1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOBI Podhaler 28 mg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 28 mg Tobramycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation

Klare, farblose Kapseln, die ein fast weißes bis weißes Pulver enthalten, mit dem blauen Aufdruck „MYL TPH" auf der einen Kapselhälfte und dem blauen Mylan-Logo-Aufdruck auf der anderen Kapselhälfte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TOBI Podhaler ist für die suppressive Therapie einer chronischen Infektion der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren mit Mukoviszidose angezeigt.

Daten zu verschiedenen Altersgruppen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Es sollten die offiziellen Richtlinien über die geeignete Anwendung antibiotischer Arzneimittel berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von TOBI Podhaler ist für alle Patienten in den zugelassenen Altersgruppen gleich, unabhängig vom Alter oder Gewicht. Die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 112 mg Tobramycin (4 x 28-mg-Kapseln), welche über einen Zeitraum von 28 Tagen verabreicht wird. TOBI Podhaler wird in wechselnden Zyklen angewendet, wobei auf 28 Verabreichungstage eine Verabreichungspause von 28 Tagen folgt. Die zwei Dosen (jeweils 4 Kapseln) sollten möglichst in Abständen von jeweils 12 Stunden inhaliert werden, der zeitliche Abstand darf aber nicht weniger als 6 Stunden betragen.

Ausgelassene Dosis
Im Fall einer ausgelassenen Dosis sollte der Patient die Anwendung sobald wie möglich nachholen, falls die nächste Dosis frühestens in 6 Stunden ansteht. Andernfalls sollte der Patient bis zum Zeitpunkt der nächsten Dosis warten und nicht mehr Kapseln inhalieren, um die ausgelassene Dosis nachzuholen.

Dauer der Behandlung
Die zyklische Behandlung mit TOBI Podhaler sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient nach ärztlicher Einschätzung aus der Behandlung mit TOBI Podhaler einen klinischen Nutzen gewinnt. Falls eine klinische Verschlechterung des Lungenzustandes erkennbar wird, sollte eine zusätzliche oder alternative gegen Pseudomonaden gerichtete Therapie in Betracht gezogen werden. Siehe auch die Informationen zum klinischen Nutzen und zur Verträglichkeit in den Abschnitten 4.4, 4.8 und 5.1.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥65 Jahre)
Es liegen keine ausreichenden Daten zu dieser Patientengruppe vor, sodass keine Empfehlung bezüglich einer Dosisanpassung gegeben werden kann.

Nierenfunktionsstörung
Tobramycin wird primär unverändert über den Urin ausgeschieden, sodass eine Beeinflussung der Tobramycin-Exposition durch die Nierenfunktion zu erwarten ist. Patienten mit einem Kreatinin-Serumspiegel von 2 mg/dl oder mehr und einem Blut-Harnstoff-Stickstoff-(BUN-)Wert von 40 mg/dl oder mehr wurden nicht in klinische Studien aufgenommen, sodass keine Daten zu dieser Patientengruppe vorliegen und keine Empfehlung bezüglich einer Dosisanpassung von TOBI Podhaler gegeben werden kann. TOBI Podhaler sollte bei Patienten mit bekannter oder vermuteter renaler Funktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Zu beachten sind ebenfalls die Informationen zur Nephrotoxizität in Abschnitt 4.4.

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine Studien mit Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion durchgeführt. Da Tobramycin nicht metabolisiert wird, ist eine Auswirkung der beeinträchtigten Leberfunktion auf die Tobramycin-Exposition nicht zu erwarten.

Patienten nach einer Organtransplantation
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von TOBI Podhaler bei Patienten nach einer Organtransplantation vor. Es kann keine Empfehlung bezüglich einer Dosisanpassung für Patienten nach einer Organtransplantation gegeben werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von TOBI Podhaler bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

TOBI Podhaler wird mit Hilfe des Podhaler-Gerätes inhaliert (ausführliche Anleitung zum Gebrauch siehe Abschnitt 6.6). Es darf nur auf diesem Weg und nur mit diesem Inhalator verabreicht werden.

Kinder, insbesondere im Alter von 10 Jahren oder jünger, sollten von Erwachsenen angeleitet werden, wenn sie mit der Behandlung mit TOBI Podhaler beginnen. Dies sollte solange fortgeführt werden, bis die Kinder das Podhaler-Gerät ohne Hilfe richtig anwenden können.

TOBI-Podhaler-Kapseln dürfen nicht geschluckt werden. Jede TOBI-Podhaler-Kapsel wird durch zweimaliges Einatmen mit anschließendem Luftanhalten inhaliert. Im Anschluss daran muss sichergestellt werden, dass die Kapsel leer ist.

Patienten, die mehrere verschiedene zu inhalierende Arzneimittel und eine Physiotherapie für den Thorax erhalten, sollten TOBI Podhaler zum Schluss verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und alle Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ototoxizität

In Zusammenhang mit parenteral verabreichten Aminoglykosiden wurde über Ototoxizität berichtet, die sich sowohl als auditorische Toxizität (Gehörverlust) wie auch als vestibuläre Toxizität manifestiert. Vestibuläre Toxizität kann sich durch Vertigo, Ataxie oder Schwindelgefühl äußern. Tinnitus kann ein begleitendes Symptom der Ototoxizität sein, weshalb beim Auftreten dieses Symptoms zur Vorsicht geraten wird.

