ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talumil 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält eine Schicht mit 6 mg Solifenacinsuccinat, entsprechend 4,5 mg Solifenacin, und eine Schicht mit 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid, entsprechend 0,37 mg Tamsulosin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Tablette ist rot, mit einem Filmüberzug, rund, bikonvex, mit der Prägung „6 04“ auf einer Seite und hat einen Durchmesser von 9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung bei durch benigne Prostatahyperplasie (BPH) hervorgerufenen moderaten bis schweren Speichersymptomen (Dranginkontinenz, erhöhte Miktionsfrequenz) und Harnentleerungsstörungen bei Männern, die nicht ausreichend auf Monotherapie-Behandlungen ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

<u>Dosierung</u>

Erwachsene Männer, einschließlich älterer Patienten
Eine Talumil Tablette (6 mg/0,4 mg) einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Die maximale Tagesdosis beträgt eine Talumil Tablette (6 mg/0,4 mg).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurde nicht untersucht. Allerdings sind die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der einzelnen Wirkstoffe gut bekannt (siehe Abschnitt 5.2). Talumil kann bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 30 mL/Min) angewendet werden. Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30mL/Min) sollen mit besonderer Vorsicht behandelt werden und nicht mehr als die maximale Tagesdosis von einer Talumil Tablette (6 mg/0,4 mg) erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurde nicht untersucht. Allerdings sind die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der einzelnen Wirkstoffe gut bekannt (siehe Abschnitt 5.2). Talumil kann bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score von ≤ 7) angewendet werden. Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score von 7 bis

9) sollen mit besonderer Vorsicht behandelt werden und nicht mehr als die maximale Tagesdosis von einer Talumil Tablette (6 mg/0,4 mg) erhalten. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9) ist die Anwendung von Talumil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Mäßige und starke Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4
Die maximale Tagesdosis von Talumil ist auf eine Tablette (6 mg/0,4 mg) zu begrenzen. Bei Patienten, die gleichzeitig andere mäßige bis starke CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. Verapamil, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir oder Itraconazol erhalten, ist Talumil mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche
Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen angezeigt.

Art der Anwendung
Talumil ist zum Einnehmen. Die Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung ist im Ganzen mit Wasser einzunehmen und darf nicht zerkaut, zerbissen oder zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Hämodialyse-Patienten (siehe Abschnitt 5.2),
- Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2),
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die gleichzeitig mit einem starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Inhibitor (z. B. Ketoconazol) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5),
- Patienten mit mittelgradiger Leberinsuffizienz, die gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (z. B. Ketoconazol) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5),
- Patienten mit einer schweren gastrointestinalen Erkrankung (einschließlich eines toxischen Megakolons), einer Myasthenia gravis oder einem Engwinkelglaukom, sowie bei Patienten, die ein Risiko für diese Erkrankungen aufweisen,
- Patienten mit orthostatischer Hypotonie in ihrer Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Talumil ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit:
- einer stark eingeschränkten Nierenfunktion,
- einem Risiko der Harnverhaltung,
- einer obstruktiven gastrointestinalen Erkrankung,
- dem Risiko einer verminderten gastrointestinalen Motilität,
- einer Hiatushernie/gastroösophagealem Reflux und/oder bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die eine Ösophagitis hervorrufen oder zu einer Exazerbation der Ösophagitis führen können (wie z. B. Bisphosphonate),
- einer autonomen Neuropathie.

Der Patient muss untersucht werden, um das Vorhandensein von anderen Umständen oder Erkrankungen auszuschließen, die ähnliche Symptome wie bei einer benignen Prostatahyperplasie verursachen.
Vor der Behandlung mit Talumil sind sonstige Ursachen der häufigen Blasenentleerung (Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung) zu bewerten. Bei Vorliegen einer Harnwegsinfektion ist eine geeignete antibakterielle Therapie einzuleiten.
QT-Verlängerungen und Torsade de Pointes wurden bei Patienten mit Risikofaktoren wie etwa bestehendem Long-QT-Syndrom und Hypokaliämie beobachtet, die mit Solifenacinsuccinat behandelt wurden.

Bei einigen Patienten, die Solifenacinsuccinat und Tamsulosin eingenommen haben, wurden Angioödeme mit Obstruktion der Atemwege berichtet. Wenn ein Angioödem auftritt muss Talumil sofort abgesetzt und darf danach nicht mehr angewendet werden. Eine geeignete Behandlung und/oder Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

Bei einigen mit Solifenacinsuccinat behandelten Patienten wurden anaphylaktische Reaktionen berichtet. Bei Patienten, die anaphylaktische Reaktionen entwickeln, sollte die Behandlung mit Talumil abgebrochen und eine geeignete Therapie und/oder Maßnahmen eingeleitet werden.

