Mictonorm® 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 45 mg Propiverinhydrochlorid, entsprechend 40,92 mg Propiverin.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat (8,5 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Orange Kapsel der Größe 2 mit weißen bis cremefarbenen Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von Harninkontinenz und/ oder erhöhter Miktionsfrequenz und imperativem Harndrang bei Patienten mit überaktiver Blase oder einer neurogenen Detrusorhyperaktivität (Detrusorhyperreflexie) aufgrund von Rückenmarkschädigungen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Hartkapseln zum Einnehmen.

Hartkapseln nicht zerdrücken oder zerkauen.

Empfohlene Tagesdosen:

Erwachsene: eine Hartkapsel (= 45 mg Propiverinhydrochlorid) einmal täglich

Als Standardbehandlung wird 1 Hartkapsel mit 30 mg Propiverinhydrochlorid einmal täglich oder eine Tablette mit 15 mg Propiverinhydrochlorid zweimal täglich empfohlen; eine Steigerung auf eine Tablette mit 15 mg Propiverinhydrochlorid dreimal täglich ist möglich. Einige Patienten können bereits auf eine Dosis von 15 mg Propiverinhydrochlorid ansprechen.

Patienten, bei denen dreimal täglich eine Tablette mit 15 mg Propiverinhydrochlorid indiziert ist, können auf einmal täglich 1 Hartkapsel Mictonorm® 45 mg umgestellt werden.

Die maximale Tagesdosis beträgt 1 Hartkapsel Mictonorm® 45 mg täglich.

Ältere: Im Allgemeinen gibt es kein spezielles Dosierungsregime für Ältere (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche: Aufgrund fehlender Daten sollten Mictonorm® 45 mg Hartkapseln nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden.

Die Anwendung sollte bei Patienten mit folgenden Erkrankungen mit Vorsicht und unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle möglicher Nebenwirkungen erfolgen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 5.2):

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Behandlung dieser Patienten muss mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Creatinin-Clearance <30 ml/min) beträgt die maximale tägliche Dosis 30 mg Propiverin. Deshalb werden Mictonorm® 45 mg Hartkapseln bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung nicht empfohlen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Leberfunktion besteht keine Notwendigkeit der Dosisanpassung, die Behandlung sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen. Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Anwendung von Propiverinhydrochlorid bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion zu untersuchen.. Die Anwendung wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten, die gleichzeitig potente Inhibitoren des Enzyms CYP 3A4 und Methimazol erhalten

Patienten, die mit potenten Inhibitoren der flavinhaltigen Monooxygenase (FMO) wie Methimazol und gleichzeitig mit potenten Inhibitoren des Cytochrom-Enzyms CYP 3A4/5 behandelt werden, sollten mit einer Anfangsdosis von 15 mg/Tag behandelt werden. Die Dosis kann anschließend vorsichtig auftitriert werden. Jedoch sollte die Behandlung vorsichtig erfolgen und diese Patienten sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.5, 5.2).

Nahrungsmittelaufnahme hat keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Propiverin (siehe Abschnitt 5.2). Propiverin kann somit unabhängig von der Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Darmobstruktion
- ausgeprägte obstruktive Blasenentleerungsstörungen mit vorhersehbarem Harnverhalt
- Myasthenia gravis
- Darmatonie
- schwere Colitis ulcerosa
- toxisches Megacolon
- unbehandeltes Engwinkelglaukom
- moderate oder ausgeprägte Leberfunktionsstörung

– Tachyarrhythmien

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:
– autonomer Neuropathie
– Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnit 4.2)
– Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Symptome folgender Erkrankungen können sich nach Verabreichung des Arzneimittels verstärken:
– schwere kongestive Herzinsuffizienz (NYHA IV)
– Prostatavergrößerung
– Hiatushernie mit Refluxoesophagitis
– Arrhythmie
– Tachykardie.