Bei Patienten, die an klinischen Studien mit TOBI Podhaler teilnahmen (siehe Abschnitt 4.8), wurde über Gehörverlust und Tinnitus berichtet. TOBI Podhaler sollte Patienten mit bekannter oder vermuteter auditorischer oder vestibulärer Dysfunktion mit Vorsicht verschrieben werden.

Bei Patienten mit Anzeichen einer auditorischen Dysfunktion oder bei solchen mit einem Prädispositionsrisiko kann es notwendig sein, vor Behandlungsbeginn mit TOBI Podhaler einen Hörtest in Betracht zu ziehen.

Risiko der Ototoxizität aufgrund von Varianten der mitochondrialen DNA
In Zusammenhang mit Aminoglykosiden wurden bei Patienten mit bestimmten Varianten im mitochondrial codierten 12S rRNA-Gen (*MT-RNR1*), insbesondere der Variante m.1555A>G, Fälle von Ototoxizität beobachtet. Ototoxizität trat bei manchen Patienten auch dann auf, wenn ihre Aminoglykosid-Serumspiegel im empfohlenen Bereich lagen. Im Falle einer anamnestisch bekannten Ototoxizität aufgrund der Anwendung eines Aminoglykosids bei der Mutter oder im Falle einer bekannten Variante der mitochondrialen DNA beim Patienten kann es erforderlich sein, Behandlungsalternativen ohne Aminoglykoside in Betracht zu ziehen, sofern die Schwere der Infektion das erhöhte Risiko eines dauerhaften Gehörverlusts nicht überwiegt und es nicht an sicheren und wirksamen alternativen Therapien mangelt.

Wenn ein Patient während der Therapie mit TOBI Podhaler über Tinnitus oder Gehörverlust berichtet, sollte der Arzt eine Überweisung zur audiologischen Untersuchung erwägen.

Siehe auch „Überwachung der Tobramycin-Serumkonzentrationen“ weiter unten.

Nephrotoxizität

Bei der parenteralen Anwendung von Aminoglykosiden wurde über Nephrotoxizität berichtet. In klinischen Studien mit TOBI Podhaler wurde keine Nephrotoxizität beobachtet, jedoch wurde nach der Markteinführung über akute Nierenschädigungen (AKI) bei der Anwendung von inhalativem Tobramycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). TOBI Podhaler sollte Patienten mit bekannter oder vermuteter renaler Dysfunktion mit Vorsicht verschrieben werden. Die Ausgangsnierenfunktion sollte bestimmt werden. Nach jeweils 6 vollständigen Zyklen der Therapie mit TOBI Podhaler sollten die Harnstoff- und Kreatininwerte bestimmt werden.

Siehe auch Abschnitt 4.2 und „Überwachung der Tobramycin-Serumkonzentrationen“ weiter unten.

Überwachung der Tobramycin-Serumkonzentrationen

Die Serumkonzentrationen von Tobramycin sollten bei Patienten mit bekannter oder vermuteter auditorischer oder renaler Dysfunktion überwacht werden. Wird eine Oto- oder Nephrotoxizität bei einem mit TOBI Podhaler behandelten Patienten festgestellt, sollte die Tobramycin-Therapie unterbrochen werden, bis die Serumkonzentration unter 2 µg/ml abfällt.

Serumkonzentrationen von mehr als 12 µg/ml stehen in Zusammenhang mit Tobramycin-Toxizität. Wenn die Konzentrationen diesen Wert übersteigen, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Die Tobramycin-Serumkonzentration sollte nur mit validierten Methoden überwacht werden. Aufgrund des Risikos der Probenkontamination wird die Blutentnahme durch Stechen in die Fingerkuppe nicht empfohlen.

Bronchospasmus

Bei der Inhalation von Arzneimitteln kann es zu Bronchospasmen kommen, über die auch in klinischen Studien mit TOBI Podhaler berichtet wurde. Bronchospasmen sollten nach medizinischem Ermessen behandelt werden.

Die erste Dosis TOBI Podhaler sollte unter Aufsicht verabreicht werden, nach Anwendung eines Bronchodilatators, wenn dieser Teil des derzeitigen Behandlungsplans des Patienten ist. Vor und nach der Inhalation mit TOBI Podhaler sollte die FEV_1 gemessen werden.

Wenn Hinweise auf einen therapieinduzierten Bronchospasmus vorliegen, sollte der Arzt genau abwägen, ob der Nutzen einer Weiterbehandlung mit TOBI Podhaler das Risiko für den Patienten überwiegt. Bei Verdacht auf eine allergische Reaktion muss TOBI Podhaler abgesetzt werden.

Husten

In klinischen Studien mit TOBI Podhaler wurde über Husten berichtet. Basierend auf Daten aus klinischen Studien war die Inhalation von TOBI-Podhaler-Pulver im Vergleich zu Tobramycin-Lösung für einen Vernebler (TOBI) mit einer höheren Berichtsrate von Husten verbunden. Der Husten wurde nicht mit Bronchospasmen in Verbindung gebracht. Kinder unter 13 Jahren werden bei der Behandlung mit TOBI Podhaler wahrscheinlich eher husten als ältere Patienten.

Falls Hinweise auf einen andauernden therapieinduzierten Husten durch TOBI Podhaler vorliegen, sollte der Arzt in Erwägung ziehen, eine zugelassene Tobramycin-Lösung für einen Vernebler als alternative Behandlungsmethode zu verwenden. Bei unverändertem Husten sollten andere Antibiotika in Betracht gezogen werden.

Hämoptyse

Hämoptyse ist eine Komplikation bei Mukoviszidose und tritt häufiger bei Erwachsenen auf. Patienten mit Hämoptyse (>60 ml) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, sodass keine Daten hinsichtlich der Anwendung von TOBI Podhaler bei diesen Patienten vorliegen. Dies muss vor der Verschreibung von TOBI Podhaler in Betracht gezogen werden, unter Berücksichtigung, dass das Pulver zur Inhalation TOBI Podhaler mit einer höheren Rate an Husten verbunden war (siehe oben). Die Anwendung von TOBI Podhaler bei Patienten mit klinisch signifikanter Hämoptyse sollte nur erfolgen oder weitergeführt werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko, weitere Blutungen auszulösen, überwiegt.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Patienten, die eine Begleittherapie mit parenteral verabreichten Aminoglykosiden erhalten (oder Arzneimittel, die die renale Ausscheidung beeinflussen, wie z. B. Diuretika), sollten nach klinischem Ermessen unter Berücksichtigung des Risikos der kumulativen Toxizität überwacht werden. Dies schließt die Überwachung der Serumkonzentrationen von Tobramycin ein. Bei Patienten mit einem Prädispositionsrisiko aufgrund einer vorangegangenen, längeren systemischen Aminoglykosid-Therapie kann es notwendig sein, vor der Einleitung der Therapie mit TOBI Podhaler eine renale und audiologische Beurteilung in Betracht zu ziehen.

Siehe auch „Überwachung der Tobramycin-Serumkonzentrationen“ weiter oben.

TOBI Podhaler sollte bei Patienten mit bekannten oder vermuteten neuromuskulären Störungen wie Myasthenia gravis oder Parkinson-Krankheit mit Vorsicht verschrieben werden. Die Muskelschwäche kann durch die potenzielle Curare-ähnliche Wirkung der Aminoglykoside auf neuromuskuläre Funktionen verstärkt werden.

Die Entwicklung von antibiotikaresistenten *P. aeruginosa* und Superinfektion mit anderen Pathogenen stellt ein potenzielles Risiko einer Antibiotikatherapie dar. In klinischen Studien zeigten manche Patienten, die mit TOBI Podhaler behandelt wurden, eine Erhöhung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Aminoglykosiden bei getesteten *P.-aeruginosa*-Isolaten. Die beobachteten MHK-Erhöhungen waren während den Therapiepausen größtenteils reversibel.

Es besteht ein theoretisches Risiko, dass sich bei mit TOBI Podhaler behandelten Patienten im Laufe der Zeit *P.-aeruginosa*-Isolate entwickeln, die gegenüber intravenös verabreichtem Tobramycin resistent sind (siehe Abschnitt 5.1). Eine Resistenzentwicklung während der Therapie mit inhalativem Tobramycin könnte bei einer akuten Exazerbation die Behandlungsoptionen limitieren; dies sollte überwacht werden.

Daten von unterschiedlichen Altersgruppen

Während einer 6-monatigen (3 Behandlungszyklen) Studie mit TOBI Podhaler versus Tobramycin-Lösung für einen Vernebler, die eine große Anzahl Tobramycin-erfahrener, erwachsener Patienten mit chronischer pulmonaler *P.-aeruginosa*-Infektion einschloss, fiel die Verringerung der *P.-aeruginosa*-Konzentration im Sputum bei allen Altersgruppen in beiden Studienarmen ähnlich aus. Al-

lerdings war die Erhöhung der FEV_1 gegenüber dem Ausgangswert in beiden Armen bei jüngeren Altersgruppen (6 - <20) größer als bei der Gruppe der Erwachsenen (20 Jahre und älter). Siehe auch Abschnitt 5.1 für das Ansprechverhalten von TOBI Podhaler im Vergleich zur Tobramycin-Lösung für einen Vernebler. Erwachsene Patienten tendierten häufiger dazu, aus Verträglichkeitsgründen die Behandlung mit TOBI Podhaler abzubrechen als mit der Lösung für einen Vernebler. Siehe auch Abschnitt 4.8.

Bei einer offensichtlichen klinischen Verschlechterung des Lungenzustandes sollten zusätzliche oder alternative Therapien gegen Pseudomonaden in Betracht gezogen werden.

Die positiven Auswirkungen auf die Lungenfunktion sowie die Unterdrückung von *P. aeruginosa* sollten im Zusammenhang mit der individuellen Verträglichkeit von TOBI Podhaler bewertet werden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit einer forcierten Einsekundenkapazität (FEV_1) <25 % oder >80 % des Sollwerts oder bei Patienten, die mit *Burkholderia cepacia* besiedelt sind, nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit TOBI Podhaler durchgeführt. Basierend auf dem Wechselwirkungsprofil von Tobramycin nach intravenöser und Aerosol-Verabreichung wird eine gleichzeitige und/oder aufeinanderfolgende Anwendung von TOBI Podhaler mit anderen potenziell nephrotoxischen oder ototoxischen Arzneimitteln nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von TOBI Podhaler mit diuretischen Substanzen (z. B. Etacrynsäure, Furosemid, Harnstoff oder intravenös verabreichtem Mannitol) wird nicht empfohlen. Solche Substanzen können die Aminoglykosid-Toxizität erhöhen, indem sie die Antibiotikakonzentrationen in Serum und Gewebe verändern.

Weitere Informationen zur vorherigen und gleichzeitigen Anwendung von systemischen Aminoglykosiden und Diuretika siehe Abschnitt 4.4.

Weitere Arzneimittel, von denen eine Verstärkung der potenziellen Toxizität parenteral verabreichter Aminoglykoside berichtet wurde, sind:

- Amphotericin B, Cefalotin, Ciclosporin, Tacrolimus, Polymyxine (Risiko erhöhter Nephrotoxizität);
- Platinverbindungen (Risiko erhöhter Nephrotoxizität und Ototoxizität);
- Cholinesterasehemmer, Botulinumtoxin (neuromuskuläre Wirkungen).

In klinischen Studien ergaben sich bei Patienten, die neben TOBI Podhaler auch Dornase alpha, Bronchodilatatoren, inhalative Kortikosteroide und Makrolide erhielten, keine Anhaltspunkte für Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Tobramycin durch Inhalation bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien mit Tobramycin ergaben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3). Aminoglykoside können allerdings den Fetus schädigen (z. B. angeborene Taubheit), wenn bei einer schwangeren Frau hohe systemische Konzentrationen erreicht werden. Die systemische Exposition nach der Inhalation von TOBI Podhaler ist sehr gering. Allerdings sollte TOBI Podhaler während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich, d. h. wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fetus überwiegt. Patientinnen, die TOBI Podhaler während der Schwangerschaft anwenden oder während der Anwendung von TOBI Podhaler schwanger werden, müssen über die potenziellen Gefahren für den Fetus informiert werden.

Stillzeit

Systemisch verabreichtes Tobramycin geht in die Muttermilch über. Die Menge an Tobramycin, die nach Inhalation in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt, obwohl angenommen wird, dass sie angesichts der geringen systemischen Exposition sehr gering ist. Wegen des potenziellen Risikos von Ototoxizität und Nephrotoxizität bei Säuglingen muss entschieden werden, ob das Stillen zu beenden oder die Behandlung mit TOBI Podhaler abzusetzen ist, wobei die Bedeutung der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen ist.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte nach subkutaner Verabreichung keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

TOBI Podhaler hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der aktiv-kontrollierten, klinischen Hauptsicherheitsstudie mit TOBI Podhaler im Vergleich zu Tobramycin-Lösung für einen Vernebler waren Husten, Husten mit Auswurf, Fieber, Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx, Dysphonie und Hämoptyse die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Mukoviszidose-Patienten mit einer *P. aeruginosa*-Infektion.

In der placebokontrollierten Studie mit TOBI Podhaler waren die Nebenwirkungen, deren berichtete Häufigkeit unter TOBI Podhaler höher lag als unter Placebo, Pharyngolaryngealschmerzen, Geschmacksstörung und Dysphonie.

Die große Mehrzahl der berichteten Nebenwirkungen von TOBI Podhaler waren leicht bis mittelschwer, wobei sich kein unterschiedlicher Schweregrad zwischen den Zyklen oder zwischen der gesamten Studie und den Verabreichungsphasen zeigte.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprechend den Systemorganklassen gemäß MedDRA aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den am häufigsten auftretenden Wirkungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Zusätzlich basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie jeder unerwünschten Arzneimittelwirkung auf der folgenden Konvention (CIOMS III): 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).

Die Häufigkeiten in Tabelle 1 basieren auf den Berichtsraten der aktiv-kontrollierten Studie.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gehörverlust	Häufig
Tinnitus	Häufig
Gefäßerkrankungen	
Hämoptyse	Sehr häufig
Epistaxis	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Dyspnoe	Sehr häufig
Dysphonie	Sehr häufig
Husten mit Auswurf	Sehr häufig
Husten	Sehr häufig
Pfeifendes Atmen	Häufig
Rasselgeräusche	Häufig
Beschwerden im Brustkorb	Häufig
Nasenverstopfung	Häufig
Bronchospasmus	Häufig
Aphonie	Häufig
Verfärbtes Sputum	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Oropharyngealschmerzen	Sehr häufig
Erbrechen	Häufig
Diarrhö	Häufig
Rachenreizung	Häufig
Übelkeit	Häufig
Geschmacksstörung	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Ausschlag	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Muskuloskeletale Brustschmerzen	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Akute Nierenschädigung (AKI)	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	Sehr häufig
Unwohlsein	Nicht bekannt

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

In beiden klinischen Studien war Husten die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Allerdings konnte in beiden klinischen Studien kein Zusammenhang zwischen der Inzidenz von Bronchospasmen- und Hustenvorfällen festgestellt werden.

In der aktiv-kontrollierten Studie wurden bei ungefähr einem Viertel aller Studienteilnehmer audiologische Untersuchungen in ausgewählten Einrichtungen durchgeführt. In der mit TOBI Podhaler behandelten Gruppe erlitten vier Patienten eine signifikante Verschlechterung des Hörvermögens, welche bei drei Patienten vorübergehend und bei einem anhaltend war.

In der aktiv-kontrollierten unverblindeten Studie tendierten Patienten im Alter von 20 Jahren und älter häufiger dazu, die Behandlung mit TOBI Podhaler abzubrechen als mit der Lösung für einen Vernebler. Bei beiden Formulierungen wurde etwa die Hälfte der Abbrüche wegen Nebenwirkungen durchgeführt. Bei Kindern unter 13 Jahren traten im Arm mit der TOBI Lösung für einen Verneb-

ler Abbrüche häufiger ein, während bei Patienten im Alter von 13 bis 19 Jahren die Abbruchsraten mit beiden Formulierungen ähnlich waren.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nebenwirkungen, die speziell mit einer Überdosierung von TOBI Podhaler zusammenhängen, wurden nicht identifiziert. Die maximal verträgliche Tagesdosis von TOBI Podhaler wurde nicht ermittelt. Die Bestimmung der Tobramycin-Serumkonzentrationen kann bei der Überwachung von Überdosierung hilfreich sein. Im Fall von Anzeichen einer akuten Toxizität werden ein sofortiges Absetzen von TOBI Podhaler und eine Untersuchung der Nierenfunktion empfohlen. Im Fall, dass TOBI-Podhaler-Kapseln versehentlich geschluckt werden, ist eine Toxizität unwahrscheinlich, da Tobramycin aus einem intakten Gastrointestinaltrakt schlecht resorbiert wird. Tobramycin kann mittels Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Aminoglykosid-Antibiotika, ATC-Code: J01GB01

Wirkmechanismus

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das von *Streptomyces tenebrarius* produziert wird. Es wirkt primär durch eine Unterbrechung der Proteinsynthese und führt damit zu einer veränderten Permeabilität der Zellmembran, progressiver Zerstörung der Zellhülle und letztendlich zum Zelltod. In Konzentrationen, die den Hemmkonzentrationen entsprechen bzw. etwas höher liegen, wirkt es bakterizid.

Schwellenwerte

Die für die parenterale Verabreichung von Tobramycin etablierten Empfindlichkeitsschwellenwerte sind für die inhalative Verabreichung des Arzneimittels ungeeignet.

Mukoviszidose-Sputum übt eine Hemmwirkung auf die lokale biologische Aktivität inhalativer Aminoglykoside aus. Daher müssen die Sputumkonzentrationen von Tobramycin nach Inhalation um das 10fache oder mehr über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für eine Unterdrückung von *P. aeruginosa* liegen. In der aktiv-kontrollierten Studie wiesen sowohl zu Studienbeginn als auch am Ende des dritten Behandlungszyklus mindestens 89 % der Patienten *P.-aeruginosa*-Isolate auf, deren MHK mindestens 15-fach niedriger war als die mittlere Sputumkonzentration nach Dosisgabe.

Empfindlichkeit

Da es keine herkömmlichen Empfindlichkeitsschwellenwerte für die inhalative Verabreichung gibt, muss die Einteilung von Organismen als empfindlich oder unempfindlich gegenüber inhalativem Tobramycin mit Vorsicht erfolgen.

Die klinische Bedeutung von Änderungen der MHK von Tobramycin für *P. aeruginosa* wurde bei der Behandlung von Mukoviszidose-Patienten noch nicht eindeutig nachgewiesen. Klinische Studien mit inhalativer Tobramycin-Lösung (TOBI) zeigten einen geringen Anstieg der minimalen Hemmkonzentration von Tobramycin, Amikacin und Gentamicin bei den getesteten *P.-aeruginosa*-Isolaten. In der unverblindeten Extension führte jede zusätzliche 6-monatige Behandlung zu einer inkrementellen Erhöhung, in ähnlicher Größenordnung wie bei 6-monatiger Behandlung in placebokontrollierten Studien.

Die Resistenz gegenüber Tobramycin ist mit verschiedenen Mechanismen verbunden. Die Hauptmechanismen der Resistenz sind Pharmakon-Efflux und Inaktivierung durch modifizierende Enzyme. Die besonderen Charakteristika einer chronischen *P.-aeruginosa*-Infektion bei Mukoviszidose-Patienten, wie beispielsweise anaerobe Bedingungen und hohe Frequenz genetischer Mutationen, können ebenfalls wichtige Faktoren einer reduzierten Empfindlichkeit von *P. aeruginosa* in Mukoviszidose-Patienten sein.

Aufgrund der *In-vitro*-Daten und/oder Erfahrungen aus klinischen Studien ist zu erwarten, dass die Organismen, die bei Mukoviszidose Lungeninfektionen auslösen, auf eine TOBI-Podhaler-Therapie wie folgt ansprechen:

Empfindlich	*Pseudomonas aeruginosa* *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus*
Unempfindlich	*Burkholderia cepacia* *Stenotrophomonas maltophilia* *Alcaligenes xylosoxidans*

Klinische Erfahrung

Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm für TOBI Podhaler bestand aus zwei Studien und 612 behandelten Patienten mit klinischer Diagnose einer Mukoviszidose. Die Erkrankung wurde bestätigt durch den quantitativen Pilocarpin-Iontophore-

se-Schweißtest, die gut charakterisierte Erkrankung, die Mutationen in jedem CFTR-Gen (CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) verursacht, oder die für Mukoviszidose charakteristische abnorme nasale transepitheliale Potenzialdifferenz.