Wie bei anderen Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten kann es während der Behandlung mit Tamsulosin in Einzelfällen zu einem Blutdruckabfall kommen, der selten zu einer Synkope führen kann. Patienten, die mit der Einnahme von Talumil beginnen, sollten darauf hingewiesen werden, sich beim ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwäche) hinzusetzen oder hinzulegen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder bis kurz vorher mit Tamsulosinhydrochlorid behandelt wurden, trat während Katarakt- und Glaukom-Operationen das sogenannte „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) auf. IFIS kann das Risiko von Komplikationen während und nach der Operation erhöhen. Daher sollte mit der Behandlung von Talumil bei Patienten, bei denen eine Katarakt- oder Glaukom-Operation geplant ist, nicht begonnen werden. In einzelnen Berichten wurde es als nützlich angesehen, Talumil 1–2 Wochen vor einer Katarakt- oder Glaukom-Operation abzusetzen, jedoch ist der Vorteil einer Therapieunterbrechung nicht abschließend geklärt. Bei den Untersuchungen vor der Operation sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte abklären, ob die für die Katarakt- oder Glaukom-Operation vorgesehenen Patienten mit Talumil behandelt werden oder wurden. Damit soll gewährleistet werden, dass geeignete Maßnahmen ergriffen werden können, um das IFIS während der Operation beherrschen zu können.

Talumil sollte nur mit Vorsicht in Verbindung mit mäßigen und starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden. Bei Patienten, die langsame Metabolisierer vom CYP2D6 Phänotyp sind oder die starke CYP2D6-Inhibitoren wie z.B. Paroxetin erhalten, darf Talumil nicht gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren, z. B. Ketoconazol, angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln mit anticholinerger Eigenschaften kann zu einer Verstärkung der therapeutischen Effekte und unerwünschten Wirkungen führen. Nach Beendigung der Behandlung mit Talumil sollte vor Beginn einer anticholinergen Behandlung circa eine Woche Pause einhalten werden. Die therapeutische Wirkung von Solifenacin kann durch die gleichzeitige Einnahme von cholinergen Rezeptoragonisten vermindert werden.

Wechselwirkungen mit CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitoren
Die gleichzeitige Gabe von Solifenacin und Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) (200 mg/Tag) führte zu einer Zunahme der C_{max} und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Solifenacin um das 1,4- und 2-Fache, während Ketoconazol in einer Dosierung von 400 mg/Tag zu einer Zunahme der C_{max} und AUC von Solifenacin um das 1,5 und 2,8-Fache führte.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosin mit Ketoconazol in einer Dosierung von 400 mg/Tag führte zu einer Zunahme der C_{max} und AUC von Tamsulosin um das 2,2- und 2,8-Fache.

Da die gleichzeitige Verabreichung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir und Itraconazol zu einer erhöhten Exposition sowohl von Solifenacin als auch von Tamsulosin führte, sollte Talumil nur mit Vorsicht zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren verabreicht werden.
Bei Patienten, die außerdem langsame Metabolisierer vom CYP2D6 Phänotyp sind oder die bereits starke CYP2D6-Inhibitoren erhalten, darf Talumil nicht gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid und Verapamil (einem moderaten CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer ca. 2,2-fachen Zunahme der C_{max} und AUC von Tamsulosin, und zu einer ca. 1,6-fachen Zunahme der C_{max} und AUC von Solifenacin. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Talumil gemeinsam mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren verabreicht wird.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosin mit dem schwachen CYP3A4-Inhibitor Cimetidin (400 mg alle 6 Stunden) führte zu einem Anstieg der AUC von Tamsulosin um das 1,44-Fache, während es keine signifikante Änderung im C_{max} gab. Talumil kann gemeinsam mit schwachen CYP3A4-Inhibitoren verabreicht werden.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosin mit dem starken CYP2D6-Inhibitor Paroxetin (20 mg/Tag) führte zu einer Zunahme der C_{max} und AUC von Tamsulosin um das jeweils 1,3- bzw. 1,6-Fache. Talumil kann gemeinsam mit CYP2D6-Inhibitoren verabreicht werden.

Die Wirkungen einer Enzyminduktion auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Solifenacin und Tamsulosin wurden nicht geprüft. Da Solifenacin und Tamsulosin durch CYP3A4 metabolisiert werden, sind pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin) möglich, was die Serumkonzentration von Solifenacin und Tamsulosin verringern kann.

Andere Wechselwirkungen
Die folgenden Angaben geben die Informationen wieder, die zu den einzelnen Wirkstoffen bekannt sind.

Solifenacin
- Solifenacin kann die Wirkung von Arzneimitteln vermindern, die stimulierend auf die Motilität des Gastrointestinaltrakts wirken, wie z.B. Metoclopramid und Cisaprid.
- *In vitro* Studien belegen, dass Solifenacin in therapeutischen Konzentrationen die CYP-Enzyme 1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 nicht hemmt. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Solifenacin und Arzneimitteln unwahrscheinlich, die von diesen CYP-Enzymen verstoffwechselt werden.
- Die Einnahme von Solifenacin hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von R-Warfarin oder S-Warfarin oder auf deren Wirkung auf die Prothrombinzeit.
- Die Einnahme von Solifenacin hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von Digoxin.

Tamsulosin
- Die gemeinsame Verabreichung mit anderen Alpha-1-Adrenorezeptorblockern kann zu einer verstärkten hypotensiven Wirkung führen.
- *In vitro* verändern weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin oder Warfarin den freien Anteil von Tamsulosin im Humanplasma. Auch verändert Tamsulosin den freien Anteil von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon nicht. Diclofenac und Warfarin können jedoch die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.
- Eine gleichzeitige Verabreichung von Furosemid bewirkt einen Abfall des Tamsulosin-Plasmaspiegels. Da jedoch die Werte innerhalb des Normbereiches bleiben, ist eine gleichzeitige Gabe zulässig.
- *In vitro* Studien mit Tamsulosin haben gezeigt, dass Tamsulosin in therapeutischen Konzentrationen die CYP-Enzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 nicht hemmt. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Tamsulosin und Arzneimitteln unwahrscheinlich, die von diesen CYP-Enzymen verstoffwechselt werden.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosin mit Atenolol, Enalapril oder Theophyllin wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Die Auswirkung von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid auf die Fertilität wurde nicht untersucht. Tierstudien mit Solifenacin oder Tamsulosin weisen nicht auf schädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilität und frühe Embryonalentwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).
Ejakulationsstörungen wurden bei klinischen Kurz- und Langzeitstudien mit Tamsulosin beobachtet. Fälle von Ejakulationsstörungen, retrograder Ejakulation und Anejakulation wurden nach der Markteinführung berichtet.

Schwangerschaft und Stillzeit
Talumil ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollten die Patienten auf ein mögliches Auftreten von Schwindel, verschwommenes Sehen, Müdigkeit oder Benommenheit hingewiesen werden, was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Talumil kann anticholinerge Nebenwirkungen hervorrufen, die im Allgemeinen von leichter bis mittelschwerer Ausprägung sind. Zu den am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen, die während klinischer Studien zur Entwicklung von 6 mg Solifenacinsuccinat/ 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid beobachtet wurden, zählen Mundtrockenheit (9,5%), gefolgt von Verstopfung (3,2%) und Dyspepsie (einschließlich Bauchschmerzen; 2,4%). Weitere häufige Nebenwirkungen sind Schwindel (einschließlich Vertigo; 1,4%) verschwommenes Sehen (1,2%), Müdigkeit (1,2%) und Ejakulationsstörungen (einschließlich retrograder Ejakulation; 1,5%). Akute Harnverhaltung (0,3%, gelegentlich) ist die schwerwiegendste Nebenwirkung, die während der Behandlung mit Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid im Rahmen klinischer Studien beobachtet wurde.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
In der folgenden Tabelle zeigt die Spalte „Häufigkeit Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid“ die Nebenwirkungen, die im Rahmen von doppelblinden klinischen Entwicklungsstudien mit Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid beobachtet wurden (auf Grundlage behandlungsbedingter Nebenwirkungen, die von mindestens zwei Patienten berichtet wurden und deren Häufigkeit höher als jene des Placebos in doppelblinden Studien lag).

