

## FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amlodilan 5 mg-Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 6,395 mg Amlodipinmesilat entsprechend 5 mg Amlodipin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit Prägung „5“ auf einer Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Arterielle Hypertonie,
- Koronare Herzkrankheit (chronisch-stabile Angina pectoris, vasospastische Angina pectoris).

Amlodipin kann als Monotherapie oder Kombinationstherapie angewendet werden. In klinischen Studien wurde Amlodipin in Kombination mit Thiazid-Diuretika, Betablockern, ACE-Hemmern und Nitraten angewendet.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

##### Dosierung

Die Therapie sollte individuell dem Schweregrad der Erkrankung angepasst werden.

##### Erwachsene

Für beide Indikationen – Hypertonie und koronare Herzkrankheit – beträgt die übliche Dosierung 5 mg Amlodipin einmal täglich. Dies entspricht einer Tablette. Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann die Dosis nach ca. 2 – 4 Wochen auf die Maximaldosis von 10 mg einmal täglich erhöht werden.

Der volle antihypertensive Effekt der verwendeten Dosis kann ab einer Therapiedauer von 6-8 Wochen beurteilt werden.

Eine maximale Tagesdosis von 10 mg sollte nicht überschritten werden. Eine Verbesserung der Wirksamkeit ist bei weiterer Dosissteigerung nicht zu erwarten, darüber hinaus muss mit einer Zunahme von Nebenwirkungen gerechnet werden.

Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Verabreichung von Thiazid-Diuretika, Betablockern, ACE-Hemmern oder Nitraten ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Wie bei allen Calciumantagonisten ist die HWZ von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert, allgemeine Dosisempfehlungen wurden nicht

festgelegt. Das Arzneimittel sollte daher bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden. Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist Amlodipin kontraindiziert.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Amlodipin wird weitgehend zu inaktiven Metaboliten abgebaut, und nur 10% der Substanz werden unverändert im Urin ausgeschieden. Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung, weshalb Amlodipin in normalen Dosierungen verabreicht werden kann. Bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten, da Amlodipin aufgrund seiner hohen Eiweißbindung nicht dialysierbar ist.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die terminale Eliminationshalbwertszeit erhöht und die Clearance erniedrigt. Da Amlodipin von jüngeren und älteren Patienten gleich gut vertragen wird, werden für ältere Patienten die gleichen Dosierungen empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen.

#### Kinder und Jugendliche

Die empfohlene antihypertensive, orale Dosis bei Patienten im Alter von 6 – 17 Jahren beträgt 2,5 mg einmal täglich als Startdosis, die bis 5 mg einmal täglich gesteigert werden kann, sollte das Blutdruckziel nach vier Wochen nicht erreicht sein.

Dosierungen von mehr als 5 mg täglich wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Effekte von Amlodipin auf den Blutdruck bei Patienten jünger als 6 Jahre sind nicht bekannt.

Die 2,5 mg-Dosis kann nicht mit Amlodilan 5 mg-Tabletten erhalten werden, da diese Tabletten nicht zur Teilung in zwei gleiche Hälften produziert wurden.

#### Art der Anwendung:

Die Tablette wird unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin, Dihydropyridine oder einen der sonstigen Bestandteil,
- schwere Hypotonie,
- Schock (einschließlich kardiogener Schock),
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (z.B. hochgradige Aortenstenose),
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt (während der ersten 28 Tage),
- instabile Angina pectoris,
- schwere Leberfunktionsstörungen.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Amlodipin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden. Es gibt keine Daten, die die Anwendung von Amlodipin allein während oder innerhalb des ersten Monats nach einem Myokardinfarkt belegen.

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin in einer hypertensiven Krise sind nicht nachgewiesen.

#### Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten.

In einer Langzeitstudie an Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) war die Inzidenz für Lungenödeme in der Amlodipin-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe. Es konnte jedoch kein Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die terminale Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert; Dosierungsempfehlungen wurden bisher nicht festgelegt. Daher sollte Amlodipin bei diesen Patienten vorsichtig angewendet werden. Amlodilan ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Amlodipin kann bei diesen Patienten in normalen Dosierungen verabreicht werden. Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung. Amlodipin ist nicht dialysierbar. Amlodipin sollte bei dialysepflichtigen Patienten nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

#### Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten sollte eine Dosiserhöhung mit Vorsicht erfolgen.

Bei Langzeittherapie und/oder Organschädigung sind Leber- und Nierenparameter, Elektrolyte, Blutbild und Blutzucker zu kontrollieren.

Bei normotensiven Patienten, bei denen Amlodipin zur Behandlung der KHK verwendet worden ist, wurden keine oder nur geringe Effekte bezogen auf Blutdruck oder die Ruhe-Herzfrequenz beobachtet.

Es wird empfohlen, Patienten mit gleichzeitiger Antiarrhythmikatherapie sorgfältig zu überwachen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### ***Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin:***

CYP3A4-Inhibitoren: Bei gleichzeitiger Anwendung mit dem CYP3A4-Inhibitor Erythromycin bei jungen Patienten bzw. mit Diltiazem bei älteren Patienten erhöhten sich die Plasmaspiegel von Amlodipin um 22% bzw. 50%. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist allerdings nicht geklärt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass starke CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmaspiegel von Amlodipin in stärkerem Ausmaß erhöhen als Diltiazem. Amlodipin sollte daher gemeinsam mit CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden. Es wurden allerdings bisher keine unerwünschten Wirkungen beschrieben, die auf eine solche Wechselwirkung zurückgeführt werden konnten.

CYP3A4-Induktoren: Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigten Grapefruitsaft, Cimetidin, Aluminium/Magnesium (Antazida) und Sildenafil keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin kann bei Kombination mit anderen Antihypertensiva, Nitraten, tri- und tetrazyklischen Antidepressiva und Neuroleptika verstärkt werden.

#### ***Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel:***

Amlodipin kann die Wirkung anderer Antihypertensiva (wie Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Alpha-1-Blocker und Diuretika) verstärken. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko (z.B. nach Myokardinfarkt) kann die Kombination eines Calciumkanalblockers mit einem Betablocker zu Herzinsuffizienz, Hypotonie und zu einem (erneuten) Myokardinfarkt führen.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Ethanol (Alkohol), Warfarin oder Ciclosporin.

Amlodipin hat keinen Einfluss auf Laborparameter.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen.

In Reproduktionsstudien an Ratten ergab sich kein Hinweis auf ein teratogenes Potential von Amlodipin. Bei Dosen, die etwa dem 50-fachen der maximalen humantherapeutischen Tagesdosis entsprechen, war die Geburtsdauer verlängert bzw. der Geburtsvorgang erschwert.

Eine Behandlung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der therapeutische Nutzen überwiegt eindeutig gegenüber den potentiellen Risiken der Behandlung.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übertritt. Bei der Entscheidung weiter zu stillen/abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/abzusetzen sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

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

Amlodipin kann geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Falls Patienten während der Behandlung mit Amlodipin unter Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

Dies gilt besonders zu Beginn der Behandlung, bei Dosisanpassung, Präparatwechsel oder gleichzeitigem Alkoholenuss.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	sehr selten	allergische Reaktionen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	sehr selten	Hyperglykämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	gelegentlich	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich

		Angstgefühl), Depression
	selten	Verwirrtheit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	häufig	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (vor allem bei Behandlungsbeginn)
	gelegentlich	Tremor, Geschmacksveränderungen, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie
	sehr selten	Hypertonie, periphere Neuropathie
<b>Augenerkrankungen</b>	gelegentlich	Sehstörungen, Visusverschlechterung, Konjunktivitis, Diplopie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	gelegentlich	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	häufig	Palpitationen
	selten	Angina pectoris (insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung; bei Patienten mit bestehender Angina pectoris kann es zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle kommen.)
	sehr selten	Myokardinfarkt, Arrhythmien (einschließlich Sinus-Tachykardie, Sinus-Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	häufig	Flush
	gelegentlich	Hypotonie
	sehr selten	Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	gelegentlich	Dyspnoe, Rhinitis
	sehr selten	Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	häufig	Abdominalschmerz, Übelkeit
	gelegentlich	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Obstipation), Mundtrockenheit, Flatulenz, Anorexie
	sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	sehr selten	Hepatitis, Ikterus und Erhöhung der hepatischen Enzyme (meist im Zusammenhang mit Cholestase)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	gelegentlich	Alopezie, Purpura, Hautverfärbungen, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Rash, Exanthem
	selten	Dermatitis
	sehr selten	Angioödeme, Erythema multiforme, Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensitivität
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	häufig	Schwellung der Knöchel
	gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	gelegentlich	Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie

<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	häufig	Ödeme, Müdigkeit
	gelegentlich	Brustschmerzen, Asthenie, Schmerzen, allgemeines Unwohlsein
<b>Untersuchungen</b>	gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

#### 4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit Fällen von beabsichtigter Überdosierung beim Menschen sind limitiert.

##### Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation und Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und prolongierte systemische Hypotonie, im Extremfall bis zum Schock, der auch tödlich sein kann, wurde berichtet.

##### Therapie

Eine durch Amlodipin-Überdosierung verursachte klinisch relevante Hypotonie erfordert aktive herz- und kreislaufstützende Maßnahmen sowie eine engmaschige Überwachung der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlagerung der Arme und Beine und die Überwachung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor nützlich sein, sofern keine Kontraindikation für die Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumglukonat kann zur Aufhebung der Effekte der Calcium-Kanal-Blockade von Nutzen sein.

In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Aktivkohle innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorptionsrate von Amlodipin reduzierte.

Da Amlodipin sehr stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse voraussichtlich nicht von Nutzen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Kalziumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung

ATC-Code: C08CA01

Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker aus der Reihe der Dihydropyridine und hemmt den Einstrom von Calcium in die Zellen des Myokards und der glatten Gefäßmuskulatur.

Die antihypertensive Wirkung beruht auf der Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes durch direkte Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur.

Bei Patienten mit Hypertonie führt die einmal tägliche Verabreichung zu einer klinisch signifikanten Blutdrucksenkung über 24 Stunden. Aufgrund der langsam einsetzenden Wirkung ist kein plötzlicher Blutdruckabfall zu erwarten.

Die antianginöse Wirkung von Amlodipin beruht auf den folgenden Wirkmechanismen:

1. Amlodipin erweitert die peripheren Arteriolen und senkt dadurch den peripheren Widerstand (Afterload). Da die Herzfrequenz unverändert bleibt, wird der myokardiale Energieverbrauch und Sauerstoffbedarf gesenkt.
2. Der Wirkungsmechanismus von Amlodipin schließt auch eine Dilatation der großen Koronargefäße und der Koronararteriolen ein. Dies führt zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Herzens, insbesondere bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina).

Bei Angina pectoris-Patienten erhöht die einmal tägliche Gabe von Amlodipin die Belastbarkeit, verlängert den Zeitraum bis zum Auftreten eines Angina pectoris-Anfalls sowie einer ST-Streckensenkung von 1 mm. Weiters reduziert Amlodipin die Anfallshäufigkeit und den Nitroglyzerin-Verbrauch.

In einer Placebo-kontrollierten Studie an 118 Patienten mit kompensierter Herzinsuffizienz (Stadium NYHA II und III) führte die Behandlung mit Amlodipin zu keiner Verschlechterung, gemessen an Belastbarkeit, linksventrikulärer Auswurfleistung und klinischer Symptomatik.

Bei intakter Herzkreislauffunktion und -regulation treten unter Amlodipin keine negativ chrono-, dromo- und inotropen Effekte auf.