Die Patienten in der placebokontrollierten Studie waren 6 bis 22 Jahre alt und wiesen beim Screening eine FEV_1 von 25 % bis 84 % des Sollwerts für ihr Alter, Geschlecht und Größe basierend auf den Knudson-Kriterien auf. In den aktiv-kontrollierten Studien waren alle Patienten älter als 6 Jahre (zwischen 6 bis 66 Jahre) und zeigten beim Screening eine FEV_1 von 24 % bis 76 % des Sollwerts. Außerdem waren alle Patienten mit *P. aeruginosa* infiziert. Die Infektion wurde durch eine positive Sputum- oder Rachenkultur (oder bronchoalveoläre Lavage) innerhalb von bis zu 6 Monaten vor dem Screening sowie durch eine Sputumprobe zum Zeitpunkt des Screenings bestätigt.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie wurde TOBI Podhaler 112 mg (4 x 28-mg-Kapseln) zweimal täglich über drei Zyklen zu je 28 Behandlungstagen und 28 Tagen Behandlungspause (eine Behandlungsdauer von insgesamt 24 Wochen) verabreicht. Patienten, die per Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt wurden, erhielten das Placebo während des ersten Behandlungszyklus und TOBI Podhaler während der zwei darauffolgenden Zyklen. Die Patienten in dieser Studie hatten für die Dauer von mindestens 4 Monaten vor Studienbeginn kein inhalatives Tobramycin erhalten.

TOBI Podhaler hat im Vergleich zu Placebo die Lungenfunktion signifikant verbessert, wie der relative Anstieg der FEV_1 in % des Sollwerts um etwa 13 % nach 28 Behandlungstagen zeigte. Die während des ersten Behandlungszyklus erreichten Verbesserungen der Lungenfunktion blieben während der darauffolgenden zwei Behandlungszyklen mit TOBI Podhaler erhalten.

Wurden die Patienten der Placebogruppe zu Beginn des zweiten Behandlungszyklus von Placebo auf TOBI Podhaler umgestellt, erfuhren sie eine vergleichbare Verbesserung der FEV_1 in % des Sollwerts gegenüber dem Ausgangswert. Eine 28-tägige Behandlung mit TOBI Podhaler resultierte in einer statistisch signifikanten Reduktion der *P.-aeruginosa*-Dichte im Sputum (mittlere Differenz zu Placebo in koloniebildenden Einheiten (KbE) ungefähr 2,70 log_{10}).

In einer zweiten, offenen, multizentrischen Studie wurden Patienten im Verlauf von drei Zyklen zweimal täglich entweder mit TOBI Podhaler (112 mg) oder Tobramycin 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler (TOBI) behandelt. Ein Großteil der Patienten waren Erwachsene mit chronischer pulmonaler *P.-aeruginosa*-Infektion, die Tobramycin schon zuvor angewendet hatten.

Die Behandlung mit TOBI Podhaler und Tobramycin 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler (TOBI) erzielte zwischen Studienbeginn und Tag 28 des dritten Behandlungszyklus einen relativen Anstieg der FEV_1 in % des Sollwerts um 5,8 % bzw. 4,7 %. Die Verbesserung der FEV_1 in % des Sollwerts fiel in der TOBI-Podhaler-Behandlungsgruppe zahlenmäßig größer aus und war der Behandlung mit TOBI Lösung für einen Vernebler statistisch nicht unterlegen. Das geringere Ausmaß der Verbesserung der Lungenfunktion in dieser Studie kann dadurch erklärt werden, dass diese Patientengruppe zuvor bereits mit inhalativem Tobramycin behandelt worden war. Mehr als die Hälfte der Patienten der mit TOBI Podhaler und der mit TOBI Lösung für einen Vernebler behandelten Gruppen erhielt neue (zusätzliche) antipseudomonale Antibiotika (64,9 % bzw. 54,5 %, die Differenz bestand hauptsächlich aus dem Gebrauch von oralem Ciprofloxacin). Der Anteil der Patienten, die wegen respiratorischer Ereignisse stationär aufgenommen wurden, war mit TOBI Podhaler 24,4 % und mit TOBI Lösung für einen Vernebler 22,0 %.

Es wurde ein altersspezifischer Unterschied des FEV_1-Ansprechens verzeichnet. Bei Patienten unter 20 Jahren fiel der Anstieg der FEV_1 in % des Sollwerts gegenüber dem Ausgangswert höher aus: 11,3 % mit TOBI Podhaler und 6,9 % mit der Lösung für einen Vernebler nach 3 Zyklen. Ein numerisch geringeres Ansprechen wurde bei Patienten ab 20 Jahren beobachtet: die beobachtete Veränderung der FEV_1 gegenüber dem Ausgangswert war bei Patienten ab 20 Jahren geringer (0,3 % mit TOBI Podhaler und 0,9 % mit TOBI Lösung für einen Vernebler).

Weiterhin wurde eine Verbesserung der FEV_1 in % des Sollwerts um 6 % in ungefähr 30 % gegenüber 36 % der erwachsenen Patienten in der TOBI-Podhaler-Gruppe bzw. der Gruppe mit TOBI Lösung für einen Vernebler erzielt.

Eine 28-tägige Behandlung mit TOBI Podhaler resultierte in einer statistisch signifikanten Reduktion der *P.-aeruginosa*-Dichte im Sputum (-1,61 log_{10} KbE), wie auch mit der Lösung für einen Vernebler (-0,77 log_{10} KbE). Die Suppression der *P.-aeruginosa*-Dichte im Sputum war in beiden Gruppen über die Altersgruppen hinweg ähnlich. In beiden Studien gab es einen Trend zur Erholung der *P.-aeruginosa*-Dichte nach der 28-tägigen Behandlungspause, die nach einer weiteren 28-tägigen Behandlung aufgehoben war.

