesetzt, aber der klinische Vorteil dieser Kombination konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Kontrollierte einjährige klinische Studien an einer begrenzten Zahl von Patienten im Alter zwischen 10 und 16 Jahren zeigten eine ähnliche Wirkung auf die Blutzuckereinstellung wie bei Erwachsenen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

Nach einer oralen Dosis Metforminhydrochlorid wird die maximale Konzentration ( $T_{max}$ ) nach 2,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg oder 850 mg Filmtablette Metforminhydrochlorid beträgt bei gesunden Patienten ca. 50–60 %. Nach einer oralen Dosis beträgt die nicht absorbierte und mit dem Stuhl ausgeschiedene Fraktion 20–30 %.

Nach oraler Gabe ist die Absorption von Metforminhydrochlorid unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Metforminabsorption nicht linear ist.

Bei der empfohlenen Dosierung und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen wird der Gleichgewichtszustand hinsichtlich der Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht. Letztere betragen im Allgemeinen weniger als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 µg/ml. Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Absorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg zeigte sich eine um 40 % geringere maximale Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC (area under the curve) um 25 % und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) um 35 Minuten.

Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

### Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine ist zu vernachlässigen. Metformin geht in die Erythrozyten über. Die maximale Konzentration im Vollblut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Erythrozyten stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) schwankt zwischen 63 und 276 l.

### Stoffwechsel

Metformin wird in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen

wurden bisher keine Abbauprodukte identifiziert.

### Elimination

Die renale Clearance für Metformin beträgt > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatininclearance, so dass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

### Kinder

Einzeldosisstudie: Nach einer einzelnen Dosis von 500 mg Metforminhydrochlorid zeigten pädiatrische Patienten das gleiche pharmakokinetische Profil wie gesunde Erwachsene.

Mehrfachdosenstudie: Nach wiederholter Gabe von 2 × täglich 500 mg Metformin für 7 Tage waren die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die systemische Aufnahme (AUC) um ca. 33 % bzw. 40 % reduziert, im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang wiederholte Dosen von 2 × 500 mg erhielten. Da die Dosis abhängig von der Blutzuckerkontrolle individuell titriert wird, ist dies jedoch von begrenzter klinischer Relevanz.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach den präklinischen Daten besteht aufgrund der konventionellen Studien hinsichtlich pharmakologischer Sicherheit, Toxizität von wiederholten Dosen, Genotoxizität, karzinogenes Potenzial und Reproduktionstoxizität keine besondere Gefahr für den Menschen.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, Povidon K25, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid (E 171), Macrogol 6000

### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 30 Filmtabletten **[N 1]**

Packungen mit 120 Filmtabletten **[N 2]**

Packungen mit 180 Filmtabletten **[N 3]**

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise

**7. Inhaber der Zulassung**

Inhaber der Zulassung  
Wörlag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Telefon: 07031/6204-0  
Fax: 07031/6204-31  
E-Mail: [info@woerwagpharma.com](mailto:info@woerwagpharma.com)

Mitvertrieb  
AAA-Pharma GmbH  
Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Telefon: 0800/00 04 433  
Fax: 0800/00 04 434  
E-Mail: [info@aaa-pharma.de](mailto:info@aaa-pharma.de)

**8. Zulassungsnummer(n)**

44175.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

13.01.1999

**10. Stand der Information**

August 2015

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt