Pentasa retard 2 g-Granulat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Beutel enthält 2 g Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiß-graues bis leicht weiß-braunes Retardgranulat, geschmack- und geruchlos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie der leichten bis mittelschweren Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn.
Pentasa wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene
Colitis ulcerosa:
Akuttherapie: Individuelle Dosierung bis zu 4 g, einmal täglich oder aufgeteilt in 2 Dosen täglich.
Dauertherapie: Individuelle Dosierung. Empfohlene Dosierung 2 g, einmal täglich.
Morbus Crohn:
Akuttherapie und Dauertherapie: Individuelle Dosierung bis zu 4 g, aufgeteilt in 1 – 2 Dosen täglich.
Kinder und Jugendliche
Es liegen nur begrenzte Daten über die Wirkung bei Kindern und Jugendlichen (6 – 18 Jahre) vor (siehe auch Abschnitt 4.4).
Kinder unter 6 Jahren
Pentasa soll Kindern unter 6 Jahren bzw. darf Kindern unter 2 Jahren nicht gegeben werden, da für eine Anwendung in dieser Altersgruppe keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).
Auf Grund des Gehalts von 2 g Mesalazin und der niedrigeren Dosierung für Kinder und Jugendliche sollten diese nicht mit Pentasa 2 g behandelt werden, da andere Arzneiformen (Stärken) für die Therapie von Kindern und Jugendlichen vorliegen.
Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Der Inhalt des Beutels soll morgens und/oder mittags und abends mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Bei einmal täglicher Dosierung kann die Einnahme morgens, mittags oder abends erfolgen; der Zeitpunkt der Einnahme sollte in diesem Fall jedoch während der Therapie beibehalten werden.
Das Granulat darf nicht gekaut werden.
Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion
Bei Leber- und Niereninsuffizienz sollte Mesalazin mit Vorsicht unter Kontrolle der Leber- und Nierenparameter angewandt werden. Bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist die Anwendung von Mesalazin kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Mesalazin), einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Präparates oder Salicylate.
Schwere Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen. Pentasa 2 g ist bei Kindern unter zwei Jahren kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die meisten Patienten, die auf Sulfasalazin mit Unverträglichkeits- oder Überempfindlichkeitserscheinungen reagieren, können Pentasa risikolos anwenden. Bei der Behandlung von Patienten mit Sulfasalazinallergie ist jedoch Vorsicht geboten (Risiko einer Salicylatallergie). Bei Auftreten von akuten Unverträglichkeitsreaktionen, d.h. Bauchkrämpfen, akuten Bauchschmerzen, Fieber, starken Kopfschmerzen und Hautausschlag, sollte die Therapie sofort abgebrochen werden.
Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Leberfunktionsparameter wie ALT oder AST sollten vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes bestimmt werden.
Pentasa soll bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht angewendet werden. Bei Patienten, die während der Behandlung eine renale Dysfunktion entwickeln, besteht der Verdacht auf Mesalazin-induzierte Nephrotoxizität. Die Nierenfunktion sollte - speziell während der Initialphase - regelmäßig überwacht werden (z.B. Serumkreatinin). Der Urinstatus sollte (mittels Teststreifen) vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes bestimmt werden. Mesalazin-induzierte Nephrotoxizität sollte bei Patienten, die während der Behandlung eine Nierenfunktionsstörung

entwickeln, als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Gabe anderer bekannter nephrotoxischer Substanzen sollte die Überwachungsfrequenz der Nierenfunktion erhöht werden.
Patienten mit Lungenerkrankungen, insbesondere Asthma, sollten während der Behandlung sehr sorgfältig überwacht werden.
Mesalazin-induzierte kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen (Myo- und Perikarditis) sind selten beschrieben worden. Schwere Blutdyskrasien sind im Zusammenhang mit Mesalazin sehr selten beschrieben worden. Die Bestimmung des Differentialblutbildes wird vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes empfohlen. Wie in Abschnitt 4.5. beschrieben, kann eine gleichzeitige Behandlung mit Mesazalin das Risiko von Blutdyskrasien in Patienten, die Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Thioguanin erhalten, erhöhen. Bei Verdacht auf diese Nebenwirkungen oder bei deren Auftreten sollte die Behandlung abgebrochen werden.
Als Richtlinie wird empfohlen, Folgeuntersuchungen 14 Tage nach Beginn der Therapie, und danach weitere zwei bis drei Untersuchungen im Abstand von 4 Wochen durchzuführen. Wenn die Ergebnisse normal sind, sollten Folgeuntersuchungen alle drei Monate durchgeführt werden. Wenn zusätzliche Symptome auftreten, sollten diese Untersuchungen sofort durchgeführt werden.
Für die Sicherheit und Wirksamkeit von Mesalazin bei Kindern und Jugendlichen liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Der potentielle Nutzen einer Behandlung sollte daher gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Kombinationstherapie mit Pentasa und Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Thioguanin hat in einigen Studien ein gehäuftes Auftreten von myelosuppressiven Effekten gezeigt, und eine Wechselwirkung scheint zu bestehen, wenngleich der Mechanismus der Interaktion nicht vollständig bekannt ist. Eine regelmäßige Kontrolle der Leukozyten wird empfohlen und die Dosierung der Thiopurine sollte entsprechend angepasst werden.
Es gibt schwache Hinweise, dass Mesalazin die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verringern könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine kontrollierten Studien zur Anwendung von Mesalazin bei schwangeren Frauen vorliegen soll Pentasa während der Schwangerschaft und Stillzeit mit Vorsicht und nur nach genauer Risiko/Nutzen-Analyse durch den Arzt angewendet werden.

Schwangerschaft

Mesalazin passiert die Plazentaschranke und die Konzentration im Plasma der Nabelschnur ist ein Zehntel der Konzentration im Plasma der Mutter. Der Metabolit Acetyl-Mesalazin kommt in der Nabelschnur und im Plasma der Mutter in den gleichen Konzentrationen vor. In zahlreichen Beobachtungsstudien wurden keine teratogenen Effekte beobachtet und es gab keine Evidenz eines Risikos bei der Anwendung in Menschen. Tierstudien mit oral verabreichtem Mesalazin weisen auf keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung hin.
Bei Neugeborenen, deren Mütter mit Pentasa behandelt wurden, sind Veränderungen des Blutbildes (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie) beobachtet worden.
In einem einzigen Fall wurde nach einer langfristigen Anwendung einer hohen Dosis von Mesalazin (2 bis 4 g, oral) während der Schwangerschaft von einem Nierenversagen bei einem Neugeborenen berichtet.

Stillzeit

Mesalazin tritt in die Muttermilch über. Die Konzentration ist wesentlich geringer als im mütterlichen Blut, wogegen der Metabolit Acetyl-Mesalazin in ähnlichen oder erhöhten Konzentrationen vorliegt. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Mesalazin bei stillenden Müttern sind begrenzt, es liegen keine kontrollierten Studien dazu vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Durchfall beim Kleinkind können nicht ausgeschlossen werden. Falls eine Behandlung in der Stillzeit erforderlich ist, sollte abgestillt werden. Wenn der Säugling Durchfall bekommt, sollte das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Studien vor.

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

Pentasa retard 2 g - Granulat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten in klinischen Studien auftretenden Nebenwirkungen sind Diarrhoe (3%), Nausea (3%), Abdominalschmerz (3%), Kopfschmerzen (3%), Erbrechen (1%) und Hautausschlag (1%). Gelegentlich können Überempfindlichkeitsreaktionen und arzneimittelinduziertes Fieber auftreten.

Nebenwirkungsfrequenz, basierend auf klinischen Studien und Erfahrungen nach der

Markteinführung:

MedDRA Organklasse	***Häufig (≥1/100, <1/10)***	***Selten (≥1/10.000, <1/1.000)***	***Sehr selten (<1/10.000)***	***Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Eosinophilie (als Teil einer allergischen Reaktion), verändertes Blutbild (Anämie, aplastische Anämie, Leukopenie inkl. Granulozytopenie und Neutropenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie)	
Erkrankungen des Immunsystems			Pancolitis	Überempfindlich-keitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Periphere Neuropathie	
Herzerkrankungen		Myo*- und Perikarditis*		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			allergische Lungenreaktionen und fibrotische Reaktionen (inkl. Dyspnoe, Husten, Bronchospasmen, allergischer Alveolitis, pulmonaler Eosinophilie, pulmonaler Infiltration)	
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Diarrhoe, Abdominal-schmerzen, Nausea, Erbrechen	erhöhte Amylasewerte, akute Pank-reatitis*, Flatulenz		
Leber- und Gallen-erkrankungen			erhöhte Leberenzymwerte, Cholestaseparamete r und erhöhtes Bilirubin, Hepatotoxizität (inkl. Hepatitis*, cholestatische Hepatitis, Zirrhose und Insuffizienz)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge-webes	Ausschlag, inkl. Urtikaria, Hautrötung		Alopezie	
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkranku ngen			Myalgie, Arthralgie, Lupus erythematodes-ähnliche Reaktionen	
Erkrankungen der Nieren und			eingeschränkte Nierenfunktion (inkl.	

Harnwege			akuter/chronischer interstitieller Nephritis, nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz), Verfärbung des Urins	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Oligospermie (reversibel)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Arzneimittelfieber

(*) Der Mechanismus von Mesalazin-induzierter Myo- und Perikarditis, Pankreatitis, Nephritis und Hepatitis ist unbekannt, könnte aber allergischen Ursprungs sein.

Wichtig: Einige dieser Nebenwirkungen können auch auf die Darmerkrankung selbst zurückgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Es gab sehr wenige Berichte über benigne, intrakranielle Hypertonie (gutartiger, erhöhter Druck im Gehirn) bei Jugendlichen. Die Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und/oder Seh- oder Hörstörungen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Inst. Pharmakovigilanz, Traisengasse 5 ,AT-1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at/.

4.9 Überdosierung

Akute Tierstudien: Einzelne orale Mesalazin-Dosen bis 5 g/kg bei Schweinen bzw. einzelne intravenöse Mesalazin-Dosen von 920 mg/kg bei Ratten waren nicht tödlich.

Anwendung am Menschen: Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen mit einer Überdosierung von Pentasa, die auf keine renale oder hepatische Toxizität hindeuten. Es steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung und die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Es gibt Berichte über Patienten, die tägliche Dosis von 8 Gramm für einen Monat ohne Nebenwirkungen eingenommen haben. Mögliche Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall und eine Verstärkung der genannten Nebenwirkungen.

Maßnahmen bei Überdosierung: Symptomatische Behandlung im Spital. Engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Entzündungshemmer Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel, Mesalazin.

ATC-Code: A07EC02.

Wirkmechanismus: Mesalazin ist der wirksame Bestandteil des Sulfasalazins, das für die Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn verwendet wird.

Klinische Untersuchungen zeigen, dass die therapeutische Wirksamkeit von Mesalazin nach oraler sowie rektaler Verabreichung eher auf einen lokalen (Entzündungshemmung in der Darmwand) als auf einen systemischen Effekt zurückzuführen ist.

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kommt es zu verstärkter Leukozytenmigration, abnormaler Cytokinproduktion, vermehrter Produktion von Arachidonsäuremetaboliten, speziell Leukotrien B, und vermehrtem Auftreten freier Radikale im entzündeten Darmbindegewebe. Die pharmakologische in-vitro- und in-vivo-Wirksamkeit von Mesalazin besteht in einer Hemmung der Leukozyten-Chemotaxis, Verminderung der Cytokin- und Leukotrien-Produktion und Verdrängung der freien Radikale. Vorläufig ist noch unbekannt, ob und welchem dieser Mechanismen eine übergeordnete Rolle in Bezug auf die klinische Wirksamkeit von Mesalazin zukommt.

Das Risiko für ein kolorektales Karzinom (KRK) ist bei Colitis ulcerosa erhöht, insbesondere bei Patienten mit ausgedehnter Erkrankung, mit einer Krankheitsdauer von mehr als 8 Jahren, mit Fällen

von KRK bei Verwandten ersten Grades, oder bei Patienten, die auch an einer primär sklerosierenden Cholangitis leiden. Das Risiko für Colitis-assoziiertes KRK liegt nach Schätzungen bei 2% nach 10 Jahren, bei 8% nach 20 Jahren und bei 18% nach 30 Jahren ab Krankheitsbeginn.
Eine Metaanalyse von 9 Beobachtungsstudien (3 Kohortenstudien und 6 Fall-Kontroll-Studien), mit 334 Fällen von KRK und 140 Fällen von Dysplasie in insgesamt 1.932 Patienten mit Colitis ulcerosa zeigte eine etwa 50%ige Risikoreduktion für KRK und ebenso für den kombinierten Endpunkt von KRK und Dysplasie bei Patienten, die mit Mesalazin behandelt wurden. Die Metaanalyse von Studien mit täglicher Dosierung weist darauf hin, dass die Reduktion des Darmkrebs-Risikos dosisabhängig war und zeigte eine chemopräventive Wirkung von Mesalazin bei Dosen von ≥1,2 g/Tag. Darüber hinaus korrelierte die Chemoprävention mit der im Lauf des ganzen Lebens verabreichten Gesamtdosis von Mesalazin. Schließlich wurde gezeigt, dass die Compliance bei der Erhaltungstherapie mit Mesalazin das Risiko für KRK senkte.
Effekte von Mesalazin, die in experimentellen Modellen und Patientenbiopsien beobachtet wurden, unterstützen die Rolle von Mesalazin bei der Prävention von Colitis-assoziierten KRK über eine Downregulierung von sowohl entzündungsabhängigen und nicht- entzündungsabhängigen Signalwegen, die an der Entstehung von Colitis-assoziierten KRK beteiligt sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Charakteristika der Wirksubstanz:

Disposition und lokale Verfügbarkeit: Die therapeutische Aktivität von Mesalazin hängt höchstwahrscheinlich vom direkten Kontakt des Wirkstoffes mit dem erkrankten Bereich der Intestinalschleimhaut ab.
Pentasa retard - Granulat besteht aus mit Ethylzellulose beschichteten Mikrogranulae. Die Slow-Release Formulierung ermöglicht eine kontinuierliche Freigabe des Wirkstoffes im Darm vom Duodenum bis zum Rektum unter allen pH-Bedingungen.
Die Mikrogranulae erreichen - unabhängig von einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme - das Duodenum innerhalb einer Stunde nach Verabreichung. Die Passagezeit durch den Dünndarm beträgt durchschnittlich etwa 3 – 4 Stunden, während die Durchgangszeit durch das Kolon bei gesunden Probanden etwa 8 Stunden beträgt.
Biotransformation: Mesalazin wird sowohl präsystemisch durch die Intestinalmucosa als auch systemspezifisch in der Leber zu N-Acetyl-Mesalazin (Acetylmesalazin) metabolisiert. Ein Teil der Acetylierung wird auch durch Bakterien im Kolon durchgeführt. Die Acetylierung scheint vom Acetylator-Phänotyp des Patienten unabhängig zu sein.
Acetyl-Mesalazin gilt sowohl klinisch als auch toxikologisch als inaktiv, eine endgültige Bestätigung steht jedoch noch aus.
Resorption: Die Wiederfindungsdaten von gesunden Probanden im Urin zeigten, dass 30 – 50% der oral aufgenommenen Dosis - hauptsächlich im Dünndarm - resorbiert werden.
Mesalazin ist schon 15 Minuten nach Verabreichung im Blut nachweisbar. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1 – 4 Stunden erreicht. Nach einer schrittweisen Abnahme ist Mesalazin 12 Stunden nach Verabreichung nicht mehr nachweisbar. Die Plasmakonzentrationskurve für Acetyl-Mesalazin verläuft ähnlich, die Konzentration ist jedoch generell höher und die Elimination langsamer.
Das Verhältnis für Acetyl-Mesalazin zu Mesalazin im Plasma beträgt nach oraler Gabe von 3 x 500 mg 3:5 bzw. nach 3 x 2 g 1:3, was auf eine Sättigung der dosisabhängigen Acetylierung zurückzuführen ist.
Die durchschnittlichen Steady-State-Plasmakonzentrationen von Mesalazin betragen für eine Dosierung von 1,5 g/Tag 2 µmol/l, für 4 g/Tag 8 µmol/l und für 6 g/Tag etwa 12 µmol/l. Für Acetyl-Mesalazin liegen die entsprechenden Konzentrationen bei 6 µmol/l, 13 µmol/l bzw. 16 µmol/l. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst bei oraler Gabe den Transport und die Freisetzung von Mesalazin nicht, reduziert jedoch die systemische Absorption.
Verteilung: Mesalazin und Acetyl-Mesalazin durchdringen nicht die Blut-Hirn-Schranke. Die Proteinbindung von Mesalazin beträgt ca. 50%, von Acetyl-Mesalazin ca. 80%.
Elimination: Die Plasmahalbwertszeit von reinem Mesalazin beträgt etwa 40 Minuten, für Acetyl- Mesalazin etwa 70 Minuten. Da die Freisetzung von Mesalazin aus Pentasa retard kontinuierlich im Gastrointestinaltrakt erfolgt, ist die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Aufnahme nicht bestimmbar. Der Steady-State ist jedoch bei oraler Gabe nach einem Behandlungszeitraum von 5 Tagen erreicht. Beide Substanzen werden im Urin (hauptsächlich Acetyl-Mesalazin) und in den Fäzes ausgeschieden.

Klinische Charakteristika:

Die Freisetzung von Mesalazin nach oraler Gabe wird durch pathophysiologische Veränderungen wie Diarrhoe und erhöhte Azidität im Darm nur leicht beeinflusst. Bei Patienten mit beschleunigtem Intestinaltransport wurde eine Reduktion der systemischen Absorption auf 20 – 25% der täglichen

Dosis beobachtet. Desgleichen kam es zu einer entsprechenden Erhöhung der Ausscheidung im Stuhl.
Bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion kann die daraus resultierende verminderte Eliminationsrate und vermehrte systemische Konzentration von Mesalazin ein erhöhtes Risiko von nephrotoxischen Nebenwirkungen bedingen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Studien an Tieren scheint hauptsächlich die Niere das Zielorgan für Mesalazintoxizität zu sein. Ein dosisabhängiger nephrotoxischer Effekt wurde in subchronischen und chronischen Studien an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen nachgewiesen. Hauptsächlich werden Glomeruli und Tubuli angegriffen, charakteristischerweise bei Tagesdosierungen, welche um 5-15 mal höher liegen als die therapeutische Dosis beim Menschen.
Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten: minimale Nierenveränderungen (leicht erhöhter Kreatininspiegel, Hyperzellularität der Glomeruli).
Bei Tieren wurde in Bezug auf Gastrointestinaltrakt, Leber oder hämopoetisches System keine signifikante Toxizität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethylzellulose
Povidon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Polyester/Aluminium/LD PE-Folie.
Packungsgrößen: 10 und 60 Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H.
Wienerbergstrasse 11
1100 Wien

8. Zulassungsnummer

1–26559

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Juli 2006 / 20. Oktober 2011

10. Stand der Information

August 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.