In der aktiv-kontrollierten Studie ging die Anwendung einer TOBI-Podhaler-Dosis mit einem mittleren Unterschied von etwa 14 Minuten schneller vonstatten (6 Minuten gegenüber 20 Minuten bei der Lösung für einen Vernebler). Unter TOBI Podhaler fielen die von den Patienten berichtete Anwendungsfreundlichkeit und allgemeine Behandlungszufriedenheit (ermittelt durch einen Fragebogen zu patientenrelevanten Endpunkten) in jedem Zyklus durchweg höher aus als unter der Tobramycin-Lösung für einen Vernebler.

Für Ergebnisse zur Sicherheit siehe Abschnitt 4.8.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TOBI Podhaler eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Infektion/Kolonisation der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit Mukoviszidose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die systemische Tobramycin-Exposition nach Inhalation von TOBI Podhaler ist primär auf die inhalierte Menge des Arzneimittels zurückzuführen, da Tobramycin nach oraler Anwendung nicht in nennenswertem Maß resorbiert wird.

Serumkonzentrationen
Nach Inhalation einer Einzeldosis von 112 mg (4 x 28-mg-Kapseln) TOBI Podhaler durch Mukoviszidose-Patienten betrug die maximale Serumkonzentration (C_{max}) von Tobramycin 1,02 ± 0,53 µg/ml (Mittelwert ± SD), und die mediane Zeit bis zur Peakkonzentration (T_{max}) lag bei einer Stunde. Im Vergleich dazu betrug die C_{max} nach Inhalation einer Einzeldosis von Tobramycin 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler (TOBI) 1,04 ± 0,58 µg/ml und die mediane T_{max} eine Stunde. Das Ausmaß der systemischen Exposition (AUC) nach einer Dosis von 112 mg TOBI Podhaler bzw. 300 mg Tobramycin-Lösung für einen Vernebler war ebenfalls vergleichbar. Nach Ende eines 4-wöchigen Behandlungszyklus mit TOBI Podhaler (112 mg zweimal täglich) betrug die maximale Serumkonzentration von Tobramycin 1 Stunde nach der Dosierung 1,99 ± 0,59 µg/ml.

Sputumkonzentrationen
Nach Inhalation einer Einzeldosis von 112 mg (4 x 28-mg-Kapseln) TOBI Podhaler durch Mukoviszidose-Patienten betrug die C_{max} von Tobramycin im Sputum 1.047 ± 1.080 µg/g (Mittelwert ± SD). Im Vergleich dazu belief sich die C_{max} im Sputum nach Inhalation einer Einzeldosis von 300 mg Tobramycin-Lösung für einen Vernebler (TOBI) auf 737,3 ± 1.028,4 µg/g. Die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter im Sputum war höher als im Serum.

Verteilung

Eine Analyse der Populationspharmakokinetik von TOBI Podhaler bei Mukoviszidose-Patienten ergab ein apparentes Verteilungsvolumen von Tobramycin im zentralen Kompartiment von 84,1 Litern bei einem typischen Mukoviszidose-Patienten. Obwohl sich gezeigt hat, dass das Volumen je nach Body-Mass-Index (BMI) und Lungenfunktion (gemäß FEV_1 in % des Sollwerts) unterschiedlich ausfiel, haben modellbasierte Simulationen ergeben, dass Veränderungen von BMI oder Lungenfunktion keine nennenswerten Auswirkungen auf die Peak- (C_{max}) und Through-Konzentrationen (C_{min}) besaßen.

Biotransformation

Tobramycin wird nicht metabolisiert und wird primär unverändert über den Urin ausgeschieden.

Elimination

Tobramycin wird vorwiegend durch glomeruläre Filtration der unveränderten Substanz aus dem systemischen Kreislauf eliminiert. Die apparente terminale Halbwertszeit von Tobramycin im Serum nach Inhalation einer Einzeldosis von 112 mg TOBI Podhaler betrug bei Mukoviszidose-Patienten ungefähr 3 Stunden und stimmte mit der Halbwertszeit von Tobramycin nach Inhalation von Tobramycin 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler (TOBI) überein.

In einer Analyse der Populationspharmakokinetik von TOBI Podhaler bei Mukoviszidose-Patienten im Alter von 6 bis 66 Jahren wurde die apparente Serumclearance von Tobramycin von 14 Liter/Stunde ermittelt. In dieser Analyse zeigten sich keine geschlechts- oder altersspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten vorwiegend eine Gefahr für den Menschen im Bereich der renalen Toxizität und Ototoxizität erkennen. Im Allgemeinen ist eine Toxizität mit höheren systemischen Tobramycin-Konzentrationen assoziiert als nach Inhalation der empfohlenen klinischen Dosis zu erreichen ist.

Kanzerogenitätsstudien mit inhalativem Tobramycin erbrachten keine erhöhte Inzidenz irgendeiner Tumorart. In einer Reihe von Studien zur Genotoxizität zeigte Tobramycin kein genotoxisches Potenzial.

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit inhalativem Tobramycin durchgeführt. Die subkutane Verabreichung von Tobramycin während der Organogenese wirkte jedoch weder teratogen noch embryotoxisch. Stark maternaltoxische Dosen bei weiblichen Kaninchen (d. h. Nephrotoxizität) führten zu Spontanaborten und Tod. In Anbetracht der vorliegenden Daten aus Tierversuchsstudien kann bei pränataler Exposition ein Toxizitätsrisiko (z. B. Ototoxizität) nicht ausgeschlossen werden.

Die subkutane Verabreichung von Tobramycin beeinträchtigte weder das Paarungsverhalten noch die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholin (DSPC)
Kalziumchlorid
Schwefelsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Das Podhaler-Gerät und den dazugehörigen Behälter 1 Woche nach dem ersten Gebrauch entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

TOBI-Podhaler-Kapseln stets in der Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen, und erst unmittelbar vor Gebrauch entnehmen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Hartkapseln befinden sich in PVC/PA/Alu/PVC-PET/Alu-Blisterpackungen.

Das Podhaler-Inhalationsgerät und der dazugehörige Aufbewahrungsbehälter bestehen aus Kunststoff (Polypropylen).

TOBI Podhaler wird in Monatspackungen mit 4 Wochenpackungen und einem Podhaler-Ersatzgerät im dazugehörigen Aufbewahrungsbehälter bereitgestellt. Jede Wochenpackung enthält 56 x 28-mg-Kapseln (7 Blisterpackungen mit jeweils 8 Kapseln pro Blisterpackung) und ein Podhaler-Gerät im dazugehörigen Aufbewahrungsbehälter.

Packungsgrößen:

56 Kapseln und 1 Inhalator
224 (4 x 56) Kapseln und 5 Inhalatoren (Monatsmehrfachpackung)
448 (8 x 56) Kapseln und 10 Inhalatoren (Zwei Monatsmehrfachpackungen, in Folie verpackt)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es dürfen nur TOBI-Podhaler-Kapseln mit dem Podhaler-Gerät verwendet werden. Es darf kein anderer Inhalator verwendet werden.
TOBI-Podhaler-Kapseln müssen immer in der Blisterpackung aufbewahrt werden und dürfen erst unmittelbar vor Gebrauch entnommen werden. Jedes Podhaler-Gerät und sein Behälter werden sieben Tage lang verwendet und anschließend entsorgt und ersetzt. Wird das Podhaler-Gerät nicht verwendet, muss es in seinem dicht verschlossenen Behälter aufbewahrt werden.

Nachfolgend ist die grundlegende Gebrauchsanleitung aufgeführt; ausführlichere Hinweise sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

1. Waschen Sie Ihre Hände und trocknen Sie sie vollständig.
2. Nehmen Sie unmittelbar vor der Anwendung das Podhaler-Gerät aus seinem Behälter. Überprüfen Sie den Inhalator kurz auf Beschädigungen oder Verschmutzungen.
3. Halten Sie das Gehäuse des Inhalators fest und schrauben Sie das Mundstück vom Inhalator ab. Stellen Sie das Mundstück auf einer sauberen und trockenen Oberfläche ab.
4. Trennen Sie die Morgen- und Abenddosen der Blisterpackung voneinander.
5. Ziehen Sie die Folie der Blisterpackung so weit zurück, bis eine einzige TOBI-Podhaler-Kapsel sichtbar wird, und entnehmen Sie diese aus der Blisterpackung.
6. Stecken Sie die Kapsel sofort in die Kammer des Inhalators. Setzen Sie das Mundstück wieder auf und schrauben Sie es bis zum Anschlag fest. Nicht zu stark anziehen.
7. Zum Durchstechen der Kapsel halten Sie den Inhalator mit dem Mundstück nach unten, drücken mit dem Daumen den Knopf kräftig und so weit wie möglich hinein und lassen den Knopf dann wieder los.
8. Atmen Sie vollständig aus, aber nicht in Richtung des Inhalators.
9. Umschließen Sie das Mundstück mit Ihrem Mund so, dass er es dicht umschließt. Atmen Sie das Pulver mit einem einzigen durchgehenden Atemzug tief ein.
10. Nehmen Sie den Inhalator aus dem Mund und halten Sie den Atem für etwa 5 Sekunden an. Atmen Sie dann normal aus, aber nicht in Richtung des Inhalators.
11. Nach einigen normalen Atemzügen (aber nicht in Richtung des Inhalators) führen Sie eine zweite Inhalation mit derselben Kapsel durch.
12. Schrauben Sie das Mundstück ab und entfernen Sie die Kapsel aus der Kammer.
13. Überprüfen Sie die gebrauchte Kapsel. Sie sollte durchstochen und leer sein.

    - Wenn die Kapsel durchstochen ist, aber immer noch etwas Pulver enthält, stecken Sie die Kapsel wieder in den Inhalator und inhalieren Sie den Kapselinhalt nochmals zweimal. Überprüfen Sie die Kapsel anschließend wieder.
    - Wenn die Kapsel offenbar nicht durchstochen wurde, stecken Sie die Kapsel zurück in den Inhalator, drücken Sie den Knopf kräftig und so weit wie möglich hinein und inhalieren Sie den Kapselinhalt nochmals zweimal. Wenn die Kapsel danach immer noch voll ist und offenbar nicht durchstochen wurde, ersetzen Sie den Inhalator durch den Ersatz-Inhalator und versuchen Sie es erneut.

14. Entsorgen Sie die leere Kapsel.
15. Wiederholen Sie ab Schritt 5 mit den drei restlichen Kapseln der Dosis.
16. Setzen Sie das Mundstück wieder auf und schrauben Sie es bis zum Anschlag fest. Wischen Sie nach Inhalation der gesamten Dosis (4 Kapseln) das Mundstück mit einem sauberen und trockenen Tuch ab.
17. Stellen Sie den Inhalator in den Aufbewahrungsbehälter zurück und verschließen Sie diesen fest. Der Inhalator darf niemals mit Wasser gewaschen werden.

Siehe auch Abschnitt 4.2.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/652/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel.: +49 800 0700 800