Amlodipin hat keine metabolischen Effekte und keinen Einfluss auf die Plasmalipide und ist zur Behandlung von Patienten mit Asthma, Diabetes oder Gicht geeignet.

In einer Studie, die 268 Kinder im Alter von 6 – 17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie einschloss, zeigte der Vergleich einer 2,5 mg-Dosis und einer 5,0 mg-Dosis Amlodipin mit Placebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant stärker senkten als Placebo. Die Differenz zwischen den beiden Dosierungen war nicht statistisch signifikant.

Die Langzeiteffekte von Amlodipin auf das Wachstum, die Pubertät und die generelle Entwicklung wurde nicht untersucht. Die Langzeitwirkung von Amlodipin bei einer Behandlung in der Kindheit zur Verringerung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist ebenfalls nicht bekannt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption: Amlodipin wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert; aufgrund des metabolischen First pass beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 64–80%. Die Resorption von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Distribution: Maximale Wirkstoffspiegel im Blut werden erst nach 6–12 Stunden erreicht. Das Verteilungsvolumen von Amlodipin beträgt annähernd 21 l/kg, die Plasmaproteinbindung annähernd 97%.

Metabolisierung und Elimination: Amlodipin wird in hohem Maße in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt. 10% werden in unveränderter Form und ca. 60% als Metaboliten über den Harn ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 35 und 50 Stunden. Bei wiederholter Verabreichung wird die Gleichgewichtskonzentration im Blut nach etwa 7–8 Tagen erreicht.

### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Es wurde eine Studie zur Populationskinetik mit 74 hypertensiven Kindern im Alter von 12 Monaten bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren) durchgeführt, die Amlodipin zwischen 1,25 mg und 20 mg entweder einmal oder zweimal täglich erhielten. Bei den Kindern von 6 bis 12 Jahren und bei den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die durchschnittliche orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Personen und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Personen. Es wurde eine große Expositionsvariabilität zwischen den einzelnen Personen beobachtet. Die berichteten Daten bei Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Chronische Toxizität:

Bei Ratten kam es bei 10 mg/kg zu einer signifikanten Verminderung der Natrium-, Calcium- und Chlorkonzentration im Plasma mit erhöhtem Harnstoff.

Beobachtet wurde auch eine signifikante Verdickung der Zona glomerulosa der Nebenniere bei 5 und 10 mg/kg der männlichen und 10 mg/kg der weiblichen Testratten.

Mutagenität: In den konventionellen Tests zeigten sich keine mutagenen Effekte.

Karzinogenität:

Bei Ratten und Mäusen, die Amlodipin zwei Jahre lang mit dem Futter in Konzentrationen erhielten, die einer Dosis von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg/Tag entsprachen, ergab sich kein Hinweis auf Kanzerogenität. Dabei lag die Höchstdosis (die auf mg/m<sup>2</sup>-Basis bei Mäusen etwa der empfohlenen klinischen Höchstdosis von 10 mg und bei Ratten dem Doppelten dieser Dosis\* entsprach) für Mäuse in der Nähe der maximal tolerierten Dosis, für Ratten hingegen nicht.

\*basierend auf 50 kg Körpergewicht

Reproduktionstoxizität:

Es finden sich keine Hinweise auf Teratogenität, Embryotoxizität, Fetotoxizität oder Beeinflussung der Fertilität.

In tierexperimentellen Studien bei der Ratte wurden bei 10 mg/kg eine signifikant verlängerte Tragezeit, Verlängerung des Geburtsvorgangs und Beeinträchtigung der Wehentätigkeit beobachtet. Die intrauterine Abortrate war um das 5-fache erhöht und das Geburtsgewicht der Nachkommen signifikant vermindert.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung (PVC/PE/PVDC/Aluminium) mit 30 Stück.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-25049

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

25.08.2003/20.10.2005

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2011

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.