

INFECTOPHARM

TobraZid® INFECTOPHARM 40 mg/1 ml/-80 mg/2 ml
Injektions-/Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TobraZid INFECTOPHARM 40 mg/1 ml
TobraZid INFECTOPHARM 80 mg/2 ml
Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle TobraZid INFECTOPHARM 40 mg/1 ml enthält 40 mg Tobramycin.
Eine Ampulle TobraZid INFECTOPHARM 80 mg/2 ml enthält 80 mg Tobramycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriummetabisulfit (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von schweren Infektionen, die durch Tobramycin-empfindliche Erreger verursacht sind (siehe dazu auch Abschnitt 5.1), wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind.

Unter diesen Voraussetzungen kann TobraZid INFECTOPHARM angewendet werden bei:

- nosokomialen Infektionen der unteren Atemwege, einschließlich schwerer Pneumonien
- Haut- und Weichteilinfektionen einschließlich schwerer Verbrennungen
- Exazerbationen von Infektionen der unteren Atemwege bei Patienten mit cystischer Fibrose (Mukoviszidose)
- cystische Fibrose: *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedlung
- komplizierten und rezidivierenden Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege
- intraabdominellen Infektionen

TobraZid INFECTOPHARM wird üblicherweise im Rahmen einer Kombinationsbehandlung verabreicht, vorwiegend zusammen mit einem Betalaktam-Antibiotikum oder mit einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum, vor allem bei lebensbedrohlichen Infektionen durch einen (zunächst noch) unbekanntem Erreger, bei gemischten anaeroben/aeroben Infektionen, bei systemischen *Pseudomonas*-Infektionen sowie bei abwegeschwächten, vorwiegend neutropenischen Patienten.

Die üblichen und allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind bei der Anwendung von TobraZid INFECTOPHARM zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

TobraZid INFECTOPHARM wird mittels intramuskulärer Injektion oder intravenöser Infusion angewendet.

Die übliche Dauer für die intravenöse Infusion beträgt 30 Minuten, kann aber auch auf 60 Minuten verlängert werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

Dosierung

Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Erwachsene und Jugendliche

Schwere Infektionen:

3 mg Tobramycin/kg Körpergewicht (KG) pro Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt in 3 Dosen von 1 mg Tobramycin/kg KG alle 8 Stunden.

Lebensbedrohliche Infektionen:

Bis zu 5 mg Tobramycin/kg KG/Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt in 3 Dosen von 1,66 mg Tobramycin/kg KG alle 8 Stunden (fallweise auch 6-stündlich dosiert). Diese Dosierung sollte reduziert werden, sobald dies klinisch indiziert ist.

Cystische Fibrose:

Bei Patienten mit cystischer Fibrose kann die Pharmakokinetik von Tobramycin verändert sein. Eine Dosiserhöhung auf 8–10 mg Tobramycin/kg KG am Tag kann erforderlich sein, um therapeutische Serumspiegelkonzentrationen zu erreichen. Die Serumspiegel von Tobramycin sollten aufgrund von hohen interindividuellen Unterschieden überwacht werden.

Kinder (älter als 1 Woche)

Kinder erhalten 6–7,5 mg Tobramycin/kg KG/Tag als Einzelgabe oder 2–2,5 mg Tobramycin/kg KG alle 8 Stunden oder fallweise 1,5–1,9 mg Tobramycin/kg KG alle 6 Stunden.

Tägliche Einmalgabe

Das herkömmliche Dosierungsschema von Tobramycin besteht in einer Aufteilung in mehrere tägliche Einzeldosen, z.B. alle 8 Stunden. Demgegenüber hat sich jedoch eine tägliche Einzeldosis in experimentellen und klinischen Studien als vorteilhaft hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit erwiesen. Tobramycin hat einen nachhaltigen postantibiotischen Effekt. Gemäß neueren *in vitro*- und *in vivo*-Studien unterliegt die Penetration von Aminoglykosiden in die Nierenrinde einem Sättigungseffekt. Daher lagert sich in den Nieren bei hohen Serumspitzenspiegeln (nach einer Einzeldosis) weniger Aminoglykosid als bei herkömmlicher mehrmaliger Dosierung ab. Auch bei

einer Kombinationstherapie (z. B. mit einem Betalaktam-Antibiotikum in normaler Dosierung) ist es möglich, die gesamte Dosis als Einzeldosis zu verabreichen (s. Abschnitt 5.2).

Es wird empfohlen, TobraZid INFECTOPHARM einmal täglich zu verabreichen, mit Ausnahme von Patienten mit Immunsuppression (z.B. Neutropenie), schwerer Niereninsuffizienz, cystischer Fibrose, Aszites, schweren Verbrennungen (mehr als 20 % der Haut) und Schwangeren.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Nach einer Initialdosis von 1 mg Tobramycin/kg Körpergewicht muss die Dosis entweder durch Verringerung der 8-stündlichen Einzeldosis (Schema 1, s. Tabelle unten) oder durch Verlängerung der Dosisintervalle (Schema 2) angepasst werden. Wenn eine Serumspiegel-Bestimmung von Tobramycin nicht möglich ist, muss die Dosisanpassung anhand des Serum-Kreatininwerts oder der Kreatinin-Clearance erfolgen, da diese Parameter gut mit der Halbwertszeit von Tobramycin korrelieren. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird die Erhaltungsdosis nach folgendem Schema bestimmt:

Siehe unten stehende Tabelle

Alternativ kann man die verringerte Einzeldosis bei festem Dosisintervall von 8 Stunden (bei Patienten mit stabilem und bekanntem Serum-Kreatininwert) auch berechnen, indem man die empfohlene Normdosis durch den Kreatininwert (mg/100 ml) des Patienten dividiert. Zur Berechnung der angepassten Dosisintervalle in Stunden ist es in der Regel ausreichend, den Serum-Kreatininwert (mg/100 ml) mit 6 zu multiplizieren.

Falls bei Patienten unter Langzeit- und Hochdosisstherapie, bei Säuglingen, Kleinkindern oder Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Toxizität eine Niereninsuffizienz vorliegt, sollte die Dosis durch Serumspiegelbestimmung von Tobramycin überprüft und ggf. korrigiert werden.

Erhaltungsdosis nach einer Initialdosis von 1 mg/kg (*) in Abhängigkeit von Nierenfunktion und Körpergewicht (KG):

Nierenfunktion			Schema 1: Verringerte Dosis, alle 8 Stunden verabreicht		Schema 2: Fixe Dosis mit verlängertem Dosisintervall
Harnstoff-Stickstoff mg/100 ml	Serum-Kreatinin mg/100 ml	Kreatinin-Clearance ml/min	KG: 50–60 kg	KG: 60–80 kg	KG/Dosis: 50–60 kg: 60 mg 60–80 kg: 80 mg
Normal ≤ 20	≤ 1,3	≥ 70	60 mg	80 mg	alle 8 Stunden
21–34	1,4–1,9	69–40	30–60 mg	50–80 mg	alle 12 Stunden
35–49	2,0–3,3	39–20	20–25 mg	30–45 mg	alle 18 Stunden
50–65	3,4–5,3	19–10	10–18 mg	15–24 mg	alle 24 Stunden
66–74	5,4–7,5	9–5	5–9 mg	7–12 mg	alle 36 Stunden
≥ 75	≥ 7,6	≤ 4	2,5–4,5 mg	3,5–6 mg	alle 48 Stunden

(*) Bei lebensbedrohlichen Infektionen kann als Initialdosis bis zu 50 % der bei normaler Nierenfunktion empfohlenen Dosis verabreicht werden. Stabile Nierenfunktion, d. h. stabile Harnstoffwerte im Blut, ist notwendig, um die Kreatinin-Clearance zu berechnen.

Der Spitzenspiegel, gemessen 30 Minuten nach Ende der Infusion, sollte bei Verteilung der Gesamttagesdosis auf mehrere Einzeldosen zwischen 4 und 10 µg/ml, der Talspiegel am Ende des Dosisintervalls unter 2 µg/ml liegen, um toxische Effekte zu vermeiden.

Hämodialyse: Nach jeder Dialyse ist auf Basis der Tobramycin-Serumspiegel die Dosis individuell anzupassen. Üblicherweise wird nach jeder Dialyse eine Einzeldosis von 50% der jeweiligen Initialdosis empfohlen. Ältere Patienten benötigen eventuell eine geringere Erhaltungsdosis als jüngere Erwachsene, um therapeutische Konzentrationen im Serum zu erzielen.

Dosierung bei adipösen Patienten

Zur Dosisberechnung addiert man zum geschätzten Normalgewicht des Patienten 40% seines Übergewichts. Die Summe gilt dann als Basis für die mg/kg-Berechnung.

Art der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung

TobraZid INFECTOPHARM darf nicht als i. v. Injektion, sondern nur als i. v. Kurzinfusion über eine Dauer von mindestens 30 Minuten verabreicht werden.

Die Injektion/Infusion ist nicht zusammen mit anderen Arzneistoffen zu verabreichen. Um hohe Spitzenkonzentrationen zu vermeiden, empfiehlt sich eine Infusion über eine Dauer von 30–60 Minuten.

Die Tobramycin-Lösungen sind zur Infusion mit 50–100 ml isotonomischer Natriumchloridlösung oder 5% Glucoselösung zu verdünnen.

Dauer der Anwendung

Die übliche Therapiedauer beträgt 7 bis 10 Tage. Eine Langzeittherapie kann bei hartnäckigen oder komplizierten Infektionen erforderlich sein. Es ist ratsam, die Nieren-, Hör- und Vestibularfunktion der Patienten zu überwachen, da die Wahrscheinlichkeit für Nephro- und Neurotoxizität bei einer Anwendung von mehr als 10 Tagen steigt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tobramycin, andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- Bronchialasthmatiker mit Sulfid-Überempfindlichkeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund des nephrotoxischen und ototoxischen Potentials der Aminoglykoside sollten die Patienten während der Therapie unter strikter klinischer Beobachtung bleiben. Tobramycin sollte bei Patienten mit bestehender Beeinträchtigung des achten Hirnnervs (z. B. Innenohrschwerhörigkeit) nur bei lebensbedrohlichen Infektionen angewendet werden. Soweit möglich sollten fortlaufend audiometrische Kontrollen erfolgen, insbesondere bei Hochrisikopatienten. Eine Beeinträchtigung des achten Hirnnervs kann sich bei Patienten mit bereits

bestehender Niereninsuffizienz und bei längerer oder höher dosierter Gabe als empfohlen entwickeln. Daher sollte bei vorbestehender oder vermuteter Niereninsuffizienz sowie bei Patienten, die unter der Therapie Anzeichen einer solchen entwickeln, die Nierenfunktion und die Funktion des achten Hirnnervs kontrolliert werden.

Andere Manifestationen der Neurotoxizität können Taubheit, Hautkribbeln, Muskelzuckungen und Krämpfe sein.

Wann immer möglich sollte die Serumkonzentration von Tobramycin überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Talspiegel von mehr als 2 µg/ml deuten auf eine Akkumulation im Gewebe hin und müssen durch eine Dosisverminderung oder eine Verlängerung der Dosierungsintervalle vermieden werden. Spitzenspiegel von mehr als 12 µg/ml bei Mehrfachdosierung über einen längeren Zeitraum können Toxizitätserscheinungen hervorrufen und sind zu vermeiden (s. Abschnitt 4.2).

Bei täglicher Einmalgabe können höhere Spitzenspiegel erreicht werden (vgl. Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Talspiegel bei täglicher Einmalgabe sollten 1 µg/ml nicht überschreiten.

Die Serumkonzentration von Tobramycin sollte ausschließlich durch Venenpunktion überwacht werden und nicht durch eine Blutentnahme durch Stechen in die Fingerkuppe. Die Kontamination der Haut der Finger mit Tobramycin kann zu falschen Messungen erhöhter Serumkonzentrationen des Wirkstoffs führen. Diese Kontamination kann auch durch Händewaschen vor dem Test nicht vollständig vermieden werden.

Der Urin ist auf vermehrte Ausscheidung von Proteinen, Zellen und Harnzylindern zu untersuchen. Kreatinin-Serumspiegel und Kreatinin-Clearance sollten regelmäßig bestimmt werden. Die Serumspiegel von Calcium, Magnesium, Natrium und Kalium sollten überwacht werden. In Einzelfällen ist über ein Pseudo-Bartter-Syndrom berichtet worden.

Das Risiko toxischer Effekte ist erhöht bei eingeschränkter Nierenfunktion, älteren, dehydrierten Patienten und bei Patienten mit Hochdosis- oder Langzeittherapie sowie mehrfachen Therapiezyklen. Vorsicht ist bei Patienten mit cochleären und Vestibularstörungen geboten. Die gleichzeitige Gabe von hochwirksamen Diuretika oder ototoxischen oder nephrotoxischen Substanzen ist möglichst zu vermeiden (s. Abschnitt 4.5). Bei Anzeichen einer Nephro- oder Ototoxizität muss die Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden.

Patienten mit Mutationen der mitochondrialen DNA, insbesondere bei einer A zu G Substitution des Nukleotids 1555 (A1555G-Mutation) im 12S rRNA Gen, können einem höheren Risiko einer Ototoxizität unterliegen, selbst wenn die Aminoglykosidspiegel im Serum des Patienten innerhalb der empfohlenen Bereiche liegen. Im Falle einer durch Aminoglykoside induzierten Taubheit oder bei bekannten Mutationen der mitochondrialen DNA im 12S rRNA Gen in der Familienanamnese, müssen gegebenen-

falls Behandlungsalternativen zu Aminoglykosiden in Erwägung gezogen werden.

Im Tierversuch traten bei Dosierungen mehrfach über der therapeutischen Dosis neuromuskuläre Blockade und Atemlähmung auf. Das Auftreten solcher Reaktionen beim Menschen kann nicht ausgeschlossen werden, insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von Muskelrelaxantien, Anästhetika oder größerer Mengen an Citrat-haltigen Blutkonserven. Eine neuromuskuläre Blockade kann durch Injektion von Calciumsalzen aufgehoben werden. Aufgrund der neuromuskulär-blockierenden Effekte sollten Aminoglykoside bei Patienten mit neuromuskulären Störungen (z. B. Morbus Parkinson) mit Vorsicht eingesetzt werden.

Im Zusammenhang mit Tobramycin wurde über antibiotikabedingte Diarrhoe und pseudomembranöse Kolitis berichtet. Diese Diagnosen sollten bei jedem Patienten, der während oder innerhalb von zwei Monaten nach der Behandlung Durchfall entwickelt, in Betracht gezogen werden. Falls es während der Behandlung zu schwerem und/oder blutigem Durchfall kommt, sollte Tobramycin abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Peristaltikhemmer dürfen nicht gegeben werden.

Bei Patienten mit schweren Verbrennungen kann die Pharmakokinetik der Aminoglykoside verändert sein (verminderte Serumspiegel). Es ist daher wichtig die Serumkonzentration zu überwachen.

Es ist wichtig, dass Patienten, die mit Aminoglykosiden behandelt werden, viel Flüssigkeit zu sich nehmen.

Aminoglykoside können bei Applikation als Spülung oder bei topischer Behandlung in beträchtlicher Menge von Körperoberflächen resorbiert werden und dadurch Neuro- oder Nephrotoxizität verursachen. Diese Resorption ist bei gleichzeitiger systemischer Gabe zur Berechnung der Gesamtdosis zu berücksichtigen.

Tobramycin ist bei Früh- und Neugeborenen aufgrund ihrer Nierenunreife mit Vorsicht anzuwenden; diese führt zu einer Verlängerung der Serumhalbwertszeit des Wirkstoffs.

Kreuzallergien und Kreuzresistenz mit anderen Aminoglykosiden sind möglich.

TobraZid INFECTOPHARM enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Natriummetabisulfid kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tobramycin/Muskelrelaxantien (einschließlich Botulinumtoxin) und Ether/Citratblut (s. Abschnitt 4.4)

Die neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften der Aminoglykoside werden durch Ether und Muskelrelaxantien oder durch größere Mengen Citratblut verstärkt. Durch

Injektion von Calciumsalzen kann die Aminoglykosid-bedingte neuromuskuläre Blockade aufgehoben werden.

Tobramycin/Methoxyfluran-Anästhesie
Aminoglykoside können die nierenschädigende Wirkung von Methoxyfluran verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung sind schwerste Nephropathien möglich.

Tobramycin/andere potentiell nephro- oder ototoxische Arzneimittel (s. Abschnitt 4.4)

Wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos sollten Patienten besonders überwacht werden, die gleichzeitig oder anschließend mit potentiell oto- oder nephrotoxischen Medikamenten behandelt werden, wie z. B.: Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Tacrolimus, Cisplatin, Vancomycin, Polymyxin B, Aminoglykoside, Cephalotin oder Schleifen-diuretika wie Etacrynsäure und Furosemid. Bei Cisplatin-enhaltenden Arzneimitteln ist zu beachten, dass noch 3 bis 4 Wochen nach Gabe dieser Arzneimittel die Nephrotoxizität von Tobramycin verstärkt werden kann.

Tobramycin/andere Antibiotika
Die Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika (z. B. mit Betalaktamen) kann zu einem synergistischen Effekt führen. Tobramycin und Betalaktam-Antibiotika können durch chemische Reaktion inaktive Amide bilden. Daher sollten sie nicht durch den gleichen Infusionszugang gegeben werden. Bei Patienten mit erheblicher Nierenfunktions Einschränkung kann Tobramycin durch Betalaktam-Antibiotika inaktiviert werden. Diese Inaktivierung wird nicht beobachtet, wenn Patienten eine normale Nierenfunktion haben und die beiden Antibiotika in getrennten Zugängen verabreicht werden.

Tobramycin/Diuretika
Intravenös gegebene Diuretika können die Toxizität der Aminoglykoside steigern, indem sie die Serum- und Gewebespiegel des Antibiotikums verändern. Da einige Diuretika selbst ototoxisch wirken können, kann eine gleichzeitige Gabe zu einem erhöhten Risiko derartiger Nebenwirkungen führen.

Thiamin (Vitamin B₁)
Natriummetabisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit dem Präparat zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B₁) abgebaut wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Tobramycin bei Schwangeren vor. Tierstudien deuten nicht auf einen teratogenen Effekt von Tobramycin hin (s. Abschnitt 5.3). Jedoch können Aminoglykoside fetale Schäden (z. B. kongenitale Taubheit oder Nephrotoxizität) verursachen, wenn hohe systemische Konzentrationen bei Schwangeren erreicht werden. Aufgrund der möglichen Risiken für den Fetus sollte Tobramycin nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, die Vorteile für die Mutter überwiegen die fetalen Risiken. Im Falle einer Exposition in

der Schwangerschaft ist es ratsam, die Hör- und die Nierenfunktion des Neugeborenen zu überprüfen.

Stillzeit
Die Ausscheidung in die Muttermilch ist gering. Aufgrund der potentiellen Ototoxizität und Nephrotoxizität von Tobramycin für den Säugling muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder Tobramycin abgesetzt werden soll. Tobramycin kann die Darmflora des Kindes schädigen. Falls Verdauungsbeschwerden beim gestillten Kind auftreten (intestinale Candidose, Diarrhö), muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder Tobramycin abgesetzt werden soll.

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

Es liegen keine Studien hinsichtlich der Auswirkung auf das Fahren und Bedienen von Maschinen vor. Im Falle ambulanter Anwendung ist im Hinblick auf Nebenwirkungen wie Schwindel zur Vorsicht beim Fahren und Bedienen von Maschinen zu raten.

4.8 Nebenwirkungen

Tobramycin zeigt ototoxische und/oder nephrotoxische Effekte. Nierenfunktionsstö-

rungen, die meist nach Absetzen des Arzneimittels abklingen, werden gelegentlich beobachtet. Das Risiko toxischer Effekte ist erhöht bei Patienten mit Niereninsuffizienz, bei Patienten, die andere ototoxische oder nephrotoxische Substanzen erhalten, bei Langzeittherapie, Wiederholungsbehandlung oder bei Überschreitung der empfohlenen Dosis. Das Ototoxizitätsrisiko scheint mit zunehmendem Alter und bei Dehydratation anzusteigen.

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Behandlung mindestens möglich ist, nach Organsystemen und Häufigkeit aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: (≥ 1/10)
- Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten: (< 1/10.000)
- Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten:	Orale Candidiasis, Pilzinfektionen
Häufigkeit nicht bekannt:	Superinfektion mit Tobramycin-resistenten Keimen, Infektionen der Atemwege, pseudomembranöse Kolitis (s. auch Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Eosinophilie
Gelegentlich:	Leukopenie, Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose
Sehr selten:	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen ¹
Sehr selten:	Schwere Verlaufsformen von Überempfindlichkeitsreaktionen ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten:	Anorexie
Häufigkeit nicht bekannt:	Pseudo-Bartter-Syndrom (s. auch Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten:	Verwirrtheit, Orientierungslosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	Kopfschmerzen
Selten:	Schwindel
Sehr selten:	Parästhesien, Hautkribbeln, Muskelzucken, Krampfanfälle (s. auch Abschnitt 4.4), Somnolenz
Häufigkeit nicht bekannt:	Benommenheit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Cochleäre und vestibuläre Störungen ² (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
Gelegentlich:	Cochleäre und vestibuläre Störungen ² (bei Patienten mit normaler Nierenfunktion)
Sehr selten:	Ohrenscherzen
Häufigkeit nicht bekannt:	Otitis media
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Thrombophlebitis

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Übelkeit, Erbrechen
Selten:	Durchfall, Geschmacksstörungen
Sehr selten:	Bauchschmerzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr selten:	Neuromuskuläre Blockade, Rückenschmerzen
Häufigkeit nicht bekannt:	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Eingeschränkte Nierenfunktion ³ (bei Patienten mit Niereninsuffizienz)
Gelegentlich:	Eingeschränkte Nierenfunktion ³ (bei Patienten mit normaler Nierenfunktion)
Sehr selten:	Akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Schmerzen und Lokalreaktionen an der Injektionsstelle
Selten:	Fieber, Lethargie, Asthenie, Schmerzen
Sehr selten:	Unwohlsein
Untersuchungen	
Häufig:	Anstieg von Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT)
Gelegentlich:	Anstieg von alkalischer Phosphatase, Laktat-Dehydrogenase und Serumbilirubin
Selten:	Abnahme von Calcium, Magnesium, Natrium und Kalium im Serum (s. auch Abschnitt 4.4)

- ¹ Überempfindlichkeitsreaktionen verschiedener Schweregrade können beispielsweise als Exanthem, Urtikaria, Pruritus, Arzneimittelfieber bis hin zu anaphylaktischem Schock oder als exfoliative Dermatitis bzw. Erythema multiforme, toxisch-epidermale Nekrolyse oder Stevens-Johnson-Syndrom auftreten.
- ² Nebenwirkungen, die den vestibulären wie auch den cochleären Ast des achten Hirnnervs betreffen, wurden beobachtet. Diese äußern sich durch Dreh- oder Schwankschwindel, rauschende und pfeifende Ohrgeräusche sowie vermindertes Hörempfinden. Der Hörverlust ist normalerweise irreversibel und äußert sich zunächst als verminderte Wahrnehmung im Hochtonbereich.
- ³ Die Nierenfunktionseinschränkung äußert sich in einer progredienten Serumspiegel-Erhöhung von Kreatinin, Harnstoff-Stickstoff und Reststickstoff sowie in Oligurie, Zylindrurie und in einer progredienten Proteinurie. Sie wurde insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannter Nierenerkrankung beobachtet, die über längere Zeit oder mit unüblich hohen Dosen behandelt wurden. Auch bei Patienten mit initial normaler Nierenfunktion kann eine Nierenfunktionseinschränkung auftreten.

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: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Tobramycin besitzt eine enge therapeutische Breite. Bei Kumulation (z. B. infolge eingeschränkter Nierenfunktion) kann es zur Nierenschädigung und zur Schädigung des Nervus statoacusticus kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Medikation muss abgesetzt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Tobramycin kann durch Hämodialyse entfernt werden (bei Peritonealdialyse verläuft die Elimination langsamer und ungleichmäßiger).

Therapie bei neuromuskulärer Blockade

Bei neuromuskulärer Blockade (meist durch Wechselwirkungen verursacht, s. Abschnitt 4.5) ist die intravenöse Gabe von Calciumchlorid zweckmäßig, gegebenenfalls künstliche Beatmung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Tobramycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside.

ATC-Code:

J01GB01

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Tobramycin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNS und nachfolgender Hemmung der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Tobramycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatische Modifikation der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen als Ursache einer Resistenz vor. Diese entstehen entweder durch Mutation oder die Bildung von Methyltransferasen.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Tobramycin mit anderen Aminoglykosidantibiotika.

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Tobramycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: April 2023) finden Sie in folgender Tabelle

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 13.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i> (systemische Infektionen)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
<i>Enterobacterales</i> (von den Harnwegen ausgehende Infektionen)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp. (systemische Infektionen)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
<i>Pseudomonas</i> spp. (von den Harnwegen ausgehende Infektionen)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp. (systemische Infektionen)	(≤ 4 mg/l) ¹⁾	(> 4 mg/l) ¹⁾
<i>Acinetobacter</i> spp. (von den Harnwegen ausgehende Infektionen)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Erreger	S	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (systemische Infektionen)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
Koagulase-negative Staphylokokken (systemische Infektionen)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

¹⁾ Die Grenzwerte basieren auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Tobramycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Tobramycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2023):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Serratia marcescens</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridioides difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

¹ Bei Isolaten von besonderen Patientengruppen wie z. B. Patienten mit cystischer Fibrose beträgt die Resistenzrate ≥ 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tobramycin wird wie alle Aminoglykosid-Antibiotika nach oraler Gabe von der gesunden Darmschleimhaut praktisch nicht resorbiert. Daher erfolgt die therapeutische Anwendung parenteral, d. h. intravenös, intramuskulär bzw. inhalativ. Bei intramuskulärer Gabe von 1 mg Tobramycin/kg Körpergewicht wurden nach 30–60 Minuten mittlere maximale Tobramycin-Konzentrationen von 4–6 µg/ml gemessen. Nach intravenöser Kurzinfusion über 15–30 Minuten wurden vergleichbare Serumkonzentrationen gemessen wie nach intramuskulärer Gabe. Bei Erwachsenen mit cystischer Fibrose, die 10 mg Tobramycin/kg KG pro Tag, aufgeteilt in drei Dosen, als 30 minütige Kurzinfusion erhielten, lagen die Spitzen- und Talspiegel bei 10,5 bzw. 1,3 µg/ml. Bei Gabe der gleichen Tagesdosis einmal am Tag über 60 Minuten wurden Spitzenspiegel von 19,9 µg/ml gemessen. Bei

schweren Infektionen mit gram-negativen Bakterien sollten die maximalen Serumkonzentrationen bei Verteilung der Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen zwischen 4 und 10 µg/ml liegen und der Talspiegel sollte unter 2 µg/ml sein. Bei täglicher Einmalgabe sollte der Talspiegel unter 1 µg/ml liegen.

Verteilung

Nach parenteraler Gabe passiert Tobramycin die intakte Blut-Hirn-Schranke nur wenig, so dass nur geringe Konzentrationen des Antibiotikums in Glaskörper, Kammerwasser und Bindehautgewebe festgestellt wurden.

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen von Tobramycin entspricht mit 0,22 l/kg etwa dem Volumen des Extrazellulärwassers. Die höchsten Konzentrationen liegen im Nierengewebe vor. Selektive Aufnahme und/oder verzögerte Freigabe führt besonders in den Tubuluszellen und in der Lympfhülsigkeit des Innenohrs zur Akkumulation.

Die niedrigsten Gewebekonzentrationen werden im ZNS gemessen. Der Übertritt von Tobramycin in den Liquor ist auch bei entzündeten Meningen gering. Auch in der Galle sind die Tobramycin-Konzentrationen gering. Wenn Entzündungsprozesse vorliegen, lassen sich nach Mehrfachgabe therapeutisch wirksame Konzentrationen in der Peritoneal-, Pleura- und Synovialflüssigkeit nachweisen.

Tobramycin ist nicht an Plasmaeiweiß gebunden.

Tobramycin ist plazentagängig; die fetalen Konzentrationen können 20 % der mütterlichen Plasmakonzentrationen erreichen. Nur geringe Mengen an Aminoglykosiden gehen in die Muttermilch über.

Metabolismus

Tobramycin wird im Organismus nicht metabolisiert.

Elimination

Tobramycin wird nahezu ausschließlich über die Nieren in unveränderter mikrobiologisch aktiver Form durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die Halbwertszeit während der Eliminationsphase liegt im Mittel bei 2 bis 3 Stunden. Nach 8 bis 12 Stunden folgt die Freisetzung aus den tiefen Kompartimenten, z. B. aus dem renalen Cortex. Innerhalb von 24 Stunden werden 93 % der Tobramycin-Dosis mit dem Urin eliminiert.

Bei Dialyse-Patienten werden, abhängig von der Dialyседauer und -art, 25 bis 70 % der verabreichten Dosis entfernt.

Spezielle Patientengruppen

Abhängig vom Gestationsalter haben Frühgeborene und Neugeborene ein signifikant größeres Verteilungsvolumen, welches mit dem Alter abnimmt. Bei Reifgeborenen liegt die Eliminationshalbwertszeit bei durchschnittlich 4,6 Stunden und bei untergewichtigen Neugeborenen bei 8,7 Stunden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind die Serumkonzentrationen des Antibiotikums üblicherweise höher. Bei solchen Patienten muss die Dosis entsprechend angepasst werden (s. Abschnitt 4.2).

Die Serumhalbwertszeit kann bei Patienten mit schweren Verbrennungen verringert sein und damit zu geringeren Serumkonzentrationen führen, als vermutet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Bei Mäusen, Ratten und Katzen lagen die LD₅₀-Werte nach intravenöser Applikation bei 53–107 mg Tobramycin/kg Körpergewicht (KG), 133 mg Tobramycin/kg KG bzw. 50–100 mg Tobramycin/kg KG.

Chronische Toxizität

Bei subchronischen und chronischen Toxizitätsstudien mit Ratten, Hunden, Katzen und Meerschweinchen wurden dosisabhängige nephrotoxische Symptome nach parenteraler Gabe von Tobramycin beobachtet (Erhöhung des Blutharnstoff-Stickstoffs, Proteinurie, kortikale Tubulusnekrose, Tubulusepithelveränderungen). Bei Ratten wurde nach hohen Dosen eine leichte Senkung des Hämatokrit, des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl festgestellt. Cochleare Ototoxizität trat bei Meerschweinchen nach 25 bis 150 mg Tobramycin/kg KG auf. Der Effekt war dosisabhängig. Bei einem der Hunde, die täglich 15 mg Tobramycin/kg KG i.m. erhielten, wurde ebenfalls Hörverlust beobachtet. Katzen zeigten nach 40 mg Tobramycin/kg KG Muskel- und Atemlähmungen, bei 50 mg Tobramycin/kg KG schwere Vestibularis-Schädigungen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Tobramycin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Untersuchungen an Mikroorganismen verliefen negativ. Es liegen keine Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential von Tobramycin vor.

Reproduktionstoxizität

Bei Meerschweinchen fanden sich nach Gabe von hohen Dosen Tobramycin während der zweiten Schwangerschaftshälfte bei Muttertieren und Neugeborenen Zeichen für Ototoxizität. Untersuchungen bei anderen Tierspezies lieferten keinen Anhaltspunkt für Teratogenität, Embryotoxizität oder postnatale Entwicklungsstörungen durch Tobramycin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (Ph. Eur.)
Schwefelsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Tobramycin sollte stets getrennt von anderen Medikamenten verabreicht werden (s. Abschnitt 6.6). Aminoglykoside dürfen auf keinen Fall in einer Injektions- bzw. Infusionslösung mit Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) gemischt werden, da es zu einer chemisch-physikalischen Inaktivierung der Kombinationspartner kommt. Wenn Tobramycin zusammen mit einem Penicillin oder Cephalosporin gegeben werden soll, müssen die Substanzen über separate Zugänge in der je-

weiligen empfohlenen Dosierung verabreicht werden.

Tobramycin ist inkompatibel mit Heparin.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit in unversehertem Behältnis beträgt 4 Jahre.

Das Verfalldatum ist auf der Faltschachtel und dem Etikett aufgedruckt. Verwenden Sie diese Packung nicht mehr nach diesem Datum!

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arzneimittel sind für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TobraZid INFECTOPHARM 40 mg/1 ml:
Klarglas-Ampullen mit 1 ml Lösung.
Originalpackung: 10 Ampullen

TobraZid INFECTOPHARM 80 mg/2 ml:
Klarglas-Ampullen mit 2 ml Lösung.
Originalpackung: 10 Ampullen

Die Lösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur intramuskulären Injektion oder intravenösen Infusion.

Für den einmaligen Gebrauch.

Nach Anbruch sofort verwenden.

Nicht verbrauchte Reste verwerfen.

Nur klare, partikelfreie Lösungen verwenden.

Die Tobramycinlösungen sind zur Infusion mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5 % Glucoselösung zu verdünnen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Ist dies nicht der Fall, ist der Anwender für die Lagerungszeiten und -bedingungen verantwortlich, welche normalerweise bei Aufbewahrung unter 25 °C oder bei 2–8 °C nicht mehr als 24 Stunden betragen dürfen, außer die Verdünnung hat unter kontrollierten und nachweislich aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Die Lösung mit sterilem Besteck und aseptischer Methode verabreichen. Das Infusionsbesteck durch Spülen mit der Lösung entlüften.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com
Internet: www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

TobraZid INFECTOPHARM 40 mg/1 ml:
94948.00.00

TobraZid INFECTOPHARM 80 mg/2 ml:
94949.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt