

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOBREX® Augentropfen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 0,3 % Tobramycin (3 mg/ml).

1 Tropfen enthält 114 µg Tobramycin.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml der Lösung enthält 0,01 % Benzalkoniumchlorid (0,1 mg/ml) und 12,4 mg Borsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen.

Klare und farblose bis leicht gelbliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen des vorderen Augensegmentes und der Anhangsorgane, die durch Tobramycinempfindliche Bakterien verursacht werden, wie: bakterielle Konjunktivitis, Blepharitis, Blepharokonjunktivitis, Keratokonjunktivitis, Keratitis.

National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von TOBREX Augentropfen zu berücksichtigen.

TOBREX Augentropfen werden angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen in einem Alter von 2 bis 18 Jahren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### Erwachsene

Bei leichter bis mittelschwerer Erkrankung alle 4 Stunden 1 - 2 Tropfen in das erkrankte Auge instillieren. Bei schweren Infektionen sollen stündlich 2 Tropfen instilliert werden, bis eine Besserung eintritt. Diese Dosierung soll aber reduziert werden, sobald nach klinischem Urteil nicht mehr mit dem Vorhandensein vermehrungsfähiger Erreger zu rechnen und eine Besserung der Symptome eingetreten ist.

Die übliche Anwendungsdauer beträgt 5 - 15 Tage.

### Kinder und Jugendliche

TOBREX Augentropfen können bei Kindern und Jugendlichen (ab 2 Jahren oder älter) in der gleichen Dosierung wie bei Erwachsenen verwendet werden. Für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren liegen nur limitierte Erfahrungen vor.

### Anwendung bei älteren Patienten

Keine Änderung der Dosierung erforderlich.

### Anwendung bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Keine Änderung der Dosierung erforderlich.

### Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Eintropfen in den Bindehautsack des erkrankten Auges.

Die folgenden Maßnahmen nach Applikation der Augentropfen sind nützlich, um die systemische Aufnahme zu reduzieren:

- Schließen der Augenlider für 2 Minuten;
- Verschließen des Tränenkanals mit dem Finger für 2 Minuten.

Wenn andere topische Arzneimittel zur gleichen Zeit angewendet werden, wartet man zwischen den einzelnen Anwendungen 15 Minuten und appliziert die Augensalbe als Letztes.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und/oder andere Aminoglykosid-Antibiotika, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

- TOBREX Augentropfen sind ausschließlich für die topische Anwendung am Auge zu verwenden und nicht zur Injektion in das Augeninnere bestimmt.
- Bei einigen Patienten kann es zur Überempfindlichkeit gegenüber topischen Aminoglykosiden kommen. Der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen kann variieren von lokalen Effekten bis hin zu generalisierten Reaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag, Anaphylaxie, anaphylaktoiden oder bullösen Reaktionen. Falls sich im Verlauf der Anwendung eine Überempfindlichkeit entwickelt, sollte die Behandlung vom Arzt abgebrochen und mit einer entsprechenden Therapie begonnen werden, ebenso bei Entzündungen durch Keime, welche auf das Präparat nicht ansprechen.
- Es kann sich eine Kreuzsensibilität mit anderen Aminoglykosid-Antibiotika – speziell Kanamycin, Gentamicin und Neomycin – entwickeln, und es ist zu berücksichtigen, dass Patienten, bei denen es zu einer Überempfindlichkeit gegenüber topischem okulärem Tobramycin gekommen ist, auch empfindlich auf andere topische und/oder systemische Aminoglykoside reagieren können.
- Wie bei anderen Antibiotika kann es bei längerer Anwendung von TOBREX Augentropfen zu einer Überwucherung durch resistente Keime inklusive Pilzen kommen. Bei solchen Superinfektionen soll eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen wie Neurotoxizität, Ototoxizität und Nephrotoxizität wurden bei Patienten beobachtet, die sich einer systemischen Aminoglykosid-Therapie unterzogen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung mit systemischen Aminoglykosiden geboten (siehe Abschnitt 4.8).
- Bei der Verschreibung von TOBREX Augentropfen ist Vorsicht geboten bei Patienten mit bekannten oder vermuteten neuromuskulären Funktionsstörungen wie Myasthenia gravis oder Parkinsonscher Krankheit. Aminoglykoside können aufgrund ihres potentiellen Effekts auf die neuromuskuläre Funktion Muskelschwäche verstärken.

- Um eine Verunreinigung der Tropferspitze und der Lösung zu vermeiden, muss darauf geachtet werden, dass die Augenlider, deren Umgebung oder andere Oberflächen nicht mit der Tropferspitze in Berührung kommen.
- Werden andere systemische Aminoglykosid-Antibiotika als Begleitmedikation verordnet, sollte der Gesamtserumspiegel bestimmt werden.

Dieses Arzneimittel enthält Benzalkoniumchlorid.

Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden.

Während der Behandlung von Augeninfektionen mit TOBEX Augentropfen sind Kontaktlinsen zu vermeiden, da das beinhalten Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid Reizungen verursachen und weiche Kontaktlinsen verfärben kann. Soweit Patienten ihre Kontaktlinsen tragen dürfen, müssen sie angewiesen werden, die Kontaktlinsen vor Anwendung dieses Arzneimittels herauszunehmen und sie nach frühestens 15 Minuten wieder einzusetzen.

Dieses Arzneimittel enthält Borsäure.

Die Anwendung dieses Arzneimittels darf nicht bei Kindern unter 2 Jahren erfolgen, da es Bor enthält und später die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Für die topische okuläre Anwendung wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beschrieben. Falls mehr als 1 topisches Augenarzneimittel verwendet wird, sollte zwischen den einzelnen Anwendungen ein Abstand von mindestens 15 Minuten eingehalten werden. Dabei sollten Augensalben zum Schluss angewendet werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Über die topische okuläre Anwendung von Tobramycin während der Schwangerschaft liegen keine bzw. eine begrenzte Anzahl von Daten vor. Tobramycin geht nach intravenöser Verabreichung an schwangere Frauen über die Placenta auf den Fötus über.

Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität. Diese Effekte wurden bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend hoch über der maximalen menschlichen Dosierung des Arzneimittels am Auge erachtet wurden und daher begrenzte klinische Bedeutung haben. Tobramycin zeigte an Ratten oder Kaninchen keine Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3).

TOBEX Augentropfen dürfen während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn die Vorteile für die Mutter die Risiken für den Fetus überwiegen.

##### Stillzeit

Nach systemischer Verabreichung geht Tobramycin in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Tobramycin nach topischer okulärer Anwendung in die Muttermilch übertritt. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass nach topischer Anwendung des Arzneimittels die Menge an Tobramycin nachweisbar in der Muttermilch wäre, oder dass es klinische Effekte beim Säugling hervorrufen würde. Ein Risiko für den Säugling kann dennoch nicht ausgeschlossen werden. Es ist entweder abzustillen oder die Behandlung mit TOBEX Augentropfen abzusetzen; dabei ist der Vorteil des Stillens für das Kind gegen den Nutzen des Präparates für die Mutter abzuwägen.

##### Fertilität

Es wurden keine Studien zur Wirkung von topisch okulär verabreichten TOBEX Augentropfen auf die menschliche Fertilität durchgeführt.

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

Wie bei allen Augentropfen können vorübergehendes Verschwommensehen und andere Seheinschränkungen die Fähigkeit, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Sollte es nach dem Eintropfen zu Verschwommensehen kommen, muss der Patient abwarten, bis die Sicht wieder klar wird, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

TOBREX Augentropfen haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Aus klinischen Prüfungen wurden als häufigste unerwünschte Reaktionen okuläre Hyperämie und okuläres Beschwerdegefühl gemeldet, die bei ca. 1,4 % bzw. 1,2 % der Patienten auftraten.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kriterien benutzt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

| Systemorganklassen                                 | Nebenwirkungen   |
|--|--|
| Erkrankungen des Immunsystems                      | <i>Gelegentlich:</i> Überempfindlichkeit<br><i>Nicht bekannt:</i> Anaphylaktische Reaktion   |
| Erkrankungen des Nervensystems                     | <i>Gelegentlich:</i> Kopfschmerzen   |
| Augenerkrankungen                                  | <i>Häufig:</i> Augenbeschwerden, okuläre Hyperämie<br><i>Gelegentlich:</i> Augenallergie (Überempfindlichkeit), Reizung des Auges (einschließlich vorübergehendem Brennen unmittelbar nach der Anwendung), Keratitis, Hornhautabschürfung, eingeschränkte Sehfunktion, Verschwommensehen, Liderythem, Bindehautödem, Lidödem, Augenschmerzen, trockenes Auge, Augenausfluss, okulärer Pruritus, erhöhte Tränenproduktion<br><i>Sehr selten:</i> Augeninfektion (sekundär)<br><i>Nicht bekannt:</i> Lidpruritus |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | <i>Gelegentlich:</i> Urtikaria, Dermatitis, Madarosis ciliaris, Leukoderma, Pruritus, trockene Haut<br><i>Nicht bekannt:</i> Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Ausschlag   |

Nach systemischer Verabreichung hoher Dosen kann Tobramycin neuro-, nephro- bzw. ototoxische Reaktionen hervorrufen.

#### 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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5  
1200 WIEN  
Österreich  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Aufgrund der Merkmale dieses Präparates sind bei okulärer Überdosierung des Produkts oder bei versehentlicher Einnahme des Inhalts einer Flasche oder Tube keine toxischen Wirkungen zu erwarten. Tobramycin wird nach oraler Einnahme im Magen-Darmtrakt nur sehr geringfügig resorbiert.

Bei Anwendung einer größeren Menge von TOBREX Augentropfen soll das betroffene Auge mit lauwarmem Wasser gespült werden. Im Fall einer Überdosierung durch versehentliche Einnahme soll die Behandlung symptomatisch und unterstützend erfolgen. Klinisch auffallende Symptome einer Überdosierung von TOBREX Augentropfen sind Keratitis punctata, Erythem, erhöhte Tränenproduktion, Ödem und Lidpruritus. Die Anzeichen einer Überdosierung können bei manchen Patienten ähnlich sein wie jene von Nebenwirkungen.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antiinfektiva, Antibiotika  
ATC-Code: S01AA12

##### Wirkmechanismus

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum mit schnell einsetzender bakterizider Wirkung. Es greift Bakterienzellen primär durch Hemmung von Polypeptid-Aufbau und -Synthese auf den Ribosomen an.

##### Ältere Menschen

Zwischen älteren Menschen und anderen Erwachsenen wurden keine wesentlichen Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit beobachtet.

##### Resistenzmechanismus

Eine Resistenz gegenüber Tobramycin kann sich aufgrund verschiedener Mechanismen aufbauen, wie z. B. (1) durch Veränderungen der ribosomalen Ziel-Untereinheit in der Bakterienzelle; (2) Störung des Tobramycin-Transports in die Zelle und (3) Deaktivierung von Tobramycin durch eine Reihe adenylisierender, phosphorylierender und acetylierender Enzyme. Die genetische Information zur Produktion deaktivierender Enzyme kann sich auf dem Bakterien-Chromosom oder auf Plasmiden befinden. Kreuzresistenz mit anderen Aminoglykosiden ist möglich.

##### Empfindlichkeitskriterien für Mikroorganismen

Die unten angegebenen Schwellenwerte und in-vitro-Spektren basieren auf der systemischen Anwendung. Diese Schwellenwerte sind bei topischer okulärer Verabreichung nicht in jedem Fall anwendbar, da lokal höhere Konzentrationen erreicht werden und die lokal vorherrschenden physikalisch-chemischen Verhältnisse die Aktivität des Produkts am Verabreichungsort beeinflussen können. In Übereinstimmung mit EUCAST werden die folgenden Schwellenwerte für Tobramycin vorgeschlagen:

- *Enterobacteriaceae*                      E ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

- *Pseudomonas spp.* E ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter spp.* E ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus spp.* E ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- Nicht Spezies-bezogen E ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Die Resistenzprävalenz kann für bestimmte Stämme geographisch und zeitlich variieren. Lokale Resistenzdaten sind daher wünschenswert, speziell bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen. Je nach Bedarf sollte fachmännischer Rat bei einer lokalen Prävalenz resistenter Keime eingeholt werden, die Zweifel am sinnvollen Einsatz des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionsarten aufkommen lässt.

Die nachstehende Information kann lediglich Anhaltspunkte für die Wahrscheinlichkeit einer Keimempfindlichkeit gegenüber dem in TOBEX Augentropfen vorliegenden Tobramycin liefern. Hier werden nur die Bakterien-Spezies aufgeführt, die allgemein für eine Infektion des äußeren Auges wie z. B. Konjunktivitis verantwortlich sind.

#### **ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES**

##### **Aerobe Gram-positive Keime**

*Bacillus megaterium*

*Bacillus pumilus*

*Corynebacterium accolens*

*Corynebacterium bovis*

*Corynebacterium macginleyi*

*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*

*Kocuria kristinae*

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich - MSSA)

*Staphylococcus haemolyticus* (Methicillin-empfindlich - MSSH)

Streptokokken

##### **Aerobe Gram-negative Keime**

*Acinetobacter calcoaceticus*

*Acinetobacter junii*

*Acinetobacter ursingii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Escherichia coli*

*Haemophilus aegyptius*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Moraxella catarrhalis*

*Moraxella lacunata*

*Moraxella osloensis*

*Morganella morganii*

*Neisseria perflava*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia liquifaciens*

**SPEZIES, BEI DENEN EINE ERWORBENE RESISTENZ EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KANN**

*Acinetobacter baumannii*  
*Bacillus cereus*  
*Bacillus thuringiensis*  
*Kocuria rhizophila*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Staphylococcus haemolyticus* (Methicillin-resistent - MRSH)  
*Staphylococcus*, andere Koagulase-negative Spezies  
*Serratia marcescens*

**VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN**

**Aerobe Gram-positive Keime**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistent – MRSA)  
*Streptococcus mitis*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus sanguis*

**Aerobe Gram-negative Keime**

*Chryseobacterium indologenes*  
*Haemophilus influenzae*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

**Anaerobe Keime**

*Propionibacterium acnes*

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Tobramycin wird nach topischer Applikation in geringem Ausmaß durch die humane Kornea und Bindehaut absorbiert. Nach topischer Verabreichung von 0,3 % Tobramycin wird im Kammerwasser nach 2 Stunden eine Peak-Konzentration von 3 µg/ml erreicht. Die Verweildauer von Tobramycin nach lokaler Applikation beträgt ca. 15 - 20 Minuten. Nach topischer okulärer Anwendung wird Tobramycin kaum systemisch resorbiert. Nach Anwendung einer Einzeldosis Tobramycin 0,3 % gehen jedoch  $527 \pm 428$  µg/ml Tobramycin in die menschliche Tränenflüssigkeit über. Die Konzentration von Tobramycin auf der Augenoberfläche übersteigt im Normalfall die MHK der Isolate mit der höchsten Resistenz (MHK > 64 µg/ml).

### Verteilung

Das systemische Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt 0,26 l/kg. Tobramycin ist nicht an Serumprotein gebunden.

### Biotransformation

Eine metabolische Transformation erfolgt, wenn überhaupt, nur minimal.

### Elimination

Tobramycin wird schnell und fast ausschließlich renal durch glomeruläre Filtration eliminiert, primär als unveränderter Wirkstoff. Nach intravenöser Verabreichung betrug die systemische Clearance bei normalgewichtigen Patienten  $1,43 \pm 0,34$  ml/min/kg. Die systemische Clearance nahm proportional

zur Nierenfunktion ab. Für systemisch resorbiertes Tobramycin beträgt die Plasma-Halbwertszeit bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ca. 2 Stunden.

#### Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik von Tobramycin ist bei älteren Patienten nicht verändert, verglichen mit jüngeren Erwachsenen.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Ein spezifischer pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Zusammenhang wurde für TOBREX Augentropfen nicht festgestellt. In publizierten *in vitro* und *in vivo* Studien wurde gezeigt, dass Tobramycin einen verlängerten post-antibiotischen Effekt aufweist.

Tobramycin zeigt eine konzentrationsabhängige Abtötung von Mikroorganismen und oberhalb der MHK oder minimalen bakteriziden Konzentration größere Wirksamkeit mit steigenden Konzentrationen des Antibiotikums.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nicht-klinische Daten aus herkömmlichen Studien zur Toxizität nach wiederholter topischer okulärer Anwendung sowie aus Genotoxizitäts- und Kanzerogenitätsstudien ergaben keine spezielle Gefährdung des Menschen durch topische Anwendung von Tobramycin am Auge. In nicht-klinischen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Tobramycin wurden Effekte erst bei Dosierungen beobachtet, die als ausreichend hoch über der maximalen menschlichen Dosierung des Arzneimittels am Auge erachtet wurden.

Tobramycin wird im Magen-Darmtrakt nur sehr geringfügig resorbiert. Unter hohen parenteralen Dosen von Tobramycin wurden renale toxische Manifestationen bei Ratten und Hunden und Ototoxizität bei Katzen beschrieben.

Präklinische Studien an Ratten zeigten, dass hohe systemische Tobramycin-Dosen von 30 und 60 mg/kg, die während den Hauptphasen der Organogenese intraperitoneal (IP) verabreicht wurden, in den Nieren von Föten und neugeborenen Ratten zu einer erhöhten Glomerulumverdichtung und zu Kortexverlust führten. Bei anderen Tiermodellen werden Aminoglykosid-Antibiotika ototoxische Wirkungen zugeschrieben. Bei subkutaner systemischer Gabe von 20, 40 und 80 mg/kg über einen Zeitraum von 30 Wochen kam es bei Katzen zu einer dosisabhängigen Degeneration von Haarzellen und der unterstützenden sensorischen Strukturen des Ohres. Man geht jedoch inzwischen davon aus, dass das menschliche Ohr anatomisch stärker geschützt und damit einer Aminoglykosid-Schädigung weniger ausgesetzt ist als die untersuchten Tierspezies.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Borsäure, Benzalkoniumchlorid, Natriumsulfat wasserfrei, Natriumchlorid, Tyloxapol, Natriumhydroxid und/oder Schwefelsäure zur pH-Einstellung, gereinigtes Wasser.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Nach erstmaligem Öffnen 4 Wochen verwendbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**



Nicht über 25 °C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

LDPE DROPTAINER®-Tropfflasche mit 5 ml Lösung mit einem Polypropylen-Schraubverschluss

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH, Wien

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-19633

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. März 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Dezember 2013

### **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2019

#### **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept-, und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.