Wie auch andere Anticholinergika induziert Propiverin eine Mydriasis. Daher kann bei prädisponierten Personen mit engem Kammerwinkel der vorderen Augenkammer ein erhöhtes Risiko bestehen, Glaukomanfälle zu induzieren. Es wurde berichtet, dass Wirkstoffe dieser Klasse, einschließlich Propiverin, akute Engwinkelglaukomanfälle ausgelöst bzw. verursacht haben.

Pollakisurie und Nykturie infolge von Nierenerkrankungen oder dekompensierter Herzinsuffizienz sowie organische Blasenerkrankungen (z. B. Harnwegsinfektionen, Malignome) sollten vor der Behandlung ausgeschlossen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

– Wirkungsverstärkung durch gleichzeitige Verabreichung von tricyclischen Antidepressiva (z. B. Imipramin), Tranquilizern (z. B. Benzodiazepine), Anticholinergika bei systemischer Applikation, Amantadin, Neuroleptika (z. B. Phenothiazine) und Beta-Adrenozeptor-Agonisten (Beta-Sympathikomimetika).
– Wirkungsabschwächung durch gleichzeitige Verabreichung von Cholinergika.
– Blutdrucksenkung bei Patienten unter Isoniazidbehandlung.
– Die Wirkung von Prokinetika wie Metoclopramid kann verringert werden.
– Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die durch Cyto- chrom P450 3A4 (CYP 3A4) metabolisiert werden, sind möglich. Jedoch wird ein sehr ausgeprägter Konzentrationsanstieg für solche Arzneimittel nicht erwartet, da die Wirkungen von Propiverin im Vergleich zu klassischen Enzyminhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Grapefruit- Saft) gering sind. Propiverin gilt als schwacher Hemmer des Cytochroms P450 3A4.
  Pharmakokinetische Untersuchungen bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP 3A4-Hemmer wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin) erhalten, sind nicht durchgeführt worden.
– Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Methimazol und Arzneimitteln erhalten, die starke CYP 3A4-Hemmer sind:
  Patienten, die mit potenten Inhibitoren der flavinhaltigen Monooxygenase (FMO) wie Methimazol und gleichzeitig mit potenten Inhibitoren des Cytochrom-Enzyms CYP 3A4/5 behandelt werden, sollten mit einer Anfangsdosis von 15 mg/Tag therapiert werden. Die Dosis kann anschließend vorsichtig auftitriert werden. Vorsicht ist jedoch geboten und Ärzte sollten diese Patienten sorgfältig bezüglich auftretender Nebenwirkungen überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Effekte auf die Fruchtbarkeit und das Fortpflanzungsverhalten in Studien mit männlichen und weiblichen Ratten beobachtet.

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Propiverinhydrochlorid bei Schwangeren und Stillenden vor. Untersuchungen an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Das Arzneimittel wird in die Milch laktierender Säugetiere ausgeschieden. Ein Risiko für Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden.

Deshalb darf Propiverinhydrochlorid nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen angewendet werden.

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

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Propiverinhydrochlorid kann zu Benommenheit und Verschwommensehen führen. Dadurch kann unter Einnahme dieses Arzneimittels die Fähigkeit des Patienten zum Ausführen von Tätigkeiten, die mentale Aufmerksamkeit erfordern, wie etwa das Führen von Kraftfahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder das Ausführen gefährlicher Arbeiten, eingeschränkt sein.

Sedativa können die von Propiverinhydrochlorid verursachte Benommenheit verstärken.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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).
Alle Nebenwirkungen sind vorübergehend und klingen nach einer Dosisreduzierung oder bei Beendigung der Therapie nach maximal 1 - 4 Tagen ab.

Erkrankung des Immunsystems
Selten: Überempfindlichkeit

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr selten Unruhe, Verwirrtheit
Nicht bekannt Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig Kopfschmerzen
Gelegentlich Schwindel, Tremor, Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen
Häufig Akkommodation anormal, Akkommodationsstörungen, anormaler Visus

Herzerkrankungen
Sehr selten Palpitationen

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich Blutdrucksenkung mit Benommenheit, Erröten

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Sehr häufig Mundtrockenheit
Häufig Obstipation, Bauchschmerzen, Dyspepsie
Gelegentlich Übelkeit/Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten Ausschlag

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich Harnverhalt

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig Müdigkeit/Erschöpfung

Bei einer Langzeittherapie sollten die Leberenzyme kontrolliert werden, da in seltenen Fällen reversible Leberenzymveränderungen auftreten können. Bei Patienten mit der Gefahr einer Glaukomentwicklung wird die Kontrolle des Augeninnendrucks empfohlen.
Bei Harnwegsinfekten sollte besonders auf die Restharnmenge geachtet werden. Erfahrungen nach der Zulassung:

Die folgenden spontan berichteten Ereignisse mit unbekannter Häufigkeit (d.h. auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) stammen aus der weltweiten Erfahrung nach der Zulassung:
Sprachstörung, Tachykardie, Juckreiz, Blasen- und Harnröhrensymptome

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
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
zu melden.

4.9 Überdosierung

Symptome
Eine Überdosierung mit dem Muskarinrezeptor-Antagonisten Propiverin kann zu schweren anticholinergen Wirkungen führen Es können periphere Symptome und zentralnervöse Störungen auftreten, wie z. B.

- starke Mundtrockenheit
- Bradykardie, im weiteren Verlauf Tachykardie möglich
- Mydriasis und Akkommodationsstörungen
- Harnverhalt, Hemmung der Darmmotilität
- Unruhe, Verwirrtheit, Halluzination, Konfabulation
- Schwindel, Übelkeit, Sprachstörungen, Muskelschwäche.

Ein 5-jähriger Junge, der 330 mg (12,69 mg/kg Körpergewicht) Propiverinhydrochlorid eingenommen hatte,

zeigte Agitation, Halluzination, Sehbehinderung, Mydriasis und schwankenden Gang. Der Patient wurde mit Aktivkohle und Benzodiazepin behandelt. Der Junge erholte sich vollständig.

Behandlung

- Im Falle einer Überdosierung von Propiverinhydrochlorid sollte Aktivkohle als Suspension in reichlich Wasser verabreicht werden.
- Eine Magenspülung ist nur unter Intubationsschutz und Verwendung eines geölten Schlauches (trockene Schleimhäute), wenn innerhalb einer Stunde nach der Einnahme von Propiverin durchführbar, in Erwägung zu ziehen. Erbrechen darf nicht induziert werden.
- Forcierte Diurese oder Hämodialyse sind zur Beschleunigung der Elimination nicht effektiv wirksam.
- Bei schweren zentralen anticholinergen Nebenwirkungen (z. B. Halluzinationen, ausgeprägte Erregungszuständen) kann Physostigmin als Antidot verabreicht werden.
- Bei Krampfanfällen oder ausgeprägten Erregungszuständen: Behandlung mit Benzodiazepinen
- Bei Atemdepression: Behandlung durch künstliche Beatmung
- Bei Harnverhalt: Behandlung durch Katheterisierung
- Mydriasis: Behandlung mit Pilocarpin-Augentropfen und/oder Abdunkeln des Patientenzimmers

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Urologische Spasmolytika

ATC-Code: G04B D06

Wirkmechanismus

Muskulotrope Spasmolyse durch Hemmung des Calcium-Einstroms und Modulation des intrazellulären Calciums in der glatten Muskulatur der Harnblase.

Hemmung der efferenten Bahnen des Nervus pelvicus durch anticholinerge Wirkung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Am Tier bewirkt Propiverinhydrochlorid eine dosisabhängige Abnahme des intravesikalen Drucks und eine Erhöhung der Blasenkapazität. Der Effekt beruht auf der Summe der pharmakologischen Eigenschaften von Propiverin und drei aktiven Harnmetaboliten, wie an isolierten Detrusorstreifen von Mensch und Tier gezeigt werden konnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Mictonorm® 45 mg Hartkapseln wird Propiverin aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen nach 9 bis 10 Stunden.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Mictonorm® 45 mg Hartkapseln beträgt 59.5 ± 23.3% (arithmetischer Mittelwert aus $AUC_{0-\infty}$ (p.o.)/$AUC_{0-\infty}$ (i.v.)).

Nahrungsmittelaufnahme hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Propiverin. Die Bioverfügbarkeit von Propiverin nach Nahrungsmittelaufnahme betrug 99% im Vergleich zum Nüchternwert. Die Gabe der Hartkapsel führt zu C_{max}-Werten von ca. 70 ng/ml, die innerhalb von 9,5 Stunden nach Gabe erreicht werden.

Verteilung

Nach Gabe von Mictonorm® 45 mg Hartkapseln wird ein Steady state (Fließgleichgewicht) nach 4 bis 5 Tagen auf einem höheren Konzentrationsniveau als nach einer Einzelgabe erreicht ($C_{Mittelwert}$ = 71 ng/ml).

Das Verteilungsvolumen wurde bei 21 gesunden Probanden nach intravenöser Gabe von Propiverinhydrochlorid bestimmt und lag zwischen 125 und 473 l (Mittelwert 279 l), was darauf hindeutet, dass eine große Menge des verfügbaren Propiverins in periphere Kompartimente verteilt wird. Die Plasmaprotein-Bindung beträgt 90 – 95% für die Stammverbindung und etwa 60% für den Hauptmetaboliten.

Pharmakokinetische Eigenschaften (geometrische Mittelwerte; ± SD-Intervall) von Propiverin bei 10 gesunden Probanden nach Einmalgabe von Mictonorm® 30 mg und Mictonorm® 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

Dosis [mg]	***30***	***45***
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/ml]	1378 (903; 2104)	1909 (1002; 3639)
C_{max} [ng/ml]	60,6 (41,5; 88,6)	80,0 (41,8; 152,1)
$t_{1/2}$ [h]	14,2 (10,8; 18,6)	16,3 (13,9; 19,2)
t_{max} [h]	9,9 ± 2,4	9,9 ± 2,4

Steady-state-Eigenschaften von Propiverin nach wiederholter Gabe von Mictonorm® 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (s.i.d. über 7 Tage) an 24 gesunden Probanden:

	geometrischer Mittelwert (Intervall)
AUC_{0-24h} [ng·h/ml]	1711 (1079; 2713)
PTF [%]	109,4 (81,2; 147,5)
C_{av} [ng/ml]	71 (45,0; 113,0)
C_{max} [ng/ml]	105 (71; 155)
C_{min} [ng/ml]	29 (20; 42)
$t_{1/2}$ [h]	20,4 (12,8; 32,3)
t_{max} [h]	7,3 (SD: ± 2,5)

PTF: peak-trough Fluktuation

Biotransformation

Propiverin wird extensiv durch intestinale und hepatische Enzyme metabolisiert. Der Hauptabbauweg schließt die Oxidation des Piperidyl-N ein und wird durch CYP 3A4 und die Flavin-Monooxygenasen (FMO) 1 und 3 vermittelt und führt zur Bildung des deutlich weniger aktiven N-Oxids, dessen Plasmakonzentration die der Ausgangssubstanz deutlich übersteigt. Vier Metabolite wurden im Urin nachgewiesen, drei davon sind pharmakologisch aktiv und können zur therapeutischen Wirksamkeit von Mictonorm® 45 mg Hartkapseln beitragen.

In vitro ist eine geringfügige Hemmung von CYP 3A4 und CYP 2D6 messbar, die bei Konzentrationen auftritt, die die therapeutischen Plasmakonzentrationen um das 10- bis 100-fache übersteigen (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Nach oraler Gabe von 30 mg ^{14}C-Propiverinhydrochlorid an gesunde Probanden wurden innerhalb von 12 Tagen 60% der Radioaktivität im Urin und 21% der Radioaktivität in den Faeces gefunden. Weniger als 1% einer oralen Gabe wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die mittlere totale Clearance nach einmaliger Gabe von 30 mg beträgt 371 ml/ min (191 – 870 ml/min).

Linearität/Nichtlinearität

Nach oraler Gabe von 10 – 45 mg Propiverinhydrochlorid steigen C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ proportional zur Dosis.

Eigenschaften bei Patienten

Nierenfunktionseinschränkung

Aus einer Single-Dose-Studie an 12 Patienten mit einer Creatinin-Clearance <30 ml/min wurde geschlussfolgert, dass eine schwere Nierenfunktionseinschränkung die Eliminierung von Propiverin und seinem Hauptmetaboliten Propiverin-N-Oxid nicht wesentlich ändert. Allerdings beträgt die maximale tägliche Dosis von Propiverin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung 30 mg. Mictonorm® 45 mg Hartkapseln werden bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht empfohlen.

Leberinsuffizienz:

Verglichen mit 12 gesunden Kontrollpersonen war die Steady-state-Pharmakokinetik ähnlich der von 12 Patienten mit milder bis moderater Leberfunktionseinschränkung durch eine Fettleber. Für schwere Leberfunktionseinschränkungen liegen keine Daten vor.

Alter:

Der Vergleich von Tal-Plasmakonzentrationen während des Steady state zeigt keinen Unterschied zwischen älteren Patienten (60 – 85 Jahre; Mittelwert 68) und jungen gesunden Probanden. Das Verhältnis der Muttersubstanz zum Metaboliten bleibt bei älteren Patienten unverändert, was darauf hindeutet, dass die metabolische Umsetzung von Propiverin in seinen Hauptmetaboliten Propiverin-N-Oxid nicht altersabhängig oder nicht limitierend bei der Gesamtausscheidung ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Langzeituntersuchungen mit oraler Gabe an zwei Säugetierarten waren die wichtigsten behandlungsbezogenen Effekte Veränderungen in der Leber (einschließlich Erhöhung der Leberenzyme). Diese waren durch Leberhypertrophie und -verfettung gekennzeichnet. Die Verfettung war nach Abbruch der Behandlung reversibel.

In Untersuchungen an Tieren kam es bei hochdosierter oraler Verabreichung an trächtige Weibchen zu einer verzögerten Skelettentwicklung bei den Nachkommen. Bei laktierenden Säugetieren wurde Propiverinhydrochlorid in die Milch ausgeschieden.

Es wurde kein Hinweis auf Mutagenität gefunden. Eine Karzinogenitätsstudie an Mäusen zeigte bei hoher Dosierung eine erhöhte Inzidenz an hepatozellulären Adenomen und Karzinomen bei männlichen Tieren. In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten traten bei hoher Dosierung bei männlichen Tieren hepatozelluläre Adenome, Nierenadenome und Harnblasenpapillome auf, während bei weiblichen Tieren bei hoher Dosierung Endometriumpolypen auftraten. Alle Tumore wurden jedoch als artspezifisch und daher nicht als klinisch relevant eingeschätzt.

Es wurden keine Effekte auf die Fruchtbarkeit und das Fortpflanzungsverhalten in toxikologischen Studien mit männlichen und weiblichen Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pellets:

Citronensäure
Povidon
Lactose-Monohydrat
Talkum
Triethylcitrat
Magnesiumstearat
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1),
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2),
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A),
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B).

Hartkapsel:

Gelatine
Titandioxid
rotes Eisenoxid
gelbes Eisenoxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Flasche:

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 100 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister:

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

Flasche:

Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus PVC/PVDC und Aluminium Folie in Schachteln mit 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112, 168 oder 280 Kapseln.
Polyethylenflaschen mit einer Polypropylen-Schraubkappe und Silicagel als Trockenmittel mit 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98 oder 100 Kapseln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden,
Deutschland
info@apogepha.de

8. Zulassungsnummer

1–31156

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. März 2012 / 29. November 2014

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.