Die Spalten „Häufigkeit Solifenacin“ und „Häufigkeit Tamsulosin“ zeigen unerwünschte Nebenwirkungen (UNW), die bislang für die einzelnen Bestandteile berichtet wurden (wie in der jeweiligen Fachinformation für Solifenacin 5 mg und 10 mg bzw. Tamsulosin 0,4 mg berichtet) und die auch nach Gabe von Talumil auftreten können (einige dieser Nebenwirkungen wurden während des klinischen Entwicklungsprogramms von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid nicht beobachtet).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird wie folgt eingeteilt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse (SOC)/ Bevorzugter Begriff (PT)	Beobachtete Nebenwirkungs-Häufigkeit während der Entwicklung von Solifenacinsuccinate/ Tamsulosin-hydrochlorid	Beobachtete Nebenwirkungshäufigkeit für die einzelnen Bestandteile	
		Solifenacin 5 mg und 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Harnwegsinfektion		Gelegentlich	
Zystitis		Gelegentlich	
Erkrankungen des Immunsystems			
Anaphylaktische Reaktion		Nicht bekannt*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit		Nicht bekannt*	
Hyperkaliämie		Nicht bekannt*	
Psychiatrische Erkrankungen			
Halluzinationen		Sehr selten*	
Verwirrtheitszustand		Sehr selten*	
Delirium		Nicht bekannt*	
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel	Häufig	Selten*	Häufig
Somnolenz		Gelegentlich	
Dysgeusie		Gelegentlich	
Kopfschmerzen		Selten*	Gelegentlich
Synkope			Selten
Augenerkrankungen			
Verschwommenes Sehen	Häufig	Häufig	Nicht bekannt*
Intraoperatives Floppy Iris Syndrom (IFIS)			Nicht bekannt**
Augentrockenheit		Gelegentlich	
Glaukom (Grüner Star)		Nicht bekannt*	
Sehstörungen			Nicht bekannt*
Herzerkrankungen			
Palpitationen		Nicht bekannt*	Gelegentlich
Torsade de Pointes		Nicht bekannt*	
QT Verlängerung im EKG		Nicht bekannt*	
Vorhofflimmern		Nicht bekannt*	Nicht bekannt*
Arrhythmie			Nicht bekannt*
Tachykardie		Nicht bekannt*	Nicht bekannt*
Gefäßerkrankungen			
Orthostatische Hypotonie			Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Rhinitis			Gelegentlich
Trockenheit der Nase		Gelegentlich	
Dyspnoe			Nicht bekannt*
Dysphonie		Nicht bekannt*	

Systemorganklasse (SOC)/ Bevorzugter Begriff (PT)	Beobachtete Nebenwirkungs-Häufigkeit während der Entwicklung von Solifenacinsuccinate/ Tamsulosin-hydrochlorid	Beobachtete Nebenwirkungshäufigkeit für die einzelnen Bestandteile	
		Solifenacin 5 mg und 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
Epistaxis			Nicht bekannt*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Mundtrockenheit	Häufig	Sehr häufig	
Dyspepsie	Häufig	Häufig	
Obstipation	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Übelkeit		Häufig	Gelegentlich
Bauchschmerzen		Häufig	
Gastroösophageale Refluxkrankheit		Gelegentlich	
Durchfall			Gelegentlich
Trockene Kehle		Gelegentlich	
Erbrechen		Selten*	Gelegentlich
Kolonobstruktion		Selten	
Koprostase		Selten	
Ileus		Nicht bekannt*	
Abdominelle Beschwerden		Nicht bekannt*	
Leber- und Gallenerkrankungen			
Lebererkrankungen		Nicht bekannt*	
Abnormaler Leberfunktionstest		Nicht bekannt*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Pruritus	Gelegentlich	Selten*	Gelegentlich
Trockene Haut		Gelegentlich	
Ausschlag		Selten*	Gelegentlich
Urtikaria		Sehr selten*	Gelegentlich
Angioödem		Sehr selten*	Selten
Stevens-Johnson Syndrom			Sehr selten
Erythema multiforme		Sehr selten*	Nicht bekannt*
Exfoliative Dermatitis		Nicht bekannt*	Nicht bekannt*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Muskelschwäche		Nicht bekannt*	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Harnverhaltung***	Gelegentlich	Selten	
Erschwerte Miktion		Gelegentlich	
Nierenfunktionsstörung		Nicht bekannt*	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Ejakulationsstörungen einschließlich retrograder Ejakulation und Anejakulation	Häufig		Häufig
Priapismus			Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			

Systemorganklasse (SOC)/ Bevorzugter Begriff (PT)	Beobachtete Nebenwirkungs-Häufigkeit während der Entwicklung von Solifenacinsuccinate/ Tamsulosin-hydrochlorid	Beobachtete Nebenwirkungshäufigkeit für die einzelnen Bestandteile	
		Solifenacin 5 mg und 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
Müdigkeit	Häufig	Gelegentlich	
Periphere Ödeme		Gelegentlich	
Asthenie			Gelegentlich

#: Die in dieser Tabelle angeführten Nebenwirkungen von Solifenacin und Tamsulosin sind Nebenwirkungen, die in der Zusammenfassung der Merkmale beider Arzneimittel angeführt sind.
*: aus Post-Marketing-Berichten. Da diese spontan berichteten Ereignisse aus weltweiten Erfahrungen stammen, kann über ihre Häufigkeit, die Bedeutung von Solifenacin und Tamsulosin und deren Kausalität keine zuverlässige Aussage gemacht werden.
**: aus Post-Marketing-Berichten, während Katarakt- und Glaukom-Operationen berichtet.
***: siehe Abschnitt 4.4.

Langzeitsicherheitsdaten zu Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid
Das Nebenwirkungsprofil während der Behandlungsdauer von bis zu 1 Jahr war jenem ähnlich, das während 12-Wochen-Studien beobachtet wurde. Die Kombination von Solifenacinsuccinat und Tamsulosinhydrochlorid ist gut verträglich und es wurden keine speziellen Nebenwirkungen mit einer Langzeitbehandlung in Zusammenhang gebracht.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Zu Harnverhaltung, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Personen
Das therapeutische Anwendungsgebiet von Talumil, nämlich durch benigne Prostatahyperplasie (BPH) hervorgerufene moderate bis schwere Speichersymptome (Dranginkontinenz, erhöhte Miktionsfrequenz) und Harnentleerungsstörungen, sind Erkrankungen, die ältere Männer betreffen. Die klinische Entwicklung der Kombination aus Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurde mit Patienten im Alter von 45 bis 91 Jahren durchgeführt, mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren. Die Nebenwirkungen bei älteren Personen waren jenen ähnlich, die bei jungen Menschen beobachtet wurde.

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/

4.9 Überdosierung

Symptome
Eine Überdosierung mit der Kombination aus Solifenacin und Tamsulosin kann möglicherweise zu schweren anticholinergen Wirkungen und akuter Hypotonie führen. Die höchste Dosis, die während

einer klinischen Studie versehentlich eingenommen wurde, entsprach 126 mg Solifenacinsuccinat und 5,6 mg Tamsulosinhydrochlorid. Diese Dosis wurde gut vertragen, wobei leichte Mundtrockenheit als einzige Nebenwirkung mit einer Dauer von 16 Tagen berichtet wurde.

Behandlung
Im Falle einer Überdosierung von Solifenacin und Tamsulosin sollte der Patient mit Aktivkohle behandelt werden. Eine Magenspülung ist sinnvoll, wenn innerhalb 1 Stunde durchgeführt, Erbrechen darf jedoch nicht induziert werden.

Wie von anderen Anticholinergika bekannt, können die Symptome einer Überdosierung mit Solifenacin folgendermaßen behandelt werden:

- Bei schweren zentralen anticholinergen Nebenwirkungen, wie Halluzinationen oder ausgeprägten Erregungszuständen: Behandlung mit Physostigmin oder Carbachol.
- Konvulsionen oder ausgeprägte Erregungszustände: Behandlung mit Benzodiazepinen.
- Bei respiratorischer Insuffizienz: Behandlung durch künstliche Beatmung.
- Bei Tachykardie: symptomatische Behandlung, wenn erforderlich. Betarezeptorenblocker sollten mit Vorsicht angewendet werden, da die gleichzeitige Überdosierung mit Tamsulosin potentiell zu schwerer Hypotonie führen kann.
- Bei Harnverhaltung: Behandlung durch Katheterisierung.

Wie bei anderen Muskarinrezeptorantagonisten ist im Fall einer Überdosierung bei Patienten mit einem bekannten Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls (d. h. bei Hypokaliämie, Bradykardie oder bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern) sowie bei Patienten mit einer vorbestehenden, relevanten Herzkrankheit (d. h. Myokardischämie, Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz) besondere Vorsicht geboten.

Im Falle einer akuten Hypotonie, die nach einer Überdosierung mit dem wirksamen Bestandteil Tamsulosin auftreten kann, sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen. Eine Hämodialyse ist wahrscheinlich nicht von Nutzen, da Tamsulosin zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Alpha-Adrenozeptorantagonisten, ATC-Code: G04CA53

Wirkmechanismus
Talumil ist eine fixe Kombinationstablette mit den beiden wirksamen Bestandteilen Solifenacin und Tamsulosin. Diese Wirkstoffe haben einen voneinander unabhängigen und gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismus in der Behandlung von durch BPH hervorgerufenen Symptomen der unteren Harnwege (LUTS) mit Speichersymptomen.

Solifenacin ist ein kompetitiver, spezifischer Muskarinrezeptorantagonist und weist keine relevante Affinität zu verschiedenen anderen Rezeptoren, Enzymen und Ionenkanälen auf. Die höchste Affinität zeigt Solifenacin zu Muskarin M3-Rezeptoren, gefolgt von Muskarin M1- und M2- Rezeptoren.

Tamsulosin ist ein Antagonist des Alpha-1-Adrenozeptors. Es bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische Alpha-1-Rezeptoren, insbesondere an die Subtypen Alpha-1A und Alpha-1D, und ist ein potenter Antagonist im Gewebe der unteren Harnwege.

Pharmakodynamische Wirkungen
Talumil Tabletten enthalten zwei wirksame Bestandteile, die eine voneinander unabhängige und gegenseitig ergänzende Wirkung bei der Behandlung von durch BPH hervorgerufenem LUTS mit Speichersymptomen aufweisen:

- Solifenacin verbessert Speicherfunktionsstörungen, die mit nicht-neuronal freigesetztem Acetylcholin im Zusammenhang stehen, das die M3-Rezeptoren in der Blase aktiviert. Nicht-neuronal freigesetztes Acethylcholin sensibilisiert die urotheliale Sinnesfunktion und äußert sich in Harndrang und häufiger Blasenentleerung.
- Tamsulosin verbessert Miktionsstörungen (erhöht die maximale Harnflussrate), indem es die Obstruktion durch Relaxation der glatten Muskulatur von Prostata, Blasenhals und Urethra lindert. Außerdem verbessert es Speicherfunktionsstörungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit wurde in einer Pivotalstudie der Phase 3 gezeigt, mit Patienten mit durch BPH hervorgerufenes LUTS mit Miktions- (obstruktive) Symptomen und zumindest dem folgenden Schweregrad an Speicher- (irritative) Symptomen: ≥ 8 Miktionen/24 Stunden und ≥ 2 Drang-Episoden/24 Stunden.
Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid zeigte im Vergleich mit dem Placebo statistisch signifikante Verbesserungen von Studienbeginn bis Studienende in den beiden primären Endpunkten, den gesamten International Prostate Symptom Score (IPSS) Werten und „Total Urgency and Frequency Score“, und in den sekundären Endpunkten Harndrang, Miktionshäufigkeit, durchschnittliches ausgeschiedenes Volumen pro Miktion, Nykturie, IPSS Miktions-Subscore, IPSS Lebensqualität (QoL), OAB Fragenbogen (OAB-q) Bother Score und OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL) Score, einschließlich aller Subscores (Bewältigung, Besorgnis, Schlaf und soziale Interaktion).

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid zeigte eine überragende Verbesserung im Vergleich mit Tamsulosin OCAS (Oral Controlled Absorption System) sowohl beim „Total Urgency and Frequency Score“ als auch bei Miktionshäufigkeit, durchschnittlichem ausgeschiedenen Volumen pro Miktion und IPSS Miktions-Subscore. Dies wurde durch signifikante Verbesserungen des IPSS QoL und OAB-Q HRQoL-Gesamtscores einschließlich aller Subscores begleitet.
Außerdem erwies sich Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid beim Gesamt-IPSS ($p < 0.001$) – wie erwartet – als nicht unterlegen gegenüber Tamsulosin OCAS.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid
Die unten angeführten Daten zeigen die pharmakokinetischen Parameter nach Mehrfach-Dosierungen von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid.

Eine Bioäquivalenzstudie für die Mehrfach-Dosis hat gezeigt, dass durch die Verabreichung von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid eine vergleichbare Aufnahme erzielt wird wie durch die gleichzeitigen Gabe von separaten Solifenacin- und Tamsulosin OCAS-Tabletten in derselben Dosierung.

Resorption
Nach Mehrfach-Gabe von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid variierte der T_{max} von Solifenacin in den verschiedenen Studien zwischen 4,27 und 4,76 Stunden, und der T_{max} von Tamsulosin zwischen 3,47 und 5,65 Stunden. Die entsprechenden C_{max}-Werte von Solifenacin schwankten zwischen 26,5 ng/mL und 32,0 ng/mL, während der C_{max} von Tamsulosin zwischen 6,56 ng/mL und 13,3 ng/mL variierte. Die AUC-Werte von Solifenacin bewegten sich zwischen 528 ng.h/mL und 601 ng.h/mL, und jene von Tamsulosin zwischen 97,1 ng.h/mL und 222 ng.h/mL. Die absolute Bioverfügbarkeit von Solifenacin beträgt etwa 90 %, während für Tamsulosin angenommen wird, dass 70-79 % resorbiert werden.

Eine Einzeldosis-Studie mit Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid über Wechselwirkungen mit Nahrung wurde nüchtern, nach einem fett- und kalorienarmen Frühstück und nach einem fetthaltigem, kalorienreichem Frühstück durchgeführt. Nach einem fetthaltigen, kalorienreichen Frühstück wurde für die Tamsulosin-Komponente von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid ein Anstieg des C_{max}-Wertes um 54 % im Vergleich zum nüchternen Zustand beobachtet, während der AUC-Wert um 33 % angestiegen ist. Ein fett- und kalorienarmes Frühstück zeigte keinen Effekt auf die

Pharmakokinetik von Tamsulosin. Die Pharmakokinetik der Solifenacin-Komponente wurde weder durch ein fett- und kalorienarmes, noch durch ein fetthaltiges, kalorienreiches Frühstück beeinflusst. Die gleichzeitige Gabe von Solifenacin und Tamsulosin OCAS führte zu einer 1,19-fachen Steigerung des C_{max}-Wertes, und zu einer 1,24-fachen Steigerung des AUC-Wertes von Tamsulosin im Vergleich zum AUC-Wert nach alleine verabreichten Tamsulosin OCAS-Tabletten. Es gab keine Hinweise auf eine Auswirkung von Tamsulosin auf die Pharmakokinetik von Solifenacin.

Elimination
Nach einer Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid-Einzelgabe lag die $t_{1/2}$ von Solifenacin zwischen 49,5 und 53 Stunden, und jener von Tamsulosin zwischen 12,8 und 14 Stunden. Mehrfach-Gaben von Verapamil 240 mg 1x tgl. führten bei gleichzeitiger Verabreichung von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid zu einer Steigerung des C_{max}-Wertes um 60 % und zu einem Anstieg um 63 % des AUC-Wertes von Solifenacin, während für Tamsulosin der C_{max}-Wert um 115 % und der AUC um 122 % angestiegen ist. Die Änderungen von C_{max} und AUC werden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Analyse von Daten hinsichtlich der Populationspharmakokinetik aus klinischen Studien der Phase 3 hat einen Zusammenhang zwischen der intraindividuellen Variabilität in der Pharmakokinetik von Tamsulosin und Unterschieden in Alter, Höhe und Serumkonzentrationen von Alpha-1-saurem Glykoprotein gezeigt. Eine Erhöhung des Alters und Alpha-1-sauren Glykoprotein wurde in Verbindung mit einem AUC-Anstieg gebracht, während eine Zunahme der Höhe mit einer Verminderung des AUC-Wertes in Zusammenhang gebracht wird. Dieselben Faktoren führten zu ähnlichen Veränderungen der Pharmakokinetik von Solifenacin. Außerdem wurde ein Anstieg der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) mit höheren AUC-Werten in Verbindung gebracht. Diese AUC-Änderungen werden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Angaben zu den einzelnen Wirkstoffen als Monotherapie dienen zur Vervollständigung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid.

<u>Solifenacin</u>
Resorption
Die Plasmaspitzenkonzentration von Solifenacin Tabletten wird 3 bis 8 Stunden nach Mehrfach-Dosierung erreicht, wobei T_{max} dosisunabhängig ist. C_{max} und AUC nehmen zwischen 5 mg und 40 mg dosis- proportional zu. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 90 %.

Verteilung
Das apparente Verteilungsvolumen von Solifenacin nach intravenöser Applikation beträgt ungefähr 600 l. Etwa 98 % Solifenacin wird an Plasmaproteine gebunden, vor allem an saures Alpha-1-Glykoprotein.

Biotransformation
Solifenacin hat aufgrund der langsamen Metabolisierung einen niedrigen First-Pass-Effekt. Solifenacin wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt, in erster Linie vom Cytochrom CYP3A4. Es gibt jedoch auch andere Stoffwechselwege, die an der Metabolisierung von Solifenacin beteiligt sein können. Die systemische Clearance von Solifenacin liegt bei ungefähr 9,5 l/h. Nach peroraler Gabe wurden neben Solifenacin ein pharmakologisch wirksamer Metabolit (4*R*-Hydroxysolifenacin) und drei inaktive Metaboliten (*N*-Glucuronid, *N*-Oxid und 4*R*-Hydroxy-*N*-Oxid von Solifenacin) im Plasma festgestellt.

Elimination
Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 10 mg [14C-markiertem] Solifenacin wurden in einem Zeitraum von 26 Tagen ungefähr 70 % der Radioaktivität im Urin und 23 % im Stuhl nachgewiesen. Im Urin wurden ungefähr 11 % der radioaktiven Substanz als unverändert ausgeschiedener Wirkstoff wiedergefunden, von den Metaboliten etwa 18 % des *N*-Oxids, 9 % des 4*R*-Hydroxy-*N*-Oxids und 8 % des 4*R*-Hydroxy-Metaboliten (aktiver Metabolit).

<u>Tamsulosin</u>

Resorption
Die Plasmaspitzenkonzentration von Tamsulosin OCAS wird 4 bis 6 Stunden nach Mehrfach-Dosierung von 0,4 mg/Tag erreicht. C_{max} und AUC nehmen zwischen 0,4 mg und 1,2 mg dosisproportional zu. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 57 %.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Tamsulosin nach intravenöser Applikation beträgt ungefähr 16 l. Etwa 99 % Tamsulosin wird an Plasmaproteine gebunden, vor allem an saures Alpha-1-Glykoprotein.

Biotransformation
Tamsulosin hat aufgrund der langsamen Metabolisierung einen niedrigen First-Pass-Effekt. Tamsulosin wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt, in erster Linie von den Cytochromen CYP3A4 und CYP2D6. Die systemische Clearance von Tamsulosin liegt bei ungefähr 2,9 l/h. Der größte Tamsulosin-Anteil liegt im Plasma in Form des unveränderten Wirkstoffes vor.
Keiner der Metaboliten besitzt eine höhere Aktivität als die Ausgangssubstanz.

Elimination
Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 0,2 mg [14C-markiertem] Tamsulosin wurden in einem Zeitraum von 1 Woche ungefähr 76 % der Radioaktivität im Urin und 21 % im Stuhl nachgewiesen. Im Urin wurden ungefähr 9 % der radioaktiven Substanz als unverändert ausgeschiedener Wirkstoff wiedergefunden, davon etwa 16 % als Sulfat des O-deethylierten Tamsulosin und 8 % als O-ethoxyphenoxy-Ethansäure.

Eigenschaften bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten
In klinischen pharmakologischen und biopharmazeutischen Studien betrug das Alter der Probanden zwischen 19 und 79 Jahren. Nach Verabreichung von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurden die höchsten Expositions-Werte bei älteren Probanden beobachtet, obwohl es eine fast vollständige Überschneidung mit Einzelwerten bei jüngeren Probanden gab. Dies wurde durch Daten aus populationspharmakokinetischen Analysen der Phase 2 und 3 bestätigt. Talumil kann bei älteren Patienten angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung
<u>Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid</u>
Talumil kann bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen.
Die Pharmakokinetik von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht.
Die folgenden Aussagen geben die vorhandenen Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen im Hinblick auf Nierenfunktionsstörung wieder.

<u>Solifenacin</u>
Hinsichtlich der Werte für AUC und C_{max} von Solifenacin gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion und gesunden Probanden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance ≤ 30 mL/min) war die Exposition gegenüber Solifenacin signifikant größer als bei den Kontrollpersonen. C_{max} war um ca. 30 %, AUC um über 100 % und $t_{1/2}$ um über 60 % erhöht. Zwischen der Creatinin-Clearance und der Solifenacinclearance war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu beobachten.
Bei Hämodialysepatienten wurden keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik durchgeführt.

<u>Tamsulosin</u>
Die Pharmakokinetik von Tamsulosin wurde bei 6 Patienten mit leichter bis mittelschwerer (30≤ CrCl <70 mL/min/1.73 m^2) oder schwerer (<30 mL/min/1.73 m^2) Niereninsuffizienz und 6 Personen mit normaler Nierenfunktion (CLcr >90 mL/min/1,73 m^2) verglichen. Während eine Änderung der Gesamtplasmakonzentration von Tamsulosin aufgrund der veränderten Bindung an saures Alpha-1-Glykoprotein festgestellt wurde, blieben sowohl die Konzentration von ungebundenem (aktiven)

Tamsulosinhydrochlorid als auch die intrinsische Clearance relativ konstant. Allerdings wurden Patienten im Finalstadium einer Nierenerkrankung (CrCl <10 mL/min/1.73 m^2) nicht untersucht.

Leberfunktionsstörungen
Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid
Talumil kann bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden, ist aber bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert.
Die Pharmakokinetik von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Die folgenden Aussagen geben die verfügbaren Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen im Hinblick auf Leberfunktionsstörung wieder.

Solifenacin
Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh 7 - 9) bleibt C_{max} unverändert, während AUC um 60 % erhöht und $t_{1/2}$ verdoppelt wird. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurden keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Solifenacin durchgeführt.

Tamsulosin:
Die Pharmakokinetik von Tamsulosin wurde bei 8 Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh 7 - 9) und 8 Personen mit normaler Leberfunktion verglichen. Während eine Änderung der Gesamtplasmakonzentration von Tamsulosin aufgrund der veränderten Bindungseigenschaften an saures Alpha-1-Glykoprotein festgestellt wurde, wurde keine signifikante Änderung der Konzentration des ungebundenen (aktiven) Tamsulosinhydrochlorids bei einer moderaten (32 %) Veränderung der intrinsischen Clearance des ungebundenen Tamsulosin festgestellt. Tamsulosin wurde nicht an Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien zu Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid durchgeführt. Solifenacin und Tamsulosin wurden einzeln ausgiebig in Toxizitätsstudien an Tieren evaluiert und die Ergebnisse stimmen mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen überein. Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Fertilität, embryofetalen Entwicklung, Genotoxizität und Karzinogenität zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen und lassen keine Bedenken hinsichtlich einer Potenzierung oder eines Synergismus von unerwünschten Wirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Solifenacin und Tamsulosin aufkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tamsulosin-Schicht – Schicht mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Macrogol, hohe Molekülmasse
Hochdisperses hydrophobes Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)
Butylhydroxytoluol (E321)

Solifenacin-Schicht – Schicht mit sofortiger Wirkstofffreisetzung
Calciumhydrogenphosphat (E341)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses hydrophobes Siliciumdioxid (E551)
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Macrogol
Eisenoxid rot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit PA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgröße mit 10, 30, 50, 90 oder 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

01/2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.