

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mictonorm® 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 30 mg Propiverinhydrochlorid, entsprechend 27,28 mg Propiverin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (5,7 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Orange-weiße Kapsel der Größe 3 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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Empfohlene Tagesdosen:

Erwachsene: Als Standarddosis wird eine Hartkapsel (= 30 mg Propiverinhydrochlorid) einmal täglich empfohlen.

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

Kinder und Jugendliche: Aufgrund fehlender Daten sollten Mictonorm® 30 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:

Bei Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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 Propiverin bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion zu untersuchen. Die Anwendung wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 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 Ärzte sollten diese Patienten sorgfältig hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen beobachten (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Art der Anwendung

Hartkapseln zum Einnehmen.

Hartkapseln nicht zerdrücken oder zerkauen.

Nahrungsmittelaufnahme hat keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Mictonorm® 30 mg (siehe Abschnitt 5.2). Mictonorm® 30 mg Hartkapseln können somit unabhängig von der Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Mictonorm® 30 mg Hartkapseln dürfen bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sowie bei Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden:

- 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 Abschnitt 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 liegen Berichte vor, dass Wirkstoffe dieser Klasse, einschließlich Propiverin, akute Engwinkelglaukomanfälle induzieren oder verstärken können.

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

Mictonorm® 30 mg Hartkapseln enthalten 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 Cytochrom 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 CYP 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 mit Arzneimitteln erhalten, die starke CYP 3A4-Hemmer sind:
Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die wirksame Hemmer der flavinhaltigen Monooxygenase (FMO) sind, wie z. B. Methimazol, und gleichzeitig mit starken CYP 3A4-Hemmern behandelt werden, sollte die Behandlung mit einer Tagesdosis von 15 mg Propiverinhydrochlorid beginnen. Die Dosierung kann danach erhöht werden. Vorsicht ist jedoch geboten und Ärzte sollten diese Patienten sorgfältig bezüglich auftretender Nebenwirkungen überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Propiverin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Propiverin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Propiverin oder dessen Metabolite in die humane Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten von Tieren zeigten, dass Propiverin oder Metabolite in die Milch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Propiverin verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es gibt keine humanen Daten von Propiverin bezüglich des Effekts auf die Fertilität.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fruchtbarkeit und das Fortpflanzungsverhalten (siehe Abschnitt 5.3).

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.

Propiverin 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 Propiverin verursachte Benommenheit verstärken.

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	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten Unruhe, Verwirrtheit

Nicht bekannt Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig Kopfschmerzen

Gelegentlich Schwindel, Tremor, Geschmacksstörungen

Nicht bekannt: Sprachstörung

Augenerkrankungen

Häufig Akkommodationsstörungen, anormaler Visus

Herzerkrankungen

Selten: Tachykardie

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

Gelegentlich: Juckreiz

Selten Ausschlag

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich Harnverhalt, Blasen- und Harnröhrensymptome

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.

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:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung mit dem Muscarinrezeptor-Antagonisten Propiverin kann zu schweren anticholinergen Nebenwirkungen 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, Halluzinationen, Konfabulation
- Schwindel, Übelkeit, Sprachstörungen und Muskelschwäche

Behandlung

- Im Falle einer Überdosierung mit Propiverinhydrochlorid sollte Aktivkohle als Suspension in ausreichend Wasser verabreicht werden.
- Eine Magenspülung ist nur unter Intubationsschutz und Verwendung eines eingeöhlten Schlauches (trockene Schleimhäute), wenn innerhalb einer Stunde nach Aufnahme 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 Erregungszustände) 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
- Bei Mydriasis: Behandlung mit Pilocarpin-Augentropfen und/oder Abdunkeln des Patientenzimmers

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz

ATC-Code
G04B D06

Wirkungsweise

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

Hemmung der efferenten Bahnen des Nervus pelvici 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

Allgemeine Eigenschaften der aktiven Substanz

Propiverin wird fast vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Es unterliegt einem extensiven First-Pass-Metabolismus. Wirkungen an den Zellen der glatten Muskulatur der Harnblase sind durch den Wirkstoff sowie durch drei aktive Metabolite bedingt, die schnell in den Urin ausgeschieden werden.

Resorption

Nach oraler Gabe von Mictonorm® 30 mg wird Propiverin aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen nach 9,9 Stunden.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Mictonorm® 30 mg beträgt $60,8 \pm 17,3$ % (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. Die C_{max} -Werte des Hauptmetaboliten Propiverin-N-oxid werden durch Nahrungsmittel leicht erhöht ($f = 1,26$), die resorbierte Menge bleibt unverändert. Propiverin-N-oxid zeigte für alle pharmakokinetischen Parameter 90 % Konfidenzintervall innerhalb der akzeptierten Grenzen. Einschränkungen der Gabe in Bezug zur Nahrungsmittelaufnahme sind deshalb nicht notwendig.

Verteilung

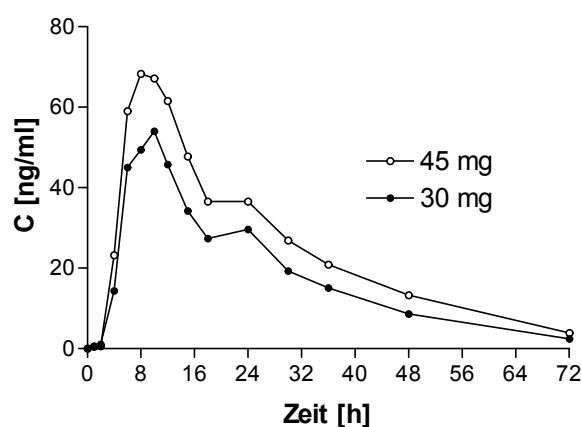
Nach Gabe von Mictonorm® 30 mg wird ein Steady state (Fließgleichgewicht) nach 4 bis 5 Tagen auf einem höheren Konzentrationsniveau als nach einer Einzelgabe erreicht ($C_{Mittelwert} = 71$ ng/ml).

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; $\pm$ 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-∞} [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 $\pm$ 2,4	9,9 $\pm$ 2,4

Plasmakonzentrationen von Propiverin bei 10 gesunden Probanden nach Einmalgabe von Mictonorm® 30 mg und Mictonorm® 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

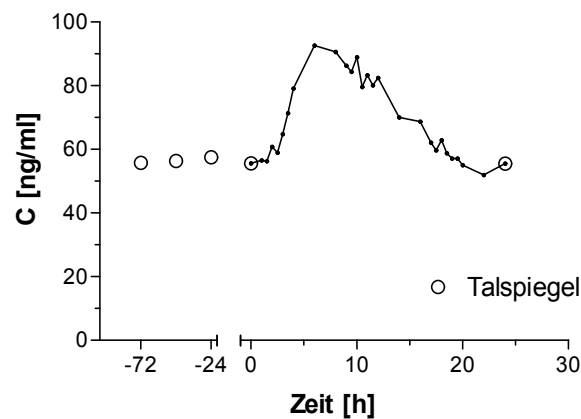


Steady-state-Eigenschaften von Propiverin nach wiederholter Gabe von Mictonorm® 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (s.i.d. über 7 Tage) an 24 gesunden Probanden:

	Mittelwert (geometrisch)	$\pm$ SD-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	$\pm$ 2,5

PTF: peak-trough Fluktuation

Plasmakonzentrationen von Propiverin am Tag 7 und Tal-Plasmaspiegel nach wiederholter Gabe von Mictonorm® 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (s.i.d. über 7 Tage) bei 24 gesunden Probanden:



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-haltigen Monooxygenasen (FMO) 1 und 3 vermittelt und führt zur Bildung des deutlich weniger aktiven N-Oxids, dessen Plasmakonzentration die der Ausgangssubstanz deutlich übersteigt. Vier Metaboliten wurden im Urin nachgewiesen, drei davon sind pharmakologisch aktiv und können zur therapeutischen Wirksamkeit von Mictonorm® 30 mg 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).

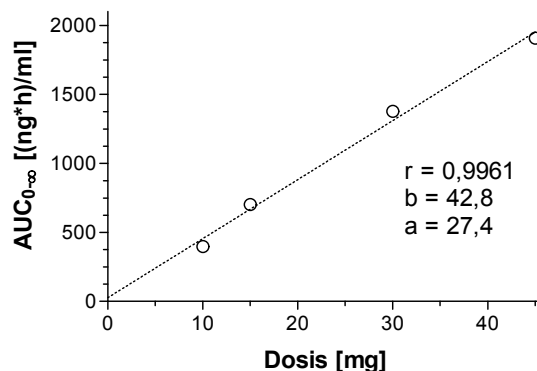
Elimination

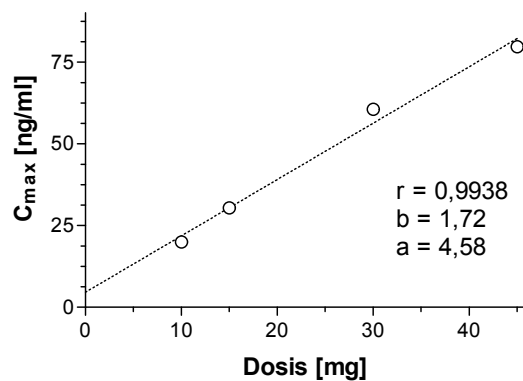
Nach oraler Gabe von 30 mg ¹⁴C-Propiverinhydrochlorid an gesunde Probanden wurden innerhalb von 12 Tagen 60 % der Radioaktivität im Urin und 21 % der Radioaktivität in den Faeces gefunden. Weniger als 1 % einer oralen Gabe wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die mittlere totale Clearance nach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

Linearität/Nichtlinearität

Die pharmakokinetischen Parameter von Propiverin nach oraler Gabe von 10 – 45 mg Propiverinhydrochlorid stehen in einem linearen Zusammenhang mit der Dosis.

Korrelation zwischen oraler Dosis von Propiverin mit veränderter Wirkstofffreisetzung und resultierender $AUC_{0-\infty}$:





Eigenschaften bei Patienten

Nierenfunktionseinschränkung

Aus einer Single-Dose-Studie an 12 Patienten mit einer Creatinin-Clearance <30 ml/min wurde geschlossen, dass eine schwere Nierenfunktionseinschränkung die Eliminierung von Propiverin und seinem Hauptmetaboliten Propiverin-N-Oxid nicht wesentlich ändert. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

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.

Da in einer GCP-konformen Studie die Bioäquivalenz von Mictonorm® 15 mg überzogenen Tabletten t.i.d. und Mictonorm® 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung s.i.d. gezeigt werden konnte, kann dasselbe für Mictonorm® 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung geschlossen werden.

Glaukom-Patienten:

Die Behandlung mit Mictonorm® 30 mg führt nicht zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks bei Patienten mit Weitwinkelglaukom und bei Patienten mit behandeltem (kontrolliertem) Engwinkelglaukom. Dies wurde in 2 Placebo kontrollierten Studien mit Mictonorm® 15 mg überzogene Tabletten t.i.d. über 7 Tage gezeigt.

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.

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

In Untersuchungen an trächtigen Weibchen kam es bei hochdosierter oraler Verabreichung des Wirkstoffes zu einer verzögerten Skelettentwicklung bei den Nachkommen. Bei laktierenden Säugetieren wurde Propiverin 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.

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

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 30°C lagern.

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 oder 280 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
Tel.: +49-3 51 / 3 36 33
Fax: +49-3 51/ 3 36 34 40
info@apogepha.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-30298

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.04.2011 / 08.03.2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig