

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mictonetten®

5 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Propiverinhydrochlorid

1 überzogene Tablette enthält 5 mg Propiverinhydrochlorid, entsprechend 4,55 mg Propiverin.

Sonstige Bestandteile:
Lactose-Monohydrat (34 mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tabletten zum Einnehmen, gelborange gefärbt, linsenförmig.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von Harninkontinenz und/oder erhöhter Miktionsfrequenz und Harndrang bei Patienten mit

- idiopathischer Detrusorhyperaktivität (überaktiver Blase) oder
- neurogener Detrusorhyperaktivität (Detrusorhyperreflexie) durch Rückenmarkschädigungen, z.B. Querschnittslähmung oder Meningomyelozele.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Empfohlene Tagesdosen:

Kinder: täglich durchschnittlich 0,8 mg/kg KM in zwei bis drei Einzeldosen

Mögliche Dosierschemen

Körpergewicht (kg)	Mictonetten® pro Tag
12 – 16	1 – 0 – 1
17 – 22	1 – 1 – 1
23 – 28	2 – 0 – 2
29 – 34	2 – 1 – 2
> 35	2 – 2 – 2 oder 3 – 0 – 3

Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 35 kg entspricht die Maximaldosierung der Standarddosierung bei Erwachsenen von zweimal täglich 15 mg (2 × 3 Mictonetten®).

Die Behandlung der überaktiven Blase sollte nicht vor dem 5. Lebensjahr beginnen, da in vielen Fällen die organische Entwicklung noch nicht abgeschlossen ist. Die Behandlung der neurogenen Detrusorhyperaktivität aufgrund von Rückenmarkschädigung kann dagegen auch vor dem 5. Lebensjahr beginnen. Die Gabe von Propiverinhydrochlorid an Kinder unter 1 Jahr wird aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen.

Die Behandlung von Kindern soll nur im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes erfolgen (z. B. sog. „Urotherapie“ bei idiopathischer Blasenüberaktivität).

Wegen des geringen Wirkstoffgehaltes werden Mictonetten® hauptsächlich im Kindes-

alter bzw. bei Erwachsenen mit geringem Körpergewicht angewendet.

Erwachsene mit einem Körpergewicht über 35 kg KM sollten mit Mictonorm® (enthält 15 mg Propiverinhydrochlorid) behandelt werden. Mictonetten® und Mictonorm® können kombiniert werden.

Erwachsene: Als Standarddosierung bei idiopathischer Detrusorhyperaktivität werden zweimal täglich 15 mg Propiverinhydrochlorid empfohlen; eine Steigerung auf dreimal täglich ist möglich. Einige Patienten können bereits auf eine Dosis von 15 mg täglich ansprechen (3 × 5 mg).

Bei neurogener Detrusorhyperaktivität wird eine Dosierung von dreimal täglich 15 mg Propiverinhydrochlorid empfohlen. Die maximal empfohlene Tagesdosis ist 45 mg.

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion muss die Dosierung nicht angepasst werden, diese sollten jedoch mit Vorsicht behandelt werden. Bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) beträgt die maximale Tagesdosis 30 mg.

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. Studien zur Anwendung von Propiverinhydrochlorid bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wurden nicht durchgeführt. Die Anwendung wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Einnahme von Propiverin mit einer fettreichen Mahlzeit erhöht die Bioverfügbarkeit von Propiverin. Die Einnahme sollte deshalb vor den Mahlzeiten erfolgen. Dies ist besonders für Patienten mit Einschränkung von Leber- oder Nierenfunktion von Bedeutung (siehe 5.2).

Eine überzogene Tablette enthält 0,3 mg Glucose.

Mictonetten® sind glutenfrei.

4.3 Gegenanzeigen

Mictonetten® dürfen bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gelborange S oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden:

- Darmobstruktion
- ausgeprägte 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 4.2)
- Leberfunktionsstörungen (siehe 4.2).

Die Symptome folgender Erkrankungen können sich nach Verabreichung des Arzneimittels verstärken:

- schwere kongestive Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- Prostatahyperplasie
- 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 Arzneimittelgruppe Glaukomanfälle 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.

Patienten, die mit potenten Inhibitoren der flavinhaltigen Monooxygenase (FMO), z. B. Methimazol und gleichzeitig mit potenten Inhibitoren des Cytochrom-Enzyms CYP 3A4/5 (z. B. Ketoconazol) behandelt werden, sollten mit der geringst möglichen Anfangsdosis behandelt werden. Die Dosis kann anschließend vorsichtig auftitriert werden (siehe 4.5, 5.2).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Mictonetten® nicht einnehmen.

Gelborange S kann allergische Reaktionen auslösen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsverstärkung durch gleichzeitige Verabreichung von tricyclischen Antidepressiva (z. B. Imipramin), Tranquilizern (z. B. Benzodiazepine), Anticholinergika, 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) verstoffwechselt werden, sind möglich. Ein sehr ausgeprägter Konzentrationsanstieg wird für solche Arzneimittel jedoch 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 der mikrosomalen Monooxygenase (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.

Da Propiverin zu einem beträchtlichen Teil auch durch die flavinhaltige Monooxygenase (FMO) metabolisiert wird, kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Hemmern der Enzyme CYP 3A4 (z. B. Ketoconazol) und FMO (z. B. Methimazol) zu klinisch relevanten Erhöhungen der Plasmaspiegel kommen. Eine Behandlung sollte in diesen Fällen nur mit Vorsicht erfolgen (siehe 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Propiverin bei Schwangeren und Stillenden vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Propiverin wurde in die Milch laktierender Säugetiere ausgeschieden. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher dürfen Mictonetten® nicht an schwangere oder stillende Frauen verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig notwendig.

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

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.

Beruhigungsmittel 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).

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Tremor, Schwindel, Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen

Häufig: Akkommodation anormal, Akkommodationsstörungen, anormaler Visus

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Mundtrockenheit
Häufig: Obstipation, Bauchschmerzen und Dyspepsie
Gelegentlich: Übelkeit/Erbrechen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhalt

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Ausschlag bei Idiosynkrasie (Propiverinhydrochlorid) oder Überempfindlichkeit (Hilfsstoffe, z. B. Farbstoff)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blutdrucksenkung mit Benommenheit, Erröten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit und Erschöpfung

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Verwirrtheit, Unruhe
Nicht bekannt: Halluzinationen

In klinischen Studien mit Kindern sind außerdem folgende Nebenwirkungen aufgetreten: Appetitlosigkeit, Schlafstörungen und Konzentrationsstörungen.

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

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 Restharmenge geachtet werden.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit dem Muskarinrezeptor-Antagonisten Propiverinhydrochlorid kann potentiell zu zentralnervösen anticholinergen Effekten, wie z. B. Unruhe, Schwindel, Übelkeit, Sprach- und Sehstörungen und Muskelschwäche, führen. Darüber hinaus können schwere Trockenheit der Schleimhäute, Tachykardie und Harnverhalt auftreten.

Die Behandlung der Überdosierung kann das Auslösen von Erbrechen oder eine Magenspülung unter Verwendung eines eingöhlten Schlauches beinhalten (Vorsicht: trockene Schleimhäute!). Dann ist symptomatisch wie bei Atropin-Überdosierung, z. B. Physostigmin mit einer Dosierung von 1,0 bis 2,0 mg bei Erwachsenen durch langsame intravenöse Injektion (kann bei Bedarf bis zu einer Gesamtmenge von 5 mg wiederholt werden), zu behandeln.

Ein 14-jähriges Mädchen, das 450 mg Propiverinhydrochlorid eingenommen hatte, zeigte eine Konfabulation. Die Jugendliche erholte sich vollständig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Spasmolytikum, Anticholinergikum

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.

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie konnte eine signifikante Wirksamkeit (Abnahme der Inkontinenzepisoden und der Miktionsfrequenz, Zunahme des Miktionsvolumens) von Propiverin an Kindern belegt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die folgenden Informationen beziehen sich auf eine Formulierung mit 15 mg Propiverinhydrochlorid (Mictonorm®).

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 Metaboliten bedingt, die schnell in den Urin ausgeschieden werden.

Resorption

Nach oraler Gabe von Mictonorm® wird Propiverin schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen nach 2,3 Stunden.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Mictonorm® beträgt 40,5 % (arithmetischer Mittelwert aus $AUC_{0-\infty}$ (p.o.)/ $AUC_{0-\infty}$ (i.v.)).

Durch Nahrungsaufnahme wird die Bioverfügbarkeit von Propiverin erhöht (mittlerer Anstieg um das 1,3-fache), jedoch ohne signifikanten Einfluss auf die maximale Plasmakonzentration von Propiverin oder seines Hauptmetaboliten Propiverin-N-Oxid. Es ist unwahrscheinlich, dass dieser Unterschied in der Bioverfügbarkeit klinische Bedeutung hat. Eine Dosisanpassung könnte jedoch für Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion notwendig sein. Deshalb sollte Propiverin von allen Patienten vor dem Essen eingenommen werden.

Verteilung

Nach Gabe von Mictonorm® t. i. d. wird ein Steady state (Fließgleichgewicht) nach 4 bis 5 Tagen auf einem höheren Konzentrations-

niveau als nach einer Einzelgabe erreicht ($C_{\text{Mittelwert}} = 61 \text{ ng/ml}$).

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.

Siehe nebenstehende Abbildung und Tabelle

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 weit weniger aktiven N-Oxids, dessen Plasmakonzentration die der Ausgangssubstanz deutlich übersteigt. Vier Metaboliten wurden im Urin nachgewiesen, zwei davon sind pharmakologisch aktiv und können zur therapeutischen Wirksamkeit von Mictonetten® 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 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).

Im Rahmen von drei Studien, in die insgesamt 37 gesunde Probanden eingeschlossen waren, wurden mittlere Eliminationshalbwertszeiten von 14,1 bzw. 20,1 bzw. 22,1 Stunden ermittelt.

Linearität/Nichtlinearität

Die pharmakokinetischen Parameter von Propiverin und Propiverin-N-Oxid nach oraler Gabe von 10–30 mg Propiverinhydrochlorid stehen in einem linearen Zusammenhang mit der Dosis.

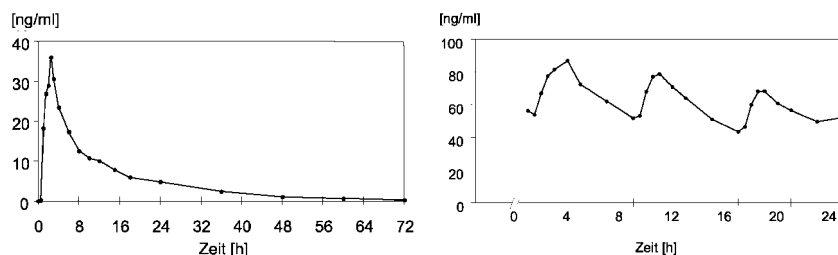
Während des Steady state sind keine Veränderungen in der Pharmakokinetik im Vergleich zur Einzelgabe zu sehen.

Eigenschaften bei Patienten

Nierenfunktionseinschränkung

Aus einer Untersuchung mit einmaliger Gabe von Mictonorm® an 12 Patienten mit einer Kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$ wurde geschlussfolgert, dass eine schwere Nierenfunktionseinschränkung die Eliminierung von Propiverin und seinem Hauptmetaboliten Propiverin-N-Oxid nicht wesentlich ändert. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, wenn die Gesamt-Tagesdosis 30 mg Propiverinhydrochlorid nicht überschreitet. Soll eine höhere Dosis gegeben werden, ist eine vorsichtige Titration der Dosis unter

Plasmakonzentrationen von Propiverin bei 16 gesunden Probanden nach einmaliger und wiederholter Gabe von Mictonorm® (t. i. d. über 6 Tage):



Steady-state-Eigenschaften von Propiverin nach wiederholter Gabe von Mictonorm® an 16 gesunde Probanden (t. i. d. über 6 Tage):

Dosierungsintervall [h]	AUC _{0-τ}		PTF		C _{Mittelwert}	
	[ng · h/ml]	CV [%]	[%]	CV [%]	[ng/ml]	CV [%]
0–8	515	35	57	16	64	36
8–16	460	33	70	25	57	33
16–24	421	36	52	39	52	36

CV: Variationskoeffizient
PTF: Maximum-Minimum-Streuung

Berücksichtigung der anticholinergen Wirkungen als Marker für die Verträglichkeit zu empfehlen.

Leberinsuffizienz

Verglichen mit 12 gesunden Kontrollpersonen war die Steady-state-Pharmakokinetik von Mictonorm® t. i. d. über 5 Tage ähnlich der von 12 Patienten mit milder bis moderater Leberfunktionseinschränkung durch eine Fettleber. Für schwere Leberfunktionseinschränkungen liegen keine Daten vor.

Älter

Der Vergleich von Tal-Plasmakonzentrationen während des Steady state (Mictonorm® t. i. d. über 28 Tage) 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.

Kinder

Eine Dosis-Findungs-Studie an Kindern belegte für die Dosierung von zweimal täglich durchschnittlich 0,4 mg/kg KM ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit. Bis zum empfohlenen Dosierungsbereich sind die pharmakokinetischen Eigenschaften (z. B. AUC_{0-8h}, C_{max}, C_{av}) dosisproportional. Nach Gabe einer Dosis von zweimal täglich 0,4 mg/kg KM erreichen die Serumspiegel bei Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren in etwa die Werte wie nach Gabe der therapeutischen Dosis von zweimal täglich 15 mg Propiverinhydrochlorid bei Erwachsenen.

Glaukom-Patienten

Wie in zwei Placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden konnte, erhöht Mictonorm® t. i. d. über 7 Tage nicht den Augeninnendruck bei Patienten mit Weitwinkelglaukom

und bei Patienten mit behandeltem (kontrolliertem) Engwinkelglaukom.

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 im hohen Dosisbereich eine erhöhte Inzidenz an hepatozellulären Adenomen und Karzinomen bei männlichen Tieren. In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten traten im hohen Dosisbereich bei männlichen Tieren hepatozelluläre Adenome, Nierenadenome und Harnblasenpapillome auf, während bei weiblichen Tieren im hohen Dosisbereich Endometriumpolypen auftraten. Die Tumoren wurden jedoch alle als artspezifisch und daher nicht als klinisch relevant eingeschätzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Cellulosepulver, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Tablettenhülle: Calciumcarbonat, Gelborange S, Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Macrogol 6000, Montanglycolwachs, Sucrose (Saccharose (Ph.Eur.)), Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titaniumdioxid, Weißer Ton.

Mictonetten®

APOGEPHA

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blister in Faltschachteln mit 28 **N1**, 49 **N2** bzw. 98 **N3** überzogenen Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Tel.: 03 51/3 36 33
Fax: 03 51/ 3 36 34 40
info@apogepha.de
www.apogepha.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000576.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03.11.2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin